

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202192967** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки  
**2022.02.01**

(22) Дата подачи заявки  
**2020.04.29**

(51) Int. Cl. *C07D 471/04* (2006.01)  
*C07D 471/18* (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 ИНДОЛ-2-КАРБОКСАМИДЫ, АКТИВНЫЕ ПРОТИВ ВИРУСА ГЕПАТИТА В (ВГВ)**

---

(31) **19172005.1; 19172398.0**

(32) **2019.04.30; 2019.05.02**

(33) **EP**

(86) **PCT/EP2020/061948**

(87) **WO 2020/221826 2020.11.05**

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

(72) Изобретатель:

**Бонсманн Зузанне, Дональд Аластэр,  
Урбан Андреас, Кленке Буркхард  
(DE), Спрингер Яспер (NL)**

(74) Представитель:

**Медведев В.Н. (RU)**

---

(57) 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, к способам лечения или предупреждения инфекции ВГВ, а также к способам и промежуточным соединениям для получения указанных соединений.

**202192967**  
**A1**

**202192967**

**A1**

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-571351EA/022

### НОВЫЕ ИНДОЛ-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 АТ-61 и АТ-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 СYP3A (WO2019/046287).

Серия тиофен-2-карбоксамидов, разработанных в Миссурийском университете, была описана в качестве ингибиторов ВГВ (US2019/0092742).

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).

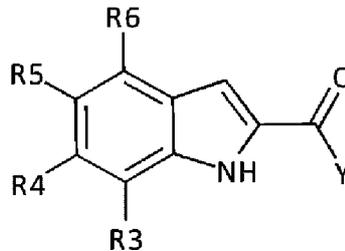
Проблемы, с которыми могут столкнуться противовирусные средства прямого действия против ВГВ, включают токсичность, мутагенность, недостаточную селективность, низкую эффективность, низкую биодоступность, низкую растворимость и

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

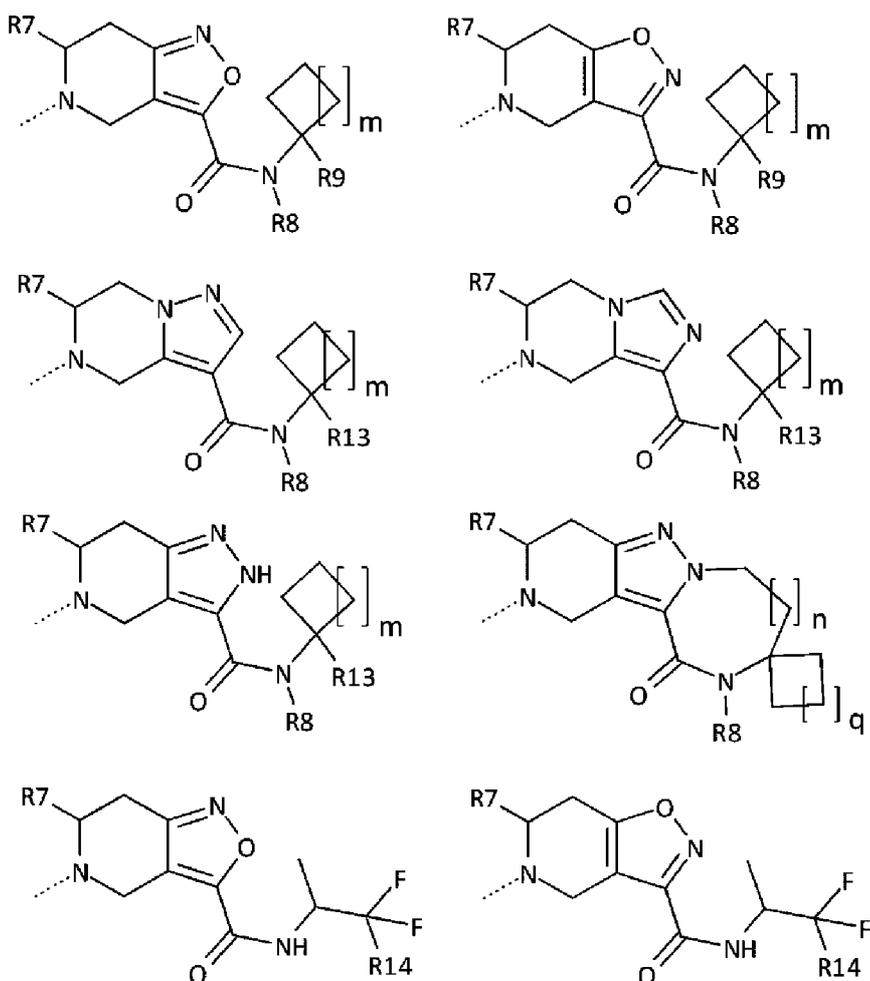
В настоящем документе предоставлены соединения, полезные для лечения или профилактики инфекции ВГВ у нуждающегося в этом субъекта, а также промежуточные соединения, полезные для их получения. Объектом изобретения является соединение Формулы I:



I

в котором

- R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H, C1-C4-алкил, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, циклопропил, циано и нитро
- Y выбран из группы, включающей:



- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C6-алкил

- R8 выбран из группы, включающей H, метил, CD<sub>3</sub>, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил, CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-C6-арил, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-C1-C3-алкил, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-N-(C1-C3-алкил)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>-C(O)-O-C1-C3-алкил, 2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил, 2-(морфолин-4-ил)этил и циклопропил

- R9 выбран из группы, включающей H, C1-C6-алкил, фенил, пиридил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, триазинил, оксазолил, изоксазолил, имидазолил, пиразолил, 1,3-диоксанил, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>-O-C6-арил, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>OCHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-O-C3-C5-циклоалкил, CH<sub>2</sub>-O-C(O)-C6-арил и CH<sub>2</sub>-O-C1-C3-алкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из C1-C4-алкила, OH, OCHF<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub>, карбокси, амино и галогена

- R8 и R9 необязательно соединены с образованием спироциклической кольцевой системы, состоящей из 2 или 3 C3-C7 колец, необязательно замещенных 1, 2 или 3 группами, выбранными из OH, OCHF<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub> карбокси и галогена

- R13 выбран из группы, включающей CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>-O-C6-арил, CH<sub>2</sub>-O-карбоксифенил, CH<sub>2</sub>-карбоксифенил, карбоксифенил, карбоксипиридил, карбоксипиримидинил, карбоксипиразинил, карбоксипиридазинил, карбокситриагинил, карбоксиоксазолил, карбоксиимидазолил, карбоксипиразолил или карбоксиизоксазолил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, каждая из которых

независимо выбрана из C1-C4-алкильной группы и галогена

- R14 представляет собой H или F

- m равно 0 или 1

- n равно 0, 1 или 2

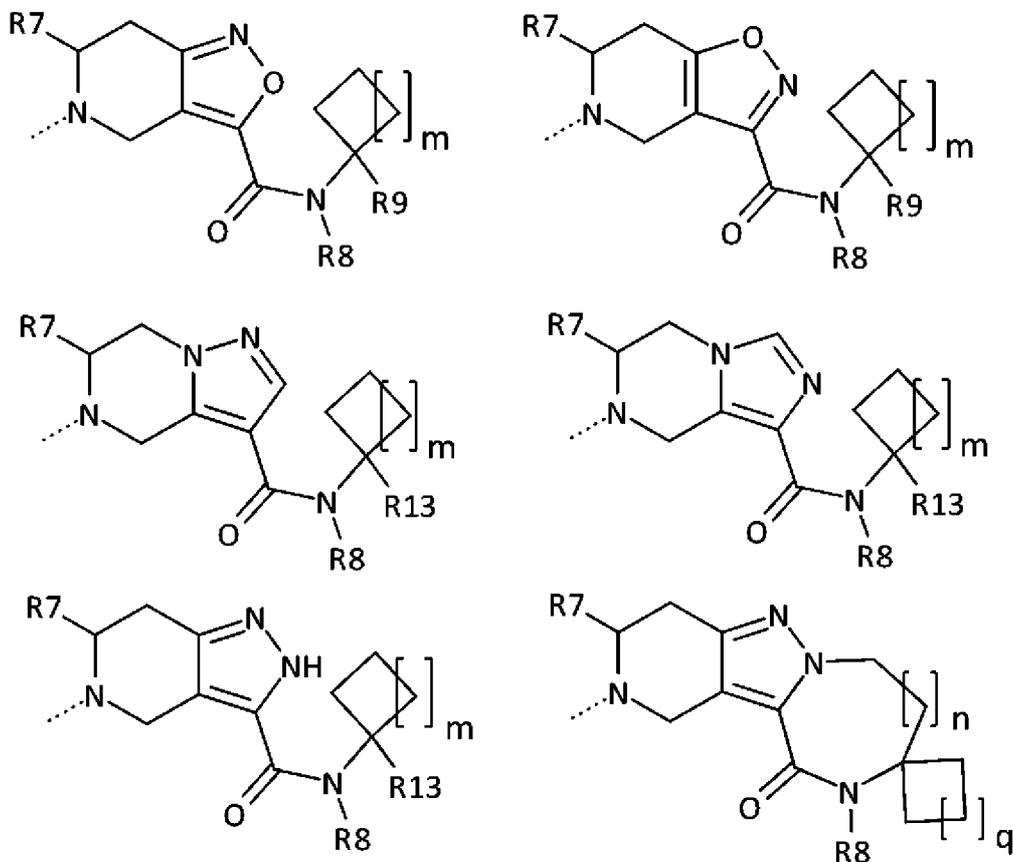
- q равно 0 или 1,

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

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

- R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H, C1-C4-алкил, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, циклопропил, циано и нитро

- Y выбран из группы, включающей:



- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C6-алкил

- R8 выбран из группы, включающей H, метил, CD<sub>3</sub>, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил

- R9 выбран из группы, включающей H, C1-C6-алкил, фенил, пиридил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, триазинил, оксазолил, изоксазолил, имидазолил, пиразолил, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>-O-C6-арил, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>OCHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-O-C3-C5-циклоалкил, CH<sub>2</sub>-O-C(O)-C6-арил и CH<sub>2</sub>-O-C1-C3-алкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из C1-C4-алкила, OH, OCHF<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub>, карбокси и галогена

- R8 и R9 необязательно соединены с образованием спироциклической кольцевой

системы, состоящей из 2 или 3 C3-C7 колец, необязательно замещенных 1, 2 или 3 группами, выбранными из OH, OCHF<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub> карбокси и галогена

- R13 выбран из группы, включающей CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>-O-C6-арил, CH<sub>2</sub>-O-карбоксифенил, карбоксифенил, карбоксипиридил, карбоксипиримидинил, карбоксипиразинил, карбоксипиридазинил, карбокситриазинил, карбоксиоксазолил, карбоксиимидазолил, карбоксипиразолил или карбоксиизоксазолил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из C1-C4-алкильной группы и галогена

- m равно 0 или 1

- n равно 0, 1 или 2

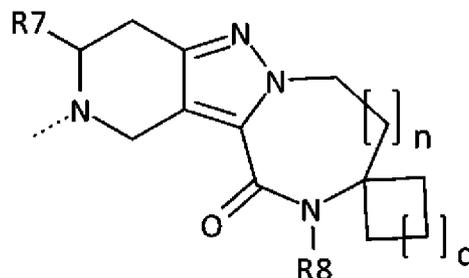
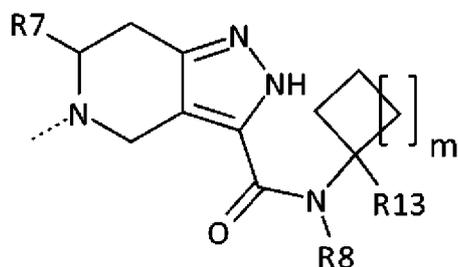
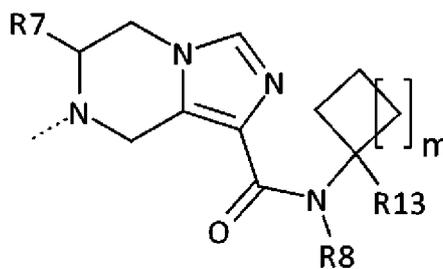
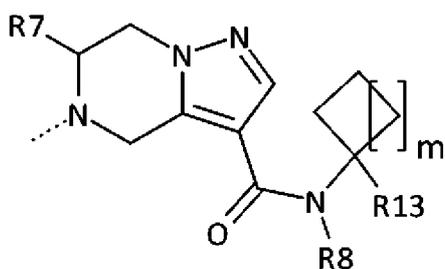
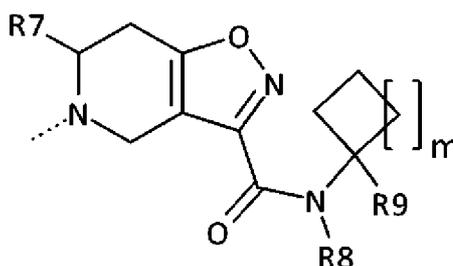
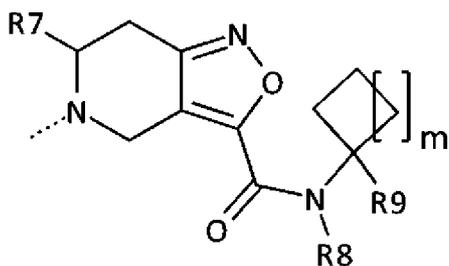
- q равно 0 или 1,

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

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

- R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H, C1-C4-алкил, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, циклопропил, циано и нитро

- Y выбран из группы, включающей:



- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C6-алкил

- R8 выбран из группы, включающей H, метил, CD<sub>3</sub>, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил

- R9 выбран из группы, включающей H, C1-C6-алкил, фенил, пиридил,

пиримидинил, пиазинил, пиридазинил, триазинил, оксазолил, изоксазолил, имидазолил, пиразолил,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{CH}_2\text{-O-C6-арил}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{CH}_2\text{OCHF}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{-O-C3-C5-циклоалкил}$ ,  $\text{CH}_2\text{-O-C(O)-C6-арил}$  и  $\text{CH}_2\text{-O-C1-C3-алкил}$ , необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из C1-C4-алкила, OH,  $\text{OCHF}_2$ ,  $\text{OCF}_3$ , карбокси и галогена

- R8 и R9 необязательно соединены с образованием спироциклической кольцевой системы, состоящей из 2 или 3 C3-C7 колец, необязательно замещенных 1, 2 или 3 группами, выбранными из OH,  $\text{OCHF}_2$ ,  $\text{OCF}_3$  карбокси и галогена

- R13 выбран из группы, включающей  $\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{CH}_2\text{-O-C6-арил}$ ,  $\text{CH}_2\text{-O-карбоксифенил}$ , карбоксифенил, карбоксипиридил, карбоксипиримидинил, карбоксипиазинил, карбоксипиридазинил, карбокситриагинил, карбоксиоксазолил, карбоксиимидазолил, карбоксипиразолил или карбоксиизоксазолил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из C1-C4-алкильной группы и галогена

- m равно 0 или 1

- n равно 0, 1 или 2

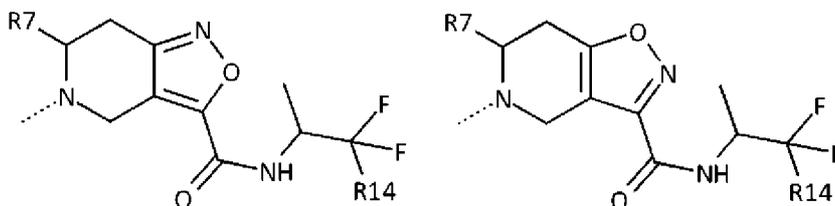
- q равно 0 или 1,

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

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

- R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CF}_2\text{H}$ , C1-C4-алкил,  $\text{CF}_2\text{CH}_3$ , циклопропил, циано и нитро

- Y выбран из группы, включающей:



- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C6-алкил

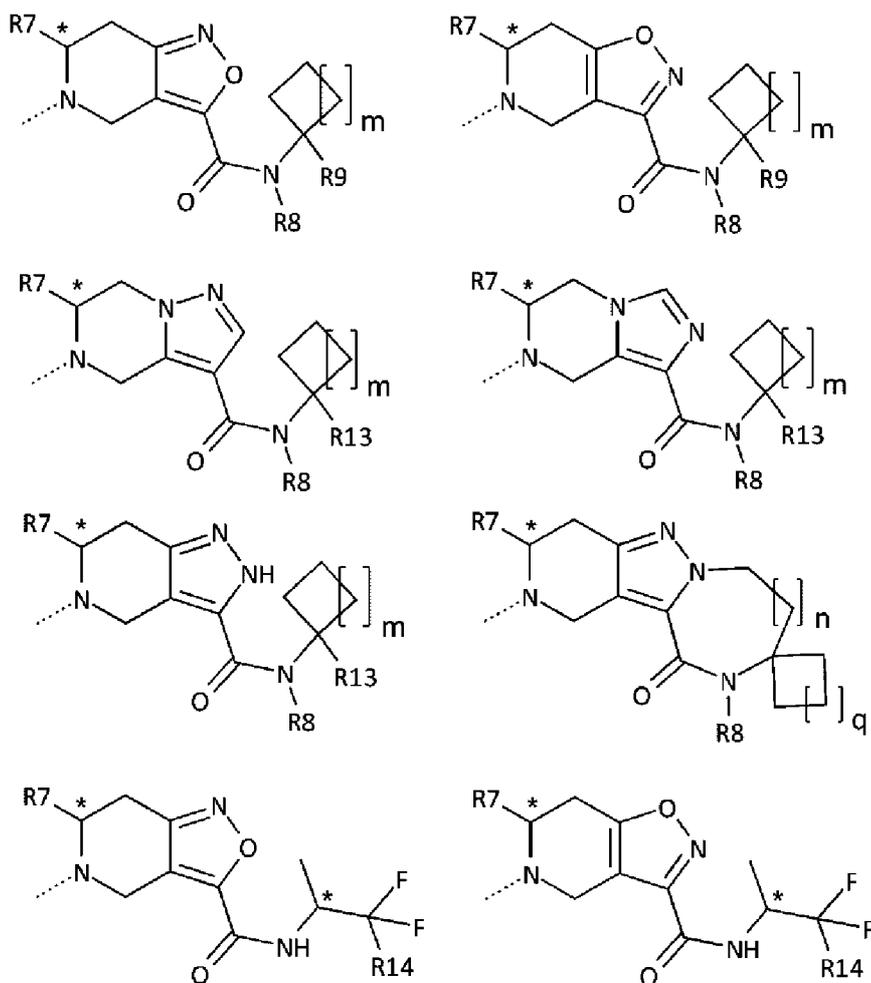
- R14 представляет собой H или F

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

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

- R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CF}_2\text{H}$ , C1-C4-алкил,  $\text{CF}_2\text{CH}_3$ , циклопропил, циано и нитро

- Y выбран из группы, включающей:



- R7 представляет собой C1-C6-алкил

- R8 выбран из группы, включающей H, метил, CD<sub>3</sub>, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-C6-арил, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-C1-C3-алкил, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-N-(C1-C3-алкил)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>-C(O)-O-C1-C3-алкил, 2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил, 2-(морфолин-4-ил)этил и циклопропил

- R9 выбран из группы, включающей H, C1-C6-алкил, фенил, пиридил, пиримидинил, пиазинил, пиридазинил, триазинил, оксазолил, изоксазолил, имидазолил, пиразолил, 1,3-диоксанил, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>-O-C6-арил, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>OCHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-O-C3-C5-циклоалкил, CH<sub>2</sub>-O-C(O)-C6-арил и CH<sub>2</sub>-O-C1-C3-алкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из C1-C4-алкила, OH, OCHF<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub>, карбокси, amino и галогена

- R8 и R9 необязательно соединены с образованием спироциклической кольцевой системы, состоящей из 2 или 3 C3-C7 колец, необязательно замещенных 1, 2 или 3 группами, выбранными из OH, OCHF<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub> карбокси и галогена

- R13 выбран из группы, включающей CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>-O-C6-арил, CH<sub>2</sub>-O-карбоксифенил, CH<sub>2</sub>-карбоксифенил, карбоксифенил, карбоксипиридил, карбоксипиримидинил, карбоксипиазинил, карбоксипиридазинил, карбокситриагинил, карбоксиоксазолил, карбоксиимидазолил, карбоксипиразолил или карбоксиизоксазолил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, каждая из которых

независимо выбрана из C1-C4-алкильной группы и галогена

- R14 представляет собой H или F

- m равно 0 или 1

- n равно 0, 1 или 2

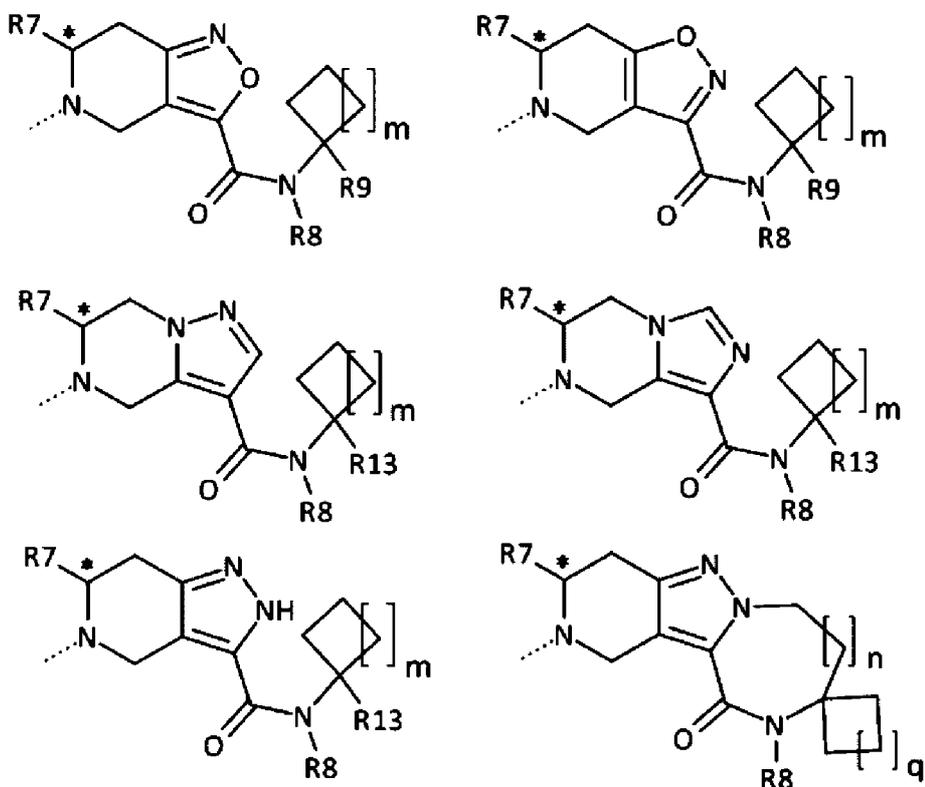
- q равно 0 или 1,

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

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

- R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H, C1-C4-алкил, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, циклопропил, циано и нитро

- Y выбран из группы, включающей:



- R7 представляет собой C1-C6-алкил

- R8 выбран из группы, включающей H, метил, CD<sub>3</sub>, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил

- R9 выбран из группы, включающей H, C1-C6-алкил, фенил, пиридил, пиримидинил, пирозинил, пиридазинил, триазинил, оксазолил, изоксазолил, имидазолил, пиразолил, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>-O-C6-арил, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>OCHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-O-C3-C5-циклоалкил, CH<sub>2</sub>-O-C(O)-C6-арил и CH<sub>2</sub>-O-C1-C3-алкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из C1-C4-алкила, OH, OCHF<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub>, карбокси и галогена

- R8 и R9 необязательно соединены с образованием спироциклической кольцевой системы, состоящей из 2 или 3 C3-C7 колец, необязательно замещенных 1, 2 или 3 группами, выбранными из OH, OCHF<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub> карбокси и галогена

- R13 выбран из группы, включающей  $\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{CH}_2\text{-O-C}_6\text{-арил}$ ,  $\text{CH}_2\text{-O-карбоксифенил}$ , карбоксифенил, карбоксипиридил, карбоксипиримидинил, карбоксипиразинил, карбоксипиридазинил, карбокситриазинил, карбоксиоксазолил, карбоксиимидазолил, карбоксипиразолил или карбоксиизоксазолил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из C1-C4-алкильной группы и галогена

- m равно 0 или 1

- n равно 0, 1 или 2

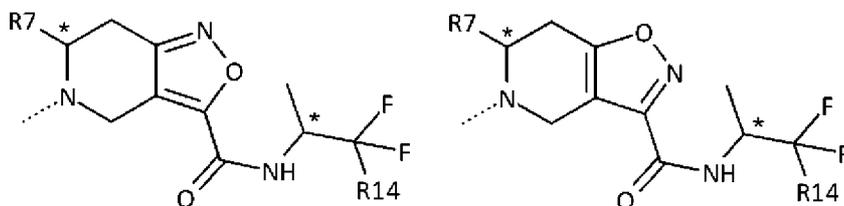
- q равно 0 или 1,

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

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

- R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CF}_2\text{H}$ , C1-C4-алкил,  $\text{CF}_2\text{CH}_3$ , циклопропил, циано и нитро

- Y выбран из группы, включающей:



- R7 представляет собой C1-C6-алкил

- R14 представляет собой H или F

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

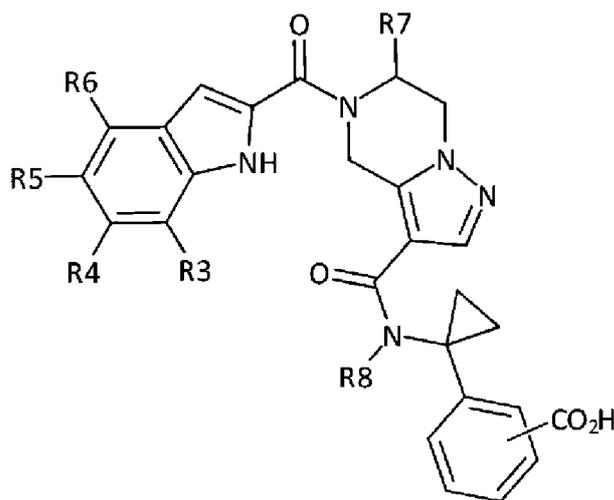
Одним из вариантов осуществления изобретения является соединение Формулы I или его фармацевтически приемлемая соль согласно изобретению для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у субъекта.

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



### Иа

в котором

- R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H, C1-C4-алкил, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, циклопропил, циано и нитро
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C6-алкил
- R8 выбран из группы, включающей H, метил, CD<sub>3</sub>, этил, 2,2-дифторэтил, 2-гидроксиэтил, циклопропил и 2,2,2-трифторэтил

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

- R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H, C1-C4-алкил, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, циклопропил, циано и нитро
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C6-алкил
- R8 выбран из группы, включающей H, метил, CD<sub>3</sub>, этил, 2,2-дифторэтил, 2-гидроксиэтил, циклопропил и 2,2,2-трифторэтил

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

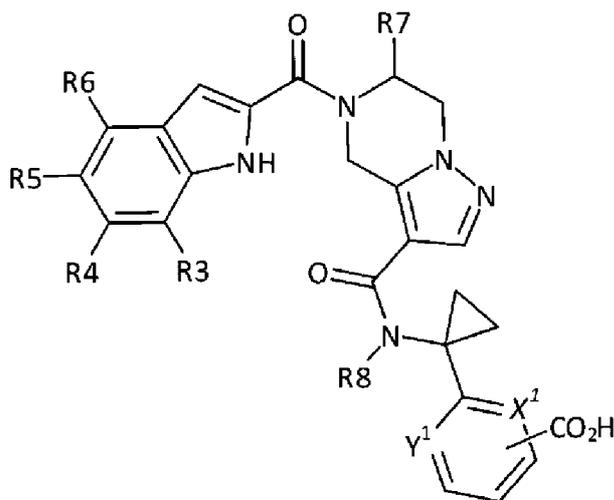
Одним из вариантов осуществления изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая соединение Формулы Иа или его фармацевтически приемлемую соль согласно настоящему изобретению, вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

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

Другим вариантом осуществления изобретения является соединение Формулы Иа 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 Иб

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



**Иб**

в котором

- R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H, C1-C4-алкил, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, циклопропил, циано и нитро
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C6-алкил
- R8 выбран из группы, включающей H, метил, CD<sub>3</sub>, этил, 2,2-дифторэтил, 2-гидроксиэтил, циклопропил и 2,2,2-трифторэтил
- X<sup>1</sup> и Y<sup>1</sup>, для каждого положения, независимо выбраны из CH и N

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

- R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H, C1-C4-алкил, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, циклопропил, циано и нитро
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C6-алкил
- R8 выбран из группы, включающей H, метил, CD<sub>3</sub>, этил, 2,2-дифторэтил, 2-гидроксиэтил, циклопропил и 2,2,2-трифторэтил
- X<sup>1</sup> и Y<sup>1</sup>, для каждого положения, независимо выбраны из CH и N

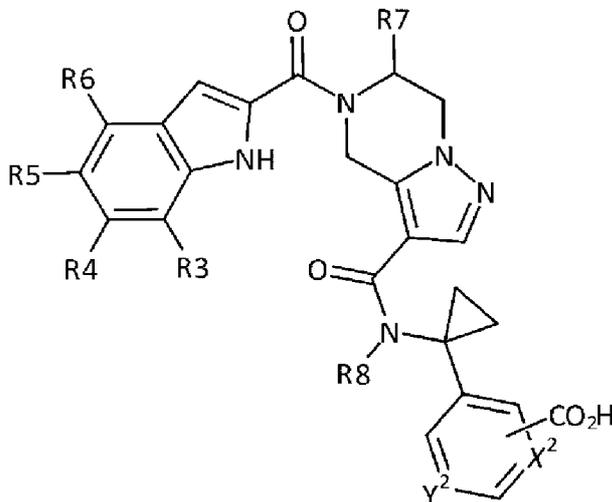
Одним из вариантов осуществления изобретения является соединение Формулы Иб или его фармацевтически приемлемая соль согласно изобретению для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у субъекта.

Одним из вариантов осуществления изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая соединение Формулы Иб 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 Иб 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 IIc или его фармацевтически приемлемая соль согласно изобретению для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у нуждающегося в этом субъекта.



**IIc**

в котором

- R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H, C1-C4-алкил, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, циклопропил, циано и нитро
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C6-алкил
- R8 выбран из группы, включающей H, метил, CD<sub>3</sub>, этил, 2,2-дифторэтил, 2-гидроксиэтил, циклопропил и 2,2,2-трифторэтил
- X<sup>2</sup> и Y<sup>2</sup>, для каждого положения, независимо выбраны из CH и N

#### ПОЛОЖЕНИЕ 1

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

- R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H, C1-C4-алкил, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, циклопропил, циано и нитро
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C6-алкил
- R8 выбран из группы, включающей H, метил, CD<sub>3</sub>, этил, 2,2-дифторэтил, 2-гидроксиэтил, циклопропил и 2,2,2-трифторэтил
- X<sup>2</sup> и Y<sup>2</sup>, для каждого положения, независимо выбраны из CH и N

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

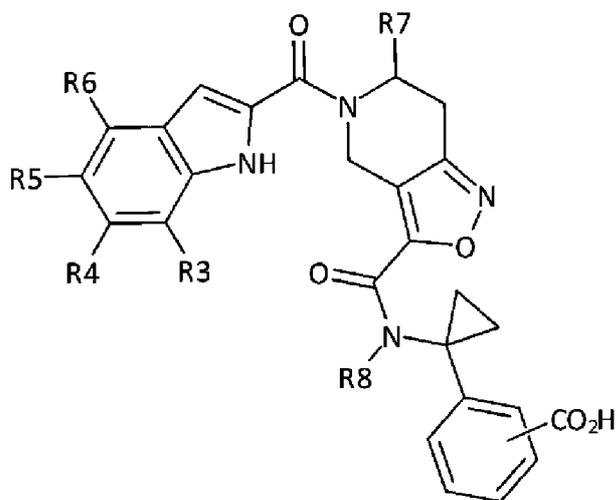
Одним из вариантов осуществления изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая соединение Формулы IIc или его фармацевтически приемлемую соль согласно настоящему изобретению, вместе с фармацевтически приемлемым

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



**Ша**

в котором

- R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H, C1-C4-алкил, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, циклопропил, циано и нитро
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C6-алкил
- R8 выбран из группы, включающей H, метил, CD<sub>3</sub>, этил, 2,2-дифторэтил, 2-гидроксиэтил, циклопропил и 2,2,2-трифторэтил

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

- R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H, C1-C4-алкил, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, циклопропил, циано и нитро
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C6-алкил
- R8 выбран из группы, включающей H, метил, CD<sub>3</sub>, этил, 2,2-дифторэтил, 2-гидроксиэтил, циклопропил и 2,2,2-трифторэтил

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.

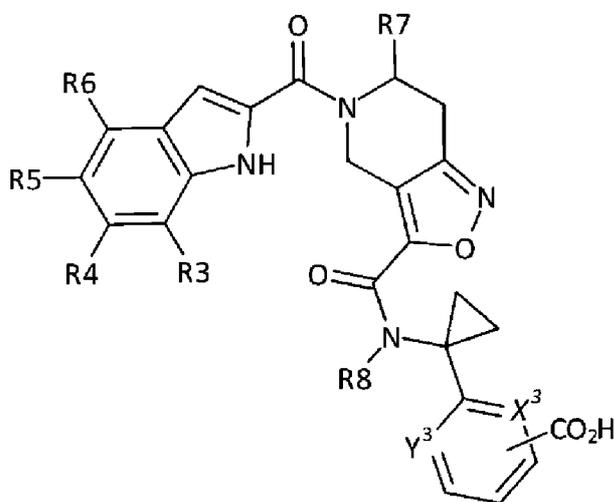
Одним из вариантов осуществления изобретения является фармацевтическая

композиция, содержащая соединение Формулы Ша или его фармацевтически 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 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

- R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H, C1-C4-алкил, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, циклопропил, циано и нитро
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C6-алкил
- R8 выбран из группы, включающей H, метил, CD<sub>3</sub>, этил, 2,2-дифторэтил, 2-гидроксиэтил, циклопропил и 2,2,2-трифторэтил
- X<sup>3</sup> и Y<sup>3</sup>, для каждого положения, независимо выбраны из CH и N

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

- R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H, C1-C4-алкил, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, циклопропил, циано и нитро
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C6-алкил
- R8 выбран из группы, включающей H, метил, CD<sub>3</sub>, этил, 2,2-дифторэтил, 2-гидроксиэтил, циклопропил и 2,2,2-трифторэтил
- X<sup>3</sup> и Y<sup>3</sup>, для каждого положения, независимо выбраны из CH и N

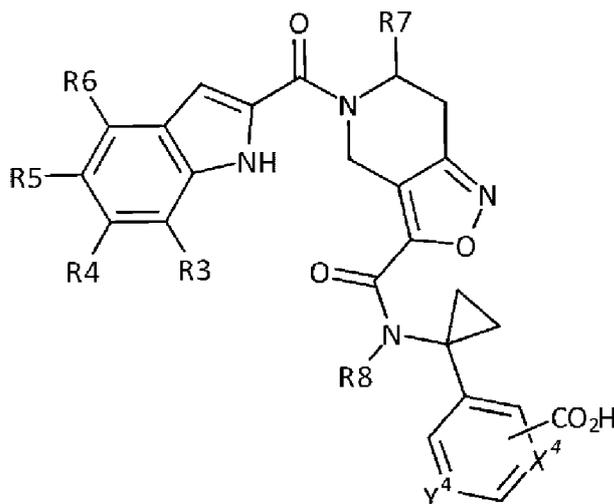
Одним из вариантов осуществления изобретения является соединение Формулы Шв или его фармацевтически приемлемая соль согласно изобретению для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у субъекта.

Одним из вариантов осуществления изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая соединение Формулы Шв 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 Шв или его фармацевтически приемлемой соли согласно настоящему изобретению.

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



**Шс**

в котором

- R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H, C1-C4-алкил, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, циклопропил, циано и нитро
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C6-алкил
- R8 выбран из группы, включающей H, метил, CD<sub>3</sub>, этил, 2,2-дифторэтил, 2-гидроксиэтил, циклопропил и 2,2,2-трифторэтил
- X<sup>4</sup> и Y<sup>4</sup>, для каждого положения, независимо выбраны из CH и N

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

- R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H, C1-C4-алкил, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, циклопропил, циано и нитро

- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C6-алкил
- R8 выбран из группы, включающей H, метил, CD<sub>3</sub>, этил, 2,2-дифторэтил, 2-гидроксиэтил, циклопропил и 2,2,2-трифторэтил
- X<sup>4</sup> и Y<sup>4</sup>, для каждого положения, независимо выбраны из CN и N

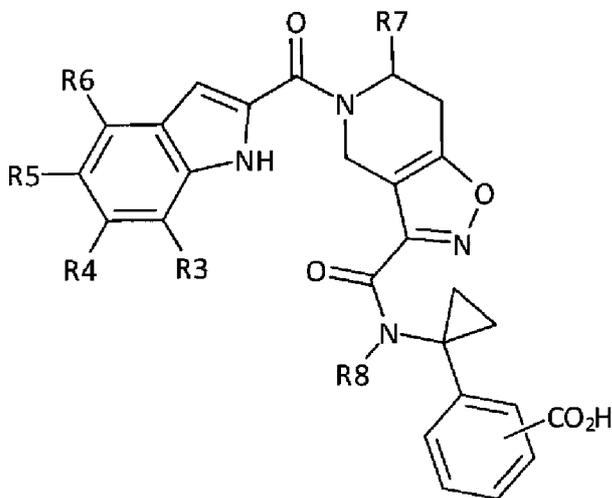
Одним из вариантов осуществления изобретения является соединение Формулы IIIc или его фармацевтически приемлемая соль согласно изобретению для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у субъекта.

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

- R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H, C1-C4-алкил, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, циклопропил, циано и нитро
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C6-алкил
- R8 выбран из группы, включающей H, метил, CD<sub>3</sub>, этил, 2,2-дифторэтил, 2-гидроксиэтил, циклопропил и 2,2,2-трифторэтил

В одном варианте осуществления объектом изобретения является соединение

Формулы IVa, в котором:

- R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H, C1-C4-алкил, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, циклопропил, циано и нитро
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C6-алкил
- R8 выбран из группы, включающей H, метил, CD<sub>3</sub>, этил, 2,2-дифторэтил, 2-гидроксиэтил, циклопропил и 2,2,2-трифторэтил

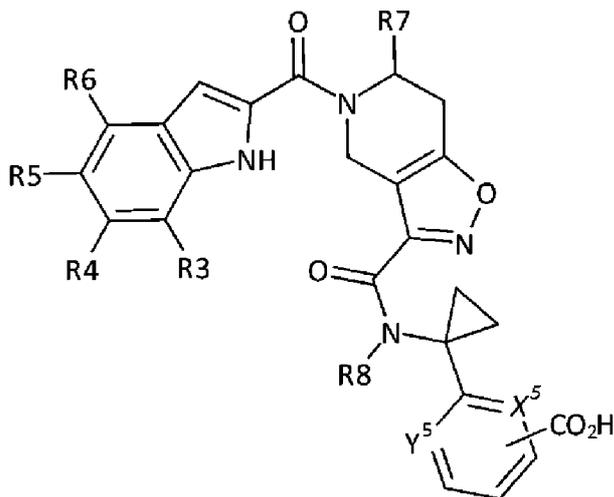
Одним из вариантов осуществления изобретения является соединение Формулы IVa или его фармацевтически приемлемая соль согласно изобретению для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у субъекта.

Одним из вариантов осуществления изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая соединение Формулы IVa или его фармацевтически 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 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

- R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H, C1-C4-алкил, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, циклопропил, циано и нитро
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C6-алкил
- R8 выбран из группы, включающей H, метил, CD<sub>3</sub>, этил, 2,2-дифторэтил, 2-

гидроксиэтил, циклопропил и 2,2,2-трифторэтил

- X<sup>5</sup> и Y<sup>5</sup>, для каждого положения, независимо выбраны из СН и N

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

- R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H, C1-C4-алкил, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, циклопропил, циано и нитро

- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C6-алкил

- R8 выбран из группы, включающей H, метил, CD<sub>3</sub>, этил, 2,2-дифторэтил, 2-гидроксиэтил, циклопропил и 2,2,2-трифторэтил

- X<sup>5</sup> и Y<sup>5</sup>, для каждого положения, независимо выбраны из СН и N

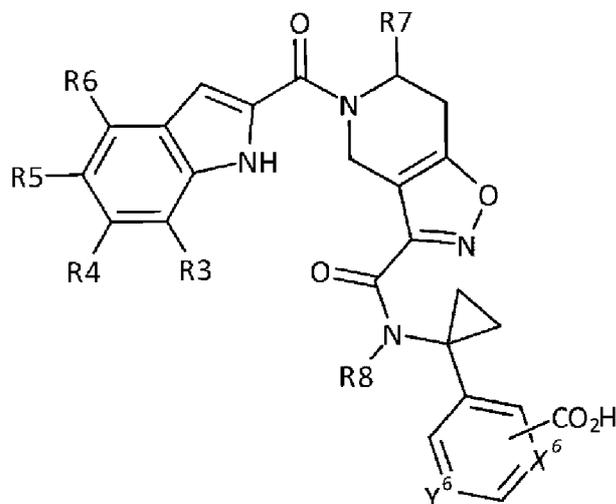
Одним из вариантов осуществления изобретения является соединение Формулы IVb или его фармацевтически приемлемая соль согласно изобретению для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у субъекта.

Одним из вариантов осуществления изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая соединение Формулы IVb или его фармацевтически 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 IVb или его фармацевтически приемлемой соли 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

- R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H, C1-C4-алкил, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, циклопропил, циано и нитро
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C6-алкил
- R8 выбран из группы, включающей H, метил, CD<sub>3</sub>, этил, 2,2-дифторэтил, 2-гидроксиэтил, циклопропил и 2,2,2-трифторэтил
- X<sup>6</sup> и Y<sup>6</sup>, для каждого положения, независимо выбраны из СН и N

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

- R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H, C1-C4-алкил, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, циклопропил, циано и нитро
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C6-алкил
- R8 выбран из группы, включающей H, метил, CD<sub>3</sub>, этил, 2,2-дифторэтил, 2-гидроксиэтил, циклопропил и 2,2,2-трифторэтил
- X<sup>6</sup> и Y<sup>6</sup>, для каждого положения, независимо выбраны из СН и N

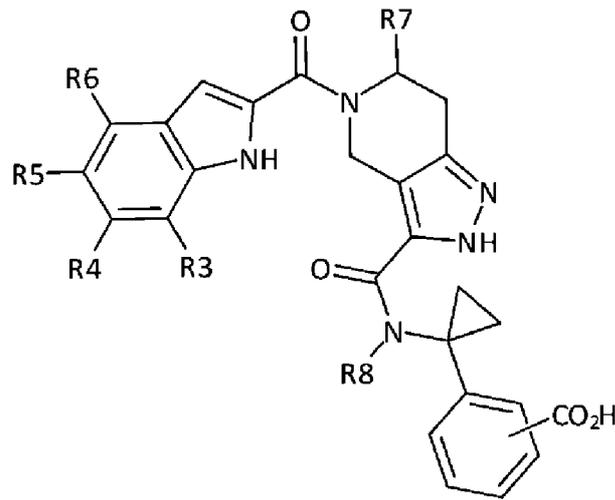
Одним из вариантов осуществления изобретения является соединение Формулы IVc или его фармацевтически приемлемая соль согласно изобретению для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у субъекта.

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

- R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H, C1-C4-алкил, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, циклопропил, циано и нитро
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C6-алкил
- R8 выбран из группы, включающей H, метил, CD<sub>3</sub>, этил, 2,2-дифторэтил, 2-гидроксиэтил, циклопропил и 2,2,2-трифторэтил

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

- R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H, C1-C4-алкил, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, циклопропил, циано и нитро
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C6-алкил
- R8 выбран из группы, включающей H, метил, CD<sub>3</sub>, этил, 2,2-дифторэтил, 2-гидроксиэтил, циклопропил и 2,2,2-трифторэтил

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.

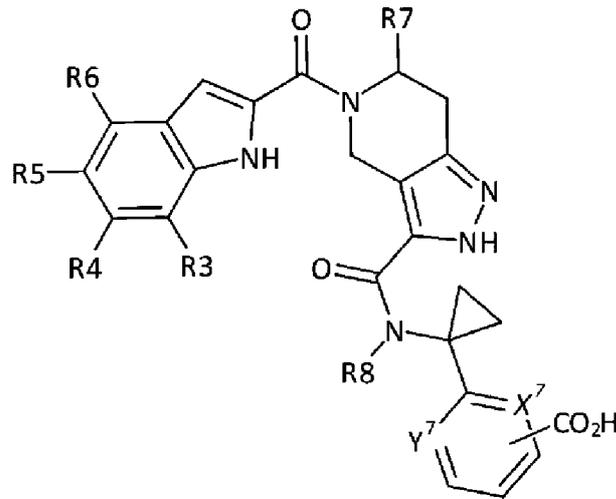
Одним из вариантов осуществления изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая соединение Формулы Va или его фармацевтически приемлемую соль согласно настоящему изобретению, вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

Одним из вариантов осуществления изобретения является способ лечения инфекции ВГВ у нуждающегося в этом индивидуума, включающий введение такому индивидууму терапевтически эффективного количества соединения Формулы 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

- R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H, C1-C4-алкил, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, циклопропил, циано и нитро
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C6-алкил
- R8 выбран из группы, включающей H, метил, CD<sub>3</sub>, этил, 2,2-дифторэтил, 2-гидроксиэтил, циклопропил и 2,2,2-трифторэтил
- X<sup>7</sup> и Y<sup>7</sup>, для каждого положения, независимо выбраны из CH и N

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

- R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H, C1-C4-алкил, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, циклопропил, циано и нитро
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C6-алкил
- R8 выбран из группы, включающей H, метил, CD<sub>3</sub>, этил, 2,2-дифторэтил, 2-гидроксиэтил, циклопропил и 2,2,2-трифторэтил
- X<sup>7</sup> и Y<sup>7</sup>, для каждого положения, независимо выбраны из CH и N

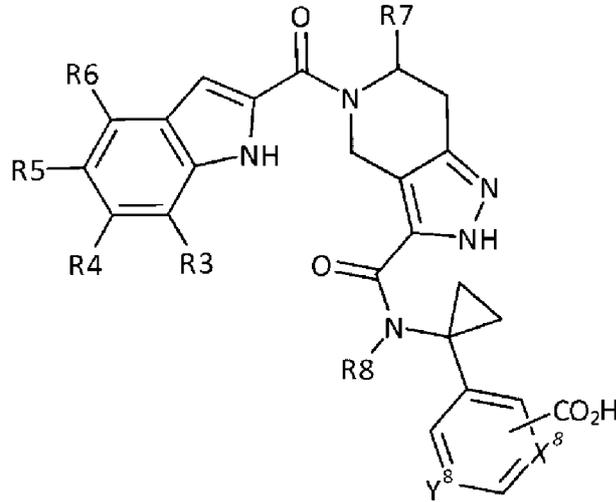
Одним из вариантов осуществления изобретения является соединение Формулы Vb или его фармацевтически приемлемая соль согласно изобретению для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у субъекта.

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

- R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H, C1-C4-алкил, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, циклопропил, циано и нитро
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C6-алкил
- R8 выбран из группы, включающей H, метил, CD<sub>3</sub>, этил, 2,2-дифторэтил, 2-гидроксиэтил, циклопропил и 2,2,2-трифторэтил
- X<sup>8</sup> и Y<sup>8</sup>, для каждого положения, независимо выбраны из CH и N

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

- R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H, C1-C4-алкил, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, циклопропил, циано и нитро
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C6-алкил
- R8 выбран из группы, включающей H, метил, CD<sub>3</sub>, этил, 2,2-дифторэтил, 2-гидроксиэтил, циклопропил и 2,2,2-трифторэтил
- X<sup>8</sup> и Y<sup>8</sup>, для каждого положения, независимо выбраны из CH и N

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.

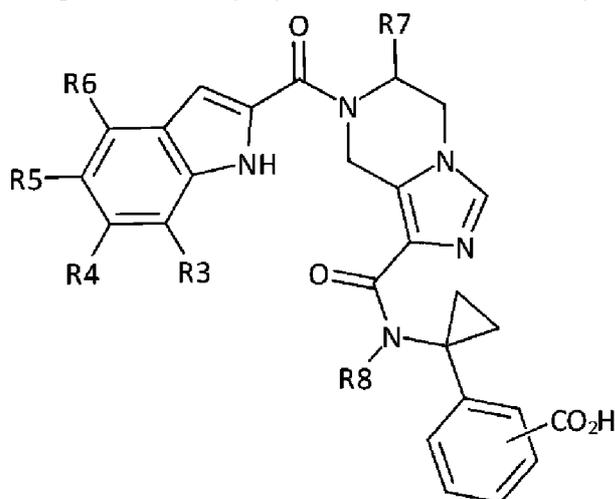
Одним из вариантов осуществления изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая соединение Формулы Vc или его фармацевтически приемлемую соль согласно настоящему изобретению, вместе с фармацевтически приемлемым

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 приемлемой соли согласно изобретению для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у нуждающегося в этом субъекта.



VIa

в котором

- R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H, C1-C4-алкил, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, циклопропил, циано и нитро
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C6-алкил
- R8 выбран из группы, включающей H, метил, CD<sub>3</sub>, этил, 2,2-дифторэтил, 2-гидроксиэтил, циклопропил и 2,2,2-трифторэтил

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

- R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H, C1-C4-алкил, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, циклопропил, циано и нитро
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C6-алкил
- R8 выбран из группы, включающей H, метил, CD<sub>3</sub>, этил, 2,2-дифторэтил, 2-гидроксиэтил, циклопропил и 2,2,2-трифторэтил

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

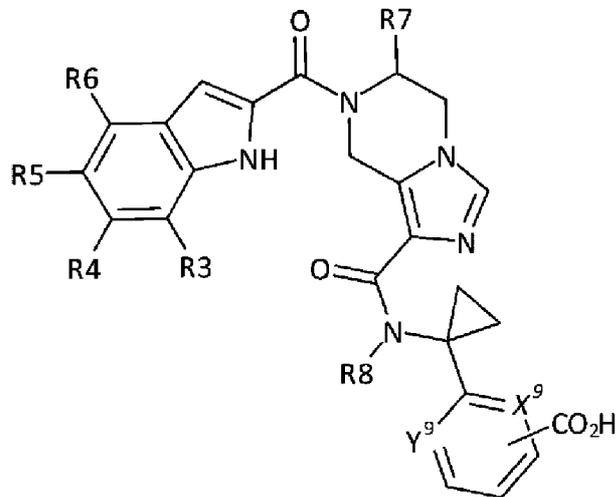
Одним из вариантов осуществления изобретения является фармацевтическая

композиция, содержащая соединение Формулы VIa или его фармацевтически приемлемой соли 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 приемлемой соли 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

- R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H, C1-C4-алкил, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, циклопропил, циано и нитро
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C6-алкил
- R8 выбран из группы, включающей H, метил, CD<sub>3</sub>, этил, 2,2-дифторэтил, 2-гидроксиэтил, циклопропил и 2,2,2-трифторэтил
- X<sup>9</sup> и Y<sup>9</sup>, для каждого положения, независимо выбраны из CH и N

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

- R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H, C1-C4-алкил, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, циклопропил, циано и нитро
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C6-алкил
- R8 выбран из группы, включающей H, метил, CD<sub>3</sub>, этил, 2,2-дифторэтил, 2-гидроксиэтил, циклопропил и 2,2,2-трифторэтил
- X<sup>9</sup> и Y<sup>9</sup>, для каждого положения, независимо выбраны из CH и N

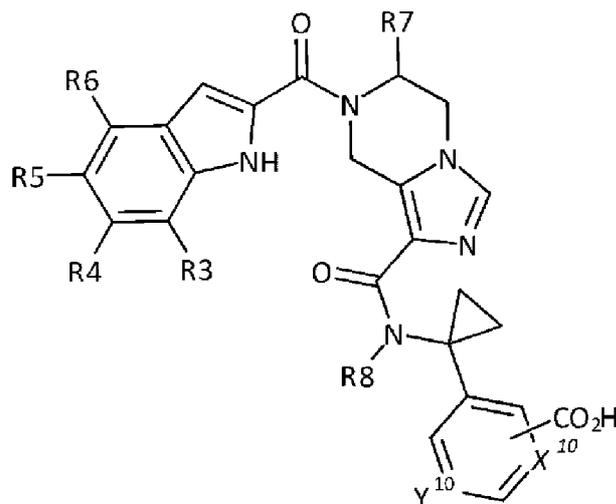
Одним из вариантов осуществления изобретения является соединение Формулы VIb или его фармацевтически приемлемая соль согласно изобретению для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у субъекта.

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

- R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H, C1-C4-алкил, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, циклопропил, циано и нитро
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C6-алкил
- R8 выбран из группы, включающей H, метил, CD<sub>3</sub>, этил, 2,2-дифторэтил, 2-гидроксиэтил, циклопропил и 2,2,2-трифторэтил
- X<sup>10</sup> и Y<sup>10</sup>, для каждого положения, независимо выбраны из CH и N

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

- R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H, C1-C4-алкил, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, циклопропил, циано и нитро

- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C6-алкил
- R8 выбран из группы, включающей H, метил, CD<sub>3</sub>, этил, 2,2-дифторэтил, 2-гидроксиэтил, циклопропил и 2,2,2-трифторэтил
- X<sup>10</sup> и Y<sup>10</sup>, для каждого положения, независимо выбраны из СН и N

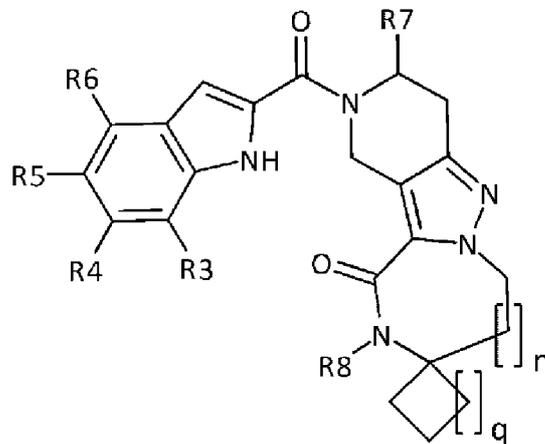
Одним из вариантов осуществления изобретения является соединение Формулы VIc или его фармацевтически приемлемая соль согласно изобретению для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у субъекта.

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 приемлемой соли согласно изобретению для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у нуждающегося в этом субъекта.



## VII

в котором

- R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H, C1-C4-алкил, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, циклопропил, циано и нитро
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C6-алкил
- R8 выбран из группы, включающей H, метил, CD<sub>3</sub>, этил, 2,2-дифторэтил, 2-гидроксиэтил, циклопропил и 2,2,2-трифторэтил
- q равно 0 или 1
- n равно 0, 1 или 2

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

- R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H, C1-C4-алкил, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, циклопропил, циано и нитро
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C6-алкил
- R8 выбран из группы, включающей H, метил, CD<sub>3</sub>, этил, 2,2-дифторэтил, 2-гидроксиэтил, циклопропил и 2,2,2-трифторэтил
- m равно 0, 1 или 2
- n равно 0, 1 или 2

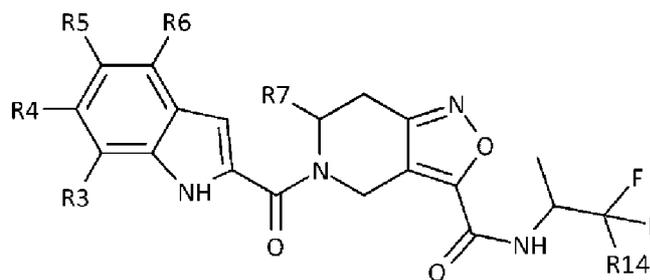
Одним из вариантов осуществления изобретения является соединение Формулы VII или его фармацевтически приемлемой соли согласно изобретению для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у субъекта.

Одним из вариантов осуществления изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая соединение Формулы VII или его фармацевтически приемлемой соли 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 приемлемой соли согласно изобретению для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у нуждающегося в этом субъекта.

Другим вариантом осуществления изобретения является соединение Формулы IX или его фармацевтически приемлемой соли согласно изобретению для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у нуждающегося в этом субъекта



### IX

в котором

- R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H, C1-C4-алкил, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, циклопропил, циано и нитро
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C6-алкил
- R14 представляет собой H или F.

В одном варианте осуществления объектом изобретения является соединение

Формулы IX, в котором:

- R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H, C1-C4-алкил, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, циклопропил, циано и нитро
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C6-алкил
- R14 представляет собой H или F.

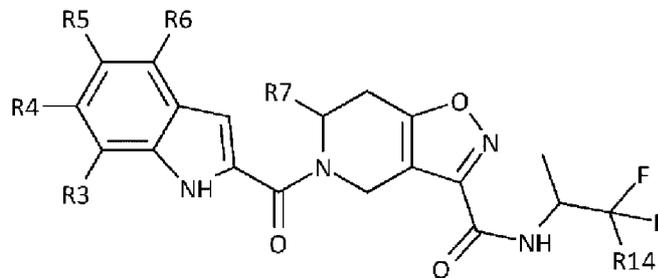
Одним из вариантов осуществления изобретения является соединение Формулы IX или его фармацевтически приемлемая соль согласно изобретению для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у субъекта.

Одним из вариантов осуществления изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая соединение Формулы IX 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 IX или его фармацевтически приемлемой соли согласно настоящему изобретению.

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



X

в котором

- R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H, C1-C4-алкил, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, циклопропил, циано и нитро
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C6-алкил
- R14 представляет собой H или F.

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

- R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H, C1-C4-алкил, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, циклопропил, циано и нитро
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C6-алкил

- R14 представляет собой H или F.

Одним из вариантов осуществления изобретения является соединение Формулы X 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 X 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 X или его фармацевтически приемлемой соли согласно настоящему изобретению.

Другим вариантом осуществления изобретения является соединение Формулы X 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, IX, X 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.

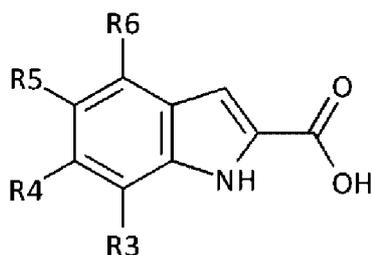
Объектом настоящего изобретения является соединение Формулы I, IIa, IIb, IIc, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, Va, Vb, Vc, VIa, VIb, VIc, VII, IX, X или его фармацевтически приемлемая соль или сольват или гидрат указанного соединения, или фармацевтически приемлемая соль указанного сольвата или гидрата,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

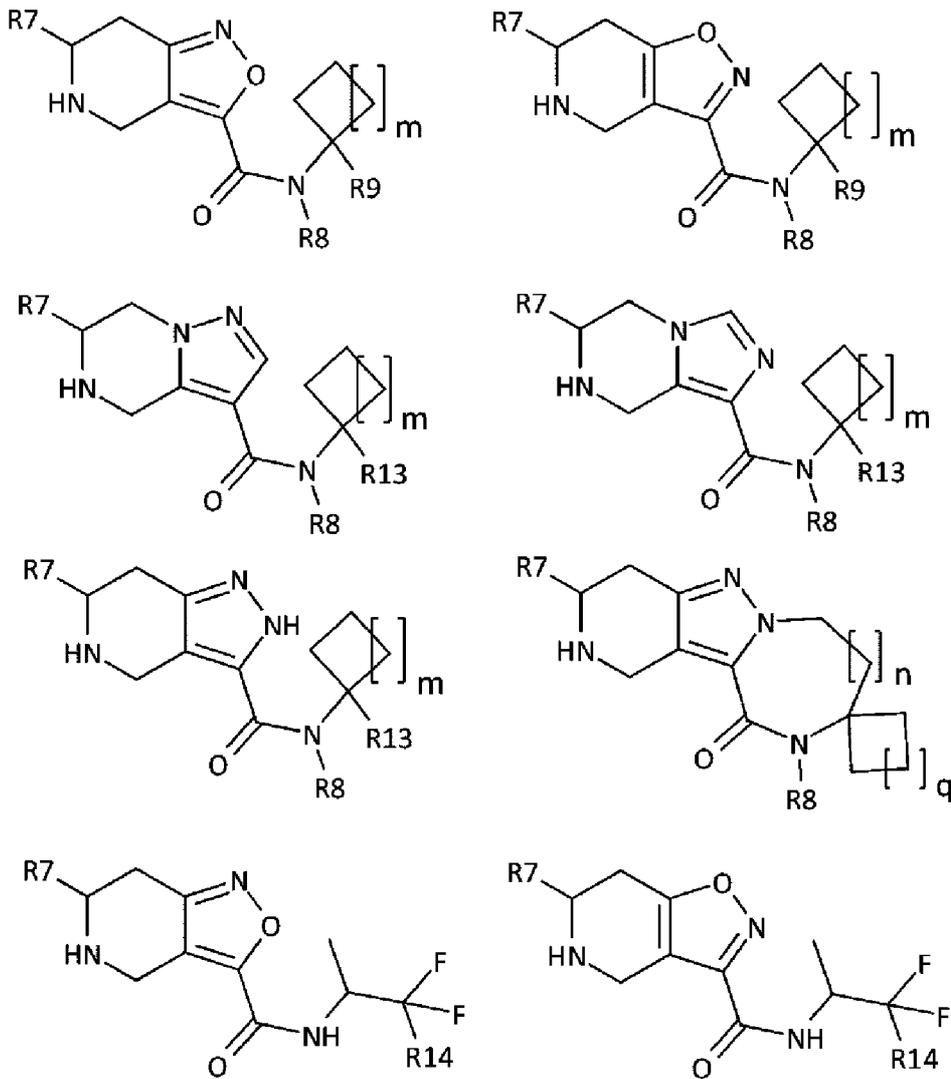
Объектом настоящего изобретения также является способ получения соединений настоящего изобретения. Объектом изобретения, таким образом, является способ получения соединения Формулы I согласно настоящему изобретению в реакции соединения Формулы VIII



### VIII

в котором R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H, C1-C4-алкил, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, циклопропил, циано и нитро,

с соединением, выбранным из:



в котором

- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C6-алкил
- R8 выбран из группы, включающей H, метил, CD<sub>3</sub>, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-C6-арил, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-C1-C3-алкил, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-N-(C1-C3-алкил)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>-C(O)-O-C1-C3-алкил, 2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил, 2-(морфолин-4-ил)этил и циклопропил
- R9 выбран из группы, включающей H, C1-C6-алкил, фенил, пиридил, пиримидинил, пиазинил, пиридазинил, триазинил, оксазолил, изоксазолил, имидазолил, пиразолил, 1,3-диоксанил, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>-O-C6-арил, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>OCHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-O-C3-C5-циклоалкил, CH<sub>2</sub>-O-C(O)-C6-арил и CH<sub>2</sub>-O-C1-C3-алкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из C1-C4-алкила, OH, OCHF<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub>, карбокси, амино и галогена
- R8 и R9 необязательно соединены с образованием спироциклической кольцевой системы, состоящей из 2 или 3 C3-C7 колец, необязательно замещенных 1, 2 или 3 группами, выбранными из OH, OCHF<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub> карбокси и галогена
- R13 выбран из группы, включающей CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH,

CH<sub>2</sub>-O-C<sub>6</sub>-арил, CH<sub>2</sub>-O-карбоксифенил, CH<sub>2</sub>-карбоксифенил, карбоксифенил, карбоксипиридил, карбоксипиримидинил, карбоксипиразинил, карбоксипиридазинил, карбокситриазинил, карбоксиоксазолил, карбоксиимидазолил, карбоксипиразолил или карбоксиизоксазолил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из C1-C4-алкильной группы и галогена

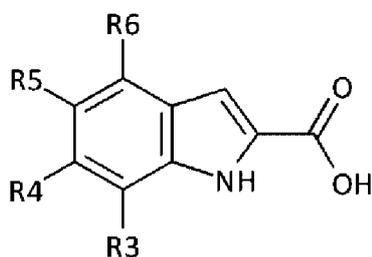
- R14 представляет собой H или F

- m равно 0 или 1

- n равно 0, 1 или 2

- q равно 0 или 1.

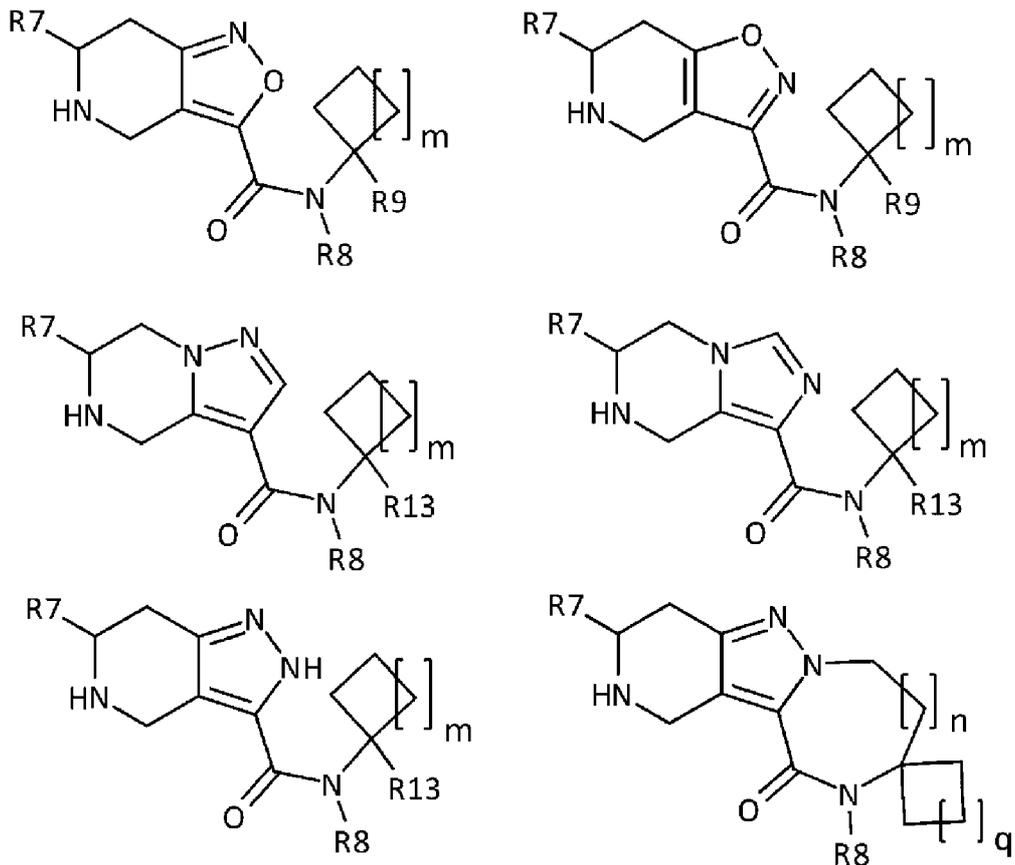
В одном варианте осуществления изобретения предоставлен способ получения соединения Формулы I согласно настоящему изобретению в реакции соединения Формулы VIII:



**VIII**

в котором R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H, C1-C4-алкил, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, циклопропил, циано и нитро,

с соединением, выбранным из:



в котором

- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C6-алкил
- R8 выбран из группы, включающей H, метил, CD<sub>3</sub>, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил
- R9 выбран из группы, включающей H, C1-C6-алкил, фенил, пиридил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, триазинил, оксазолил, изоксазолил, имидазолил, пиразолил, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>-O-C6-арил, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>OCHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-O-C3-C5-циклоалкил, CH<sub>2</sub>-O-C(O)-C6-арил и CH<sub>2</sub>-O-C1-C3-алкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из C1-C4-алкила, OH, OCHF<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub>, карбокиси и галогена
- R8 и R9 необязательно соединены с образованием спироциклической кольцевой системы, состоящей из 2 или 3 C3-C7 колец, необязательно замещенных 1, 2 или 3 группами, выбранными из OH, OCHF<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub> карбокиси и галогена
- R13 выбран из группы, включающей CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>-O-C6-арил, CH<sub>2</sub>-O-карбокисфенил, карбокисфенил, карбокиспиридил, карбокиспиримидинил, карбокиспиразинил, карбокиспиридазинил, карбокистриазинил, карбокисоксазолил, карбокисиимидазолил, карбокиспиразолил или карбокисиизоксазолил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из C1-C4-алкильной группы и галогена
- m равно 0 или 1
- n равно 0, 1 или 2
- q равно 0, 1 или 2

- q равно 0 или 1.

### **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 aberrантной морфологии капсида или aberrантной функции капсида. В одном варианте осуществления модулятор сборки капсида ускоряет сборку или разборку капсида, приводя к aberrантной 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 мышьи. 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 17<sup>th</sup> 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.

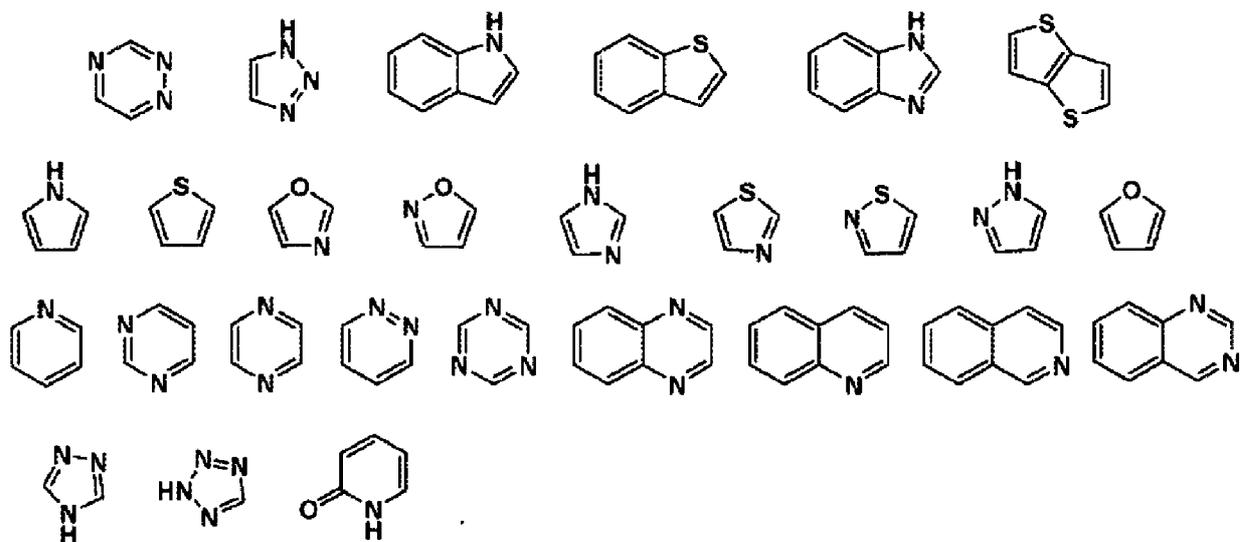
При использовании в настоящем документе термин "галоген", отдельно или в качестве части другого заместителя, означает, если не указано иное, атом фтора, хлора, брома или иода, предпочтительно фтор, хлор или бром, более предпочтительно фтор или хлор. Во избежание неопределенности следует уточнить, что 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, С6-арил) и бифенил (например, С12-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, С6-С12-арил). В некоторых вариантах осуществления арильные группы содержат шесть атомов углерода (например, С6-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, С1-С9-гетероарил указывает на количество атомов углерода, содержащихся в гетероарильной группе, без включения количества гетероатомов. Например, С1-С9-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-гиадиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,3,4-гиадиазолил 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-нафтиридинил, 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), пуририл, бензимидазолил (включая, например, 2-бензимидазолил), бензотриазолил, тиоксантирил, карбазолил, карболирил, акридирил, пирролизидинил и хинолизидинил.

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, 2,2,2-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, C1-C4-карбоксиалкил группа является указанной алкильной группой C1-C4, которой заменяет карбоксильная группа.

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

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 "циано", отдельно или в качестве части другого заместителя, означает, если не указано иное, группу формулы  $C\equiv N$ .

При использовании в настоящем документе термин "нитро", отдельно или в качестве части другого заместителя, означает, если не указано иное, группу формулы  $NO_2$ .

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 карбоксифенильная группа представляет собой фенильную группу, замещенную указанной карбоксигруппой.

При использовании в настоящем документе карбоксипиридильная группа представляет собой пиридильную группу, замещенную указанной карбоксигруппой.

При использовании в настоящем документе карбоксипиримидинильная группа представляет собой пиримидинильную группу, замещенную указанной карбоксигруппой.

При использовании в настоящем документе карбоксипиразинильная группа представляет собой пиразинильную группу, замещенную указанной карбоксигруппой.

При использовании в настоящем документе карбоксипиридазинильная группа представляет собой пиридазинильную группу, замещенную указанной карбоксигруппой.

При использовании в настоящем документе карбокситриазинильная группа представляет собой триазинильную группу, замещенную указанной карбоксигруппой.

При использовании в настоящем документе карбоксиоксазолильная группа представляет собой оксазолильную группу, замещенную указанной карбоксигруппой.

При использовании в настоящем документе, карбоксиизоксазолильная группа представляет собой изоксазолильную группу, замещенную указанной карбоксигруппой.

При использовании в настоящем документе, карбоксиимидазолильная группа представляет собой имидазолильную группу, замещенную указанной карбоксигруппой.

При использовании в настоящем документе, карбоксипиразолильная группа представляет собой пиразолильную группу, замещенную указанной карбоксигруппой.

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.

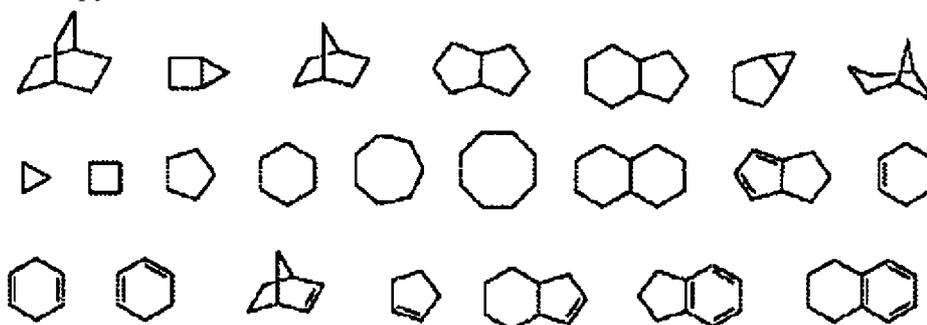
При использовании в настоящем документе незамещенный указанный изоксазолил включает 3-изоксазолил и 4-изоксазолил. Замещенный изоксазолил представляет собой либо указанный 3-оксазолил с дополнительными заменами в положениях 4 или 5, или указанный 4-оксазолил с дополнительными заменами в положениях 3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

При использовании в настоящем документе незамещенный указанный 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 "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:

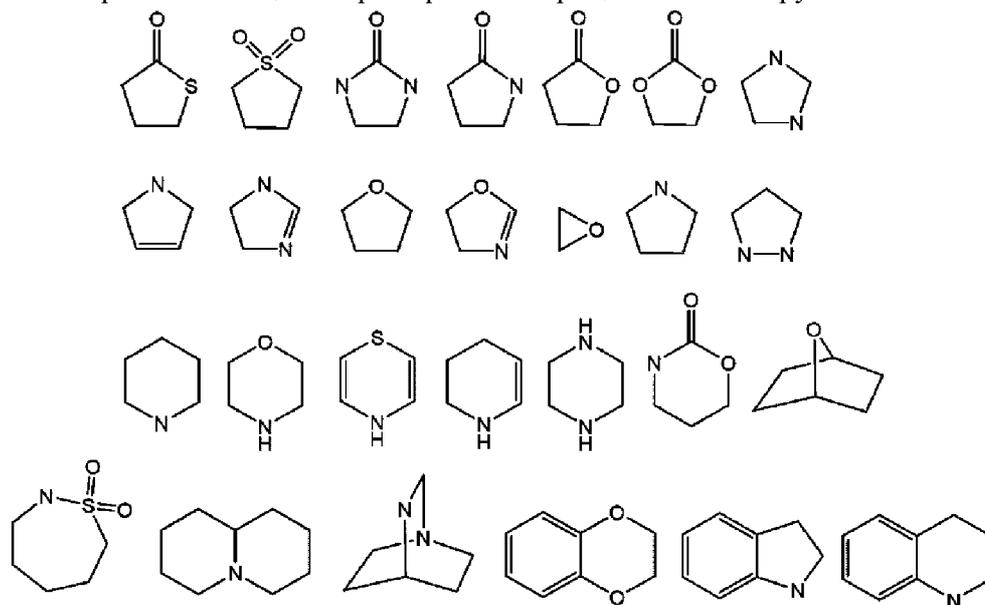


Моноциклические циклоалкилы включают, без ограничения перечисленными, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. Бициклические циклоалкилы включают, без ограничения перечисленными, тетрагидронафтил, инданил и тетрагидропентален. Полициклические циклоалкилы включают адамантин и норборнан. Термин циклоалкил включает "ненасыщенные неароматические карбоциклические" или "неароматические ненасыщенные карбоциклические" 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 гетероциклическая 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 гетероциклическая 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 гетероциклическая 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 гетероциклическая 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. Гетероциклические 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-лактам. Примеры 5-членной гетероциклильной группы включают, без ограничения, пирролидин, оксазолидин и тиазолидиндион. Примеры 6-членных гетероциклоалкильных групп включают, без ограничения, пиперидин, морфолин, пиперазин, N-ацетилпиперазин и N-ацетилморфолин. Другими неограничивающими примерами гетероциклильных групп являются следующие:



Примеры гетероциклов включают моноциклические группы, такие как азиридин, оксиран, тиран, азетидин, оксетан, тиетан, пирролидин, пирролин, пиразолидин, имидазолин, диоксолан, сульфан, 2,3-дигидрофуран, 2,5-дигидрофуран, тетрагидрофуран, тетрагидропиран, тиофан, пиперидин, 1,2,3,6-тетрагидропирдин-1,4-дигидропирдин, пиперазин, морфолин, тиоморфолин, пиран, 2,3-дигидропиран, тетрагидропиран, 1,4-диоксан, 1,3-диоксан, 1,3-диоксолан, гомопиперазин, гомопиперидин, 1,3-диоксепан, 4,7-дигидро-1,3-диоксепин и гексаметиленоксид. Термины "C3-C7-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, 1,3-диоксан-2-ил,

1,4-диоксан-2-ил и азетидин-3-ил.

При использовании в настоящем документе термин "ароматический" относится к карбоциклу или гетероциклу с одним или более полиненасыщенными кольцами, и имеющему ароматический характер, т.е. содержащему  $(4n+2)$  делокализованные  $\pi$ (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 гетероциклического кольца, как определено выше.

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.

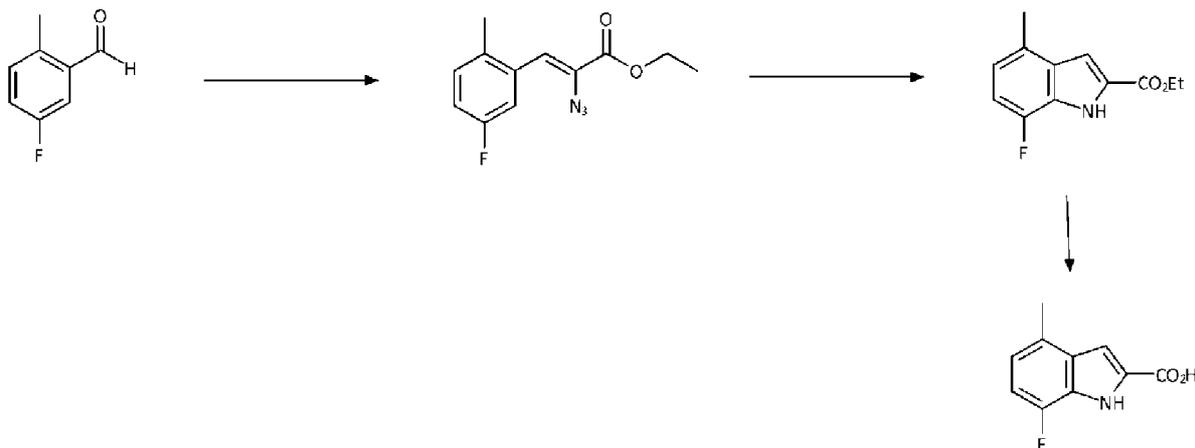
### **Примеры**

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 индол-2-карбоновые кислоты могут быть получены многими способами; основные используемые пути представлены на Схемах 1-4. Квалифицированному химику будет очевидно, что существуют другие методики, которые также позволят получить такие промежуточные соединения.

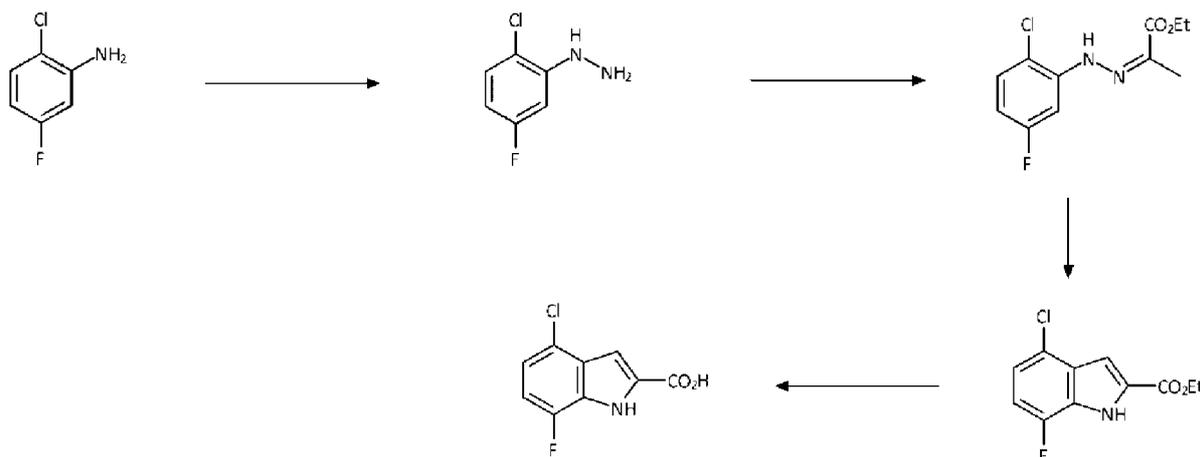
Замещенные индол-2-карбоновые кислоты могут быть получены в реакции

Хеметсбергера-Книттеля (*Organic Letters*, 2011, 13(8) стр. 2012-2014, *Journal of the American Chemical Society*, 2007, стр. 7500-7501, и *Monatshefte für Chemie*, 103(1), стр. 194-204) (Схема 1).



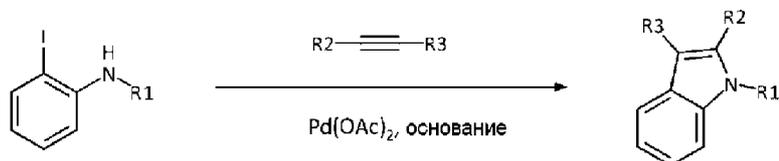
### Схема 1: Индолы из винилазидов

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



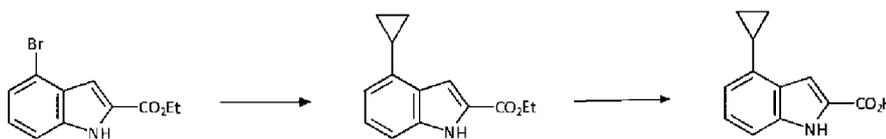
### Схема 2: Синтез индолов по Фишеру

Другим способом получения замещенных индолов является катализируемая палладием реакция циклизации алкинов (*Journal of the American Chemical Society*, 1991, стр. 6690-6692) (Схема 3).



### Схема 3: Получение индолов путем циклизации алкинов

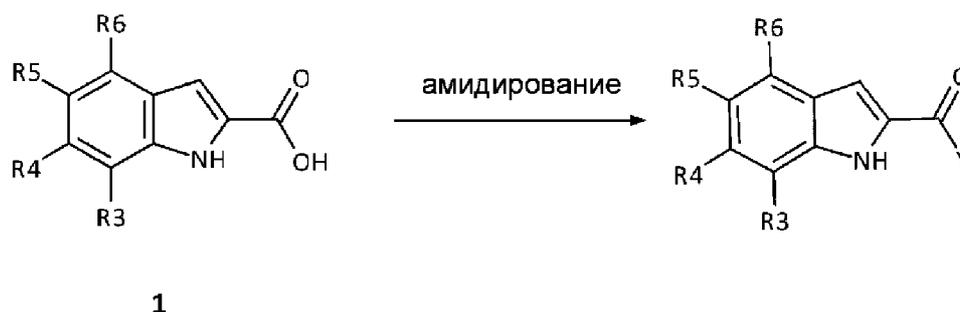
Кроме того, индолы могут быть получены из других соответствующим образом замещенных (галогенированных) индолов (например, с помощью катализируемых палладием реакций кросс-сочетания или нуклеофильного замещения), как проиллюстрировано на Схеме 4.



**Схема 4: Катализируемая палладием функционализация галогенированных индолов**

Химики, квалифицированные в данной области, сумеют оценить, что для синтеза соответствующим образом замещенных индол-2-карбоновых кислот и их активированных сложных эфиров доступны другие методы.

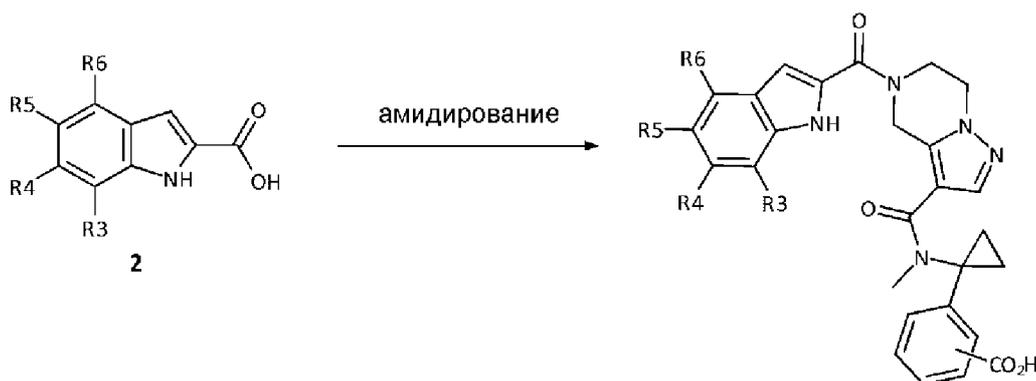
В предпочтительном варианте осуществления соединения Формулы 1 могут быть получены, как показано на Схеме 5.



**Схема 5: Синтез соединений Формулы I**

Соединение 1, описанное на Схеме 5, подвергают амидированию в стадии 1 методами, известными в литературе (А. El-Faham, F. Albericio, Chem. Rev. 2011, 111, 6557-6602), например, при использовании NATU, с получением соединений Формулы I.

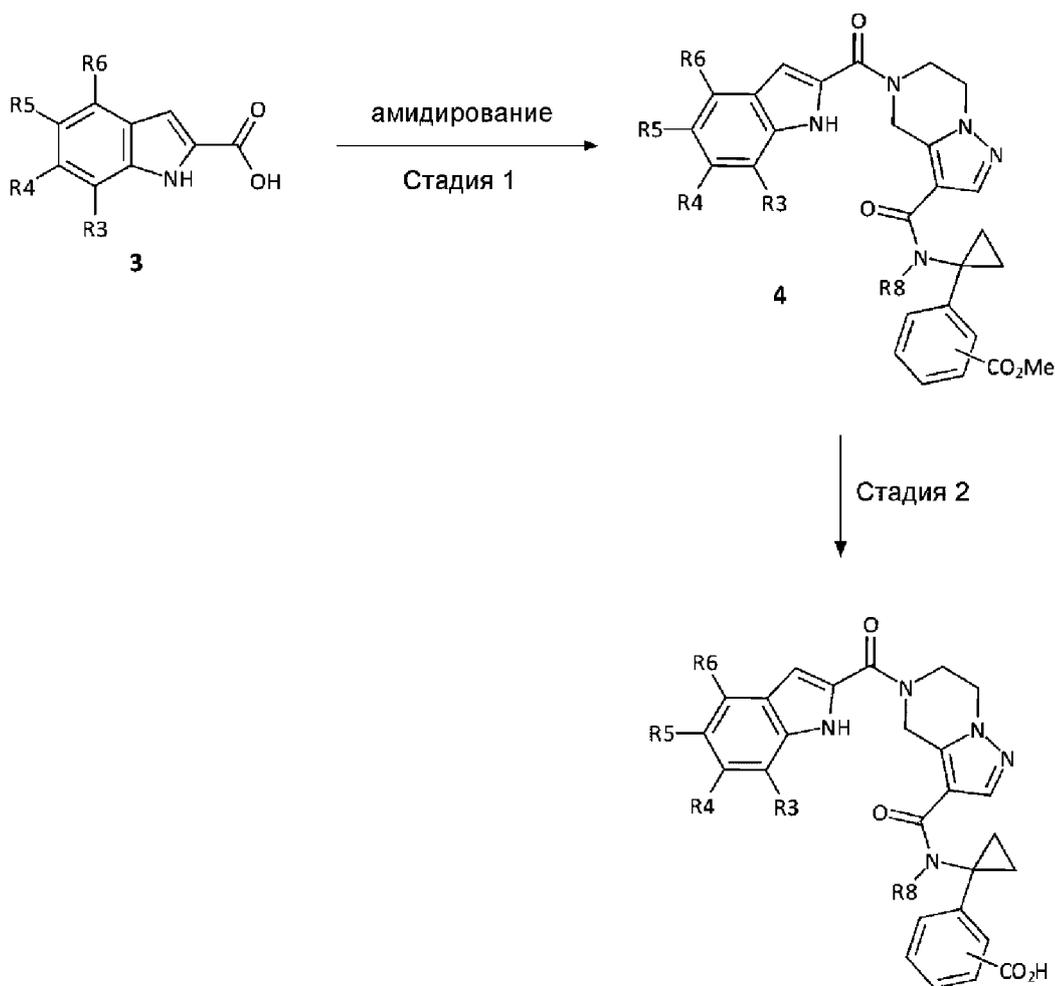
В другом варианте осуществления соединения Формулы IIa могут быть получены, как показано на Схеме 6 ниже.



**Схема 6: Синтез соединений Формулы IIa**

Соединение 2, описанное на Схеме 6, подвергают амидированию в стадии 1 методами, известными в литературе (А. El-Faham, F. Albericio, Chem. Rev. 2011, 111, 6557-6602), например, при использовании NATU, с получением соединений Формулы IIa.

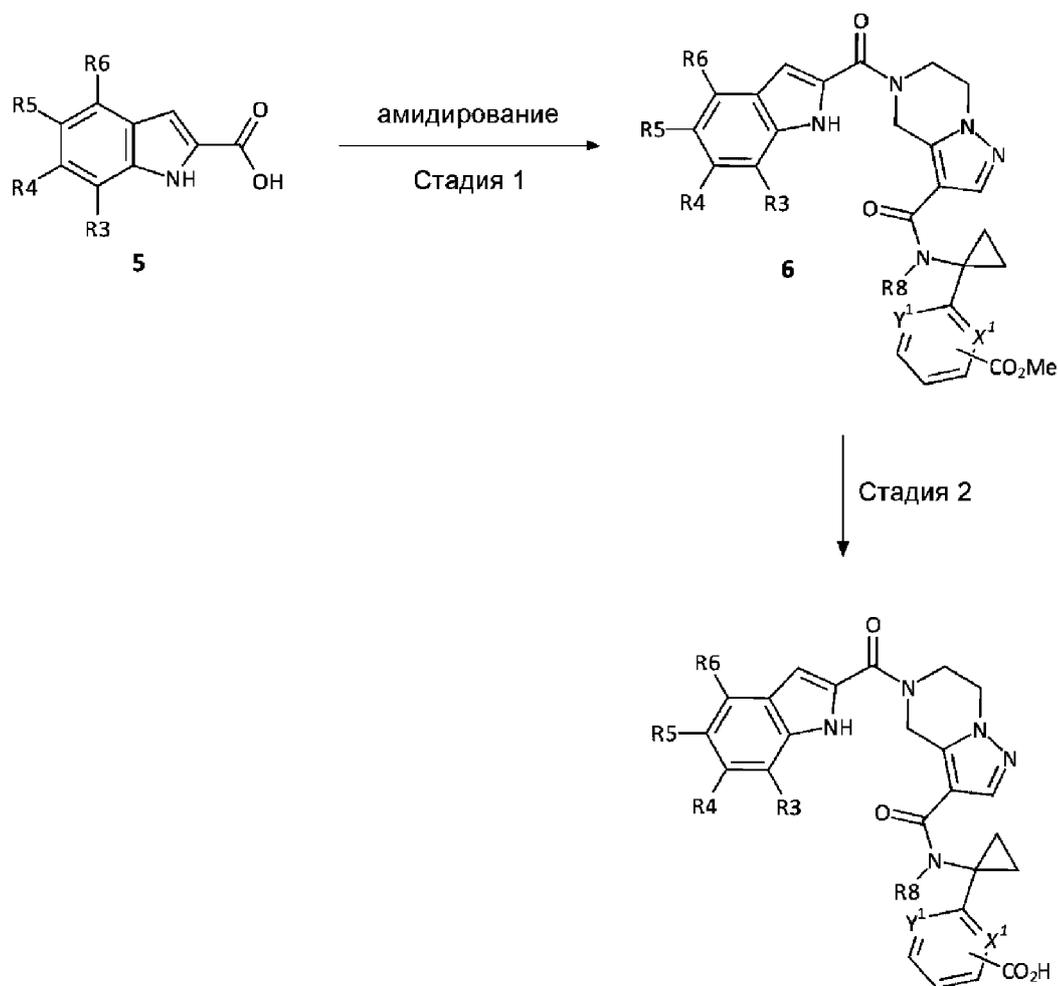
В другом варианте осуществления соединения Формулы IIa могут быть получены, как показано на Схеме 7 ниже.



### Схема 7: Синтез соединений Формулы Па

Соединение 3, описанное на Схеме 7, подвергают амидированию в стадии 1 методами, известными в литературе (А. El-Faham, F. Albericio, Chem. Rev. 2011, 111, 6557-6602), например, при использовании NATU, с получением соединений общей структуры 4. Затем сложный эфир (изображенный, без ограничения, как метиловый) подвергают гидролизу в стадии 2, например, водным гидроксидом натрия, с получением соединения Формулы Па.

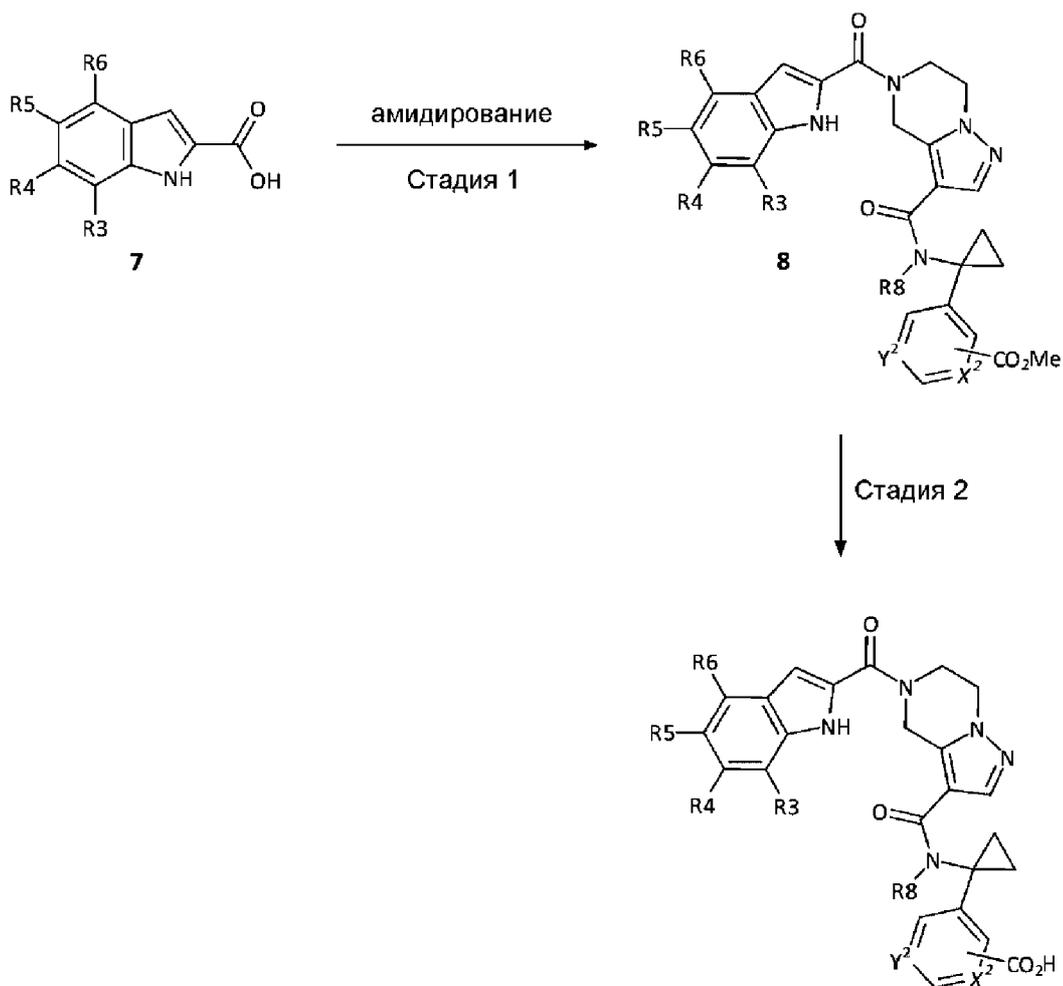
В другом варианте осуществления соединения Формулы Пб могут быть получены, как показано на Схеме 8 ниже.



### Схема 8: Синтез соединений Формулы IIb

Соединение 5, описанное на Схеме 7, подвергают амидированию в стадии 1 методами, известными в литературе (А. El-Faham, F. Albericio, Chem. Rev. 2011, 111, 6557-6602), например, при использовании NATU, с получением соединений общей структуры 6. Затем сложный эфир (изображенный, без ограничения, как метиловый) подвергают гидролизу в стадии 2, например, водным гидроксидом натрия, с получением соединения Формулы IIb.

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

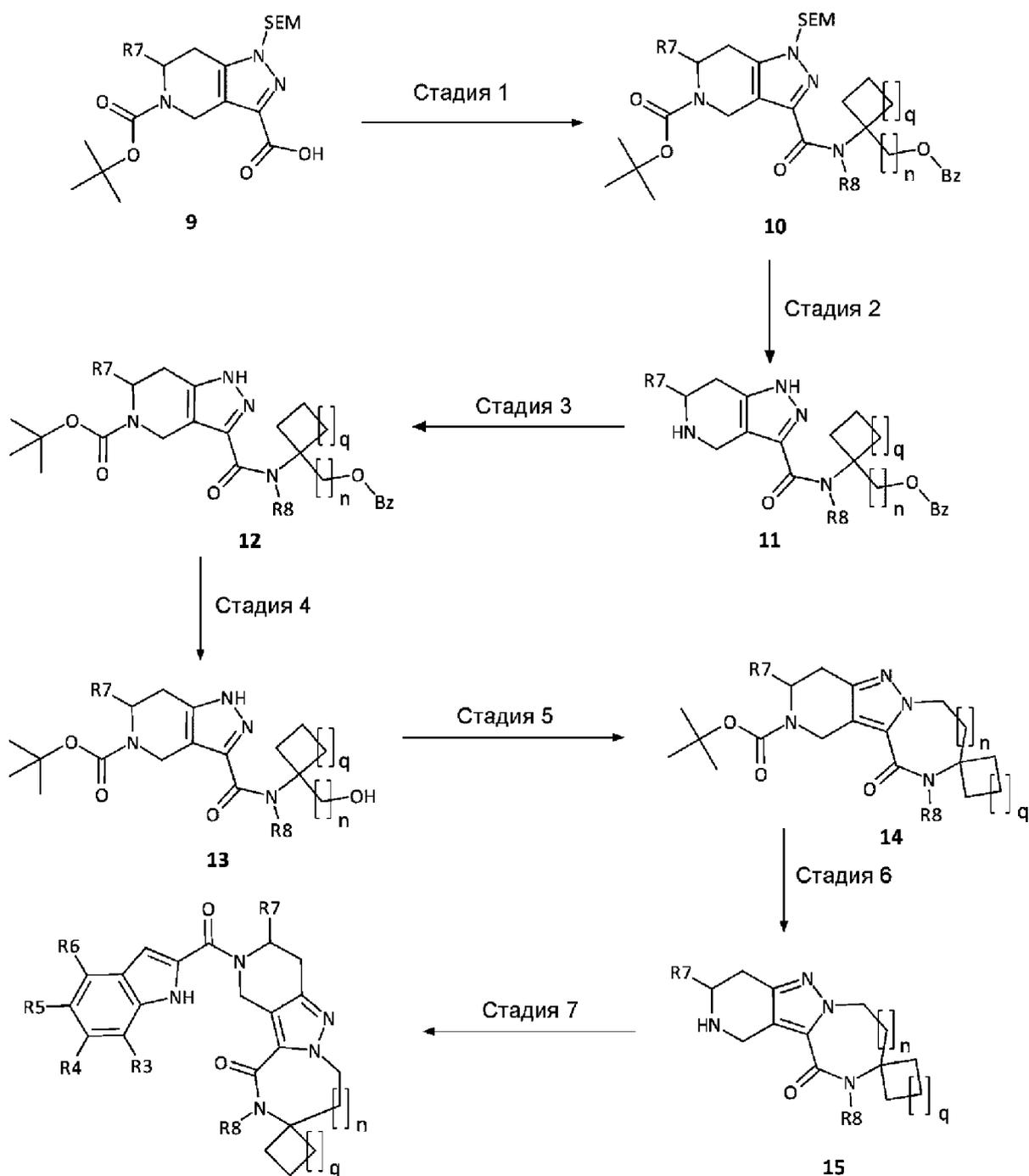


### Схема 9: Синтез соединений Формулы IIIc

Соединение 7, описанное на Схеме 9, подвергают амидированию 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 общей структуры 8. Затем сложный эфир (изображенный, без ограничения, как метиловый) подвергают гидролизу в стадии 2, например, водным гидроксидом натрия, с получением соединения Формулы IIIc.

Химики, квалифицированные в данной области, сумеют оценить, что методы, аналогичные показанным на Схемах 6-9, подходят для синтеза соединений Формулы IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, Va, Vb, Vc, VIa, VIb и VIc.

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



### Схема 10: Синтез соединений Формулы VII

Соединение 9, описанное на Схеме 10, подвергают амидированию в стадии 1 методами, известными в литературе (А. El-Faham, F. Albericio, Chem. Rev. 2011, 111, 6557-6602), например, при использовании NATU, с получением соединений общей структуры 10. Затем две из трех защитных групп (изображенных, но без ограничения, как Вос и SEM) удаляют в стадии 2, например, при использовании HCl, с получением соединения общей структуры 11. Затем аминогруппу повторно защищают в стадии 3 защитной группой, ортогональной защитной группе спирта (изображенной, но без ограничения, как бензоил), например, Вос-группой, с получением соединения общей структуры 12. Удаление защитной группы спирта, изображенной, но без ограничения, как бензоил, например, водным гидроксидом натрия, дает соединение общей структуры 13. В стадии 5

в реакции Митцунобу спирт с NH пиразола (WO2005/120516) дают соединение общей структуры 14, которое могут затем подвергать снятию защиты (изображенной, но без ограничения, как Boc), например, при использовании HCl, с получением соединения общей структуры 15. Затем аминогруппа 15 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.

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

Bz - бензоил

C - нуклеиновое основание ДНК цитозин

Cbz - бензилоксикарбонил

CC<sub>50</sub> - полумаксимальная цитотоксическая концентрация

CO<sub>2</sub> - 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-бензидоксол-3(1H)-он

DIAD - диизопропилазодикарбоксилат

DPEA - диизопропилэтиламин

DPE - диизопропиловый эфир

DMAP - 4-диметиламинопиридин

DMFA - N,N-диметилформамид

DMP - периодинан Десса-Мартина

DMCO - диметилсульфоксид

ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота

DRPA - дифенилфосфорилазид

DTT - дитиотреитол

EC<sub>50</sub> - полумаксимальная эффективная концентрация

EDCI - гидрохлорид N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида  
Et<sub>2</sub>O - диэтиловый эфир  
EtOAc - этилацетат  
EtOH - этанол  
FL- - 5'-конец, меченный флуоресцеином  
NEt<sub>3</sub> - триэтиламин  
ELS - Испарительное светорассеяние  
г - грамм(ы)  
G - нуклеиновое основание ДНК гуанин  
ВГВ - вирус гепатита В  
НАТУ - 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-гидроксибензотриазол  
ВЭЖХ - высокоэффективная жидкостная хроматография  
IC<sub>50</sub> - полумаксимальная ингибирующая концентрация  
LC640- - модификация 3'-конца флуоресцентным красителем LightCycler® Red 640  
ЖХ/МС - жидкостная хроматография/масс-спектрометрия  
LiAlH<sub>4</sub> - алюмогидрид лития  
LiOH - гидроксид лития  
Me - метил  
MeOH - метанол  
MeCN - ацетонитрил  
MgSO<sub>4</sub> - сульфат магния  
мг - миллиграмм(ы)  
мин - минуты  
моль - моли  
ммоль - миллимоль(и)  
мл - миллилитр(ы)  
MTBE - метил-трет-бутиловый эфир  
N<sub>2</sub> - азот  
Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> - карбонат натрия  
NaHCO<sub>3</sub> - гидрокарбонат натрия  
Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> - сульфат натрия  
NdeI - рестрикционный фермент распознает сайты CA<sup>^</sup>TATG  
NEt<sub>3</sub> - триэтиламин  
NaH - гидрид натрия  
NaOH - гидроксид натрия  
NH<sub>3</sub> - аммиак

$\text{NH}_4\text{Cl}$  - хлорид аммония  
 ЯМР - ядерный магнитный резонанс  
 ПААГЭ - электрофорез в полиакриламидном геле  
 ПЦР - полимеразная цепная реакция  
 кПЦР - количественная ПЦР  
 $\text{Pd/C}$  - палладий на угле  
 -РН - модификация 3'-конца фосфатом  
 рTSA - 4-толуолсульфоновая кислота  
 $R_t$  - время удерживания  
 кт - комнатная температура  
 нас. - насыщенный водный раствор  
 ДСН - додецилсульфат натрия  
 $SI$  - индекс селективности ( $=CC_{50}/EC_{50}$ )  
 СТАВ - триацетоксиборогидрид натрия  
 Т - нуклеиновое основание ДНК Тимин  
 ТВАФ - тетрабутиламмонийфторид  
 ТЭА - триэтиламин  
 ТФУ - трифторуксусная кислота  
 ТГФ - тетрагидрофуран  
 ТСХ - тонкослойная хроматография  
 ТРРО - трифенилфосфиноксид  
 Трис - трис(гидроксиметил)-аминометан  
 $XhoI$  - эндонуклеаза рестрикции, распознающая сайты  $C^{\wedge}TCGAG$

#### **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,  $\text{CDCl}_3$ ) 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 мМ карбоната аммония в воде (рН 9)

Элюент В - 10 мМ карбоната аммония в воде (рН 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 мМ карбоната аммония в воде (рН 9)

Элюент В - 10 мМ карбоната аммония в воде (рН 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 мМ бикарбоната аммония в воде

Элюент В - 10 мМ бикарбоната аммония в воде рН=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 мМ бикарбоната аммония в воде

Элюент В - 10 мМ бикарбоната аммония в воде (рН 9)

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

**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**

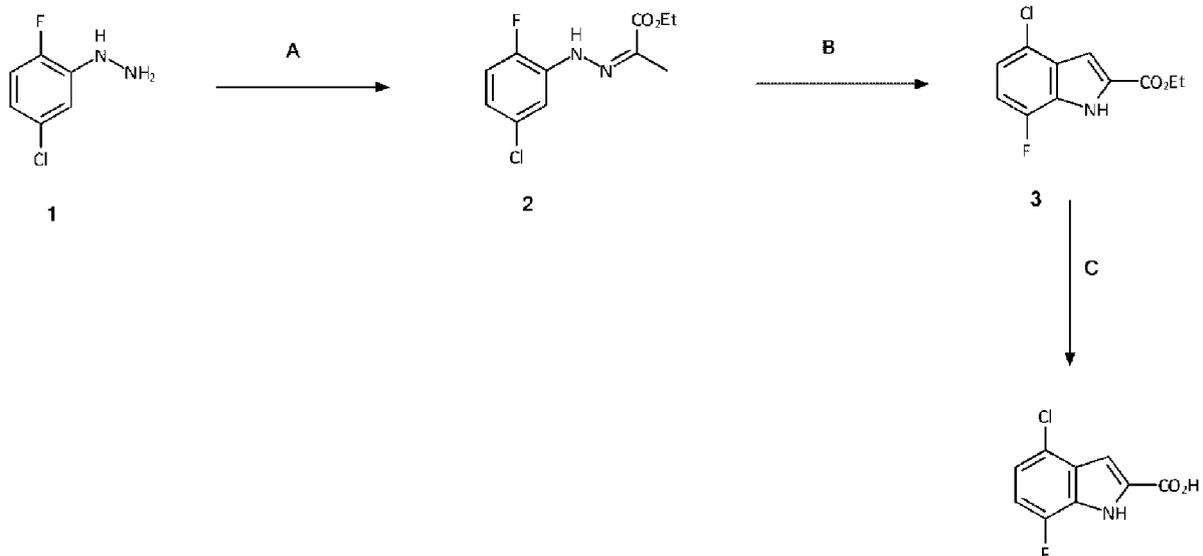
Колонка - Обращенно-фазовая Waters Xselect CSH C18 (50×2,1 мм, 2,5 микрона)

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

**Синтез индол-2-карбоновых кислот****Получение 4-хлор-7-фтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты**

**Стадия А:** Смесь соединения 1·HCl (17,0 г, 86,2 ммоль), ацетата натрия (7,10 г,

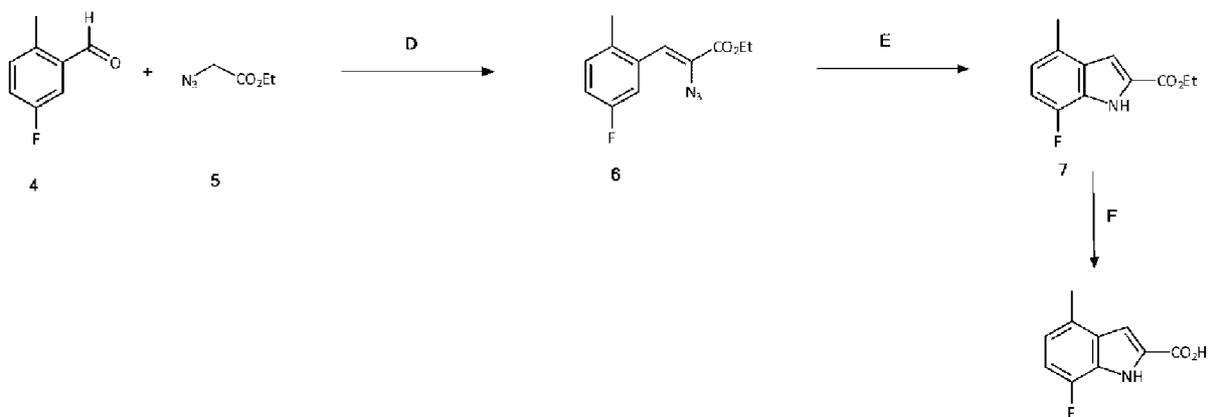
86,6 ммоль) и этилпирувата (10,0 г, 86,1 ммоль) в этаноле (100 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч, охлаждали до кт и разбавляли водой (100 мл). Образовавшийся осадок собирали с помощью фильтрации и сушили с получением 20,0 г (77,3 ммоль, 90%) соединения 2 в виде смеси цис- и транс-изомеров.

**Стадия В:** Смесь соединения 2 (20,0 г, 77,3 ммоль), полученного в предыдущей стадии, и  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (50,0 г, 352 ммоль) в уксусной кислоте (125 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 18 ч и выпаривали при пониженном давлении. Остаток смешивали с водой (100 мл) и экстрагировали МТБЭ (2×50 мл). Объединенные органические экстракты сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением 3,00 г (12,4 ммоль, 16%) соединения 3.

**Стадия С:** Смесь соединения 3 (3,00 г, 12,4 ммоль) и  $\text{NaOH}$  (0,500 г, 12,5 ммоль) в этаноле (30 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 30 мин и выпаривали при пониженном давлении. Остаток смешивали с водой (30 мл) и отфильтровывали нерастворимый материал. Фильтрат подкисляли концентрированной соляной кислотой (5 мл). Образовавшийся осадок собирали с помощью фильтрации, промывали водой (3 мл) и сушили с получением 2,41 г (11,3 ммоль, 91%) 4-хлор-7-фтор-1Н-индол-2-карбоновой кислоты.

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

#### Получение 7-фтор-4-метил-1Н-индол-2-карбоновой кислоты



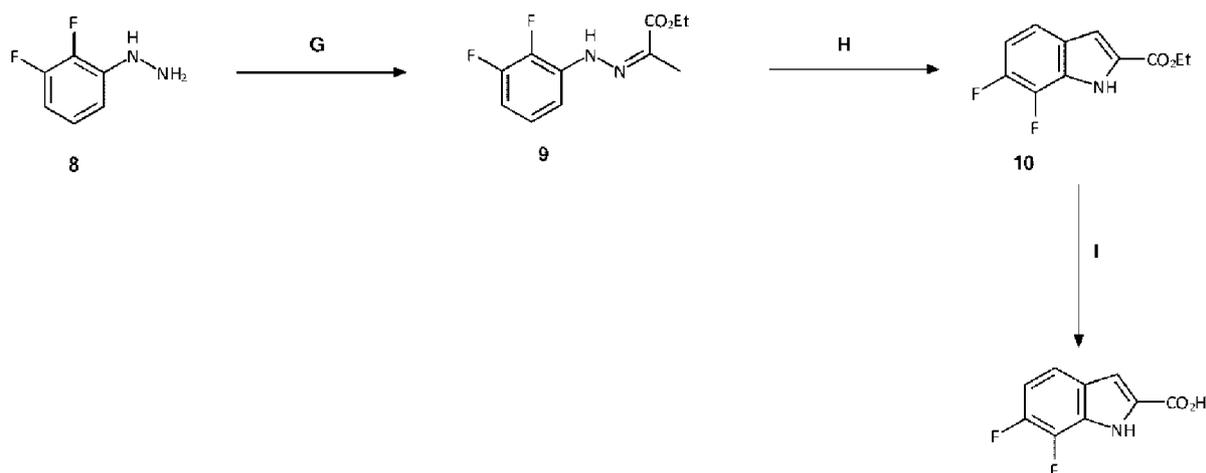
**Стадия D:** К раствору метилата натрия (21,6 г, 400 ммоль) в метаноле (300 мл) при  $-10^\circ\text{C}$  по каплям добавляли раствор соединения 4 (26,4 г, 183 ммоль) и соединения 5 (59,0 г, 457 ммоль) в метаноле (100 мл). Реакционную массу перемешивали в течение 3 ч, поддерживая температуру ниже  $5^\circ\text{C}$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

**Стадия E:** Раствор соединения 6, полученного в предыдущей стадии (35,0 г, 156 ммоль), в ксилоле (250 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч под атмосферой аргона, а затем выпаривали при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывали из смеси гексана-этилацетата (60:40) с получением 21,0 г (103 ммоль, 60%) соединения 7.

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

Rt (Метод G) 1,12 мин,  $m/z$  192 [M-H]<sup>-</sup>

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



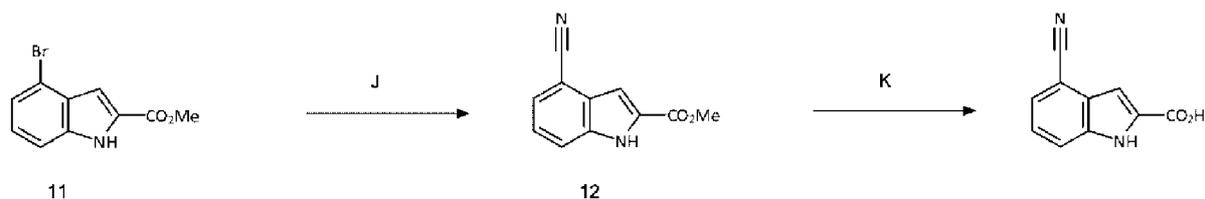
**Стадия G:** Смесь соединения 8 (5,00 г, 34,7 ммоль), уксусной кислоты (1 мл) и этилпирувата (5,00 г, 43,1 ммоль) в этаноле (20 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч, охлаждали до кт и разбавляли водой (20 мл). Образовавшийся осадок собирали с помощью фильтрации и сушили с получением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

**Стадия H:** Смесь соединения 9 (5,50 г, 22,7 ммоль), полученного в предыдущей стадии, и  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (10,0 г, 70,5 ммоль) в уксусной кислоте (25 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 18 ч и выпаривали при пониженном давлении. Остаток смешивали с водой (30 мл) и экстрагировали МТБЭ (2×30 мл). Объединенные органические экстракты сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением 0,460 г (2,04 ммоль, 9%) соединения 10.

**Стадия I:** Смесь соединения 10 (0,450 г, 2,00 ммоль) и NaOH (0,100 г, 2,50 ммоль) в этаноле (10 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 30 мин и выпаривали при пониженном давлении. Остаток смешивали с водой (10 мл) и отфильтровывали нерастворимый материал. Фильтрат подкисляли концентрированной соляной кислотой (1 мл). Образовавшийся осадок собирали с помощью фильтрации, промывали водой (3 мл) и сушили с получением 0,38 г (1,93 ммоль, 95%) 6,7-дифтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты.

Rt (Метод G) 1,10 мин,  $m/z$  196 [M-H]<sup>-</sup>

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

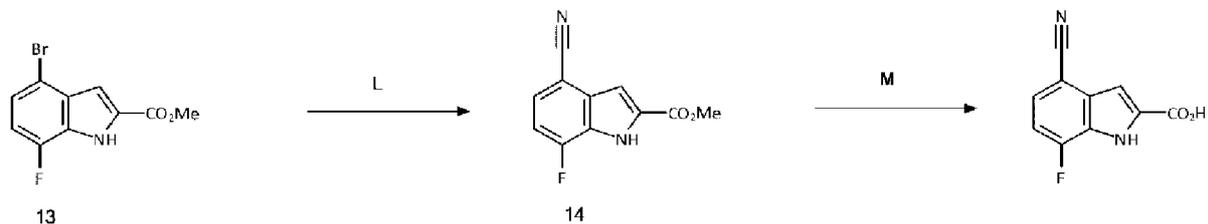


**Стадия J:** К перемешиваемому раствору соединения 11 (5,00 г, 19,7 ммоль) в ДМФА (50 мл) добавляли CuCN (3,00 г, 33,5 ммоль). Смесь перемешивали в течение 4 ч при 150°C. Затем смесь охлаждали до кт и добавляли вода (100 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (4×100 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (50 мл) и насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и выпаривали при пониженном давлении с получением 2,50 г (12,5 ммоль, 63%) соединения 12, достаточно чистого для следующей стадии.

**Стадия K:** К раствору соединения 12 (2,50 г, 12,5 ммоль) в этаноле (30 мл) добавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (0.600 г, 13,0 ммоль). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 10 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении, а остаток разбавляли водой (50 мл). Водный слой подкисляли до pH 6 10% водн. соляной кислотой и собирали образовавшийся осадок с помощью фильтрации. Остаток промывали водой и сушили в вакууме с получением 1,20 г (6,45 ммоль, 52%) 4-циано-1H-индол-2-карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества.

Rt (Метод G) 1,00 мин, m/z 197 [M+H]<sup>+</sup>

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

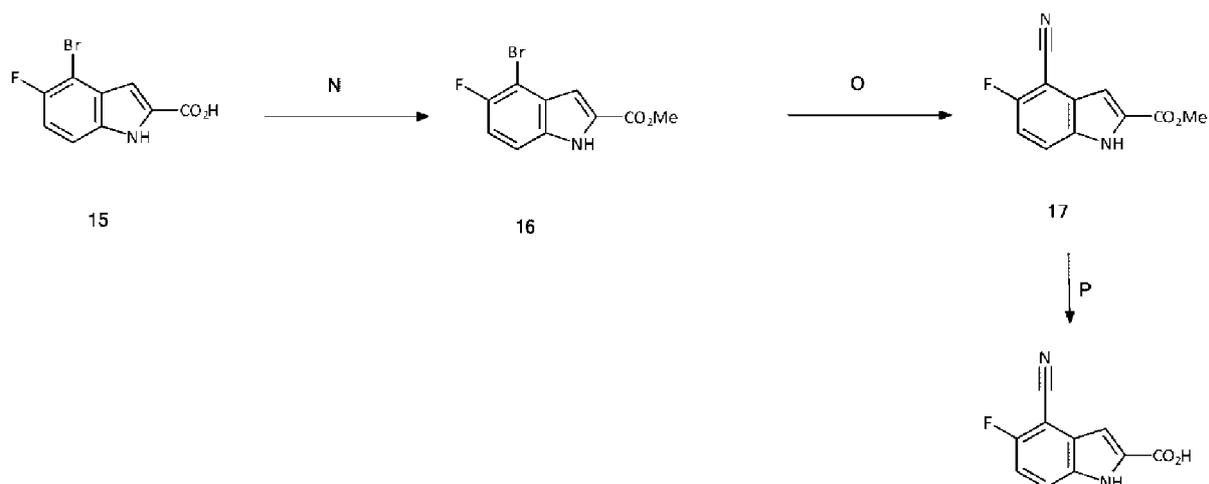


**Стадия L:** К перемешиваемому раствору соединения 13 (5,00 г, 18,4 ммоль) в ДМФА (50 мл) добавляли CuCN (2,80 г, 31,2 ммоль). Смесь перемешивали в течение 4 ч при 150°C. Затем смесь охлаждали до кт и добавляли воду (100 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (4×100 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (50 мл) и насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и выпаривали при пониженном давлении с получением 1,50 г (6,87 ммоль, 37%) соединения 14, достаточно чистого для следующей стадии.

**Стадия M:** К раствору соединения 14 (1,50 г, 6,87 ммоль) в этаноле (20 мл) добавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (0.400 г, 9,53 ммоль). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 10 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении, а остаток разбавляли водой (40 мл). Водный слой подкисляли до pH 6,0 10% водн. соляной кислотой и собирали осадок с помощью фильтрации. Остаток промывали водой и сушили в вакууме с получением 0,400 г (1,95 ммоль, 28%) 4-циано-7-фтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества.

Rt (Метод G) 1,02 мин,  $m/z$  203 [M-H]<sup>-</sup>

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



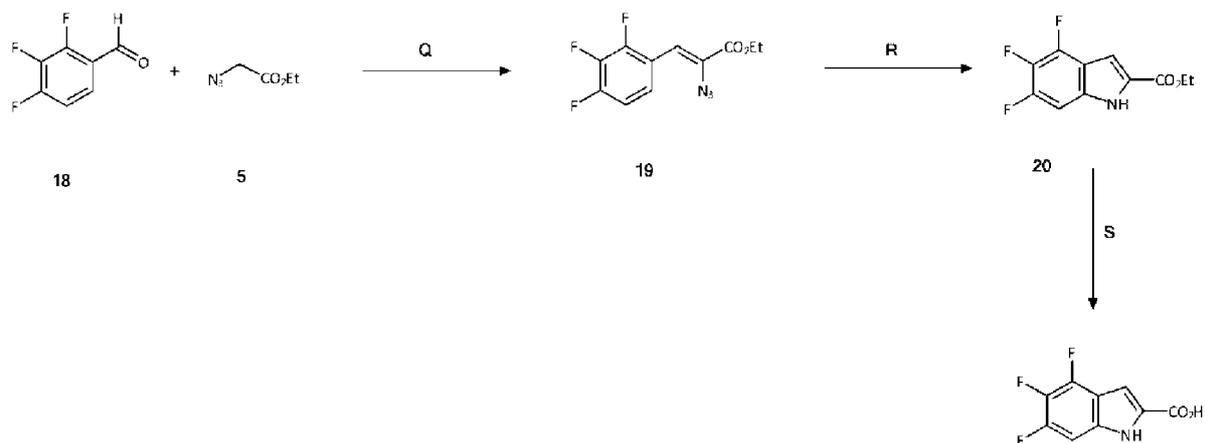
**Стадия N:** К раствору соединения 15 (5,00 г, 19,4 ммоль) в ДМФА (50 мл) добавляли NaHCO<sub>3</sub> (1,59 г, 18,9 ммоль) и иодметан (3 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при кт, затем разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром (3×50 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и выпаривали при пониженном давлении с получением 4,90 г (18,0 ммоль, 90%) соединения 16 в виде белого твердого вещества.

**Стадия O:** К перемешиваемому раствору соединения 16 (4,80 г, 17,6 ммоль) в ДМФА (50 мл) добавляли CuCN (2,70 г, 30,1 ммоль). Смесь перемешивали в течение 4 ч при 150°C. Затем смесь охлаждали до кт и добавляли воду (100 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (4×100 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (50 мл) и насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и выпаривали при пониженном давлении с получением 1,40 г (6,42 ммоль, 36%) соединения 17, достаточно чистого для следующей стадии.

**Стадия P:** К раствору соединения 17 (1,40 г, 6,42 ммоль) в этаноле (20 мл) добавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (0,350 г, 8,34 ммоль). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 10 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении, а остаток разбавляли водой (30 мл). Водный слой подкисляли до pH 6,0 10% водн. соляной кислотой, а осадок собирали с помощью фильтрации. Остаток промывали водой и сушили в вакууме с получением 0,500 г (2,45 ммоль, 38%) 4-циано-5-фтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества.

Rt (Метод G) 1,10 мин,  $m/z$  203 [M-H]<sup>-</sup>

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



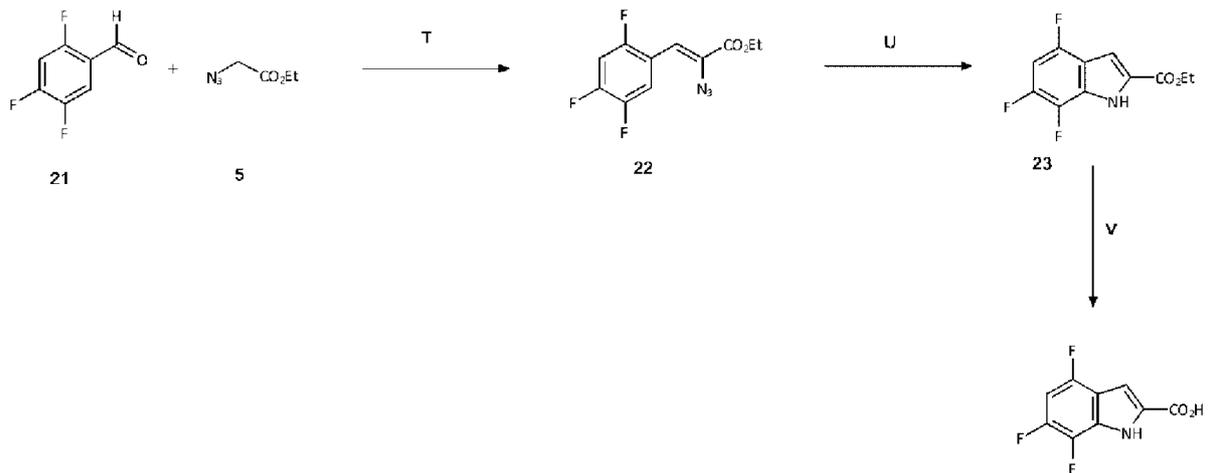
**Стадия Q:** К раствору метилата натрия (23,0 г, 426 ммоль) в метаноле (200 мл) при  $-10^{\circ}\text{C}$  по каплям добавляли раствор соединения 18 (15,0 г, 93,7 ммоль) и соединения 5 (26,0 г, 201 ммоль) в метаноле (100 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч, поддерживая температуру ниже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

**Стадия R:** Раствор соединения 19, полученного в предыдущей стадии (12,0 г, 46,7 ммоль), в ксилоле (250 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч под атмосферой аргона, а затем выпаривали при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывали из смеси гексана-этилацетата (60:40) с получением 7,00 г (30,5 ммоль, 65%) соединения 20.

**Стадия S:** К раствору соединения 20 (7,00 г, 30,5 ммоль) в этаноле (50 мл) добавляли водный 2Н раствор гидроксида натрия (18 мл). Смесь перемешивали в течение 2 ч при  $60^{\circ}\text{C}$ . Растворитель выпаривали, а остаток подкисляли до рН 5-6 водной соляной кислотой. Образовавшийся в результате осадок собирали с помощью фильтрации, промывали водой и сушили с получением 5,00 г (23,2 ммоль, 76%) 4,5,6-трифтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $d_6$ -DMSO) 7,17 (1H, с), 7,22 (1H, дд), 12,3 (1H, шс), 13,3 (1H, шс)

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



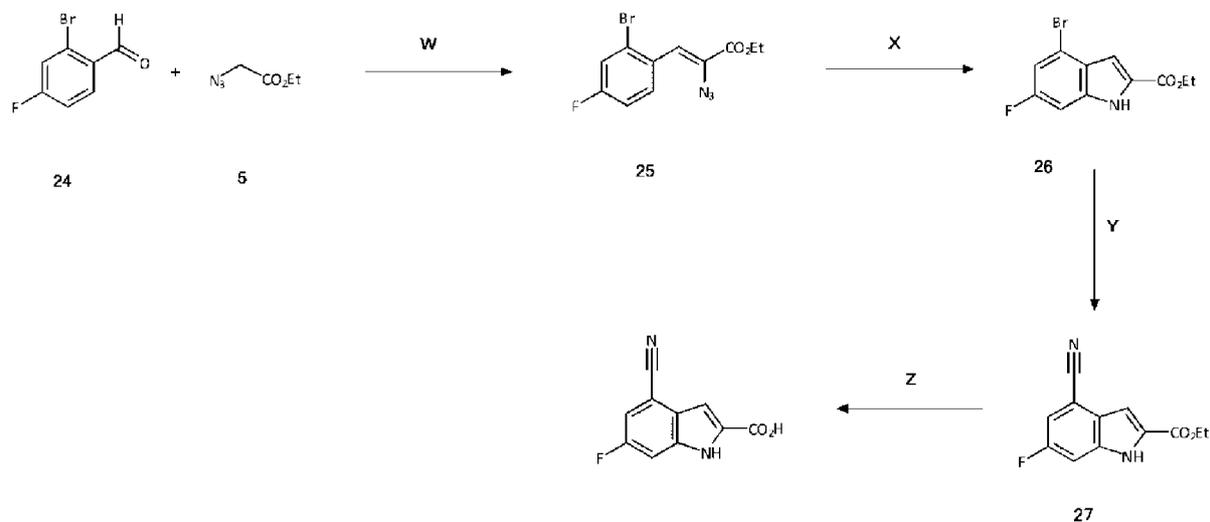
**Стадия Т:** К раствору метилата натрия (23,0 г, 426 ммоль) в метаноле (200 мл) при  $-10^{\circ}\text{C}$  по каплям добавляли раствор соединения 21 (15,0 г, 90,3 ммоль) и соединения 5 (26,0 г, 201 ммоль) в метаноле (100 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч, поддерживая температуру ниже  $5^{\circ}\text{C}$ , а затем гасили водой со льдом. Полученную смесь перемешивали в течение 10 мин. Осадок собирали с помощью фильтрации, промывали водой и сушили с получением 10,0 г (38,0 ммоль, 42%) соединения 22 в виде белого твердого вещества.

**Стадия У:** Раствор соединения 22, полученного в предыдущей стадии (10,0 г, 38,0 ммоль), в ксилоле (200 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч под атмосферой аргона, а затем выпаривали при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывали из смеси гексана-этилацетата (60:40) с получением 6,00 г (26,2 ммоль, 69%) соединения 23.

**Стадия V:** К раствору соединения 23 (7,00 г, 30,5 ммоль) в этаноле (40 мл) добавляли водный 2Н раствор гидроксида натрия (16 мл). Смесь перемешивали в течение 2 ч при  $60^{\circ}\text{C}$ . Растворитель выпаривали, а остаток подкисляли до pH 5-6 водной соляной кислотой. Образовавшийся в результате осадок собирали с помощью фильтрации, промывали водой и сушили с получением 4,10 г (19,1 ммоль, 62%) 4,6,7-трифтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты.

Rt (Метод G) 1,16 мин,  $m/z$  214 [M-H]<sup>-</sup>

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



**Стадия W:** К раствору метилата натрия (65,0 г, 1203 ммоль) в метаноле (500 мл) при  $-10^{\circ}\text{C}$  по каплям добавляли раствор соединения 24 (60,0 г, 296 ммоль) и соединения 5 (85,0 г, 658 ммоль) в метаноле (200 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч, поддерживая температуру ниже  $5^{\circ}\text{C}$ , а затем гасили водой со льдом. Полученную смесь перемешивали в течение 10 мин. Осадок собирали с помощью фильтрации, промывали водой и сушили с получением 45,0 г (143 ммоль, 48%) соединения 25.

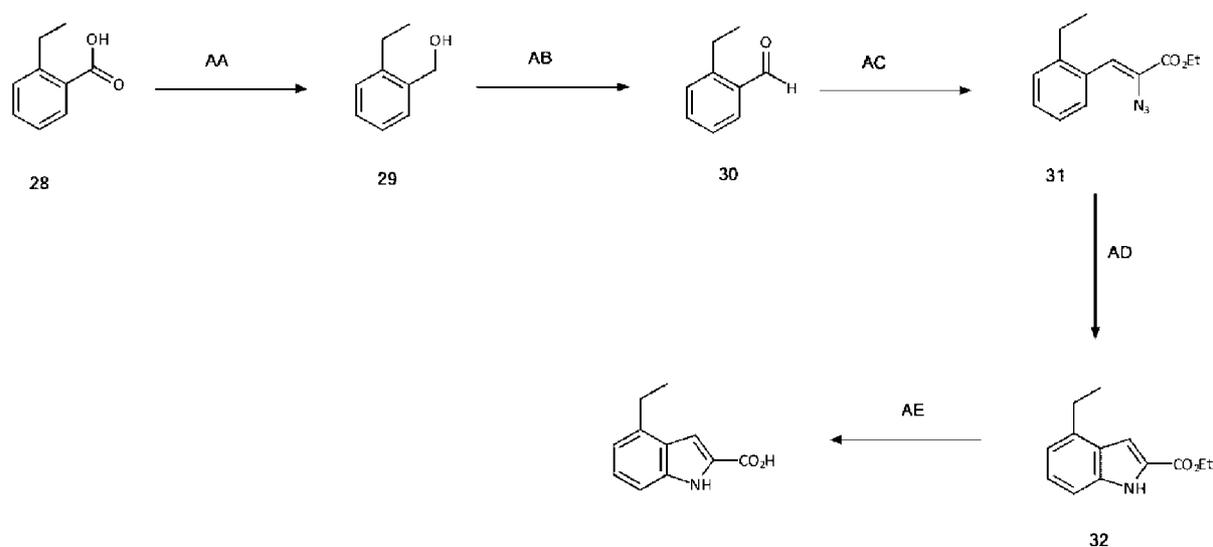
**Стадия X:** Раствор соединения 25, полученного в предыдущей стадии (35,0 г, 111 ммоль), в ксилоле (250 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч под атмосферой аргона, а затем выпаривали при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывали из смеси гексана-этилацетата (60:40), с получением 11,0 г (38,4 ммоль, 35%) соединения 26.

**Стадия Y:** К перемешиваемому раствору соединения 26 (11,0 г, 38,4 ммоль) в ДМФА (20 мл) добавляли  $\text{CuCN}$  (6,60 г, 73,7 ммоль). Смесь перемешивали в течение 4 ч при  $150^{\circ}\text{C}$ . Затем смесь охлаждали до кт и добавляли воду (70 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом ( $4 \times 50$  мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (50 мл) и насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и выпаривали при пониженном давлении с получением 2,40 г (10,3 ммоль, 27%) соединения 27, достаточно чистого для следующей стадии.

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

Rt (Метод G) 1,06 мин,  $m/z$  203 [M-H]<sup>-</sup>

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



**Стадия AA:** Раствор соединения 28 (70,0 г, 466 ммоль) в сухом ТГФ (500 мл) обрабатывали 10 М раствором  $\text{NH}_3$  в ТГФ (53 мл, 53,0 ммоль  $\text{NH}_3$ ) при  $0^\circ\text{C}$ . Реакционную массу перемешивали при кт в течение 24 ч, после чего медленно добавляли метанол (150 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 45 мин и выпаривали при пониженном давлении с получением 55,0 г (404 ммоль, 87%) соединения 29, достаточно чистого для следующей стадии.

**Стадия AB:** К охлаждаемому ( $0^\circ\text{C}$ ) раствору соединения 29 (55,0 г, 404 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (400 мл) порциями добавляли периодиан Десса-Мартина (177 г, 417 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч при кт, реакционную смесь гасили насыщенным водным  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (300 мл) и насыщенным водным  $\text{NaHCO}_3$  (500 мл). Смесь экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 300$  мл). Объединенные органические экстракты промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и выпаривали с получением 51,0 г неочищенного соединения 30 в виде желтого твердого вещества.

**Стадия AC:** К раствору метилата натрия (107 г, 1981 ммоль) в метаноле (600 мл) при  $-10^\circ\text{C}$  по каплям добавляли раствор соединения 30, полученного в предыдущей стадии (51,0 г), и соединения 5 (126 г, 976 ммоль) в метаноле (300 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч, поддерживая температуру ниже  $5^\circ\text{C}$ , затем гасили водой со льдом. Полученную смесь перемешивали в течение 10 мин и собирали осадок с помощью фильтрации. Твердое вещество промывали водой и сушили с получением 35,0 г (151 ммоль, 37% в 2 стадиях) соединения 31.

**Стадия AD:** Раствор соединения 31, полученного в предыдущей стадии (35,0 г, 151 ммоль), в ксилоле (500 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч под атмосферой аргона, а затем выпаривали при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывали из смеси гексана-этилацетата (60:40) с получением 21,0 г (103 ммоль, 68%) соединения 32.

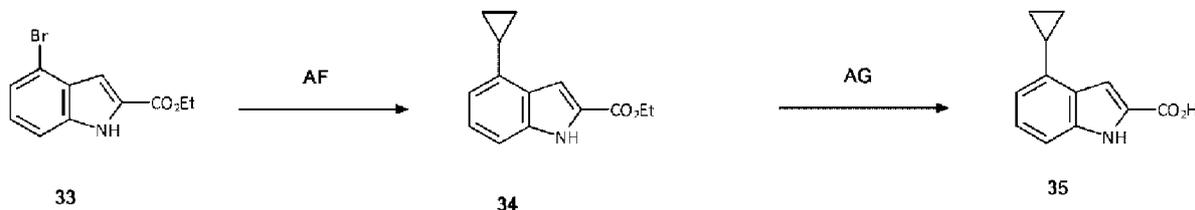
**Стадия AE:** К раствору соединения 32 (21,0 г, 103 ммоль) в этаноле (200 мл) добавляли водный 2Н раствор гидроксида натрия (47 мл). Смесь перемешивали в течение 2 ч при  $60^\circ\text{C}$ . Смесь выпаривали при пониженном давлении, а остаток подкисляли до pH

5-6 водной соляной кислотой. Осадок собирали с помощью фильтрации, промывали водой и сушили с получением 19 г (100 ммоль, 97%) 4-этил-1H-индол-2-карбоновой кислоты.

Rt (Метод G) 1,20 мин,  $m/z$  188  $[M-H]^-$

$^1H$ -ЯМР (400 МГц,  $d_6$ -ДМСО)  $\delta$  1,25 (т, 3H), 2,88 (к, 2H), 6,86 (1H, д), 7,08-7,20 (2H, м), 7,26 (1H, д), 11,7 (1H, шс), 12,9 (1H, шс)

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

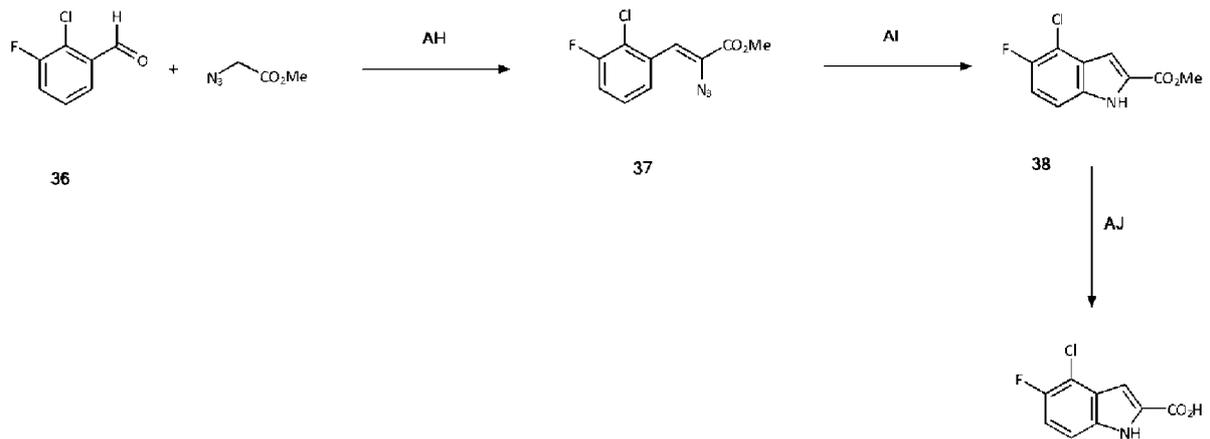


**Стадия AF:** К дегазированной суспензии соединения 33 (2,00 г, 7,80 ммоль), циклопропилбороновой кислоты (0,754 г, 8,78 ммоль),  $K_3PO_4$  (5,02 г, 23,6 ммоль), трициклогексилфосфина (0,189 г, 0,675 ммоль) и воды (2,0 мл) в толуоле (60,0 мл) добавляли ацетат палладия (II) (0,076 г, 0,340 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при  $100^\circ C$  в течение 4 ч. Ход реакции контролировали путем разбавления аликвоты реакционной смеси водой и экстракции этилацетатом. Органический слой наносили в капле на покрытую силикагелем аналитическую пластину для ТСХ и визуализировали при помощи УФ-излучения с длиной волны 254 нм. Реакция протекала до завершения с формированием полярного пятна. Значения  $R_f$  исходного материала и продукта составляли 0,3 и 0,2, соответственно. Реакционной смеси позволяли охладиться до кт и фильтровали через слой целита. Фильтрат выпаривали при пониженном давлении, а неочищенный продукт очищали на флеш-колонке при использовании силикагеля 230-400 меш и элюировали 10% этилацетатом в петролейном эфире с получением 1,10 г (5,11 ммоль, 63%) соединения 34 в виде коричневой жидкости. Система ТСХ: 5% этилацетата в петролейном эфире.

**Стадия AG:** Смесь соединения 34 (1,10 г, 5,11 ммоль) в этаноле (40 мл) и 2N водный гидроксид натрия (15 мл) перемешивали в течение 2 ч при  $60^\circ C$ . Смесь выпаривали при пониженном давлении, а остаток подкисляли до pH 5-6 водной соляной кислотой. Осадок собирали с помощью фильтрации, промывали водой и сушили с получением 1,01 г (5,02 ммоль, 92%) 4-циклопропил-1H-индол-2-карбоновой кислоты.

Rt (Метод G) 1,17 мин,  $m/z$  200  $[M-H]^-$

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



**Стадия АН:** К раствору метилата натрия (39,9 г, 738 ммоль) в метаноле (300 мл) при  $-10^{\circ}\text{C}$  по каплям добавляли раствор соединения 36 (28,8 г, 182 ммоль) и метилазидацетата (52,1 г, 404 ммоль) в метаноле (150 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч, поддерживая температуру ниже  $5^{\circ}\text{C}$ , затем гасили водой со льдом. Полученную смесь перемешивали в течение 10 мин. Осадок собирали с помощью фильтрации, промывали водой и сушили с получением 20,0 г (78,2 ммоль, 43%) соединения 37.

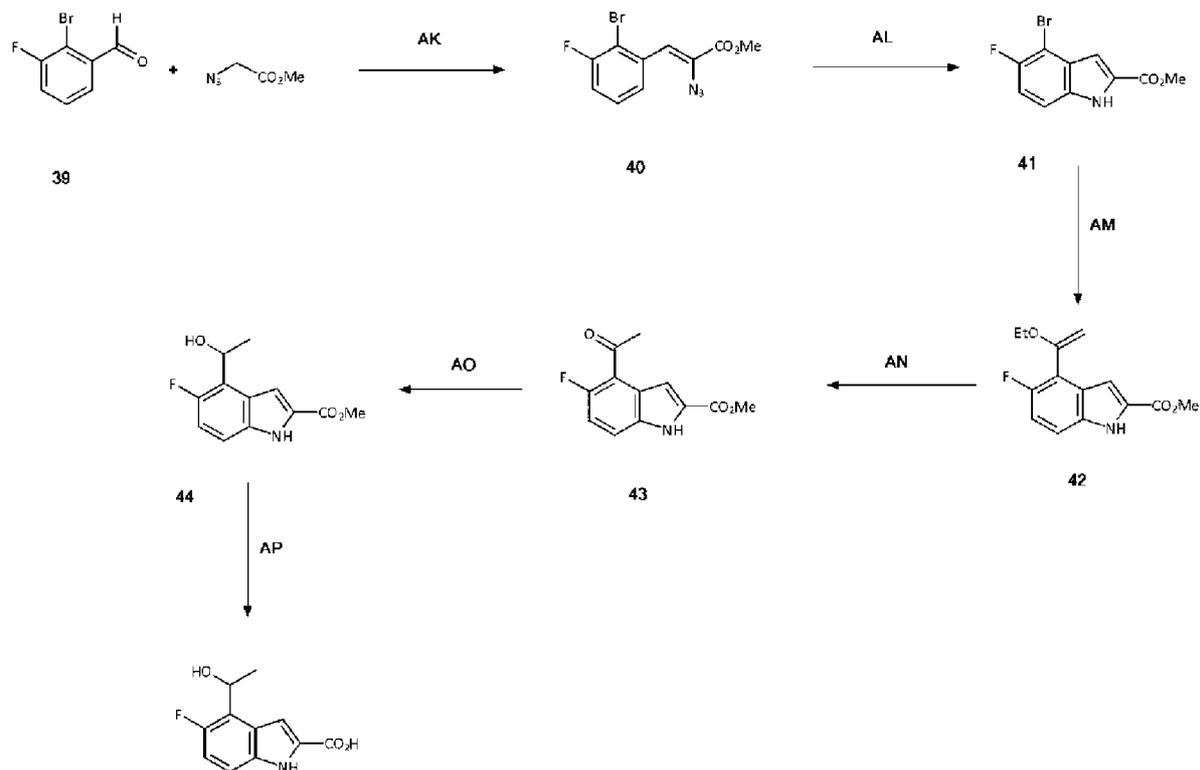
**Стадия АІ:** Раствор соединения 37 (19,4 г, 76,0 ммоль) в ксилоле (250 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч под атмосферой аргона, а затем выпаривали при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывали из гексана-этилацетата (50:50) с получением 9,00 г (39,5 ммоль, 52%) соединения 38.

**Стадия АЈ:** К раствору соединения 38 (8,98 г, 39,4 ммоль) в этаноле (100 мл) добавляли водный 2Н раствор гидроксида натрия (18 мл). Смесь перемешивали в течение 2 ч при  $60^{\circ}\text{C}$ . Смесь выпаривали при пониженном давлении, а остаток подкисляли до рН 5-6 водной соляной кислотой. Образовавшийся в результате осадок собирали с помощью фильтрации, промывали водой и сушили с получением 7,75 г (36,3 ммоль, 92%) 4-хлор-5-фтор-1Н-индол-2-карбоновой кислоты.

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

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $d_6$ -ДМСО) 7,08 (1H, с), 7,28 (1H, дд), 7,42 (1H, дд), 12,2 (1H, шс), 13,2 (1H, шс)

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



**Стадия АК:** К раствору метилата натрия (50,0 г, 926 ммоль) в метаноле (300 мл) при  $-10^{\circ}\text{C}$  по каплям добавляли раствор соединения 39 (45,0 г, 222 ммоль) и метилазидаоцетата (59,0 г, 457 ммоль) в метаноле (100 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч, поддерживая температуру ниже  $5^{\circ}\text{C}$ , затем гасили водой со льдом. Полученную смесь перемешивали в течение 10 мин. Осадок собирали с помощью фильтрации, промывали водой и сушили с получением 35,0 г (133 ммоль, 60%) соединения 40 в виде белого твердого вещества.

**Стадия AL:** Раствор соединения 40, полученного в предыдущей стадии (35,0 г, 133 ммоль), в ксилоле (250 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч под атмосферой аргона, а затем выпаривали при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывали из гексана-этилацетата (60:40) с получением 21,0 г (77,2 ммоль, 58%) соединения 41.

**Стадия AM:** К дегазированному раствору соединения 41 (4,00 г, 14,7 ммоль) и трибутил(1-этоксивинил)станнана (5,50 г, 15,2 ммоль) в толуоле (50 мл) под азотом добавляли дихлорид бис(трифенилфосфино)палладия (II) (1,16 г, 1,65 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при  $60^{\circ}\text{C}$  в течение 20 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат выпаривали при пониженном давлении, а остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением 2,50 г (9,50 ммоль, 65%) соединения 42 в виде бледно-желтого твердого вещества.

**Стадия AN:** К раствору соединения 42 (2,40 г, 9,12 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) добавляли 2М соляную кислоту (15 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь выпаривали в вакууме, а остаток делили между

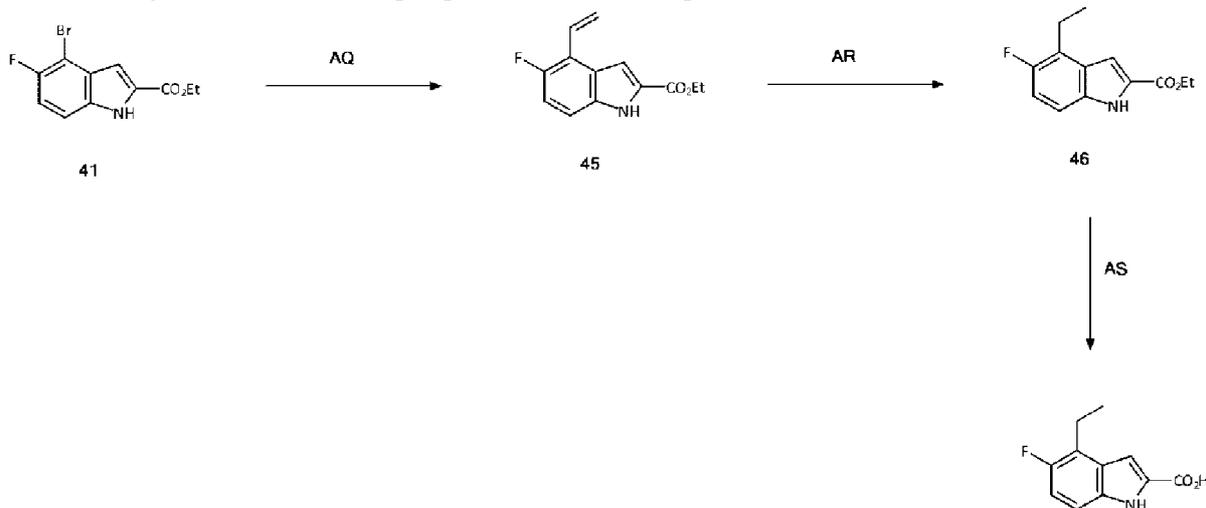
этилацетатом и водой. Органический экстракт промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Остаток растирали с 5% эфиром в изогексане и сушили с получением 1,80 г (7,65 ммоль, 84%) соединения 43 в виде белого твердого вещества.

**Стадия АО:** Суспензию соединения 43 (1,70 г, 7,23 ммоль) и  $\text{NaBH}_4$  (2,50 г, 66,1 ммоль) в этаноле (13 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат выпаривали при пониженном давлении, а остаток растворяли в этилацетате. Раствор промывали 1Н соляной кислотой и насыщенным соевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и выпаривали при пониженном давлении с получением 1,60 г (6,74 ммоль, 93%) соединения 44 в виде бесцветного масла.

**Стадия АР:** К раствору соединения 44 (1,50 г, 6,32 ммоль) в метаноле (40 мл) добавляли 2Н водный  $\text{NaOH}$  (10 мл). Смесь перемешивали в течение 2 ч при 60°C. Смесь выпаривали при пониженном давлении, а остаток подкисляли до pH 5-6 10% соляной кислотой. Осадок собирали с помощью фильтрации, промывали водой (3×15 мл) и сушили с получением 1,30 г (5,82 ммоль, 92%) 5-фтор-4-(1-гидроксиэтил)-1H-индол-2-карбоновой кислоты.

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

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



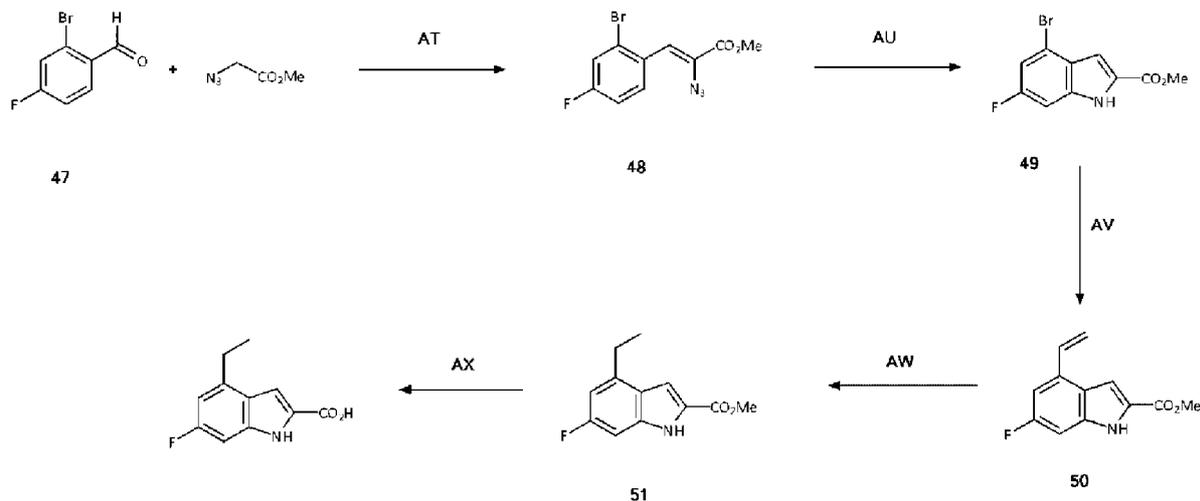
**Стадия АQ:** К нагреваемому (90°C) раствору соединения 41 (4,00 г, 14,7 ммоль) в безводном ДМФА под азотом (10 мл) добавляли три-н-бутил(винил)олово (3,60 г, 11,4 ммоль) и  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (0,301 г, 0,757 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 1 ч. Затем смесь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

**Стадия АR:** Смесь соединения 45 (1,50 г, 6,84 ммоль) и  $\text{Pd}/\text{C}$  (0,300 г, 10% по весу) в метаноле (20 мл) перемешивали под атмосферой водорода при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь фильтровали, затем выпаривали при пониженном давлении с получением 1,45 г (6,55 ммоль, 96%) соединения 46.

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

Rt (Метод G) 1,33 мин, m/z 206 [M-H]<sup>-</sup>

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



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

**Стадия AU:** Раствор соединения 48, полученного в предыдущей стадии (38,5 г, 128 ммоль), в ксилоле (250 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч под атмосферой аргона, а затем выпаривали при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывали из гексана-этилацетата (60:40) с получением 18,0 г (67,3 ммоль, 53%) соединения 49.

**Стадия AV:** К нагреваемому (90°C) раствору соединения 49 (4,00 г, 14,7 ммоль) в безводном ДМФА под азотом (10 мл) добавляли три-н-бутил(винил)олово (3,60 г, 11,4 ммоль) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,301 г, 0,757 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 1 ч. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (60-80% этилацетат в гексане) с получением 2,00 г (9,12 ммоль, 62%) соединения 50 в виде желтого твердого вещества.

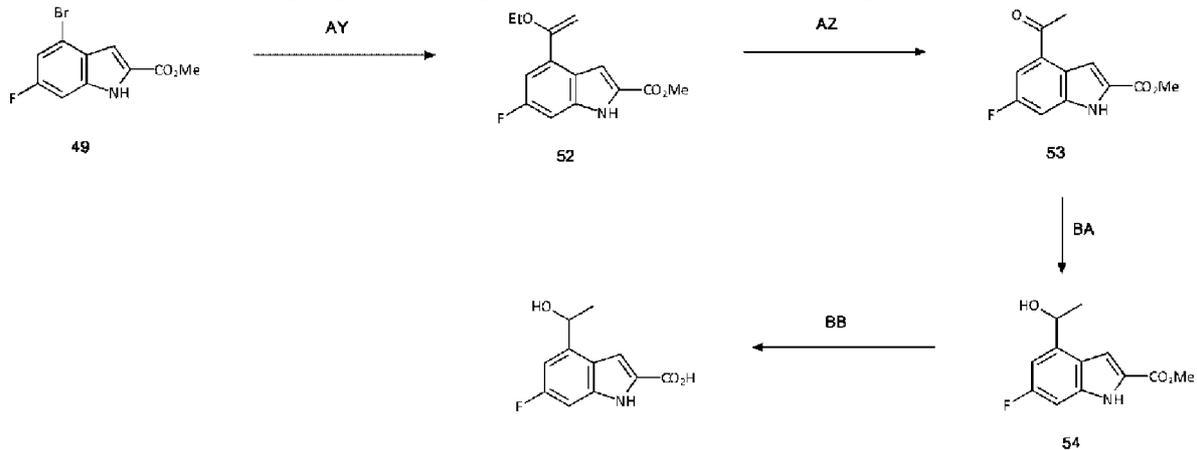
**Стадия AW:** Смесь соединения 50 (1,50 г, 6,84 ммоль) и Pd/C (0,300 г, 10% по весу) в метаноле (20 мл) перемешивали под атмосферой водорода при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь фильтровали и выпаривали с получением 1,40 г (6,33

ммоль, 93%) соединения 51.

**Стадия АХ:** К раствору соединения 51 (1,10 г, 4,97 ммоль) в метаноле (40 мл) добавляли 2Н водный NaOH (10 мл). Смесь перемешивали в течение 2 ч при 60°C. Смесь выпаривали при пониженном давлении, затем подкисляли до pH 5-6 10% соляной кислотой. Осадок собирали с помощью фильтрации, промывали водой (3×15 мл) и сушили с получением 0,900 г (4,34 ммоль, 87%) целевого соединения 4-этил-6-фтор-1Н-индол-2-карбоновой кислоты.

Rt (Метод G) 1,29 мин, m/z 206 [M-H]<sup>-</sup>

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



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

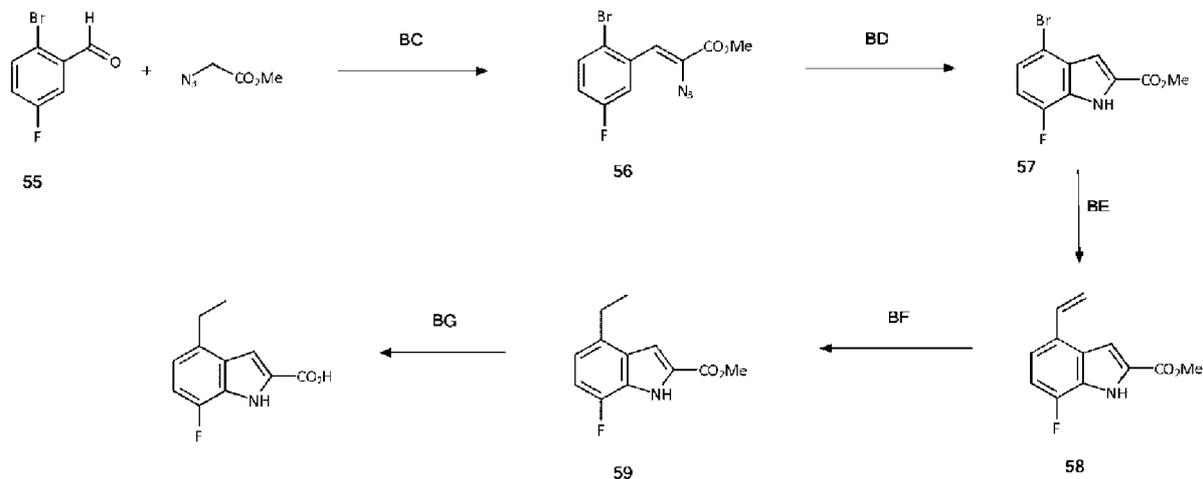
**Стадия AZ:** К раствору соединения 52 (2,10 г, 7,98 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) добавляли 2М соляную кислоту (15 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь выпаривали при пониженном давлении, а остаток делили между этилацетатом и водой. Органический экстракт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

**Стадия ВА:** Суспензию соединения 53 (1,70 г, 7,23 ммоль) и NaBH<sub>4</sub> (2,50 г, 66,1 ммоль) в этаноле (13 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч, охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат выпаривали при пониженном давлении, а остаток растворяли в этилацетате. Раствор промывали 1Н соляной кислотой и насыщенным соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и выпаривали при пониженном давлении с получением 1,60 г (6,74 ммоль, 93%) соединения 54 в виде бесцветного масла.

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

Rt (Метод G) 1,00 мин, m/z 222 [M-H]<sup>-</sup>

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



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

**Стадия VD:** Раствор соединения 56, полученного в предыдущей стадии (33,0 г, 110 ммоль), в ксилоле (250 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч под атмосферой аргона, а затем выпаривали при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывали из гексана-этилацетата (60:40) с получением 21,5 г (79,0 ммоль, 72%) соединения 57.

**Стадия VE:** К нагреваемому (90°C) раствору соединения 57 (4,00 г, 14,7 ммоль) в безводном ДМФА под азотом (10 мл) добавляли три-н-бутил(винил)олово (3,60 г, 11,4 ммоль) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,301 г, 0,757 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (60-80% EtOAc в гексане). Объединенные фракции, содержащие продукт, выпаривали, промывали водой (3×100 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и выпаривали с получением 1,80 г (8,21 ммоль, 56%) соединения 58 в виде желтого твердого вещества.

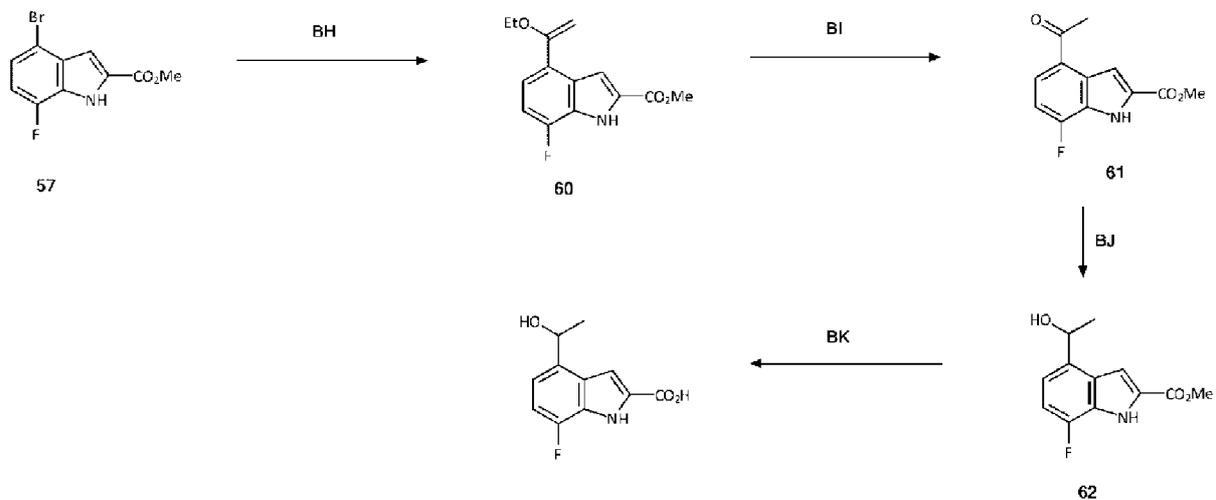
**Стадия VF:** Смесь соединения 58 (1,50 г, 6,84 ммоль) и Pd/C (0,300 г, 10% по весу)

в метаноле (20 мл) перемешивали под атмосферой водорода при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь фильтровали и выпаривали с получением 1,25 г (5,65 ммоль, 83%) соединения 59.

**Стадия ВГ:** К раствору соединения 59 (1,40 г, 6,33 ммоль) в метаноле (40 мл) добавляли 2Н водный NaOH (10 мл). Смесь перемешивали в течение 2 ч при 60°C. Смесь выпаривали при пониженном давлении, а остаток подкисляли до pH 5-6 10% соляной кислотой. Осадок собирали с помощью фильтрации, промывали водой (3×15 мл) и сушили с получением 1,25 г (6,03 ммоль, 95%) целевого соединения 4-этил-7-фтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты.

Rt (Метод G) 1,27 мин, m/z 206 [M-H]<sup>-</sup>

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



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

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

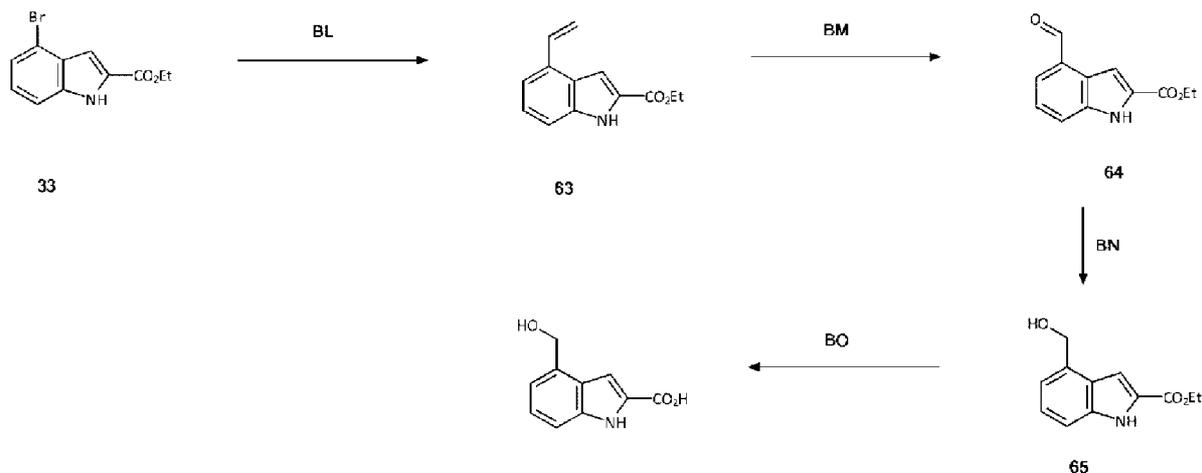
**Стадия ВJ:** Суспензию соединения 61 (1,70 г, 7,23 ммоль) и NaBH<sub>4</sub> (2,50 г, 66,1 ммоль) в этаноле (13 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч, охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат выпаривали при пониженном давлении, а остаток растворяли в этилацетате. Раствор промывали 1Н соляной кислотой и

насыщенным соевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и выпаривали при пониженном давлении с получением 1,50 г (6,32 ммоль, 87%) соединения 62 в виде бесцветного масла.

**Стадия ВК:** К раствору соединения 62 (1,50 г, 6,32 ммоль) в метаноле (40 мл) добавляли 2Н водный  $\text{NaOH}$  (10 мл). Смесь перемешивали в течение 2 ч при  $60^\circ\text{C}$ . Смесь выпаривали при пониженном давлении, а остаток подкисляли до pH 5-6 10% соляной кислотой. Осадок собирали с помощью фильтрации, промывали водой ( $3 \times 15$  мл) и сушили с получением 1,35 г (6,05 ммоль, 96%) целевого соединения 7-фтор-4-(1-гидроксиэтил)-1H-индол-2-карбоновой кислоты.

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

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



**Стадия VL:** К раствору соединения 33 (10,0 г, 39,4 ммоль) в смеси диоксана (200 мл) и воды (50 мл) добавляли винилтрифторборат калия (11,0 г, 82,1 ммоль), триэтиламин (30 мл, 248 ммоль) и  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (1,0 г, 1,37 ммоль). Смесь перемешивали при  $80^\circ\text{C}$  в течение 48 ч. Смесь выпаривали в вакууме, а остаток растворяли в этилацетате. Раствор промывали водой и выпаривали при пониженном давлении. Полученный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением 2,50 г (12,4 ммоль, 38%) соединения 63.

**Стадия VM:** К смеси соединения 63 (2,50 г, 12,4 ммоль), ацетона (200 мл) и воды (40 мл) добавляли  $\text{OsO}_4$  (0,100 г, 0,393 ммоль) и  $\text{NaIO}_4$  (13,4 г, 62,6 ммоль). Реакцию перемешивали в течение 10 ч при комнатной температуре. Ацетон выпаривали, а оставшийся водный раствор экстрагировали дихлорметаном. Органический слой промывали насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  ( $2 \times 50$  мл) и насыщенным соевым раствором ( $2 \times 50$  мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , и выпаривали при пониженном давлении с получением 1,50 г (7,40 ммоль, 60%) соединения 64.

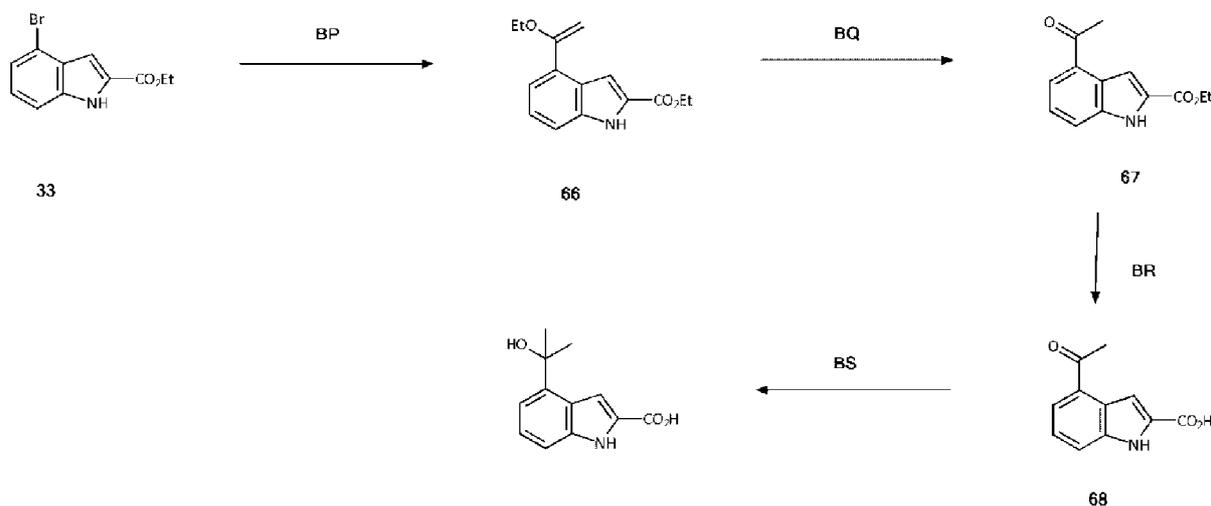
**Стадия VN:** К охлаждаемому ( $0^\circ\text{C}$ ) раствору соединения 64 (1,50 г, 7,38 ммоль) в смеси ТГФ/метанола (100 мл) добавляли  $\text{NaBH}_4$  (0,491 г, 13,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре. Затем смесь охлаждали до  $0^\circ\text{C}$ , обрабатывали 2Н соляной кислотой (40 мл) и выпаривали. Остаток экстрагировали этилацетатом. Органический экстракт промывали водой, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и

выпаривали при пониженном давлении с получением 1,00 г (4,87 ммоль, 65%) соединения 65, достаточно чистого для следующей стадии.

**Стадия ВО:** К раствору соединения 65, полученного в предыдущей стадии (1,00 г, 4,87 ммоль), в ТГФ (50 мл) добавляли водный 1Н LiOH (9 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 48 ч при комнатной температуре, затем выпаривали и разбавляли водным 1Н NaHSO<sub>4</sub> (9 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом. Органический экстракт сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и выпаривали при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывали из МТБЭ с получением 0,250 г (1,30 ммоль, 27%) целевого соединения 4-(гидроксиметил)-1Н-индол-2-карбоновой кислоты.

Rt (Метод G) 0,98 мин, m/z 190 [M-H]<sup>-</sup>

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



**Стадии ВР и ВQ:** К дегазированному раствору соединения 33 (1,00 г, 3,94 ммоль) и трибутил-(1-этоксивинил)станнана (1,58 г, 4,37 ммоль) в ДМФА (25 мл) под аргоном добавляли дихлорид бис(трифенилфосфино)палладия (II) (0,100 г, 0,142 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре, пока ТСХ не показала, что реакция прошла полностью (приблизительно 7 дней). Смесь выпаривали при пониженном давлении, а остаток делили между этилацетатом и водой. Органический слой фильтровали через слой силикагеля, сушили над MgSO<sub>4</sub> и выпаривали при пониженном давлении. Полученное в результате черное масло растворяли в метаноле (100 мл), обрабатывали 5Н соляной кислотой (100 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь выпаривали, а остаток растворяли в этилацетате. Раствор промывали водой, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением 0,500 г (2,30 ммоль, 58%) соединения 67.

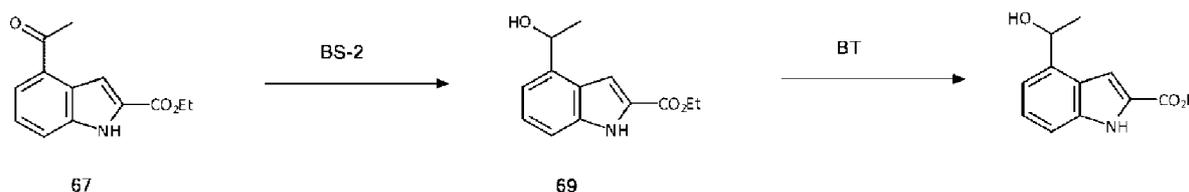
**Стадия ВR:** К раствору соединения 67 (1,00 г, 4,60 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли 1Н водный LiOH (7 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 48 ч при комнатной температуре, затем выпаривали при пониженном давлении и разбавляли водным 1Н NaHSO<sub>4</sub> (7 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом. Органический экстракт сушили над MgSO<sub>4</sub> и выпаривали при пониженном давлении. Остаток

перекристаллизовывали из МТБЭ с получением 0,900 г (4,43 ммоль, 96%) соединения 68.

**Стадия BS:** К охлаждаемому (0°C) раствору соединения 68 (0,900 г, 4,43 ммоль) в ТГФ (50 мл) под аргоном добавляли 1Н раствор MeMgCl (16 мл) в гексане. Полученную смесь перемешивали в течение 48 ч при комнатной температуре. Смесь осторожно гасили 1Н NaHSO<sub>4</sub> и экстрагировали этилацетатом. Органический экстракт сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и выпаривали при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывали из МТБЭ с получением 0,250 г (1,14 ммоль, 26%) целевого соединения 4-(2-гидроксипропан-2-ил)-1Н-индол-2-карбоновой кислоты.

Rt (Метод G) 0,99 мин, m/z 202 [M-H]<sup>-</sup>

#### Получение 4-(1-гидроксиэтил)-1Н-индол-2-карбоновой кислоты

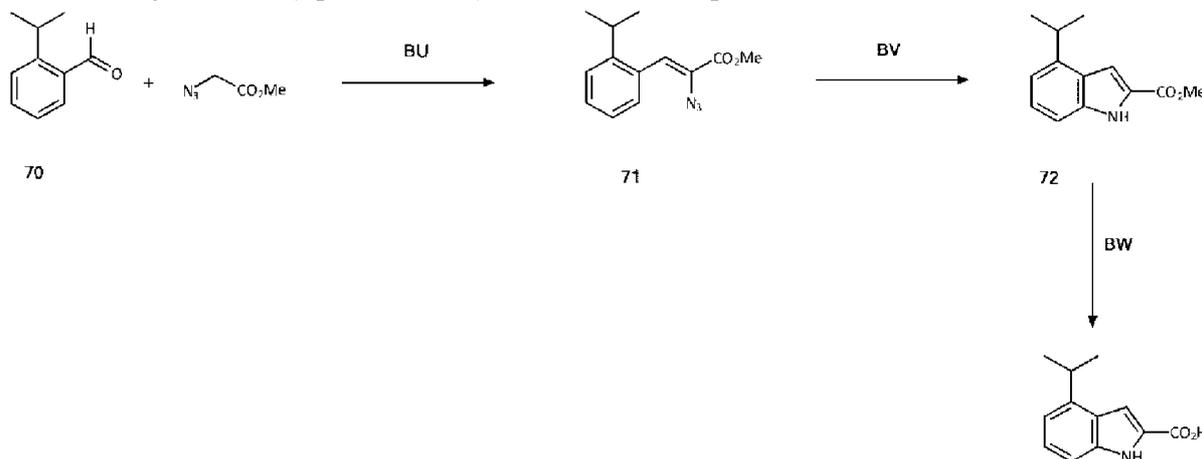


**Стадия BS-2:** К охлаждаемому (0°C) раствору соединения 67 (1,00 г, 4,60 ммоль) в смеси ТГФ/метанола (50 мл) добавляли NaBH<sub>4</sub> (0,385 г, 10,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре. Смесь охлаждали до 0°C, обрабатывали 2Н соляной кислотой (20 мл) и выпаривали. Остаток экстрагировали этилацетатом. Органический экстракт промывали водой, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и выпаривали при пониженном давлении с получением 0,800 г (3,65 ммоль, 79%) соединения 69, достаточно чистого для следующей стадии.

**Стадия BT:** К раствору соединения 69, полученного в предыдущей стадии (0,800 г, 3,65 ммоль), в ТГФ (50 мл) добавляли 1Н водный LiOH (6 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 48 ч при комнатной температуре, затем выпаривали и разбавляли водным 1Н NaHSO<sub>4</sub> (6 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом. Органический экстракт сушили над MgSO<sub>4</sub> и выпаривали при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывали из МТБЭ с получением 0,300 г (1,46 ммоль, 40%) целевого соединения 4-(1-гидроксиэтил)-1Н-индол-2-карбоновой кислоты.

Rt (Метод G) 0,82 мин, m/z 204 [M-H]<sup>-</sup>

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



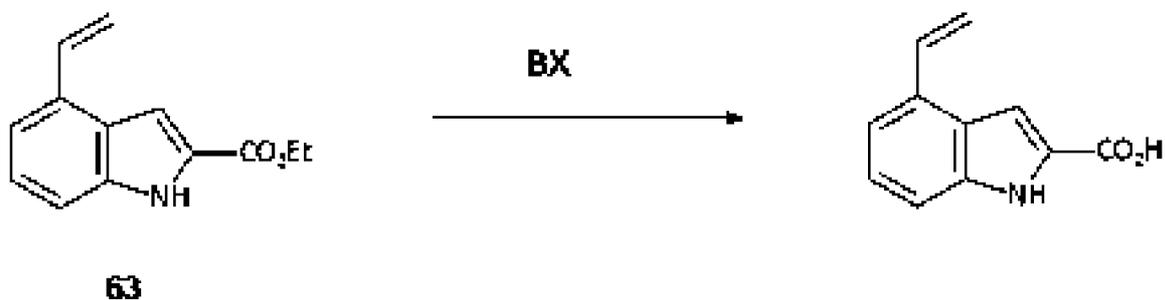
**Стадия ВU:** К раствору метилата натрия (10,0 г, 185 ммоль) в метаноле (150 мл) при  $-10^{\circ}\text{C}$  по каплям добавляли раствор соединения 70 (15,0 г, 101 ммоль) и метилазиоацетата (12,0 г, 104 ммоль) в метаноле (100 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч, поддерживая температуру ниже  $5^{\circ}\text{C}$ , затем гасили водой со льдом. Полученную смесь перемешивали в течение 10 мин. Затем осадок собирали с помощью фильтрации, промывали водой и сушили с получением 7,00 г (23,3 ммоль, 23%) соединения 71 в виде белого твердого вещества.

**Стадия ВV:** Раствор соединения 71, полученного в предыдущей стадии (7,00 г, 23,3 ммоль), в ксилоле (200 мл), нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч под атмосферой аргона, а затем выпаривали при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывали из гексана-этилацетата (60:40) с получением 3,50 г (16,1 ммоль, 69%) соединения 72.

**Стадия ВW:** К раствору соединения 72 (3,50 г, 16,1 ммоль) в метаноле (100 мл) добавляли 2Н водный NaOH (40 мл). Смесь перемешивали в течение 2 ч при  $60^{\circ}\text{C}$ . Смесь выпаривали при пониженном давлении, а затем остаток подкисляли до pH 5-6 10% соляной кислотой. Осадок собирали с помощью фильтрации, промывали водой ( $3 \times 50$  мл) и сушили с получением 2,70 г (13,3 ммоль, 83%) целевого соединения 4-(пропан-2-ил)-1H-индол-2-карбоновой кислоты.

Rt (Метод G) 1,32 мин,  $m/z$  202 [M-H]<sup>-</sup>

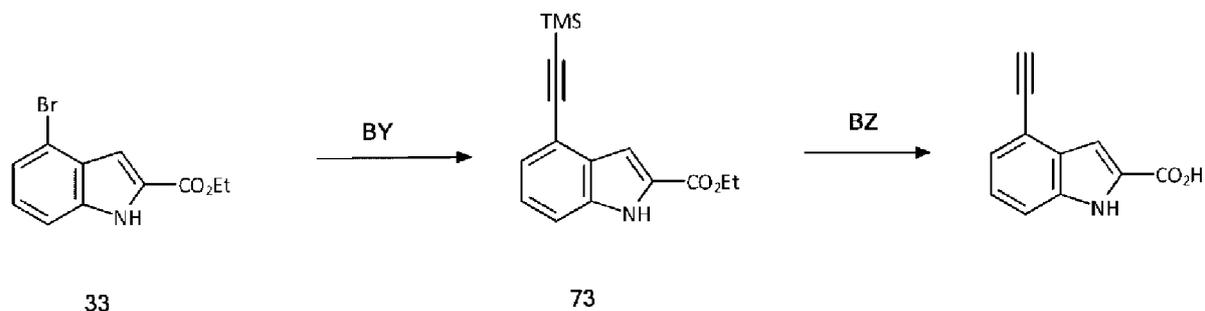
#### Получение 4-винил-1H-индол-2-карбоновой кислоты



**Стадия ВХ:** К раствору соединения 63 (0,900 г, 4,47 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли 1Н водный LiOH (8 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 48 ч при комнатной температуре, затем выпаривали при пониженном давлении и разбавляли водным 1Н NaHSO<sub>4</sub> (8 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом. Органический экстракт сушили над MgSO<sub>4</sub> и выпаривали при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывали из МТБЭ с получением 0,500 г (2,67 ммоль, 59%) целевого соединения 4-винил-1H-индол-2-карбоновой кислоты.

Rt (Метод G) 1,14 мин,  $m/z$  186 [M-H]<sup>-</sup>

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

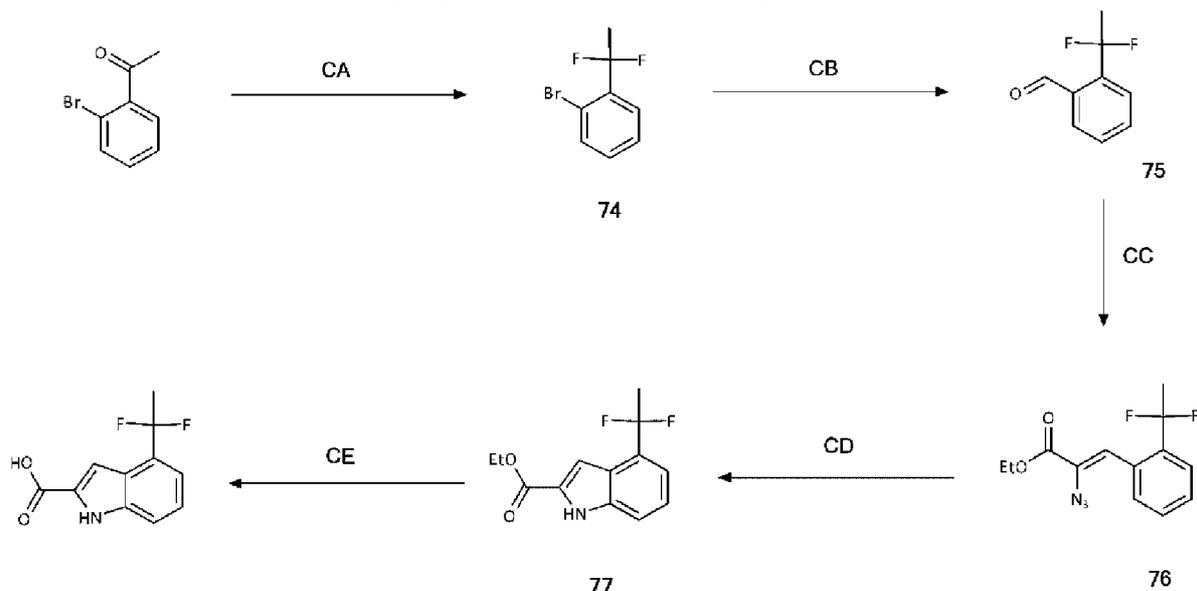


**Стадия ВУ:** К раствору соединения 33 (1,00 г, 3,94 ммоль) в ТГФ (50 мл) под аргоном добавляли ТМС-ацетилен (0,68 мл, 4,80 ммоль), CuI (0,076 г, 0,399 ммоль), триэтиламин (2,80 мл, 20,0 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,100 г, 0,137 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C, пока ТСХ не показала, что реакция прошла полностью (приблизительно 5 дней). Смесь выпаривали при пониженном давлении, а остаток растворяли в этилацетате. Раствор промывали водой, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением 0,600 г (2,14 ммоль, 56%) соединения 73.

**Стадия ВZ:** К раствору соединения 73 (0,840 г, 3,10 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли 1Н водный LiOH (7 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 48 ч при комнатной температуре, затем выпаривали при пониженном давлении и разбавляли водным 1Н NaHSO<sub>4</sub> (7 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом. Органический экстракт сушили над MgSO<sub>4</sub> и выпаривали при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывали из МТБЭ с получением 0,400 г (2,17 ммоль, 70%) целевого соединения 4-этинил-1H-индол-2-карбоновой кислоты.

Rt (Метод G) 1,12 мин, m/z 184 [M-H]<sup>-</sup>

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



**Стадия СА:** К смеси 2-бромацетофенон (63,0 г, 317 ммоль), воды (0,5 мл) и дихлорметана (100 мл) добавляли трифторид морфолиносеры (Morph-DAST) (121 мл, 992 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 28 дней при комнатной температуре.

Затем реакционную смесь вливали в насыщенный водный  $\text{NaHCO}_3$  (1000 мл) и экстрагировали этилацетатом ( $2 \times 500$  мл). Органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением 16,8 г (76,0 ммоль, 12%) соединения 74.

**Стадия СВ:** К охлаждаемому ( $-85^\circ\text{C}$ ) раствору соединения 74 (16,8 г, 76,0 ммоль) в ТГФ (300 мл) под  $\text{Ar}$  в течение 30 мин добавляли 2,5М раствор  $n\text{-BuLi}$  в гексанах (36,5 мл, 91,5 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при  $-85^\circ\text{C}$ . Затем добавляли ДМФА (8,80 мл, 114 ммоль) (поддерживая температуру ниже  $-80^\circ\text{C}$ ) и перемешивали реакцию еще 45 мин. Реакцию останавливали насыщенным водным  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (100 мл) и разбавляли водой (600 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом ( $2 \times 500$  мл). Объединенные органические экстракты сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и выпаривали при пониженном давлении с получением 12,5 г (73,6 ммоль, 97%) соединения 75 (достаточно чистого для следующей стадии).

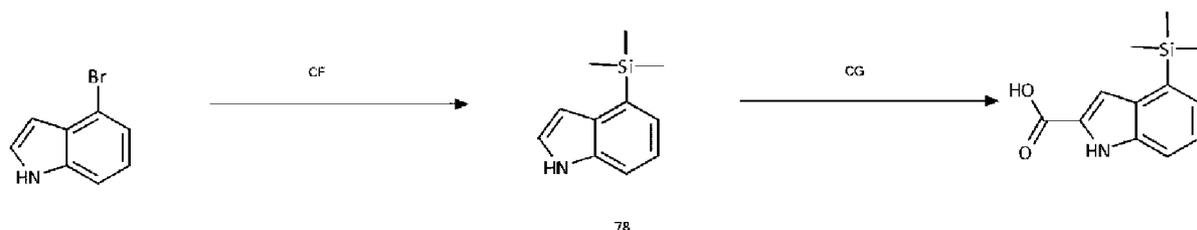
**Стадия СС:** К охлаждаемой ( $-30^\circ\text{C}$ ) смеси соединения 75 (12,5 г, 73,5 ммоль), этанола (500 мл) и этилазиоацетата (28,5 г, 221 ммоль) порциями добавляли свежеприготовленный раствор метилата натрия (полученный путем смешивания  $\text{Na}$  (5,00 г, 217 ммоль) и метанола (100 мл)) под  $\text{Ar}$  (поддерживая температуру ниже  $-25^\circ\text{C}$ ). Реакционную смесь нагревали до  $15^\circ\text{C}$  и перемешивали в течение 12 ч. Полученную смесь вливали в насыщенный водный  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (2500 мл) и перемешивали в течение 20 мин. Осадок собирали с помощью фильтрации, промывали водой и сушили с получением 10,0 г (35,6 ммоль, 51%) соединения 76.

**Стадия СD:** Раствор соединения 76 (10,0 г, 35,6 ммоль) в ксилоле (500 мл) нагревали с обратным холодильником, пока не прекращалось выделение газа (приблизительно 2 ч) и затем выпаривали при пониженном давлении. Полученное оранжевое масло растирали с гексаном/этилацетатом (5:1), собирали с помощью фильтрации и сушили с получением 1,53 г (6,04 ммоль, 17%) соединения 77.

**Стадия СЕ:** К раствору соединения 77 (1,53 г, 6,04 ммоль) в ТГФ/воде 9:1 смесь (100 мл) добавляли  $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$  (0,590 г, 14,1 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при кт. Летучие вещества выпаривали, а остаток смешивали с водой (50 мл) и 1Н соляной кислотой (10 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом ( $2 \times 100$  мл). Объединенные органические экстракты сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением 0,340 г (1,33 ммоль, 24%) 4-(1,1-дифторэтил)-1Н-индол-2-карбоновой кислоты.

Rt (Метод G) 1,16 мин,  $m/z$  224  $[\text{M}-\text{H}]^-$

**Получение 4-(триметилсилил)-1Н-индол-2-карбоновой кислоты**

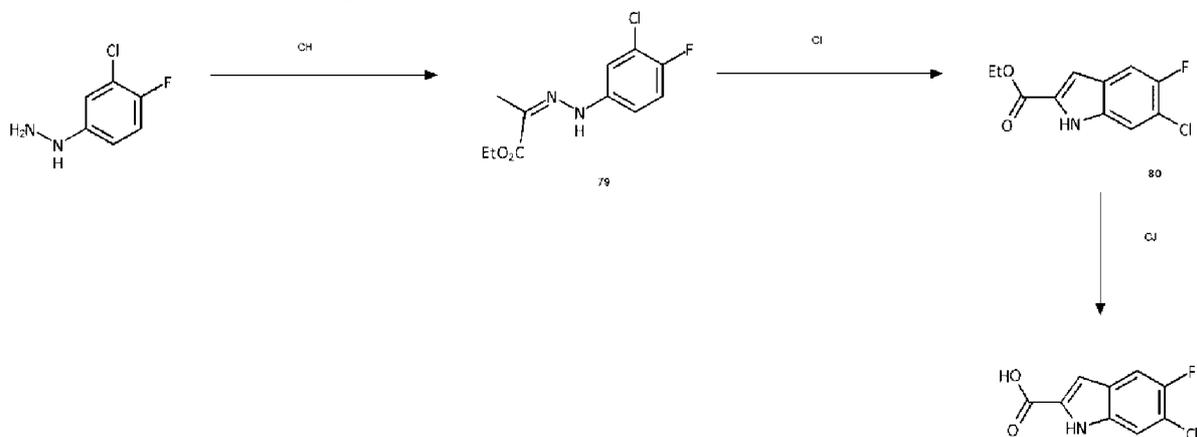


**Стадия CF:** К охлаждаемому ( $-78^{\circ}\text{C}$ ) раствору 4-бром-1H-индола (5,00 г, 25,5 ммоль) в ТГФ (100 мл) под Ag добавляли 2,5М раствор n-BuLi в гексанах (23 мл, 57,5 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин. Добавляли TMSCl (16 мл, 126 ммоль) и нагревали реакционную смесь до комнатной температуры. Через 1 ч смесь разбавляли МТБЭ (250 мл), промывали водой ( $2 \times 200$  мл) и насыщенным соевым раствором (200 мл), затем сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и выпаривали при пониженном давлении. Остаток нагревали с обратным холодильником в метаноле (100 мл) в течение 1 ч. Затем растворитель выпаривали с получением 3,60 г (19,0 ммоль, 74%) соединения 78.

**Стадия CG:** К охлаждаемому ( $-78^{\circ}\text{C}$ ) раствору соединения 78 (1,50 г, 7,92 ммоль) в ТГФ (50 мл) под Ag добавляли 2,5М раствор n-BuLi в гексанах (3,8 мл, 9,5 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 20 мин. Затем через смесь пропускали  $\text{CO}_2$  (2 л) в течение 10 мин и нагревали реакционную смесь до комнатной температуры. Летучие вещества выпаривали, а остаток растворяли в ТГФ (50 мл). Раствор охлаждали до  $-78^{\circ}\text{C}$  и добавляли 1,7М, раствор t-BuLi (5,6 мл, 9,50 ммоль). Смесь нагревали до  $-30^{\circ}\text{C}$ , затем снова охлаждали до  $-78^{\circ}\text{C}$ . Через раствор пропускали  $\text{CO}_2$  (2 л) в течение 10 мин. Полученный раствор оставляли медленно нагреться до кт, после чего выпаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в воде (50 мл), промывали МТБЭ ( $2 \times 50$  мл), затем подкисляли до pH 4 и экстрагировали этилацетатом ( $2 \times 50$  мл). Органический экстракт промывали водой ( $2 \times 50$  мл) и насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт промывали гексаном и сушили с получением 1,24 г (5,31 ммоль, 67%) целевого соединения 4-(триметилсилил)-1H-индол-2-карбоновой кислоты.

Rt (Метод G) 1,47 мин,  $m/z$  232 [M-H]<sup>-</sup>

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



**Стадия CH:** К раствору (3-хлор-4-фторфенил)гидразина (80,0 г, 498 ммоль) в

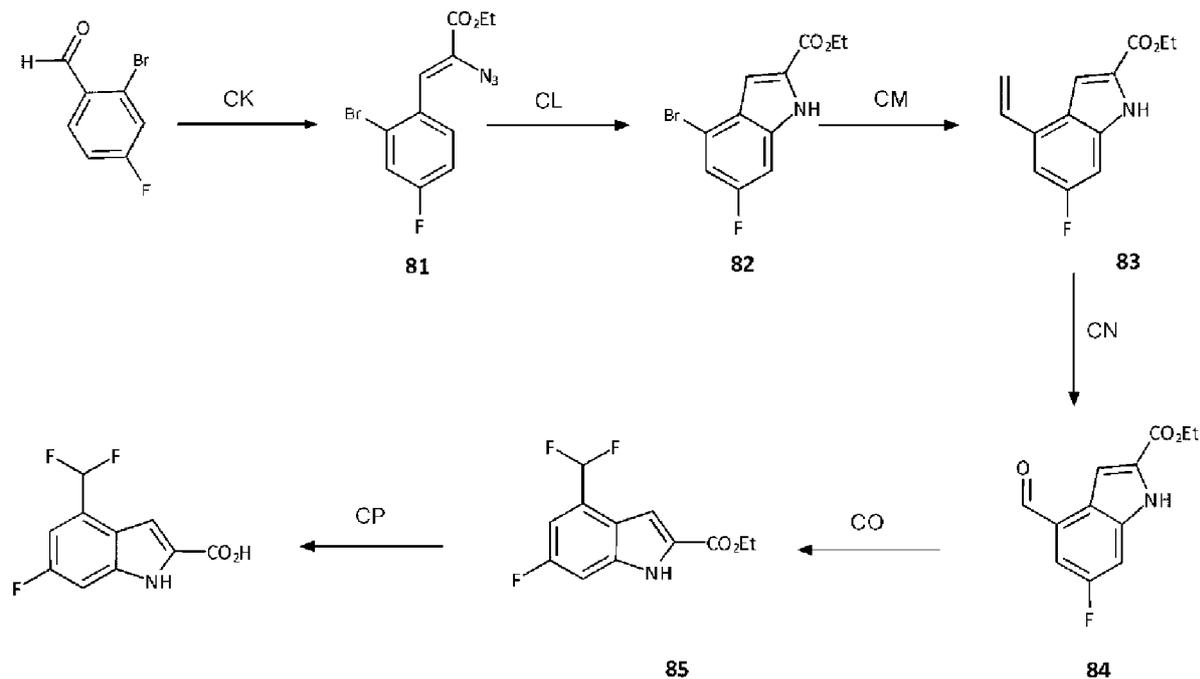
этаноле (200 мл) добавляли этилпириват (58,0 г, 499 ммоль). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч, затем выпаривали при пониженном давлении и разбавляли водой (300 мл). Твердое вещество собирали с помощью фильтрации, затем сушили с получением 122 г (472 ммоль, 95%) соединения 79.

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

**Стадия CJ:** К нагреваемому с обратным холодильником раствору соединения 80 (4,00 г, 16,6 ммоль) в этаноле (30 мл) добавляли NaOH (0,660 г, 16,5 ммоль). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч, затем выпаривали при пониженном давлении. Остаток растирали с теплой водой (80°C, 50 мл) и подкисляли (pH 2) раствор концентрированной соляной кислотой. Осадок собирали с помощью фильтрации, промывали водой (2×10 мл) и сушили с получением 3,18 г (14,9 ммоль, 90%) целевого соединения 6-хлор-5-фтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты.

Rt (Метод G) 1,23 мин, m/z 212 [M-H]<sup>-</sup>

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



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

**Стадия CL:** Раствор соединения 81 (133 ммоль) в ксилоле (250 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч под атмосферой аргона, а затем выпаривали при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывали из смеси гексана-этилацетата (60:40) с получением соединения 82 (выход 58%).

**Стадия CM:** К нагреваемому (90°C) раствору соединения 82 (14,7 ммоль) в безводном ДМФА (10 мл) под азотом добавляли три-н-бутил(винил)олово (3,60 г, 11,4 ммоль) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,301 г, 0,757 ммоль) и перемешивали полученную смесь при 90°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (60-80% этилацетата в гексане). Объединенные фракции продукта выпаривали, промывали водой (3×100 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и выпаривали при пониженном давлении с получением соединения 83 в виде желтого твердого вещества (выход 60%).

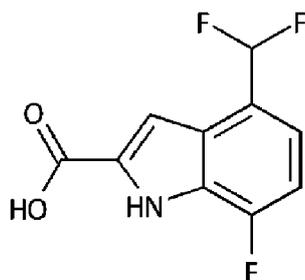
**Стадия CN:** К смеси соединения 83 (12,4 ммоль) ацетон (200 мл) и воды (40 мл) добавляли OsO<sub>4</sub> (0,100 г, 0,393 ммоль) и NaIO<sub>4</sub> (13,4 г, 62,6 ммоль) и перемешивали реакцию в течение 10 ч при комнатной температуре. Ацетон выпаривали и экстрагировали водный раствор дихлорметаном. Объединенный органический слой промывали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (2×50 мл) и насыщенным солевым раствором (2×50 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и выпаривали при пониженном давлении с получением соединения 84 (выход 33%).

**Стадия CO:** К раствору соединения 84 (11,0 ммоль) в дихлорметане (50 мл) добавляли Morph-DAST (4,10 мл, 33,6 ммоль). Полученную смесь перемешивали, пока ЯМР алиquotы не показал, что реакция прошла полностью (2-5 дней). Реакционную смесь по каплям добавляли в холодный насыщенный раствор NaHCO<sub>3</sub> (1000 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над MgSO<sub>4</sub> и выпаривали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения 85 в виде желтого твердого вещества (выход 48%).

**Стадия CP:** К раствору соединения 85 (4,50 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли 1Н водный LiOH (8 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 48 ч при комнатной температуре, затем выпаривали при пониженном давлении и разбавляли водным 1Н NaHSO<sub>4</sub> (8 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органический экстракт сушили над MgSO<sub>4</sub> и выпаривали при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывали из МТБЭ с получением 4-(дифторметил)-6-фтор-1Н-индол-2-карбоновой кислоты (87%).

Rt (Метод G) 1,22 мин, m/z 228 [M-H]<sup>-</sup>

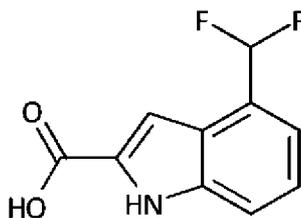
**Получение 4-(дифторметил)-7-фтор-1Н-индол-2-карбоновой кислоты**



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

Rt (Метод G) 1,13 мин,  $m/z$  228 [M-H]<sup>-</sup>

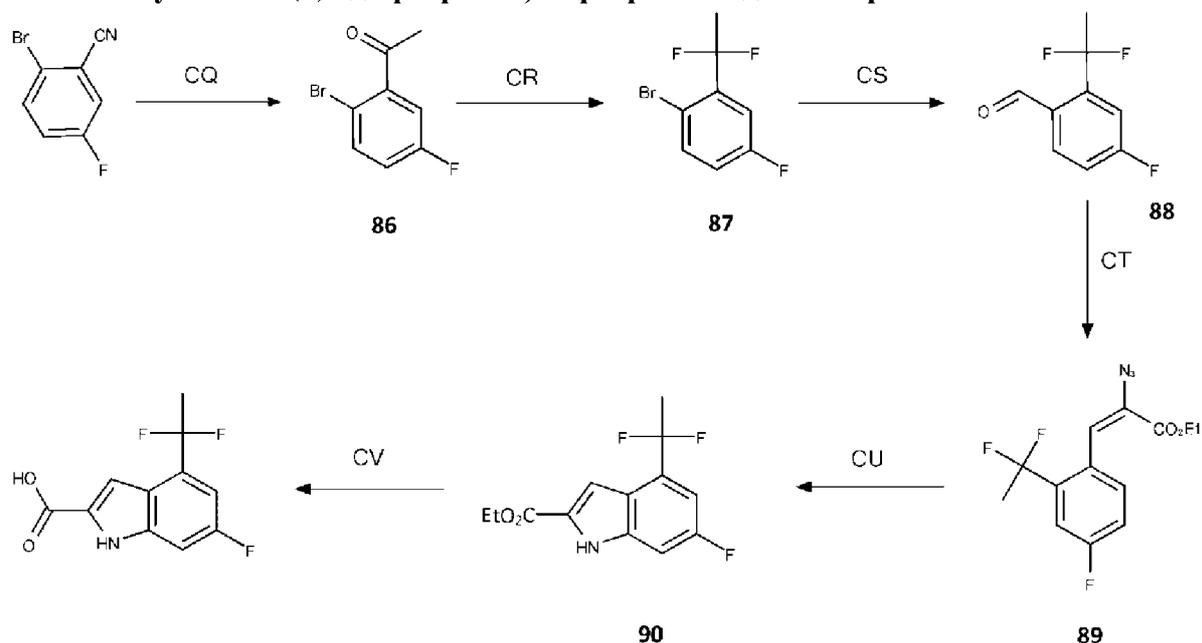
#### Получение 4-(дифторметил)-1H-индол-2-карбоновой кислоты



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

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

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



**Стадия CQ:** К раствору 2-бром-5-фторбензонитрила (10,0 г, 48,5 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (100 мл) под азотом добавляли метилмагнийбромид (3,2М в эфире, 19 мл, 60,0 ммоль). Полученную смесь нагревали до появления конденсата в течение 4 ч. Затем реакционную смесь охлаждали, вливали в 2Н соляную кислоту (100 мл) и разбавляли метанолом (100 мл). Органические растворители удаляли, при этом образовывался осадок неочищенного продукта. Реакционную смесь экстрагировали

этилацетатом, сушили над  $\text{MgSO}_4$  и выпаривали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (гептан/дихлорметан) с получением 4,88 г (21,9 ммоль, 45%) соединения 86 в виде розового масла.

**Стадия CR:** К раствору соединения 86 (110 ммоль) в дихлорметане (50 мл) при комнатной температуре добавляли Morph-DAST (41 мл, 336 ммоль) и несколько капель воды. Полученную смесь перемешивали в течение 48 дней при комнатной температуре; каждые 7 дней добавляли дополнительную порцию Morph-DAST (41 мл, 336 ммоль). После окончания реакции смесь по каплям осторожно добавляли в холодный насыщенный водный р-р  $\text{NaHCO}_3$ . Продукт экстрагировали этилацетатом, органический экстракт сушили над  $\text{MgSO}_4$  и выпаривали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением 87 в виде бесцветной жидкости (выход 37%).

**Стадия CS:** К охлаждаемому ( $-80^\circ\text{C}$ ) раствору соединения 87 (21,0 ммоль) в ТГФ (150 мл) медленно добавляли 2,5М раствор  $n\text{-BuLi}$  в гексанах (10,0 мл, 25,0 ммоль  $n\text{-BuLi}$ ). Смесь перемешивали в течение 1 ч, затем добавляли ДМФА (2,62 мл, 33,8 ммоль) и перемешивали смесь еще 1 ч. Реакцию останавливали насыщенным водным  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (250 мл) и экстрагировали  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $3 \times 150$  мл). Органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан 1:9) с получением соединения 88 (выход 52%).

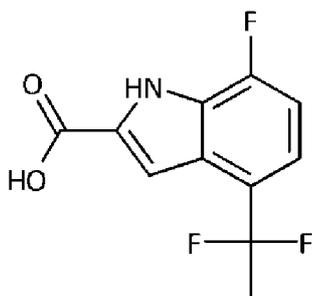
**Стадия СТ:** К раствору метилата натрия (50,0 г, 926 ммоль) в метаноле (300 мл) при  $-10^\circ\text{C}$  по каплям добавляли раствор соединения 88 (222 ммоль) и метилазидацетата (59,0 г, 457 ммоль) в метаноле (100 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч, поддерживая температуру ниже  $5^\circ\text{C}$ , затем гасили водой со льдом. Полученную смесь перемешивали в течение 10 мин. Полученное твердое вещество собирали с помощью фильтрации и промывали водой с получением соединения 89 в виде белого твердого вещества (выход 66%).

**Стадия СУ:** Раствор соединения 89 (120 ммоль) в ксилоле (250 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч под атмосферой аргона, а затем выпаривали при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывали из гексана-этилацетата с получением соединения 90 (выход 70%).

**Стадия СВ:** К раствору соединения 90 (4,40 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли 1Н водный  $\text{LiOH}$  (8 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 48 ч при комнатной температуре, затем выпаривали при пониженном давлении и разбавляли 1Н водным  $\text{NaHSO}_4$  (8 мл). Полученный остаток экстрагировали этилацетатом. Органический экстракт сушили над  $\text{MgSO}_4$  и выпаривали при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывали из МТБЭ с получением целевого соединения 4-(1,1-дифторэтил)-6-фтор-1Н-индол-2-карбоновой кислоты (выход 95%).

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

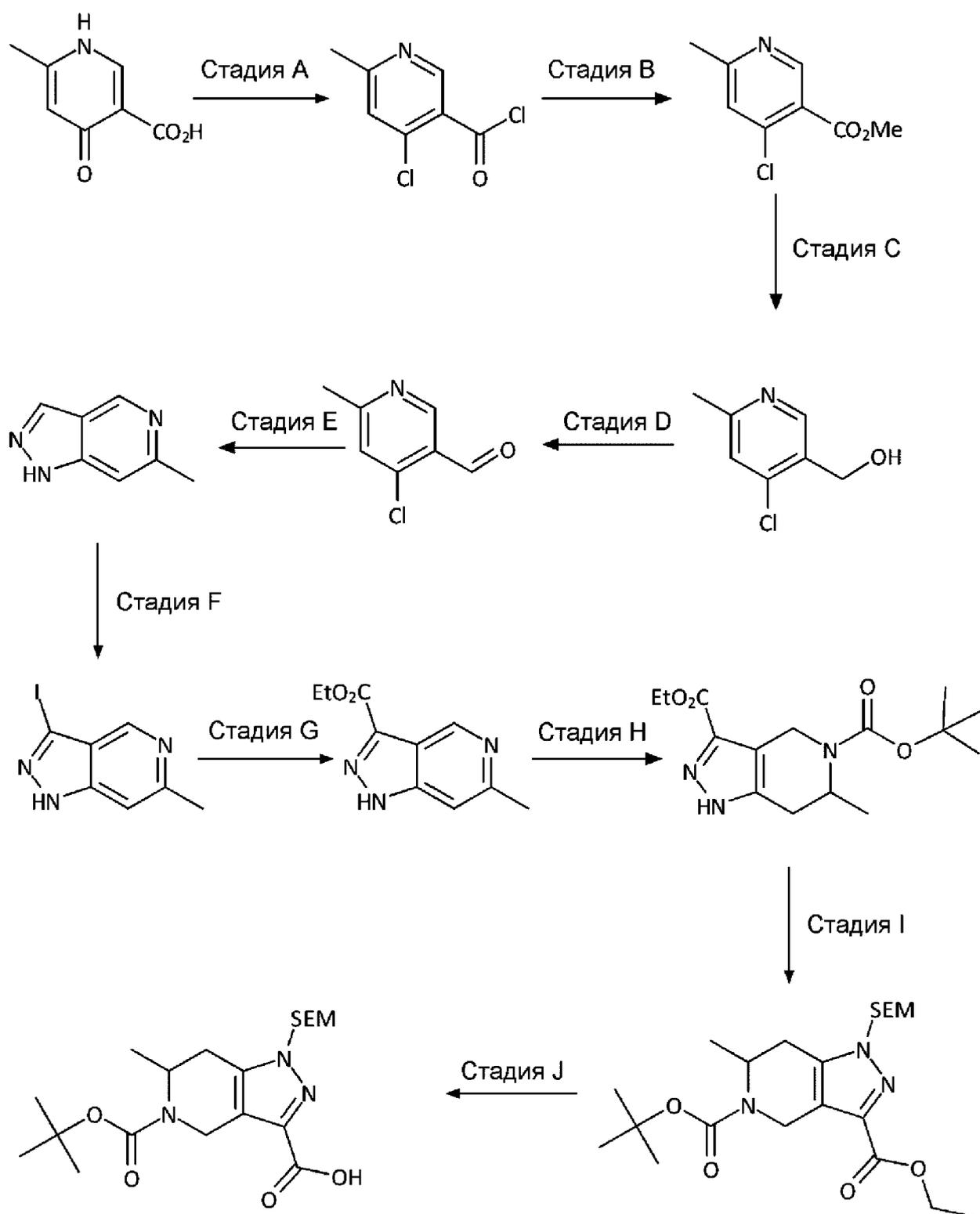
**Получение 4-(1,1-дифторэтил)-7-фтор-1Н-индол-2-карбоновой кислоты**



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

Rt (Метод G) 1,23 мин, m/z 242 [M-H]<sup>-</sup>

**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-дигидропиридина-3-карбоновую кислоту (50,0 г, 326,51 ммоль) суспендировали в оксихлориде фосфора (500,0 г, 3,26 моль) и перемешивали при 95°C в течение 16 ч. После охлаждения избыточный оксихлорид фосфора отгоняли в вакууме, а полученный остаток выпаривали с толуолом (2×250 мл) с получением хлорида 5-(карбокси)-4-хлор-2-метилпиридин-1-ия (73,3 г, чистота 95,0%, 307,46 ммоль, выход 94,2%).

**Стадия В:** Хлорид 5-(карбокси)-4-хлор-2-метилпиридин-1-ия (73,3 г, 323,64

ммоль) растворяли в ТГФ (500 мл) и по каплям добавляли MeOH (500 мл) при 100°C. Смесь перемешивали при кт в течение 2 ч. Смесь выпаривали с получением остатка, который растворяли в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (700 мл) и промывали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub>. Объединенные органические экстракты выпаривали в вакууме, с получением оранжевого масла, которое очищали с помощью колоночной хроматографии (МТБЭ-гексан 2:1) (Rf=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 образованием желтого твердого вещества.

**Стадия С:** К охлаждаемой (-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. В реакционную смесь последовательно по каплям добавляли воду (6 мл в 50 мл ТГФ), 15% водный раствор гидроксида натрия (6 мл) и воду (18 мл). 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-бензиодоксол-3(1H)-он (81,4 г, 191,92 ммоль) несколькими порциями, поддерживая температуру ниже 5°C, используя охлаждающую баню с водой/льдом. После окончания реакции (контролируемой по <sup>1</sup>H-ЯМР) смесь вливали в перемешиваемый водный раствор гидрокарбоната натрия (16,12 г, 191,91 ммоль) и Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> и перемешивали, пока органическая фаза не становилась прозрачной (приблизительно 2 ч). Слои разделяли и водный слой экстрагировали ДХМ (3×300 мл), и объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и выпаривали при пониженном давлении с получением 4-хлор-6-метилпиридин-3-карбальдегид (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 эквив.) в диметиловом эфире этиленгликоля (300 мл) и 1,4-диоксане (300 мл) добавляли гидразингидрат (191,45 г, 3,82 моль) (98 процентов) (35,00 эквив.). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 96 ч (анализ <sup>1</sup>H-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]пиридин (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 эквив.), иода (7,28 г, 28,69 ммоль) (2,00 эквив.) и гидроксида калия (2,9 г, 51,63

ммоль) (3,60 эквив.) в ДМФА (40 мл) перемешивали при кт в течение 12 ч. Реакцию останавливали добавлением насыщенного водного  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ , экстрагировали этилацетатом (3×200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении с получением 3-йод-6-метил-1H-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-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин (5,05 г, 19,49 ммоль), триэтиламин (2,37 г, 23,39 ммоль, 3,26 мл) и  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (3 мол.%) растворяли в этаноле (96%, 200 мл). Реакционную смесь нагревали при 120°C в сосуде высокого давления под давлением  $\text{CO}$  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-1H-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-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксилата (620,23 мг, 3,02 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбоната (692,6 мг, 3,17 ммоль) в метаноле (133 мл) (плюс 5 капель  $\text{Et}_3\text{N}$ ) добавляли 20%  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  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 и промывали фильтр  $\text{CH}_3\text{OH}$  (30 мл). Фильтрат выпаривали при пониженном давлении с получением 5-трет-бутил-3-этил-6-метил-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,5-дикарбоксилата (888,89 мг, чистота 98,0%, 2,82 ммоль, выход 93,2%) в виде масла.

**Стадия I:** К охлаждаемому (0°C) раствору 5-трет-бутил-3-этил-6-метил-1H,4H,5H,6H,7H-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 16 ч. Смесь гасили водой и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (3×30 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением 5-трет-бутил-3-этил-6-метил-1-[2-(триметилсилил)этокси]метил-1H,4H,5H,6H,7H-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.

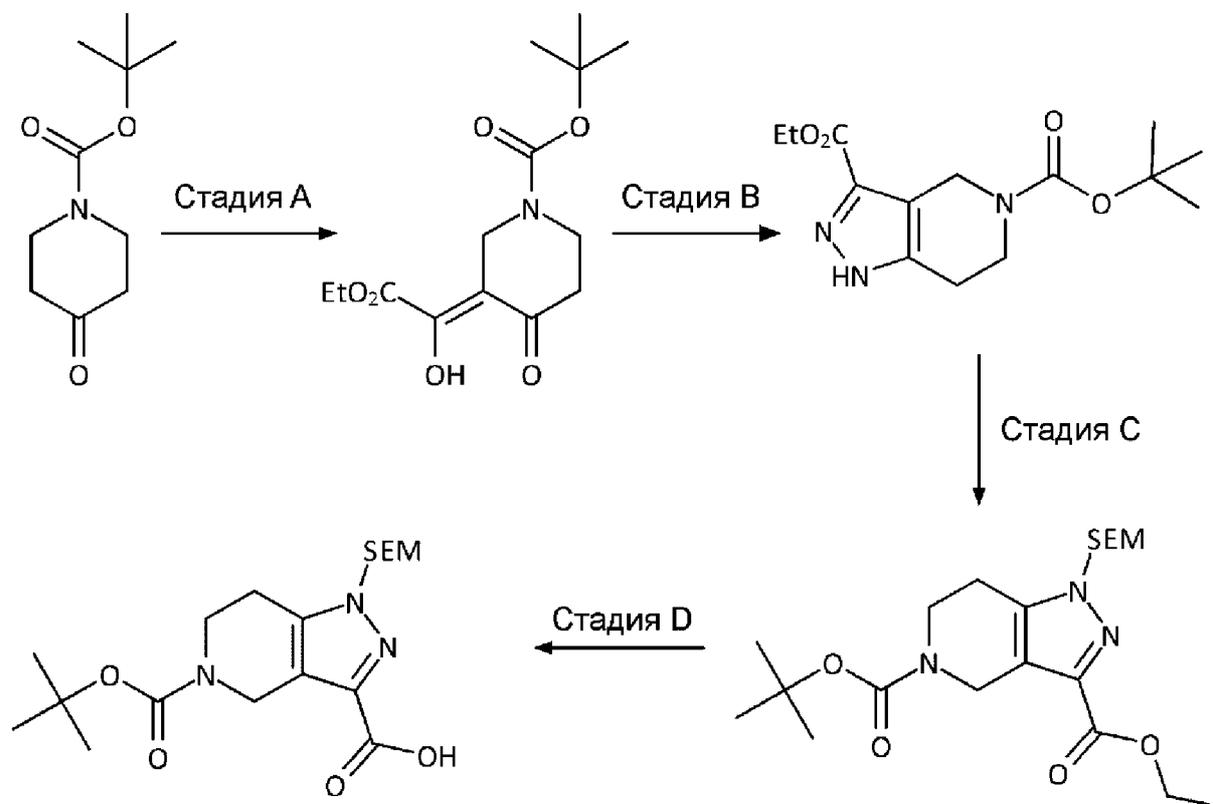
**Стадия J:** 5-Трет-бутил-3-этил-6-метил-1-[2-(триметилсилил)-этокси]метил-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,5-дикарбоксилат (808,0 мг, 1,84 ммоль) и моногидрат гидроксида лития (231,25 мг, 5,51 ммоль) перемешивали в смеси ТГФ: $\text{H}_2\text{O}$ : $\text{CH}_3\text{OH}$  (об/об 3:1:1, 50 мл) 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  $\text{EtOAc}$  (3×30 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и выпаривали при

пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью ВЭЖХ с получением 5-[(трет-бутоксикарбонил]-6-метил-1-[2-(триметилсилил)этоксимирил]метил-1Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоновой 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)  $\delta$  -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 (АВ-система, 2H), 12,77 (шс, 1H).

**Получение 5-[(трет-бутоксикарбонил]-1-[[2-(триметилсилил)этоксимирил]метил]-1Н,4Н,5Н,6Н,7Н-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-оксопиперидин-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 мин 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  $EtOAc$  ( $2 \times 100$  мл). Объединенные органические слои разделяли, промывали водой, сушили ( $Na_2SO_4$ ), фильтровали и выпаривали с получением трет-бутил-3-(2-этоксикарбонил)-4-оксопиперидин-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-этокси-2-оксоацетил)-4-оксопиперидин-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 добавлением порциями гидразингидрата (2,36 г, 47,14 ммоль, 3,93 мл). Смесь перемешивали в течение 5 ч, затем выпаривали, а полученный остаток разбавляли нас. NaHCO<sub>3</sub>. Продукт экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали с получением 5-трет-бутил-3-этил-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,5-дикарбоксилата (11,2 г, 37,92 ммоль, выход 80,4%) в виде желтой пены, кристаллизовавшейся при стоянии.

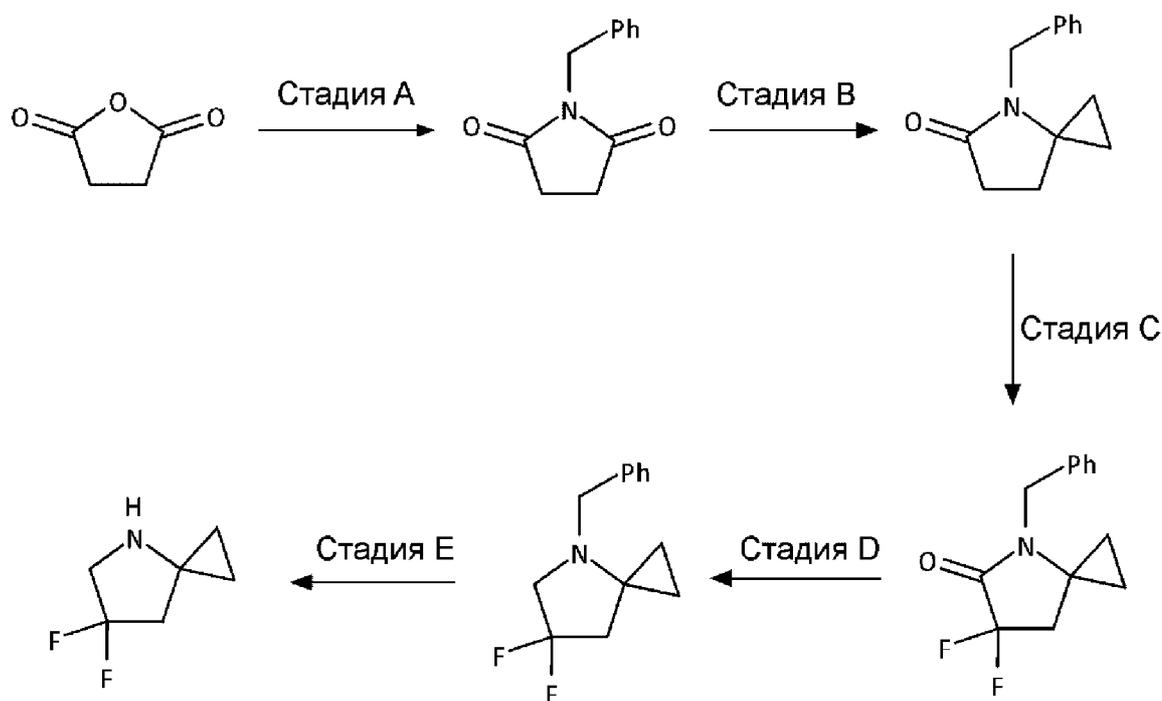
**Стадия С:** К охлаждаемой (0°C) суспензии гидроксида натрия (1,82 г, 0,045 моль, 60% дисперсия в минеральном масле) в сухом ТГФ (250 мл) под аргоном по каплям добавляли раствор 5-трет-бутил-3-этил-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,5-дикарбоксилата (11,2 г, 37,92 ммоль) в сухом ТГФ (50 мл). Смесь 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<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и выпаривали с получением неочищенного 5-трет-бутил-3-этил-1-[2-(триметилсилил)этокси]метил-1H,4H,5H,6H,7H-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-1H,4H,5H,6H,7H-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. водн. раствором KHSO<sub>4</sub> до pH 4-5 и экстрагировали продукт EtOAc (2×200 мл). Объединенные органические экстракты сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали. Твердый остаток растирали с гексаном. Продукт собирали с помощью фильтрации и сушили с получением 5-[(трет-бутокси)карбонил]-1-[2-(триметилсилил)этокси]метил-1H,4H,5H,6H,7H-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 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,05 (с, 9H), 0,87 (т, J=8,2 Гц, 2H), 1,47 (с, 9H), 2,78 (м, 2H), 3,55 (м, 2H), 3,71 (м, 2H), 4,62 (шс, 2H), 5,43 (с, 2H), COOH не наблюдали.

**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 при использовании ловушки 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 этилмагнийбромида в ТГФ (1200 ммоль). Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 ч. Затем по каплям добавляли  $BF_3 \cdot Et_2O$  (170 г, 1200 ммоль) и перемешивали раствор в течение 6 ч. Смесь охлаждали (0°C) и добавляли 3Н соляную кислоту (500 мл). Смесь дважды экстрагировали  $Et_2O$  и объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором, сушили и выпаривали при пониженном давлении с получением 4-бензил-4-азаспиرو[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).

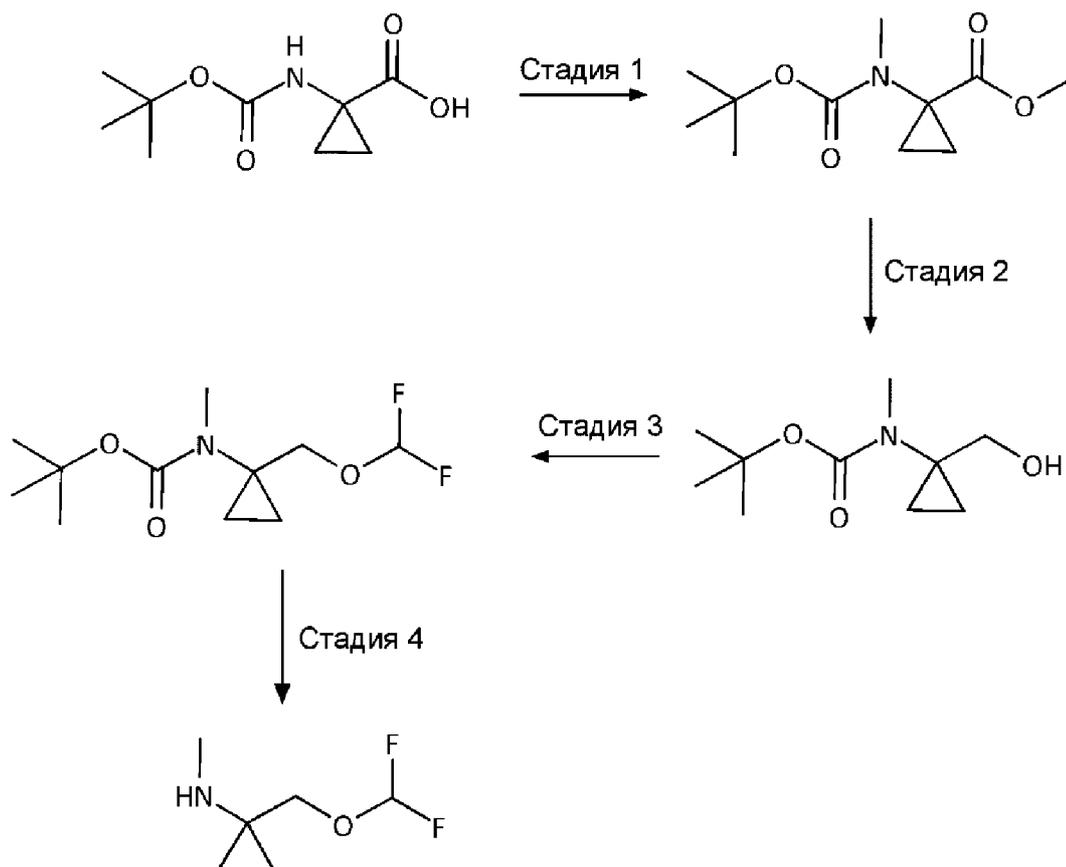
Раствор перемешивали в течение 1 ч, а затем по каплям добавляли N-фторбензолсульфонимид (75,7 г, 240 ммоль) в ТГФ (200 мл). Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 6 ч. Смесь вливали в насыщенный раствор  $NH_4Cl$  (300 мл) и дважды экстрагировали  $Et_2O$ . Объединенные органические

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)  $\text{NH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$  (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  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $2 \times 200$  мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором, разбавляли 10% раствором  $\text{HCl}$  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  $\text{H}_2$  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%).

#### 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  $\text{N,N}$ -диметилформамиде (15 мл). После прекращения выделения газа добавляли иодметан (0,932 мл, 14,91 ммоль). Охлаждающую баню убрали 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%).

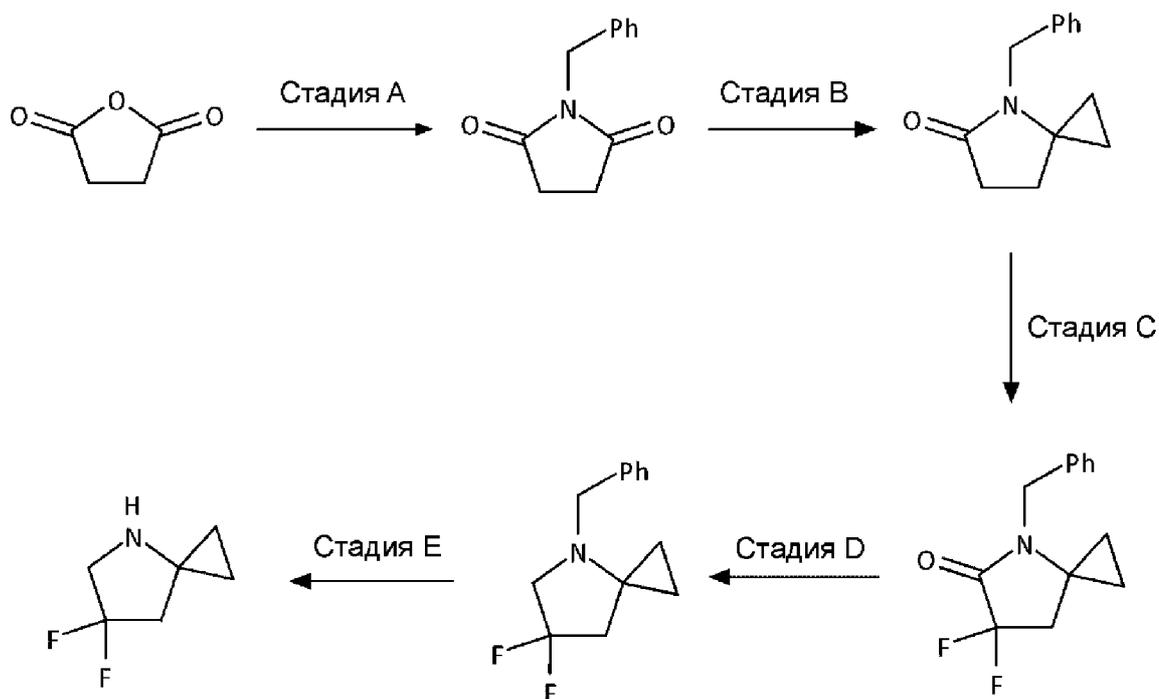
**Стадия 2:** К раствору метил-1-(третбутоксикарбонил)(метил)-аминоциклопропан-1-карбоксилата (1,05 г, 4,58 ммоль) в сухом ТГФ (5 мл) под N<sub>2</sub> добавляли борогидрид лития (1,259 мл, 4М в ТГФ, 5,04 ммоль). Смесь перемешивали при кт в течение 4 дней. Добавляли сульфат натрия и воду, смесь фильтровали 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, затем выпаривали с получением целевого продукта, который использовали без дополнительной очистки.

ЖХ-МС: m/z 152,2 (M+H)<sup>+</sup>

**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, затем нагревали с обратным холодильником при использовании ловушки 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  $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$  (170,5 г, 600 ммоль) в сухом ТГФ (2000 мл) под атмосферой аргона по каплям добавляли 3,4М раствор этилмагнийбромида в ТГФ (1200 ммоль). Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 ч. Затем по каплям добавляли  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (170 г, 1200 ммоль) и перемешивали раствор в течение 6 ч. Смесь охлаждали (0°C) и добавляли 3Н соляную кислоту (500 мл). Смесь дважды экстрагировали  $\text{Et}_2\text{O}$  и 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, 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).

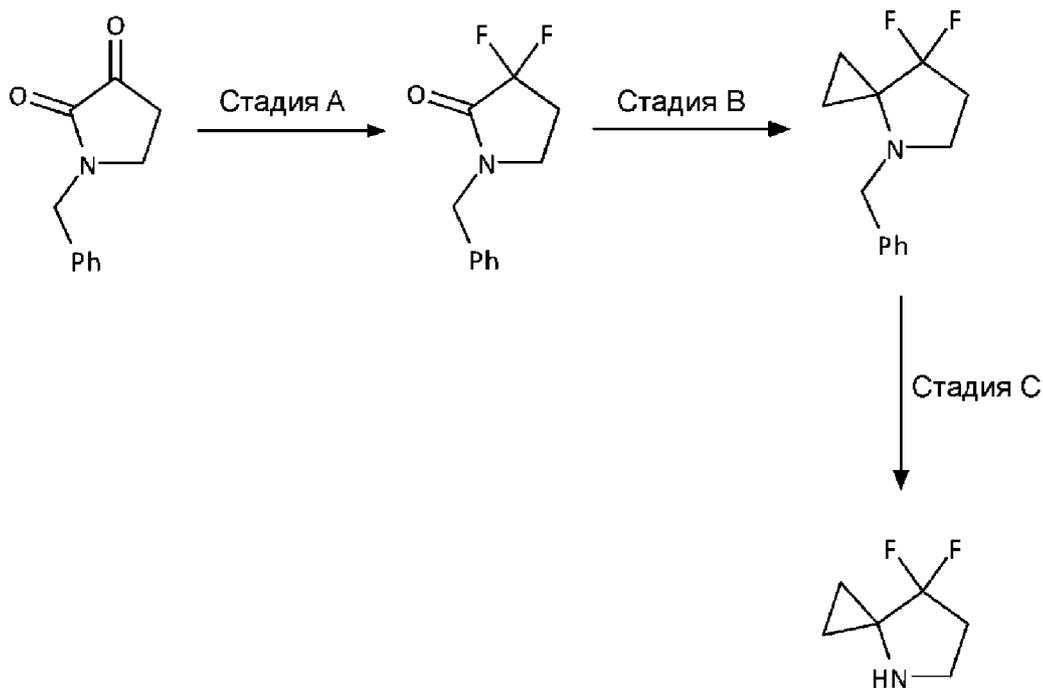
Раствор перемешивали в течение 1 ч, затем по каплям добавляли N-фторбензолсульфонимид (75,7 г, 240 ммоль) в ТГФ (200 мл). Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 6 ч. Смесь вливали в насыщенный раствор  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (300 мл) и дважды экстрагировали  $\text{Et}_2\text{O}$ . Объединенные органические

экстракты промывали насыщенным солевым 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, затем охлаждали до комнатной температуры. По каплям добавляли воду (50 мл) и экстрагировали смесь  $\text{Et}_2\text{O}$  (2×200 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, разбавляли 10% раствором  $\text{HCl}$  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  $\text{H}_2$  в течение 24 ч. Смесь фильтровали, а затем выпаривали фильтрат при пониженном давлении с получением 6,6-дифтор-4-азаспиро[2.4]гептана (0,8 г, 6,01 ммоль, выход 50%).

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

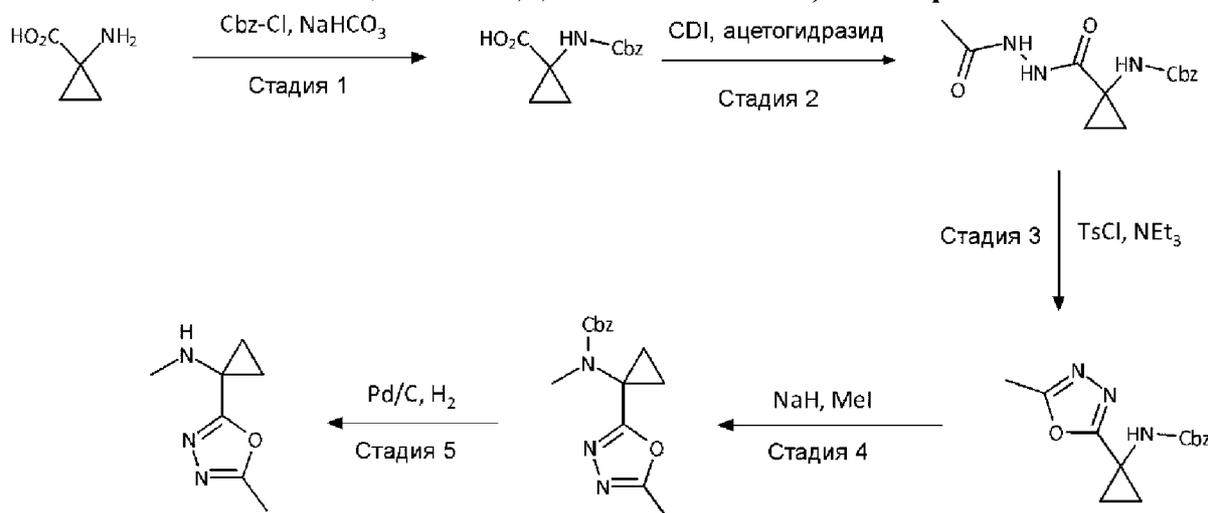


**Стадия A:** К охлаждаемому раствору (0°C) 1-бензилпирролидин-2,3-диона (8 г, 42,3 ммоль) в ДХМ (100 мл) по каплям в течение 30 минут добавляли DAST (20,4 г, 127 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем реакцию останавливали добавлением по каплям насыщенного  $\text{NaHCO}_3$ . Органический слой отделяли и дважды экстрагировали водную фракцию ДХМ (2×50 мл). Объединенные органические слои сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и выпаривали при пониженном давлении с получением 1-бензил-3,3-дифторпирролидин-2-она (26,0 ммоль, выход 61%), который использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

**Стадия В:** К раствору неочищенного 1-бензил-3,3-дифторпирролидин-2-она (5,5 г, 26 ммоль) и  $Ti(Oi-Pr)_4$  (23,4 мл, 78 ммоль) в ТГФ (300 мл) по каплям в атмосфере аргона добавляли 3,4 М раствор  $EtMgBr$  в 2-МеТГФ (45,8 мл, 156 ммоль). После перемешивания в течение 12 ч, добавляли воду (10 мл) с получением белого осадка. Осадок промывали МТБЭ (3×50 мл). Объединенные органические фракции сушили над  $Na_2SO_4$ , выпаривали и очищали с помощью флеш-хроматографии (гексаны- $EtOAc$  9:1) с получением 4-бензил-7,7-дифтор-4-азаспиро[2.4]гептана (1,3 г, 5,82 ммоль, выход 22%) в виде бледно-желтого масла.

**Стадия С:** 4-бензил-7,7-дифтор-4-азаспиро[2.4]гептан (0,55 г, 2,46 ммоль) растворяли в растворе  $CHCl_3$  (1 мл) и  $MeOH$  (20 мл) и добавляли  $Pd/C$  (0,2 г, 10%). Эту смесь перемешивали под атмосферой  $H_2$  в течение 5 ч, затем фильтровали. Фильтрат выпаривали с получением 7,7-дифтор-4-азаспиро[2.4]гептана (0,164 г, 1,23 ммоль, выход 50%)

### Синтез N-метил-1-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)циклопропан-1-амина



**Стадия 1:** 1-Аминоциклопропан-1-карбоновую кислоту (6,0 г, 59,34 ммоль) и гидрокарбонат натрия (19,94 г, 237,38 ммоль) растворяли в дистиллированной воде (50 мл) и полученную смесь разбавляли ТГФ (50 мл). Смесь охлаждали до  $0^\circ C$  в бане со льдом/водой и по каплям добавляли раствор бензилхлорформиата (11,14 г, 65,28 ммоль, 9,28 мл) в ТГФ (10 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи, после чего промывали  $EtOAc$ . Водный слой отделяли, подкисляли до  $pH=1$  конц.  $HCl$  и экстрагировали  $EtOAc$  (2×20 мл). Объединение органические экстракты сушили ( $Na_2SO_4$ ) и выпаривали при пониженном давлении с получением 1-[(бензилокси)карбонил]аминоциклопропан-1-карбоновой кислоты (6,0 г, 25,51 ммоль, выход 43%), которую использовали в следующей стадии без очистки.

**Стадия 2:** К раствору 1-[(бензилокси)карбонил]-аминоциклопропан-1-карбоновой кислоты (6,0 г, 25,5 ммоль) в ДХМ (100 мл) при кт добавляли 1-(1H-имидазол-1-карбонил)-1H-имидазол (6,2 г, 38,3 ммоль) одной порцией. После завершения выделения газа (~20 минут) добавляли ацетогидразид (3,78 г, 51,01 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение ночи. Образовавшийся осадок собирали с помощью

фильтрации, промывали ДХМ и сушили с получением бензил-N-[1-(N'-ацетилгидразинкарбонил)циклопропил]-карбамата (4,0 г).

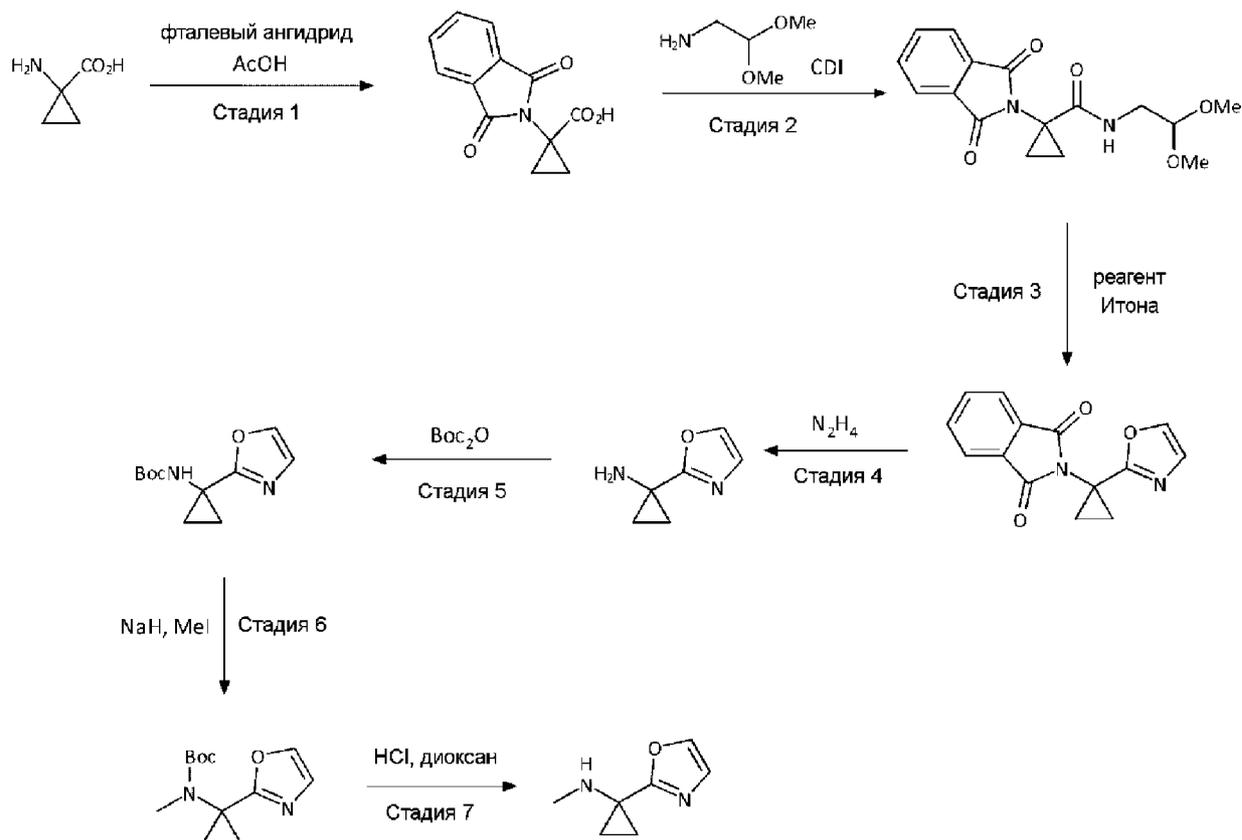
Фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Остаток делили между EtOAc (100 мл) и водным раствором гидросульфата натрия (100 мл). Органическую фазу промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении с получением второй порции продукта (2,5 г). Эти порции объединяли с получением бензил-N-[1-(N'-ацетилгидразинкарбонил)циклопропил]карбамата (6,5 г, 22,31 ммоль, выход 87,5%) в виде белого твердого вещества.

**Стадия 3:** Бензил N-[1-(N'-ацетилгидразинкарбонил)-циклопропил]карбамат (6,5 г, 22,3 ммоль) суспендировали в ДХМ (100 мл). Одной порцией добавляли триэтиламин (4,97 г, 49,09 ммоль, 6,84 мл) и охлаждали полученную смесь до 0°C в бане со льдом/водой. Добавляли раствор 4-метилбензол-1-сульфонилхлорида (4,47 г, 23,4 ммоль) в ДХМ (50 мл). Затем полученную смесь нагревали, после чего нагревали с обратным холодильником. Полученную смесь промывали водой (2×10 мл), нас. водн. бикарбонатом натрия, солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (1-й прогон: Interchim, 220 г SiO<sub>2</sub>, МТБЭ/метанол с 0~10% метанола, скорость потока=100 мл/мин, Rv=6 CV; 2-й прогон: Interchim, 80 г SiO<sub>2</sub>, хлороформ/ацетонитрил с 0~50% ацетонитрила, скорость потока=60 мл/мин, Rv=10 CV) с получением бензил-N-[1-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)циклопропил]карбамат (2,69 г, 9,82 ммоль, выход 44%) в виде желтого твердого вещества.

**Стадия 4:** Гидрид натрия (126,49 мг, 5,27 ммоль) суспендировали в сухом ТГФ (30 мл). По каплям добавляли раствор бензил-N-[1-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)циклопропил]карбамата (1,2 г, 4,39 ммоль) в сухом ТГФ (10 мл) при 15°C (водяная баня). Полученную смесь перемешивали, пока не прекращалось выделение газа, после чего охлаждали до 0°C. По каплям добавляли иодметан (748 мг, 5,27 ммоль, 330 мкл), нагревали полученную смесь до кт и перемешивали в течение ночи. Затем смесь экстрагировали EtOAc (2×20 мл) и объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, после чего выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного бензил-N-метил-N-[1-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)циклопропил]карбамата (1,33 г, 4,62 ммоль, выход 105,2%), который использовали в следующей стадии без очистки.

**Стадия 5:** К раствору бензил-N-метил-N-[1-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)циклопропил]карбамата (1,33 г, 4,62 ммоль) в сухом метаноле (20 мл) добавляли 10% Pd/C (100 мг). Полученную смесь перемешивали в атмосфере H<sub>2</sub>. Когда реакция завершилась (согласно <sup>1</sup>H-ЯМР реакционной смеси), смесь фильтровали и выпаривали фильтрат. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ с получением N-метил-1-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)циклопропан-1-амина (140 мг, 913 мкмоль, выход 19,7%).

**Синтез N-метил-1-(1,3-оксазол-2-ил)циклопропан-1-амина**



**Стадия 1:** 1-Аминоциклопропан-1-карбоновую кислоту (4,85 г, 48,0 ммоль) суспендировали в ледяной уксусной кислоте (50 мл). Добавляли фталевый ангидрид (7,11 г, 48,0 ммоль) и перемешивали полученную смесь при 110°C в течение ночи, перемешивание при 110°C в течение ночи. Смесь охлаждали до кт и растирали с водой (200 мл). Осадок собирали с помощью фильтрации, промывали водой и сушили с получением 1-(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил)циклопропан-1-карбоновой кислоты (8,8 г, 38,1 ммоль, выход 79,3%) в виде белого твердого вещества.

**Стадия 2:** К раствору 1-(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил)циклопропан-1-карбоновой кислоты (8,8 г, 38,1 ммоль) в ДХМ (100 мл) и ТГФ (10 мл) при кт добавляли 1-(1H-имидазол-1-карбонил)-1H-имидазол (6,79 г, 41,9 ммоль). После окончания реакции (контролируемой по ЯМР) добавляли 2,2-диметоксиэтан-1-амин (4,4 г, 41,9 ммоль, 4,56 мл) при кт и перемешивали смесь в течение ночи. Затем смесь выпаривали при пониженном давлении, а остаток растирали с дистиллированной водой (15 мл). Образовавшийся в результате осадок собирали с помощью фильтрации, промывали водой (2×15 мл) и растворяли в ДХМ. Органический слой собирали, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и выпаривали при пониженном давлении с получением N-(2,2-диметоксиэтил)-1-(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил)циклопропан-1-карбоксамид (6,0 г, 18,9 ммоль, выход 49,5%).

**Стадия 3:** N-(2,2-диметоксиэтил)-1-(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил)циклопропан-1-карбоксамид (10,5 г, 33,0 ммоль) добавляли к метансульфоновой кислоте (≈100 г) с последующим добавлением пентоксида фосфора (7,7 г) и перемешивали смесь при 140°C в течение ночи. Образовавшийся в результате темный раствор охлаждали

до кт, вливали в лед и доводили рН полученной смеси до 8 насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Продукт экстрагировали этилацетатом ( $2 \times 200$  мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и выпаривали.

Полученный остаток растирали с  $\text{Et}_2\text{O}$  и собирали продукт с помощью фильтрации. Образовавшееся в результате белое твердое вещество сушили с получением 2-[1-(1,3-оксазол-2-ил)циклопропил]-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-1,3-диона (2,3 г, 9,05 ммоль, выход 27,4%).

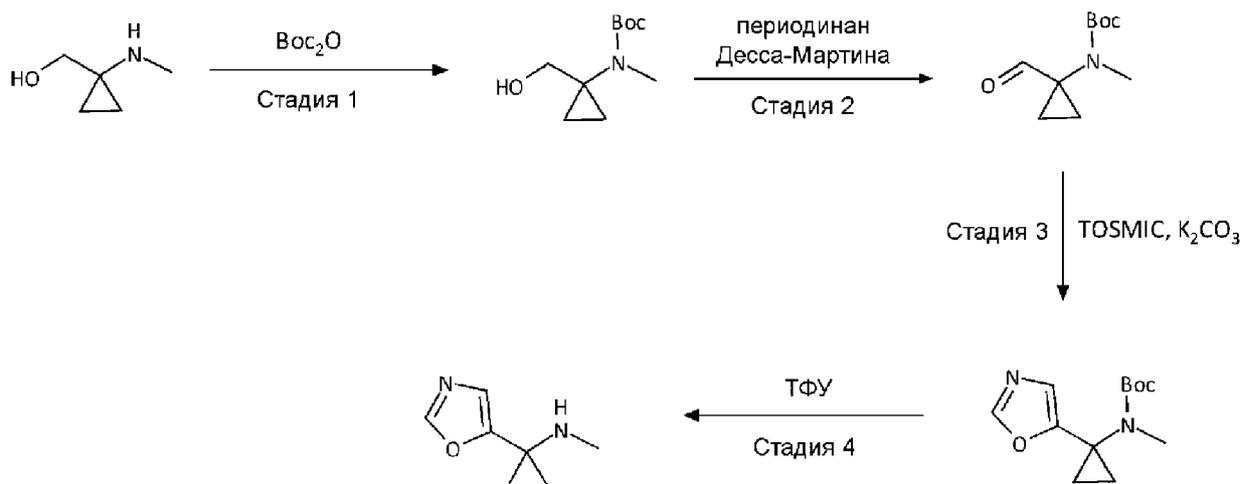
**Стадия 4:** К раствору 2-[1-(1,3-оксазол-2-ил)циклопропил]-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-1,3-диона (2,3 г, 9,05 ммоль) в этаноле (50 мл) добавляли гидразингидрат (2,26 г, 45,23 ммоль, 2,26 мл). Полученную смесь перемешивали при  $50^\circ\text{C}$  в течение ночи. Полученную смесь охлаждали до кт и выпаривали в вакууме. Полученный остаток растирали с ДХМ. Образовавшийся в результате осадок отфильтровывали и выпаривали фильтрат при пониженном давлении с получением неочищенного 1-(1,3-оксазол-2-ил)циклопропан-1-амин (1,24 г, 10,0 ммоль) в виде бесцветного масла, которое использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

**Стадия 5:** Ди-трет-бутилкарбонат (2,18 г, 10,0 ммоль, 2,3 мл) по каплям добавляли к раствору 1-(1,3-оксазол-2-ил)циклопропан-1-амин (1,24 г, 10,0 ммоль) в сухом ДХМ (10 мл). Полученную смесь перемешивали до завершения реакции ( $^1\text{H-NMR}$ ) и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (80 г  $\text{SiO}_2$ , петролейный эфир/МТБЭ с 0~40% МТБЭ, скорость потока=60 мл/мин,  $R_v=8$  CV) с получением трет-бутил-N-[1-(1,3-оксазол-2-ил)циклопропил]карбамата (400 мг, 1,78 ммоль, выход 17,8%) в виде желтого масла.

**Стадия 6:** Гидрид натрия (51,36 мг, 2,14 ммоль) суспендировали в 10 мл сухого ТГФ. По каплям добавляли раствор трет-бутил-N-[1-(1,3-оксазол-2-ил)циклопропил]карбамата (400 мг, 1,78 ммоль) в сухом ТГФ (2 мл) (охлаждение в водяной бане). Полученную смесь перемешивали, пока не прекращалось выделение газа, а затем охлаждали ( $0^\circ\text{C}$ ). По каплям добавляли иодметан (304 мг, 2,14 ммоль, 130 мкл) и нагревали полученную смесь до кт и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь вливали в насыщенный водн. раствор хлорида аммония. Полученную смесь экстрагировали  $\text{EtOAc}$  ( $2 \times 10$  мл) и объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, затем выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ (колонка: Waters SunFire C18, 5 мкм, 19 мм  $\times$  100 мм; подвижная фаза: вода-ацетонитрил, 30 мл/мин) с получением трет-бутил-N-метил-N-[1-(1,3-оксазол-2-ил)циклопропил]карбамат (29 мг, 122 мкмоль, выход 6,8%).

**Стадия 7:** Трет-бутил-N-метил-N-[1-(1,3-оксазол-2-ил)циклопропил]карбамат (29,0 мг, 121,7 мкмоль) растворяли в 4М  $\text{HCl}$ /диоксане (2 мл) при кт и перемешивали полученную смесь в течение ночи. Полученную смесь выпаривали при пониженном давлении с получением N-метил-1-(1,3-оксазол-2-ил)циклопропан-1-амин (14 мг, 80,17 мкмоль, выход 83,3%).

### Синтез N-метил-1-(1,3-оксазол-5-ил)циклопропан-1-амина



**Стадия 1:** Ди-трет-бутилдикарбонат (1,75 г, 8,0 ммоль) порциями добавляли к смеси гидрохлорида (1-(метиламино)-циклопропил)метанола (1,0 г, 7,27 ммоль) и триэтиламина (957 мг, 9,46 ммоль) в ДХМ (20 мл) и оставляли с перемешиванием на ночь при кт. После окончания реакции (контролируемой по  $^1\text{H}$ -ЯМР) смесь промывали водой (10 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и выпаривали в вакууме с получением трет-бутил-N-[1-(гидроксиметил)циклопропил]-N-метилкарбамата (1,2 г, 5,97 ммоль, выход 82%).

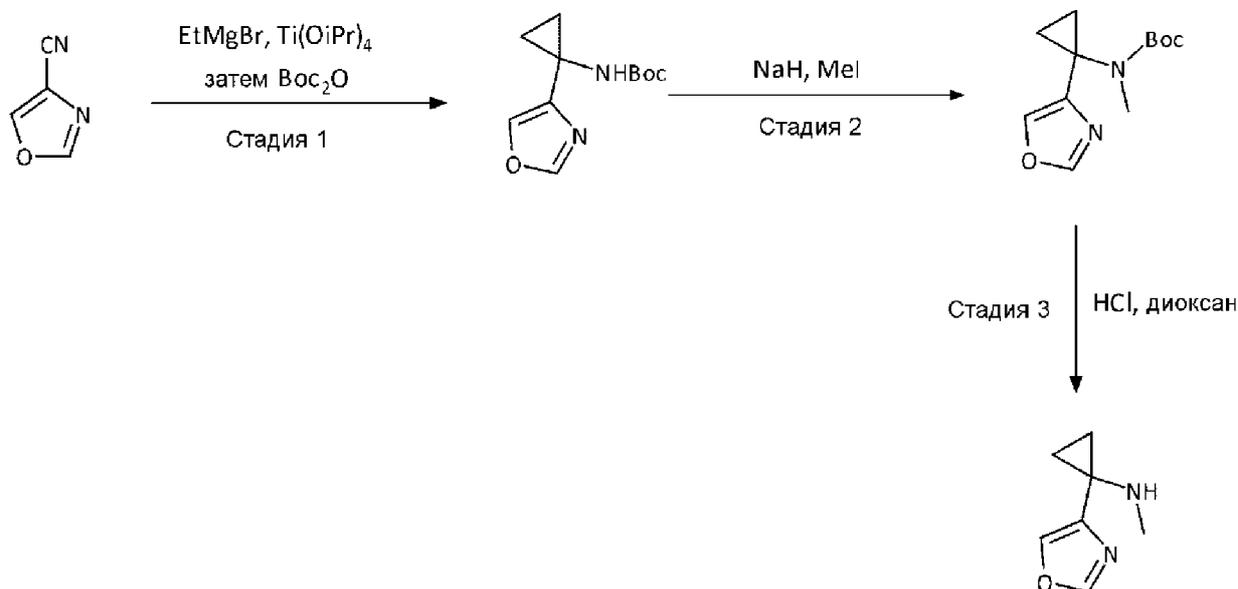
**Стадия 2:** К охлаждаемому ( $0^\circ\text{C}$ ) раствору трет-бутил-N-[1-(гидроксиметил)циклопропил]-N-метилкарбамата (500,01 мг, 2,48 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляли 1,1,1-трис(ацетокси)-1,1-дигидро-1,2-бензодоксол-3(1H)-он (1,16 г, 2,73 ммоль). Когда реакция прошла полностью (контроль по  $^1\text{H}$ -ЯМР), смесь вливали в водный раствор  $\text{NaHCO}_3$  и  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ , затем перемешивали, пока органическая фаза не становилась прозрачной (~1 ч). Слои разделяли и водный слой экстрагировали ДХМ ( $3 \times 50$  мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного трет-бутил-N-(1-формилциклопропил)-N-метилкарбамата (620 мг, 3,11 ммоль), который использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

**Стадия 3:** Трет-бутил-N-(1-формилциклопропил)-N-метилкарбамат (477 мг, 2,39 ммоль) смешивали с 1-изоцианометансульфонил-4-метилбензолом (514 мг, 2,63 ммоль) в сухом метаноле (50 мл) с последующим добавлением карбоната калия (695 мг, 5,03 ммоль). Полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 часов. Затем к горячей реакционной смеси добавляли дистиллированную воду (20 мл) и экстрагировали полученный раствор  $\text{EtOAc}$  ( $2 \times 15$  мл). Объединенные органические экстракты сушили (сульфат натрия) и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (40 г  $\text{SiO}_2$ , хлороформ/ацетонитрил с 0-20% ацетонитрила, скорость потока=40 мл/мин) с получением трет-бутил-N-метил-N-[1-(1,3-оксазол-5-ил)циклопропил]карбамата (400,0 мг, 1,68 ммоль, выход 70,1%).

**Стадия 4:** Трет-бутил-N-метил-N-[1-(1,3-оксазол-5-ил)циклопропил]карбамат (370 мг, 1,55 ммоль) растворяли в ТФУ (5 мл) и оставляли полученную смесь с

перемешиванием при кт на ночь. Когда реакция прошла полностью (контролировали по ЖХМС реакционной смеси) избыток ТФУ выпаривали с получением трифторацетата N-метил-1-(1,3-оксазол-5-ил)циклопропан-1-амина (360 мг, 2,1 ммоль, выход 100%).

### Синтез N-метил-1-(1,3-оксазол-4-ил)циклопропан-1-амина



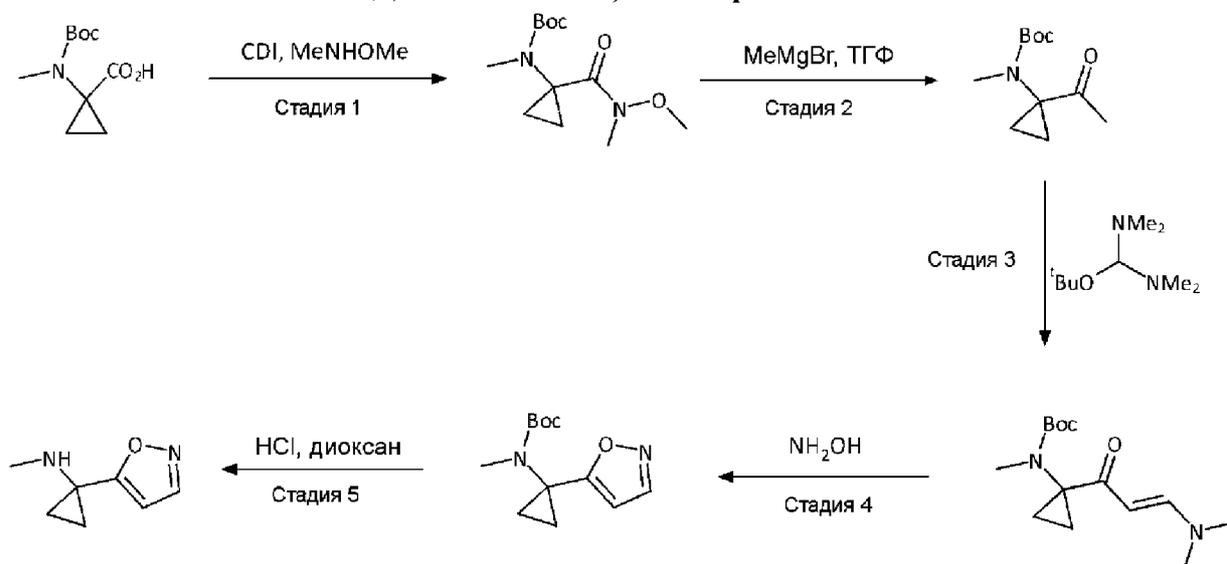
**Стадия 1:** К охлаждаемому ( $-70^\circ\text{C}$ ) раствору 1,3-оксазол-4-карбонитрила (4,0 г, 42,52 ммоль) и тетраизопропилата титана (13,29 г, 46,77 ммоль) в  $\text{Et}_2\text{O}$  (220 мл) добавляли этилмагнийбромид (11,9 г, 89,29 ммоль). Образовавшийся желтый раствор перемешивали в течение 10 мин. Раствор нагревали до кт и перемешивали в течение 1 ч. Добавляли диэтилэфират трифторида бора (12,07 г, 85,04 ммоль, 10,73 мл) и перемешивали смесь еще 1 ч. Добавляли 1Н  $\text{HCl}$  (100 мл) и эфир (200 мл). К образовавшимся двум прозрачным фазам добавляли  $\text{NaOH}$  (10% водный раствор, 200 мл) с последующим добавлением ди-трет-бутилдикарбоната (46,4 г, 212,59 ммоль, 48,84 мл). Полученную двухфазную смесь энергично перемешивали в течение ночи. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали 300 мл диэтилового эфира. Объединенные органические экстракты сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением вязкого желтого масла, состоявшего в основном из целевого продукта и  $\text{Boc}_2\text{O}$  (показано с помощью  $^1\text{H}$ -ЯМР). Это масло растворяли в 100 мл диоксана и образовавшийся раствор по каплям добавляли к раствору 2-аминоуксусной кислоты (15,96 г, 212,59 ммоль) и карбоната натрия (22,53 г, 212,59 ммоль) в 200 мл воды при кт. Полученную смесь оставляли с перемешиванием на ночь, после чего летучие вещества удаляли в вакууме. Остаток делили между 300 мл воды и 150 мл МТБЭ. Органическую фазу промывали 50 мл воды, солевого раствора, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и выпаривали при пониженном давлении с получением трет-бутил-N-[1-(1,3-оксазол-4-ил)циклопропил]-карбамата (7,2 г, 32,11 ммоль, выход 75,5%) в виде светло-желтого кристаллического вещества.

**Стадия 2:** К раствору трет-бутил-N-[1-(1,3-оксазол-4-ил)циклопропил]карбамата (2,0 г, 8,92 ммоль) в 50 мл ДМФА порциями добавляли гидрид натрия (60%, 321,02 мг, 13,38 ммоль), поддерживая температуру ниже  $25^\circ\text{C}$  (водяная охлаждающая баня). После

прекращения выделения газа по каплям добавляли иодметан (3,16 г, 22,29 ммоль, 1,39 мл) и оставляли полученную смесь с перемешиванием на ночь при кт. Реакционную смесь вливали в 500 мл воды и экстрагировали 150 мл этилацетата. Органическую фазу промывали водой (2×100 мл), насыщенным солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и выпаривали в вакууме с получением трет-бутил-N-метил-N-[1-(1,3-оксазол-4-ил)циклопропил]карбамата (2,15 г, чистота 90,0%, 8,12 ммоль, выход 91,1%) в виде желтого кристаллического вещества.

**Стадия 3:** Трет-бутил-N-метил-N-[1-(1,3-оксазол-4-ил)циклопропил]карбамат (2,15 г, 9,02 ммоль) растворяли в 50 мл 4М HCl/диоксана при кт и перемешивали полученную смесь в течение ночи. Полученную смесь разбавляли 50 мл диэтилового эфира и собирали продукт с помощью фильтрации. Твердое вещество промывали 20 мл эфира и сушили в вакууме с получением N-метил-1-(1,3-оксазол-4-ил)циклопропан-1-амина (1,32 г, 7,56 ммоль, выход 83,8%) в виде светло-желтого порошка.

### Синтез N-метил-1-(1,2-оксазол-5-ил)циклопропан-1-амина



**Стадия 1:** К раствору 1-[(трет-бутоксикарбонил)(метил)амино]циклопропан-1-карбоновой кислоты (6,0 г, 27,88 ммоль) в сухом ДХМ (300 мл) при кт добавляли 1-(1Н-имидазол-1-карбонил)-1Н-имидазол (6,78 г, 41,82 ммоль). Когда выделение газа прекращалось (~20 мин), добавляли гидрохлорид метокси(метил)амина (6,8 г, 69,7 ммоль) и перемешивали полученную смесь в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли петролейным эфиром (300 мл) и промывали водой (3×300 мл). Органическую фазу отделяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении с получением трет-бутил-N-1-[метокси(метил)карбамоил]циклопропил-N-метилкарбамата (3,95 г, чистота 96,0%, 14,7 ммоль, выход 52,7%) в виде бесцветного масла.

**Стадия 2:** К раствору трет-бутил-N-1-[метокси(метил)-карбамоил]циклопропил-N-метилкарбамата (3,77 г, 14,6 ммоль) в 100 мл ТГФ при кт под атмосферой аргона добавляли метилмагнийбромид (5,22 г, 43,8 ммоль, 13,7 мл). Смесь перемешивали при кт в течение ночи, останавливали реакцию добавлением насыщенного водного раствора

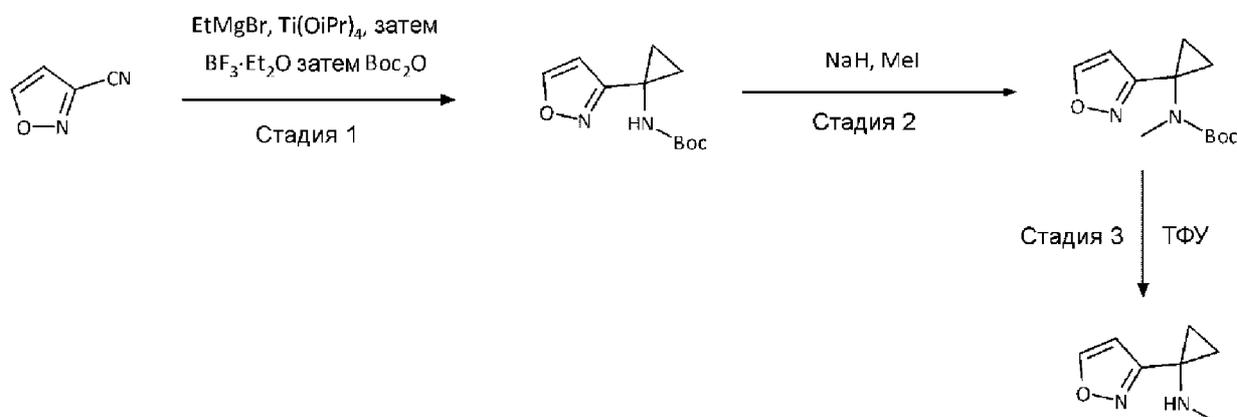
$\text{NH}_4\text{Cl}$  (50 мл) и выпаривали при пониженном давлении. Остаток делили между 200 мл воды и 200 мл МТБЭ. Органический слой промывали 100 мл воды, соевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и выпаривали при пониженном давлении с получением трет-бутил-N-(1-ацетилциклопропил)-N-метилкарбамата (2,71 г, чистота 96,0%, 12,2 ммоль, выход 83,6%) в виде светло-желтой жидкости.

**Стадия 3:** Трет-бутил-N-(1-ацетилциклопропил)-N-метилкарбамат (2,71 г, 12,71 ммоль) растворяли в трет-бутоксис-бис(диметиламино)метане (50 мл) и нагревали при  $75^\circ\text{C}$  в течение ночи. Реакционную смесь выпаривали при пониженном давлении с получением 6,65 г оранжевого масла. 2 г этого масла очищали с помощью флеш-хроматографии (40 г  $\text{SiO}_2$ , петролейный эфир/МТБЭ с 15~100% МТБЭ и МТБЭ/метанол с 0~15% метанола, скорость потока=40 мл/мин,  $R_v=21,5$  CV) с получением трет-бутил-N-1-[(2E)-3-(диметиламино)проп-2-еноил]циклопропил-N-метилкарбамата (580 мг, 2,16 ммоль) в виде бесцветной жидкости.

**Стадия 4:** Смесь трет-бутил-N-1-[(2E)-3-(диметиламино)проп-2-еноил]циклопропил-N-метилкарбамата (580,0 мг, 2,16 ммоль) и гидрохлорида гидроксилamina (165 мг, 2,38 ммоль) в сухом метаноле (20 мл) нагревали при  $50^\circ\text{C}$  под атмосферой аргона в течение 20 ч. Затем реакционную смесь выпаривали при пониженном давлении. Остаток делили между этилацетатом (20 мл) и водой (50 мл). Органический слой промывали водой, насыщенным соевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и выпаривали при пониженном давлении с получением трет-бутил-N-метил-N-[1-(1,2-оксазол-5-ил)циклопропил]карбамата (455 мг, 1,91 ммоль, выход 88,3%) в виде светло-желтого масла.

**Стадия 5:** Трет-бутил-N-метил-N-[1-(1,2-оксазол-5-ил)циклопропил]карбамат (455 мг, 1,91 ммоль) растворяли в 10 мл 4М  $\text{HCl}$ /диоксане при кт и перемешивали полученную смесь в течение ночи. Полученную смесь выпаривали при пониженном давлении, а остаток растирали с этилацетатом (10 мл). Полученное бледно-коричневое твердое вещество собирали с помощью фильтрации и сушили в вакууме, с получением N-метил-1-(1,2-оксазол-5-ил)циклопропан-1-амина (210,0 мг, 1,2 ммоль, выход 63,1%) в виде кристаллического вещества.

#### Синтез N-метил-1-(1,2-оксазол-3-ил)циклопропан-1-амина

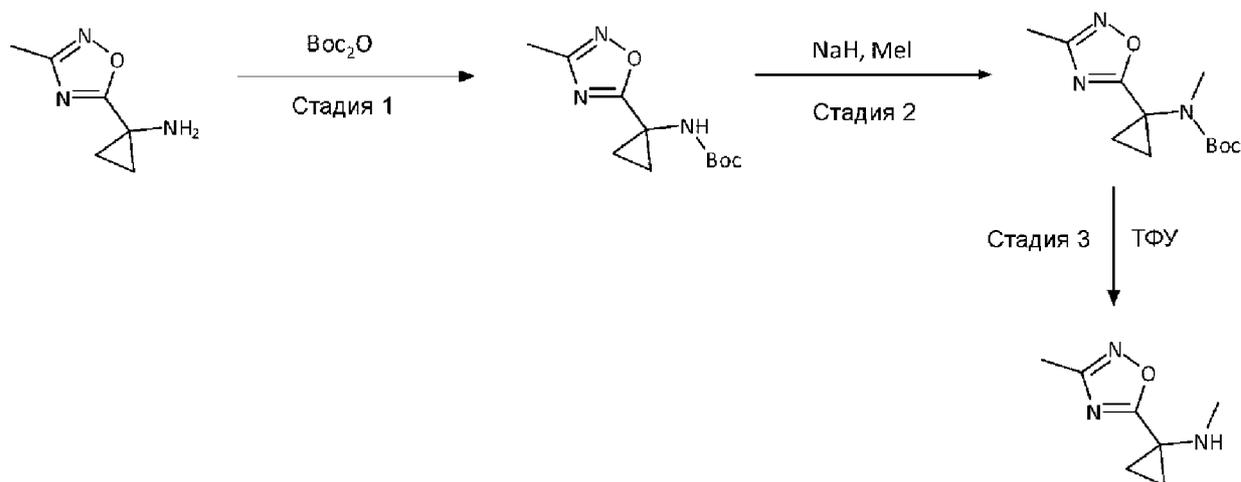


**Стадия 1:** К охлаждаемому ( $-70^{\circ}\text{C}$ ) раствору 1,2-оксазол-3-карбонитрила (4,0 г, 42,5 ммоль) и тетраизопропилата титана (13,3 г, 46,8 ммоль) в  $\text{Et}_2\text{O}$  (200 мл) добавляли этилмагнийбромид (11,9 г, 89,3 ммоль, 26,3 мл). Образовавшийся желтый раствор перемешивали в течение 10 мин при  $-70^{\circ}\text{C}$ , затем медленно нагревали до кт. Затем добавляли диэтилэфират трифторида бора (12,1 г, 85,1 ммоль, 10,7 мл). После перемешивания в течение 1 ч, добавляли  $\text{HCl}$  1Н (100 мл) и диэтиловый эфир (200 мл). К полученной смеси добавляли  $\text{NaOH}$  (10% водный раствор, 200 мл) с последующим добавлением ди-трет-бутилдикарбоната (46,4 г, 212 ммоль, 48,9 мл). Полученную двухфазную смесь энергично перемешивали в течение ночи. Фазы разделяли и экстрагировали водную фазу диэтиловым эфиром ( $3 \times 100$  мл). Объединенные органические экстракты сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением вязкого желтого масла, состоявшего в основном из целевого продукта и  $\text{Boc}_2\text{O}$ . Это масло растворяли в 50 мл диоксана. К этому раствору по каплям добавляли раствор 2-аминоуксусной кислоты (15,96 г, 212,66 ммоль) и карбонат натрия (22,54 г, 212,66 ммоль) в 100 мл воды. Смесь оставляли с перемешиванием на ночь, после чего выпаривали при пониженном давлении. Остаток делили между 300 мл воды и 150 мл МТБЭ. Органическую фазу промывали 5 мл воды, солевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и выпаривали при пониженном давлении с получением трет-бутил-N-[1-(1,2-оксазол-3-ил)циклопропил]-карбамата (6,0 г, 26,8 ммоль, выход 62,9%) в виде светло-желтого масла.

**Стадия 2:** Гидрид натрия (67 мг, 2,81 ммоль) суспендировали в 10 мл сухого ТГФ. Затем по каплям добавляли раствор трет-бутил-N-[1-(1,2-оксазол-3-ил)циклопропил]карбамата (524 мг, 2,34 ммоль) в 2 мл сухого ТГФ (охлаждение в водяной бане). Полученную смесь перемешивали, пока не прекращалось выделение газа, а затем охлаждали до  $0^{\circ}\text{C}$ . По каплям добавляли иодметан (498 мг, 3,51 ммоль, 220 мкл) и нагревали полученную смесь до кт, а затем перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь вливали в насыщенный водн. раствор хлорида аммония. Полученную смесь экстрагировали  $\text{EtOAc}$  ( $2 \times 10$  мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного трет-бутил-N-метил-N-[1-(1,2-оксазол-3-ил)циклопропил]карбамата (537 мг, 2,25 ммоль, выход 96,4%), который использовали в следующей стадии без очистки.

**Стадия 3:** трет-бутил-N-метил-N-[1-(1,2-оксазол-3-ил)циклопропил]карбамат (536 мг, 2,25 ммоль) растворяли в 50 мл сухого ДХМ. Добавляли 2,2,2-трифторуксусной кислоты (770 мг, 6,75 ммоль, 520 мкл) одной порцией и перемешивали полученную смесь при кт в течение ночи. Реакционную смесь выпаривали при пониженном давлении с получением N-метил-1-(1,2-оксазол-3-ил)циклопропан-1-амин (64 мг, 463 мкмоль, выход 20,6%).

**Синтез N-метил-1-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)циклопропан-1-амин**

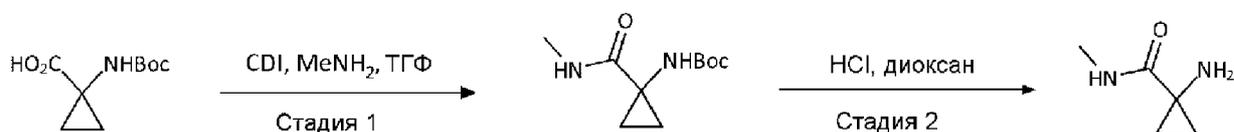


**Стадия 1:** Гидрохлорид 1-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)циклопропан-1-амина (1,5 г, 8,54 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбонат (2,05 г, 9,39 ммоль, 2,16 мл) смешивали в дихлорметане (50 мл) и по каплям добавляли триэтиламин (949,0 мг, 9,38 ммоль, 1,31 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи, после чего промывали водой (2×10 мл), сушили над сульфатом натрия и выпаривали в вакууме с получением трет-бутил-N-[1-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)циклопропил]карбамата (1,61 г, 6,72 ммоль, выход 78,9%).

**Стадия 2:** Гидрид натрия (209,7 мг, 8,74 ммоль) суспендировали в сухом ТГФ (10 мл). По каплям добавляли раствор трет-бутил-N-[1-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)циклопропил]-карбамата (1,61 г, 6,72 ммоль) в сухом ТГФ (10 мл) (охлаждение в водяной бане). Полученную смесь перемешивали, пока не прекращалось выделение газа, а затем охлаждали до 0°C. По каплям добавляли иодметан (1,05 г, 7,4 ммоль, 460,0 мкл). Полученную смесь нагревали до кт и затем перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь вливали в насыщенный водн. раствор хлорида аммония и дважды экстрагировали 20 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия и выпаривали. Остаток (1,56 г) очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при использовании гексана/МТБЭ (градиент 100/0→50/50) в качестве элюента с получением трет-бутил-N-метил-N-[1-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)циклопропил]карбамата (914,0 мг, 3,61 ммоль, выход 53,7%) в виде бесцветного масла.

**Стадия 3:** трет-Бутил-N-метил-N-[1-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)циклопропил]карбамат (914,0 мг, 3,61 ммоль) растворяли в 50 мл сухого ДХМ. Добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (2,06 г, 18,04 ммоль, 1,39 мл) одной порцией и перемешивали полученную смесь при кт в течение ночи. Реакционную смесь выпаривали с получением трифторацетата N-метил-1-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)циклопропан-1-амина (522,0 мг, 1,95 ммоль, выход 54,1%)

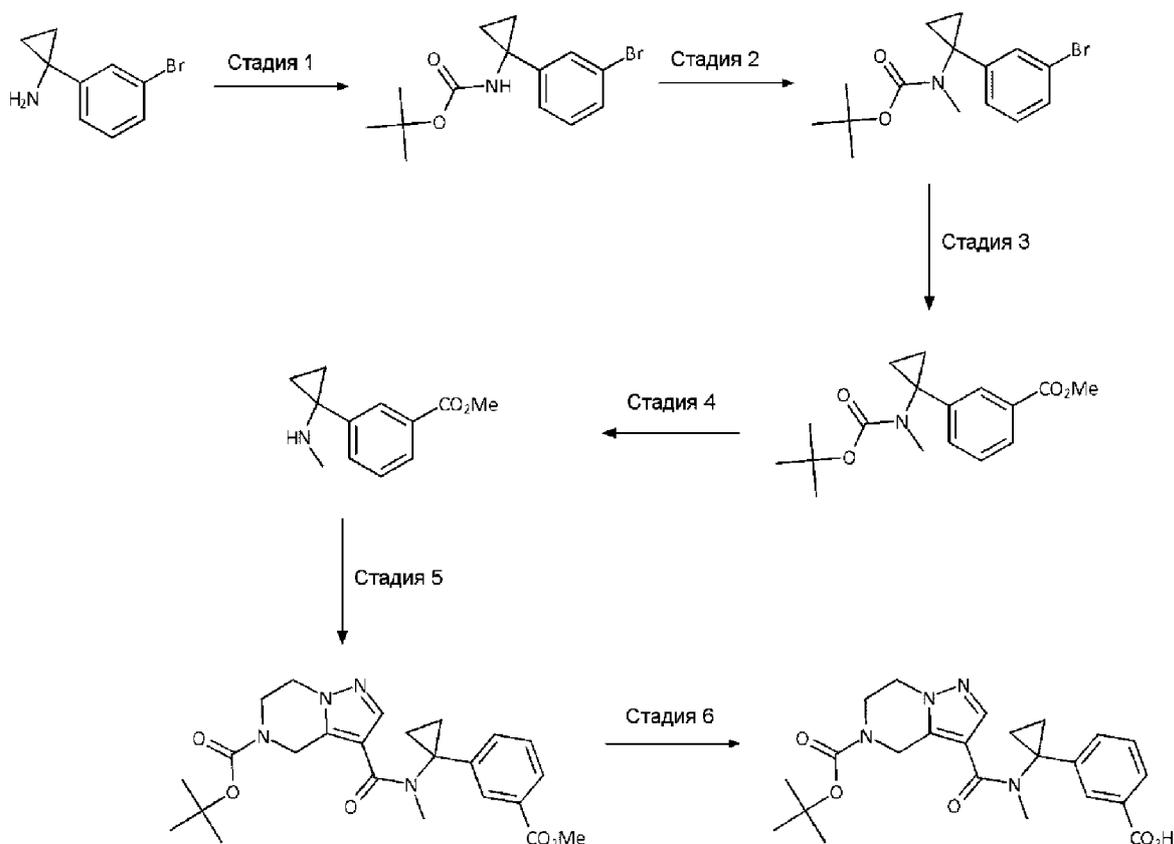
#### Синтез 1-амино-N-метилциклопропан-1-карбоксамид



**Стадия 1:** 1-(1H-имидазол-1-карбонил)-1H-имидазол (2,42 г, 14,9 ммоль) добавляли к раствору 1-((трет-бутоксикарбонил)-амино)циклопропанкарбоновой кислоты (2,0 г, 9,94 ммоль) в 10 мл сухого ТГФ при кт. Когда выделение газа прекращалось (~20 мин) по каплям добавляли раствор гексаметилентетрамина (50 мл, 20% раствор в метаноле). Образовавшийся в результате раствор перемешивали в течение ночи. Растворитель выпаривали в вакууме, а остаток делили между ДХМ (30 мл) и водой (10 мл). Органическую фазу отделяли, промывали водой, насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении с получением трет-бутил-N-[1-(метилкарбамоил)циклопропил]-карбамата (1,9 г, 8,89 ммоль, выход 89,4%) в виде белого твердого вещества.

**Стадия 2:** Трет-бутил-N-[1-(метилкарбамоил)циклопропил]-карбамат (1,9 г, 8,89 ммоль) растворяли в 25 мл 4М НСl в диоксане и перемешивали полученную смесь в течение ночи. Смесь выпаривали при пониженном давлении с получением гидрохлорида 1-амино-N-метилциклопропан-1-карбоксамид (1,29 г, 8,58 ммоль, выход 96,4%) в виде белого твердого вещества.

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



**Стадия 1:** К охлаждаемой (0°C) суспензии 1-(3-бромфенил)циклопропан-1-амина (1,01 г, 4,05 ммоль) в сухом ДХМ (10 мл) добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (882,91 мг, 4,05 ммоль) и триэтиламин (450,12 мг, 4,45 ммоль, 620,0 мкл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при кт, а затем разбавляли водой (5 мл). Органическую

фазу отделяли, промывали 10% водн.  $\text{H}_3\text{PO}_4$  и водой, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и выпаривали с получением трет-бутил-N-[1-(3-бромфенил)-циклопропил]карбамата (1,1 г, 3,52 ммоль, выход 87,1%) в виде коричневого масла.

**Стадия 2:** К охлаждаемой ( $0^\circ\text{C}$ ) суспензии гидрида натрия (212,04 мг, 8,84 ммоль, 1) в сухом ТГФ (5 мл) под  $\text{Ag}$  по каплям добавляли раствор трет-бутил-N-[1-(3-бромфенил)циклопропил]-карбамата (1,1 г, 3,53 ммоль) в ТГФ (2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при кт, а затем охлаждали до  $0^\circ\text{C}$ . По каплям добавляли иодметан (752,4 мг, 5,3 ммоль, 330,0 мкл) и перемешивали реакционную смесь при кт в течение ночи. Смесь разбавляли насыщенным солевым раствором (10 мл) и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  ( $2 \cdot 10$  мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и выпаривали с получением трет-бутил-N-[1-(3-бромфенил)-циклопропил]-N-метилкарбамата (700,0 мг, 2,15 ммоль, выход 60,7%) в виде желтого масла.

**Стадия 3:** К раствору трет-бутил-N-[1-(3-бромфенил)-циклопропил]-N-метилкарбамата (701,88 мг, 2,15 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (30 мл) добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) в комплексе с дихлорметаном (175,7 мг, 215,15 мкмоль) и триэтиламин (261,36 мг, 2,58 ммоль, 360,0 мкл). Реакционную смесь карбонилировали (атмосфера  $\text{CO}$ ) при  $135^\circ\text{C}$  и давлении 40 атм в течение ночи. Смесь охлаждали и выпаривали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан- $\text{EtOAc}$  3:1 в качестве элюента) с получением метил-3-(1-[(трет-бутоксикарбонил](метил)аминоциклопропил)бензоата (380,0 мг, 1,24 ммоль, выход 57,8%) в виде бесцветного масла.

**Стадия 4:** К перемешиваемому раствору метил-3-(1-[(трет-бутоксикарбонил](метил)аминоциклопропил)бензоата (380,0 мг, 1,24 ммоль) в сухом ДХМ (5 мл) добавляли диоксан/ $\text{HCl}$  (2 мл, 4M). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 5 ч. Смесь выпаривали, остаток растирали с гексаном и собирали продукт с помощью фильтрации с получением гидрохлорида метил-3-[1-(метиламино)циклопропил]бензоата (290,0 мг, 1,2 ммоль, выход 96,4%) в виде белого твердого вещества.

**Стадия 5:** К охлаждаемому ( $0^\circ\text{C}$ ) раствору 5-[(трет-бутоксикарбонил)]-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пирозин-3-карбоновой кислоты (210,94 мг, 789,21 мкмоль) и гексафтор-лямбда5-фосфануида [(диметиламино)(3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-3-илокси)метилиден]диметилазания (300,08 мг, 789,21 мкмоль) в ДМФА (0,8 мл) последовательно добавляли гидрохлорид метил-3-[1-(метиламино)циклопропил]бензоата (190,76 мг, 789,21 мкмоль) и триэтиламин (319,44 мг, 3,16 ммоль, 440,0 мкл). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение ночи и разбавляли насыщенным солевым раствором. Смесь экстрагировали  $\text{EtOAc}$  ( $2 \cdot 20$  мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и выпаривали с получением трет-бутил-3-(1-[3-(метоксикарбонил)-фенил]циклопропил(метил)карбамоил)-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пирозин-5-

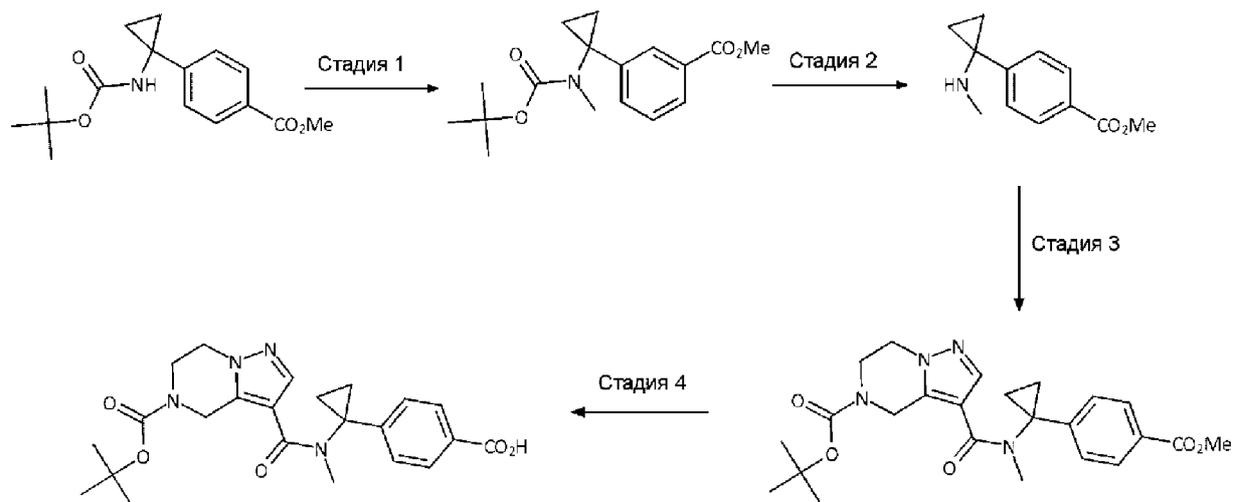
карбоксилата (270,0 мг, 594,03 мкмоль, выход 75,3%) в виде коричневого масла.

**Стадия 6:** К раствору трет-бутил-3-(1-[3-(метоксикарбонил)-фенил]циклопропил(метил)карбамоил)-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбоксилата (270,34 мг, 594,79 мкмоль) в ТГФ/воде/МеОН (2 мл/2 мл/1 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (74,88 мг, 1,78 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение ночи при кт. Смесь выпаривали, остаток растворяли в воде (5 мл) и экстрагировали смесь МТБЭ (3 мл). Водную фазу отделяли и подкисляли 5% водн. НСl до рН 4. Продукт экстрагировали EtOAc (2\*5 мл). Объединенные органические фазы сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали с получением 3-(1-N-метил-5-[(трет-бутоксикарбонил]-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-амидоциклопропил)бензойной кислоты (220,0 мг, 499,44 мкмоль, выход 84%) в виде желтого твердого вещества.

Rt (Метод G) 1,23 мин, m/z 441 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 12,99 (шс, 1H), δ 7,81 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,50 (м, 1H), 7,30 (д, J=7,9 Гц, 1H), 6,94 (с, 1H), 4,75 (м, 2H), 4,05 (с, 2H), 3,78 (м, 2H), 3,06 (с, 3H), 1,58 (м, 2H), 1,44 (м, 11H).

**Синтез 4-(1-N-метил-5-[(трет-бутоксикарбонил]-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-амидоциклопропил)бензойной кислоты**



**Стадия 1:** Гидрид натрия (123,54 мг, 5,15 ммоль) суспендировали в сухом ДМФА (10 мл). По каплям добавляли раствор метил-4-(1-[(трет-бутоксикарбонил]аминоциклопропил)бензоата (999,86 мг, 3,43 ммоль) в сухом ДМФА (1 мл) (охлаждение в водяной бане). Полученную смесь перемешивали, пока не прекращалось выделение газа, а затем охлаждали до 0°C. При этой температуре по каплям добавляли иодметан (2,44 г, 17,16 ммоль); полученную смесь нагревали до кт, а затем перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь вливали в насыщенный водн. раствор хлорида аммония. Полученную смесь дважды экстрагировали EtOAc (2\*10 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и выпаривали с получением метил-4-(1-[(трет-бутоксикарбонил]-(метил)аминоциклопропил)бензоата (900,0 мг, 2,95 ммоль, выход 85,9%).

**Стадия 2:** Метил-4-(1-[(трет-бутоксикарбонил](метил)-

аминоциклопропил)бензоат (800,0 мг, 2,62 ммоль) растворяли в диоксане/НСl (10 мл, 4М раствор) и перемешивали полученную смесь при кт. После расходования исходного материала образовавшийся в результате раствор выпаривали досуха с получением неочищенного гидрохлорида метил-4-[1-(метиламино)циклопропил]бензоата (600,0 мг, 2,48 ммоль, выход 94,8%), который использовали в следующей стадии без очистки.

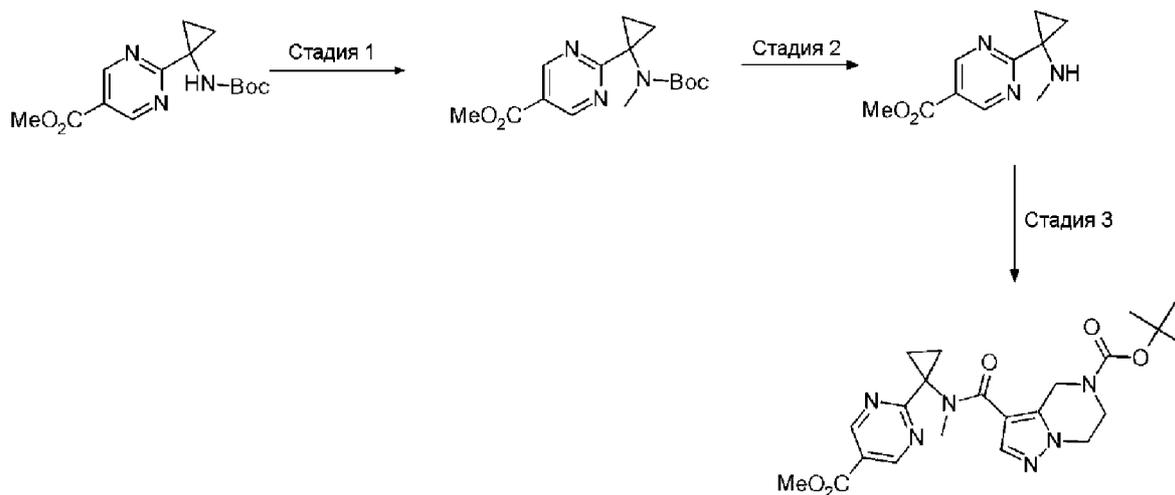
**Стадия 3:** Гидрохлорид метил-4-[1-(метиламино)циклопропил]-бензоата (650,0 мг, 2,69 ммоль), гексафтор-лямбда5-фосфануида [(диметиламино)(3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-в]пиридин-3-илокси)-метилен]диметилазаниа (1,12 г, 2,96 ммоль) и триэтиламина (680,14 мг, 6,72 ммоль, 940,0 мкл) растворяли в сухом ДМФА (5 мл) и перемешивали полученную смесь в течение 10 мин. К этой смеси добавляли 5-[(трет-бутоксикарбонил)]-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пирозин-3-карбоновую кислоту (718,6 мг, 2,69 ммоль) и перемешивали полученную смесь при кт в течение ночи. Полученную смесь разбавляли водой (50 мл). Образовавшийся в результате осадок собирали с помощью фильтрации. Осадок на фильтре повторно растворяли в EtOAc (20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и выпаривали с получением трет-бутил-3-(1-[4-(метоксикарбонил)фенил]циклопропил(метил)карбамоил)-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пирозин-5-карбоксилата (1,0 г, 2,2 ммоль, выход 81,8%), который использовали в следующей стадии без очистки.

**Стадия 4:** Трет-бутил-3-(1-[4-(метоксикарбонил)фенил]циклопропил(метил)карбамоил)-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пирозин-5-карбоксилат (899,77 мг, 1,98 ммоль) смешивали с гидроксидом натрия (237,54 мг, 5,94 ммоль) в метаноле (10 мл) и перемешивали полученную смесь при кт в течение ночи. После расходования исходного материала (контроль по <sup>1</sup>Н-ЯМР) полученную смесь выпаривали досуха. Остаток делили между водой (5 мл) и EtOAc (5 мл). Водный слой собирали и подкисляли раствором гидросульфата натрия (713,02 мг, 5,94 ммоль) в 5 мл воды. Осадок собирали с помощью фильтрации, затем повторно растворяли в EtOAc (10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и выпаривали досуха. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ с получением 4-(1-N-метил-5-[(трет-бутоксикарбонил)]-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пирозин-3-амидоциклопропил)бензойной кислоты (366,0 мг, 830,89 мкмоль, выход 42%).

Rt (Метод G) 1,23 мин, m/z 441 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 12,88 (шс, 1Н), 7,92 (д, J=7,9 Гц, 2Н), 7,17 (д, J=8,1 Гц, 2Н), 6,93 (с, 1Н), 4,76 (м, 2Н), 4,05 (с, 2Н), 3,77 (м, 2Н), 3,04 (с, 3Н), 1,64 (м, 2Н), 1,43 (м, 11Н).

**Синтез 2-(1-{N-метил-5-[(трет-бутоксикарбонил)]-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пирозин-3-амидо}циклопропил)-пиримидин-5-карбоновой кислоты**

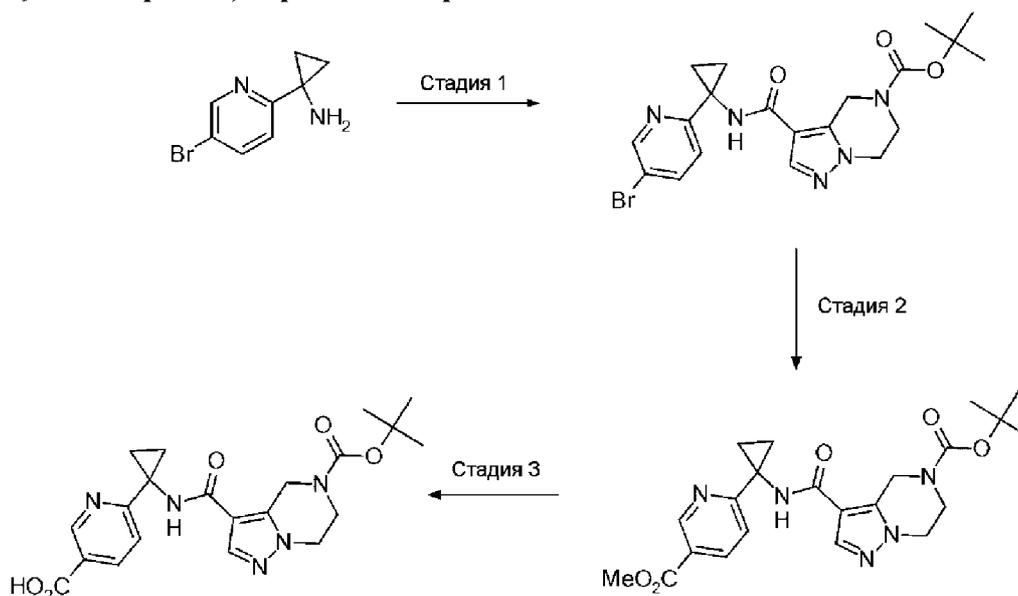


**Стадия 1:** К охлаждаемой ( $0^{\circ}\text{C}$ ) суспензии гидроксида натрия (278,12 мг, 11,59 ммоль) в сухом ДМФА (20 мл) по каплям добавляли метил 2-(1-[(трет-бутоксикарбонил)амино]циклопропил)-пиримидин-5-карбоксилат (1,7 г, 5,8 ммоль). Смесь перемешивали, пока не прекращалось выделение газа. Затем по каплям добавляли иодметан (1,07 г, 7,53 ммоль). Полученную смесь нагревали до кт, перемешивали в течение ночи, а затем вливали в воду. Полученную смесь экстрагировали EtOAc ( $2 \times 50$  мл). Органические фазы объединяли, промывали водой, сушили над сульфатом натрия и выпаривали с получением метил-2-(1-[(трет-бутоксикарбонил)-(метил)амино]циклопропил)пиримидин-5-карбоксилата (700,0 мг, чистота 99,0%, 2,25 ммоль, выход 38,9%), который использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

**Стадия 2:** Метил-2-(1-[(трет-бутоксикарбонил)-(метил)амино]циклопропил)пиримидин-5-карбоксилат (700,0 мг, 2,28 ммоль) растворяли в 4М HCl в диоксане (30 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи, затем выпаривали досуха с получением хлорида 1-[5-(метоксикарбонил)пиримидин-2-ил]-N-метилциклопропан-1-аминия (440,0 мг, чистота 95,0%, 1,72 ммоль, выход 75,3%) в виде твердого вещества, которое использовали в следующей стадии без очистки.

**Стадия 3:** К перемешиваемому раствору гидрохлорида метил-2-[1-(метиламино)циклопропил]пиримидин-5-карбоксилата (439,34 мг, 1,8 ммоль) и 5-[(трет-бутоксикарбонил)-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пирозин-3-карбоновой кислоты (481,87 мг, 1,8 ммоль) в сухом ДМФА (7 мл) добавляли гексафтор-лямбда5-фосфануид [(диметиламино)(3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-3-илокси)метилен]диметилазаниа (891,16 мг, 2,34 ммоль) и триэтиламин (638,88 мг, 6,31 ммоль, 880,0 мкл, 3,5 эквив.). Смесь перемешивали в течение ночи, затем вливали в воду (50 мл) и экстрагировали EtOAc ( $2 \times 50$  мл). Объединенные органические экстракты промывали водой ( $3 \times 20$  мл), сушили (сульфат натрия) и выпаривали. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ с получением метил-2-(1-N-метил-5-[(трет-бутоксикарбонил)-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пирозин-3-амидо]циклопропил)пиримидин-5-карбоксилата (111,0 мг, чистота 98,0%, 238,29 мкмоль, выход 13,2%) в виде белого полутвердого вещества.

**Синтез 6-(1-{5-[(трет-бутокси)карбонил]-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-амидо}циклопропил)пиридин-3-карбоновой кислоты**



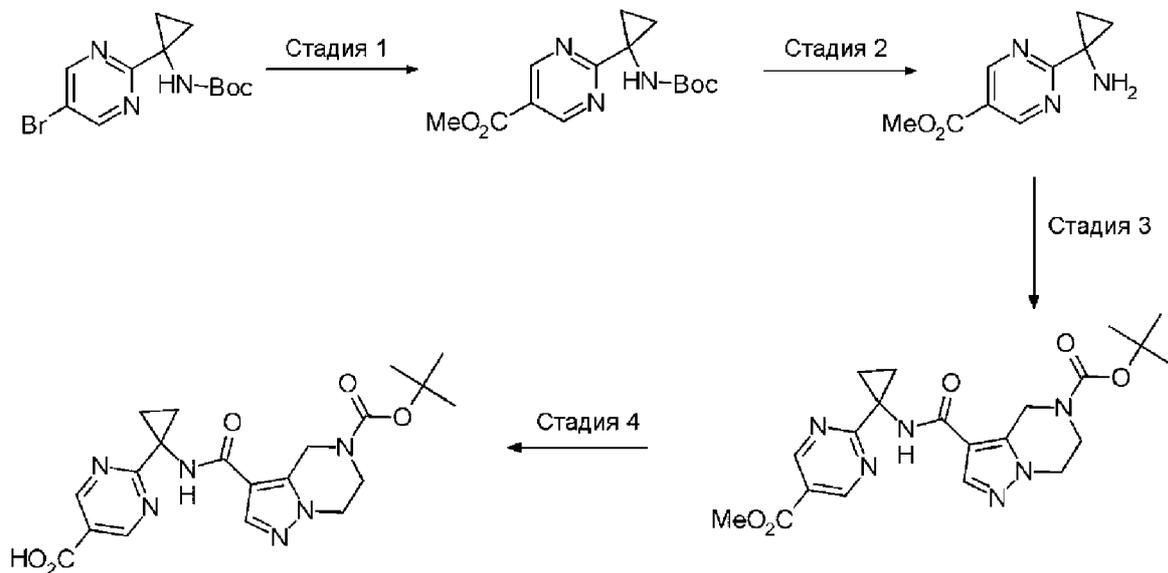
**Стадия 1:** К раствору дигидрохлорида 1-(5-бромпиридин-2-ил)циклопропан-1-амина (600,65 мг, 2,1 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли 5-[(трет-бутокси)карбонил]-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоновую кислоту (561,34 мг, 2,1 ммоль), НАТУ (798,55 мг, 2,1 ммоль) и DIPEA (1,36 г, 10,51 ммоль, 1,83 мл, 5,0 эквив.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ с получением трет-бутил-3-[1-(5-бромпиридин-2-ил)циклопропил]карбамоил-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбоксилата (400,0 мг, 865,16 мкмоль, выход 41,2%) в виде белого твердого вещества.

**Стадия 2:** К раствору трет-бутил-3-[1-(5-бромпиридин-2-ил)циклопропил]карбамоил-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбоксилата (400,0 мг, 865,16 мкмоль) в MeOH (20 мл) добавляли комплекс Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·ДХМ (35,33 мг, 43,26 мкмоль) и триэтиламин (105,07 мг, 1,04 ммоль, 140,0 мкл, 1,2 эквив.). Смесь карбонилировали при 125°C и 40 атм в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и выпаривали досуха. Остаток растворяли в EtOAc (10 мл), промывали водой (5 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали с получением метил-6-(1-5-[(трет-бутокси)карбонил]-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-амидоциклопропил)пиридин-3-карбоксилата (390,0 мг, чистота 70,0%, 618,37 мкмоль, выход 71,5%) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

**Стадия 3:** К раствору метил-6-(1-5-[(трет-бутокси)карбонил]-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-амидоциклопропил)пиридин-3-карбоксилата (390,0 мг, 883,39 мкмоль) в ТГФ/воде/MeOH (2 мл/2 мл/1 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития

(148,43 мг, 3,54 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ с получением 6-(1-{5-[(трет-бутоксикарбонил]-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-амидо}циклопропил)пиримидин-3-карбоновой кислоты.

### Синтез 2-(1-{5-[(трет-бутоксикарбонил]-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-амидо}циклопропил)пиримидин-5-карбоновой кислоты



**Стадия 1:** Трет-бутил-N-[1-(5-бромпиридин-2-ил)циклопропил]карбамат (3,0 г, 9,55 ммоль), триэтиламин (1,16 г, 11,46 ммоль) и комплекс Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·ДХМ (3 мол.%) растворяли в метаноле (100 мл). Реакционную смесь нагревали при 120°C в сосуде высокого давления под давлением СО 40 атм в течение 18 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. Растворитель удаляли в вакууме и 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) и сушили на воздухе с получением метил-2-(1-[(трет-бутоксикарбонил)амино]циклопропил)пиримидин-5-карбоксилата (2,5 г, чистота 98,0%, 8,35 ммоль, выход 87,5%) в виде оранжевого твердого вещества.

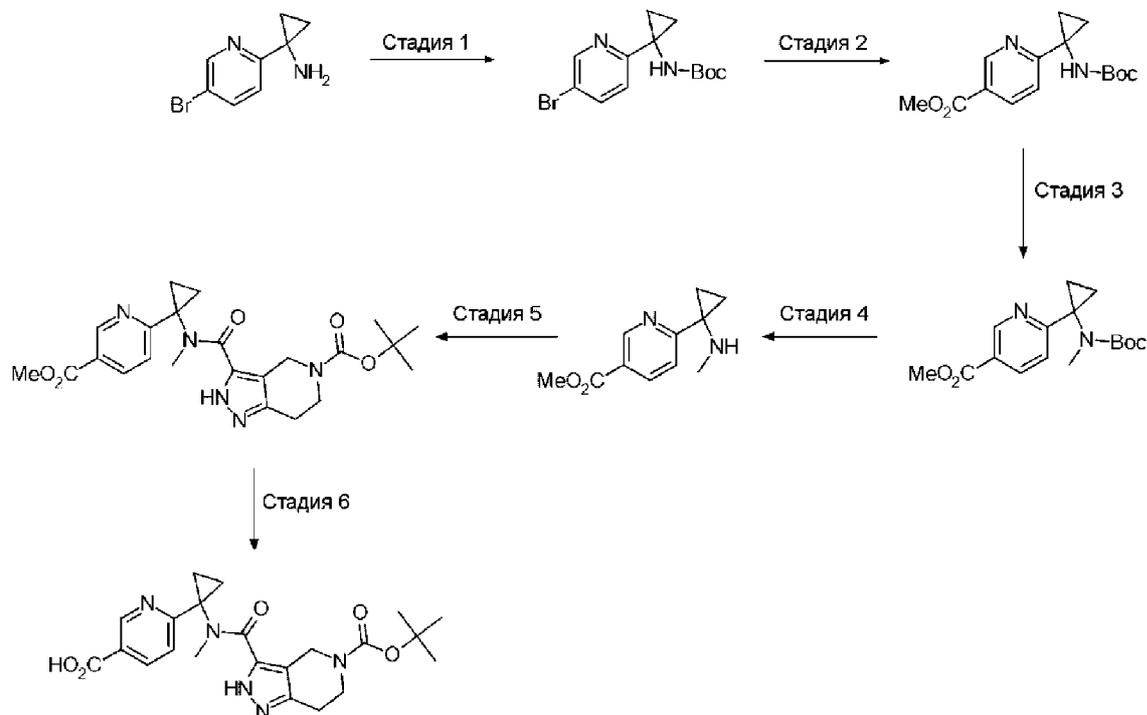
**Стадия 2:** К метил-2-(1-[(трет-бутоксикарбонил)амино]циклопропил)пиримидин-5-карбоксилату (800,0 мг, 2,73 ммоль) добавляли 4М НСl в диоксане (40 мл, 160 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Продукт собирали с помощью фильтрации и промывали МТБЭ (20 мл), и сушили на воздухе с получением хлорида 1-[5-(метоксикарбонил)пиримидин-2-ил]циклопропан-1-аминия (400,0 мг, чистота 98,0%, 1,71 ммоль, выход 62,6%) в виде белого твердого вещества.

**Стадия 3:** К перемешиваемому раствору гидрохлорида метил-2-(1-аминоциклопропил)пиримидин-5-карбоксилата (400,19 мг, 1,74 ммоль) и 5-[(трет-бутоксикарбонил)-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоновой кислоты (465,74 мг, 1,74 ммоль) в ДМФА (7 мл) добавляли гексафтор-лямбда5-фосфануид [(диметиламино)(3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиримидин-3-илокси)метилен]диметилазаниа

(861,31 мг, 2,27 ммоль) и триэтиламин (617,1 мг, 6,1 ммоль, 850,0 мкл, 3,5 эквив.). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, а затем вливали в воду (50 мл) и экстрагировали МТБЭ (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (3×20 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляли в вакууме с получением метил-2-(1-5-[(трет-бутокси)карбонил]-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-амидоциклопропил)пиримидин-5-карбоксилата (700,0 мг, чистота 91,0%, 1,44 ммоль, выход 82,6%).

**Стадия 4:** К раствору метил-2-(1-5-[(трет-бутокси)карбонил]-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-амидоциклопропил)пиримидин-5-карбоксилата (700,2 мг, 1,58 ммоль) в MeOH/ТГФ/Н<sub>2</sub>O (4:4:1) (27 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (265,63 мг, 6,33 ммоль). Смесь перемешивали в течение 18 ч, а затем выпаривали. Добавляли воду (200 мл) и полученный раствор охлаждали до (0-5°C) и доводили до pH 3~4 1M NaHSO<sub>4</sub>. Суспензию перемешивали в течение 30 минут и собирали продукт с помощью фильтрации. Осадок на фильтре промывали водой, затем сушили с получением 2-(1-{5-[(трет-бутокси)карбонил]-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-амидо}циклопропил)пиримидин-5-карбоновой кислоты (310,0 мг, чистота 98,0%, 709,08 мкмоль, выход 44,8%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

**Синтез** **трет-бутил-3-((1-(5-гидроксипиримидин-2-ил)циклопропил)(метил)карбамоил)-6,7-дигидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиримидин-5(4Н)-карбоксилата**



**Стадия 1:** К раствору дигидрохлорида 1-(5-бромпиридин-2-ил)циклопропан-1-амина (4,0 г, 13,98 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (3,2 г, 14,67 ммоль, 3,37 мл, 1,05 эквив.). Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин, затем по каплям добавляли триэтиламин (3,54 г, 34,94 ммоль, 4,87 мл, 2,5 эквив.). Полученную

смесь перемешивали при кт в течение 12 часов, затем переносили в разделительную воронку. Органическую фазу промывали водой (20 мл) и насыщенным соевым раствором, затем сушили над сульфатом натрия с получением трет-бутил-N-[1-(5-бромпиридин-2-ил)циклопропил]карбамата (4,2 г, 13,41 ммоль, выход 96%).

**Стадия 2:** Трет-бутил(1-(5-бромпиридин-2-ил)циклопропил)-карбамат (4,2 г, 13,41 ммоль) карбонилировали в MeOH (100 мл) при 130°C и под давлением CO 50 атм с комплексом Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·ДХМ в качестве катализатора. После окончания реакции смесь выпаривали, а остаток делили между водой (100 мл) и EtOAc (100 мл). Органический слой собирали, сушили над сульфатом натрия и выпаривали с получением метил-6-(1-[(трет-бутокси)карбонил]-аминоциклопропил)пиридин-3-карбоксилата (4,6 г, 15,74 ммоль, выход 117,3%), который использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

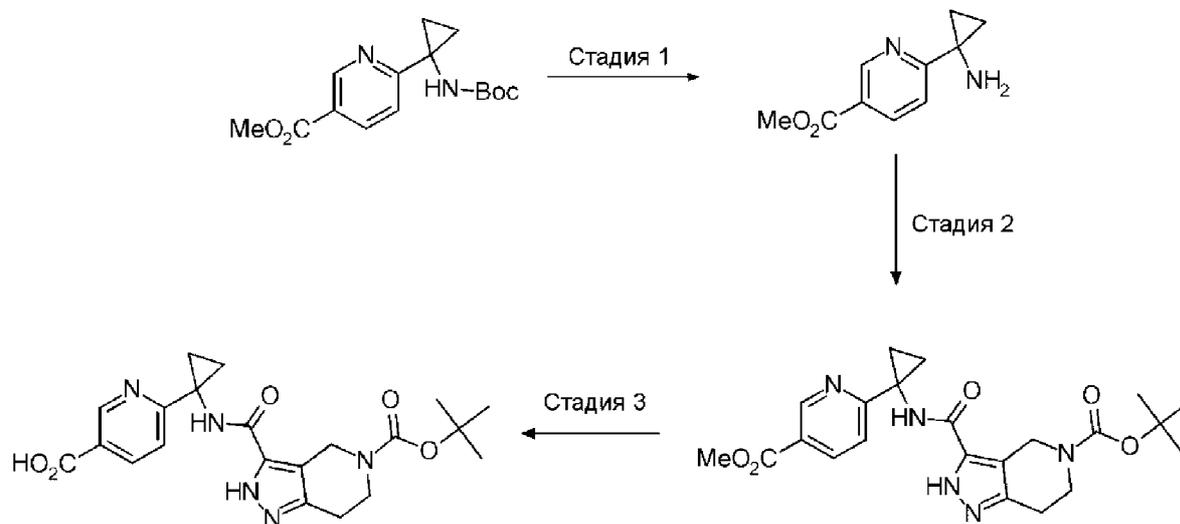
**Стадия 3:** К охлаждаемой (водяная баня) суспензии гидрида натрия (106,92 мг, 4,46 ммоль) в сухом ДМФА (15 мл) по каплям добавляли раствор метил-6-(1-[(трет-бутокси)карбонил]-аминоциклопропил)пиридин-3-карбоксилата (1,0 г, 3,43 ммоль) в сухом ДМФА (5 мл). Полученную смесь перемешивали, пока не прекращалось выделение газа. Смесь охлаждали до 0°C с последующим добавлением по каплям иодметана (729,6 мг, 5,14 ммоль, 320,0 мкл, 1,5 эквив.). Полученную смесь нагревали до кт, а затем перемешивали в течение ночи. Смесь вливали в насыщенный водн. раствор хлорида аммония и экстрагировали продукт EtOAc (2×40 мл). Органические фазы объединяли, сушили над сульфатом натрия и выпаривали с получением метил-6-(1-[(трет-бутокси)карбонил]-(метил)аминоциклопропил)пиридин-3-карбоксилата (800,0 мг, 2,61 ммоль, выход 76,2%).

**Стадия 4:** К метил-6-(1-[(трет-бутокси)карбонил]-(метил)аминоциклопропил)пиридин-3-карбоксилату (800,0 мг, 2,61 ммоль) добавляли 4М HCl в диоксане (50 мл, 200 ммоль). Полученную смесь перемешивали при кт в течение 12 часов, затем выпаривали досуха с получением дигидрохлорида метил-6-[1-(метиламино)циклопропил]-пиридин-3-карбоксилата (700,0 мг, 2,51 ммоль, выход 96%), который использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

**Стадия 5:** 5-[(трет-Бутокси)карбонил]-1Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоновую кислоту (670,1 мг, 2,51 ммоль), гексафтор-лямбда5-фосфануид [(диметиламино)(3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-3-илокси)метилиден]диметилазания (1,05 г, 2,76 ммоль) и триэтиламин (887,93 мг, 8,77 ммоль) смешивали в сухом ДМФА (10 мл). Полученную смесь перемешивали при кт в течение 10 минут с последующим добавлением дигидрохлорида метил-6-[1-(метиламино)циклопропил]пиридин-3-карбоксилата (700,0 мг, 2,51 ммоль). Полученную смесь перемешивали при кт в течение ночи. Затем реакционную смесь вливали в H<sub>2</sub>O (60 мл). Продукт собирали с помощью фильтрации, промывали H<sub>2</sub>O (2×10 мл) и сушили на воздухе с получением метил-6-(1-N-метил-5-[(трет-бутокси)карбонил]-1Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-амидоциклопропил)пиридин-3-карбоксилата (350,0 мг, 768,37 мкмоль, выход 30,6%), который использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

**Стадия 6:** К раствору метил-6-(1-N-метил-5-[(трет-бутокси)карбонил]-1Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-амидоциклопропил)пиридин-3-карбоксилата (349,77 мг, 767,87 мкмоль) в MeOH (20 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (322,23 мг, 7,68 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение ночи, затем выпаривали и делили между водой (10 мл) и EtOAc (10 мл). Водный слой собирали и подкисляли NaHSO<sub>4</sub> (15% водн. р-р). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия и выпаривали с получением трет-бутил-3-((1-(5-гидроксипиридин-2-ил)циклопропил)(метил)карбамоил)-6,7-дигидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5(4Н)-карбоксилата.

**Синтез 6-(1-{5-[(трет-бутокси)карбонил]-1Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-амидо}циклопропил)пиридин-3-карбоновой кислоты**



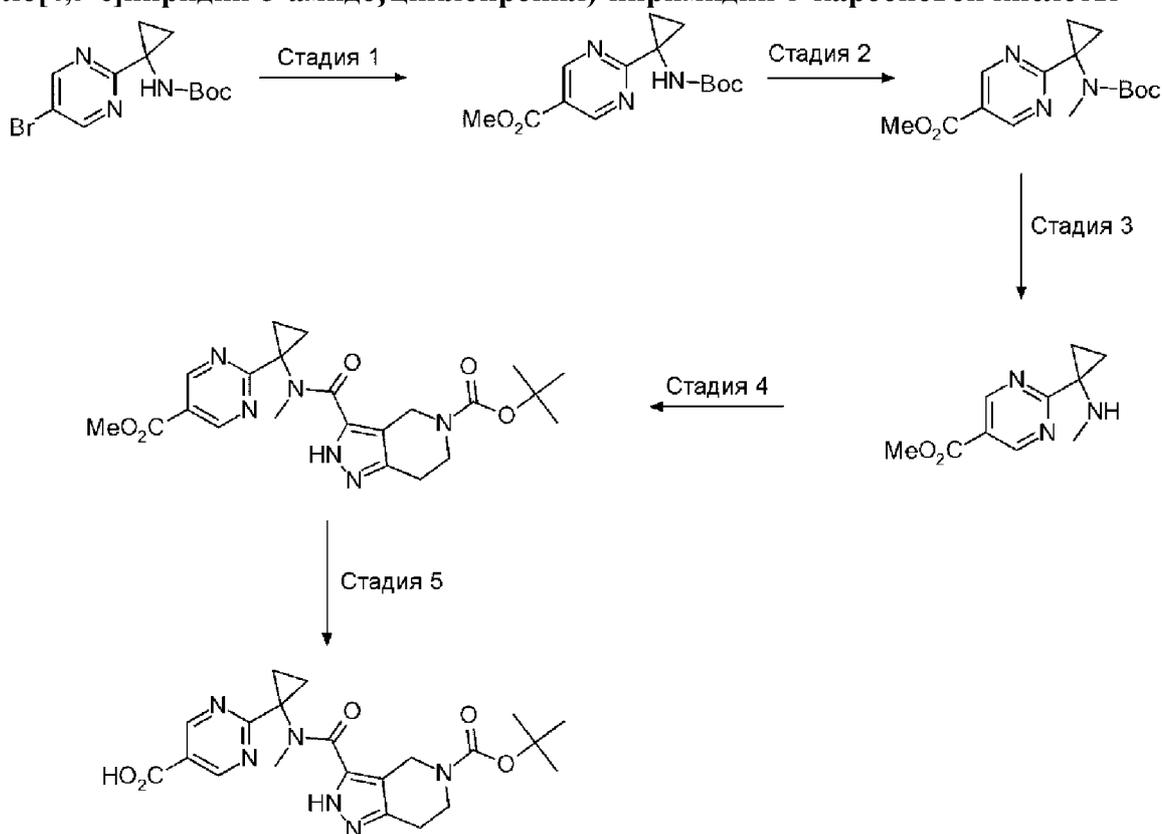
**Стадия 1:** К метил-6-(1-[(трет-бутокси)карбонил]-аминоциклопропил)пиридин-3-карбоксилату (2,0 г, 6,84 ммоль) добавляли 4М HCl в диоксане (50 мл, 200 ммоль). Полученную смесь перемешивали при кт в течение 12 часов, затем выпаривали досуха с получением дигидрохлорида метил-6-(1-аминоциклопропил)пиридин-3-карбоксилата (2,0 г, 7,54 ммоль, выход 110,3%), который использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

**Стадия 2:** 5-[(трет-бутокси)карбонил]-1Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоновую кислоту (1,01 г, 3,77 ммоль), гексафтор-лямбда-5-фосфануид [(диметиламино)(3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-3-илокси)метилен]диметилазания (1,58 г, 4,15 ммоль) и триэтиламин (1,34 г, 13,2 ммоль, 1,84 мл, 3,5 эквив.) смешивали в сухом ДМФА (10 мл). Полученную смесь перемешивали при кт в течение 10 минут с последующим добавлением дигидрохлорида метил-6-(1-аминоциклопропил)пиридин-3-карбоксилата (999,94 мг, 3,77 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение ночи. Затем смесь вливали в воду (60 мл). Осадок собирали с помощью фильтрации, промывали водой (2×10 мл) и сушили с получением неочищенного метил 6-(1-5-[(трет-бутокси)карбонил]-1Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-

амидоциклопропил)пиридин-3-карбоксилата (1,1 г, 2,49 ммоль, выход 66,1%), который использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

**Стадия 3:** К раствору метил-6-(1-5-[(трет-бутокси)карбонил]-1Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-амидоциклопропил)-пиридин-3-карбоксилата (500,0 мг, 1,13 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (475,15 мг, 11,32 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 50°C в течение ночи. Полученную смесь охлаждали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток делили между водой (10 мл) и EtOAc (10 мл). Водный слой собирали и подкисляли NaHSO<sub>4</sub> (15% водн. р-р). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (2×20 мл). Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия и выпаривали с получением 6-(1-{5-[(трет-бутокси)карбонил]-1Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-амидо}циклопропил)пиридин-3-карбоновой кислоты.

**Синтез 2-(1-{N-метил-5-[(трет-бутокси)карбонил]-1Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-амидо}циклопропил)-пиримидин-5-карбоновой кислоты**



**Стадия 1:** Раствор трет-бутил-N-[1-(5-бромпиридин-2-ил)циклопропил]карбамата (3,0 г, 9,55 ммоль), комплекса Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·ДХМ (139,75 мг, 190,99 мкмоль) и триэтиламина (2,9 г, 28,65 ммоль) в MeOH (100 мл) нагревали в течение ночи при 120°C в стальной бомбе под давлением CO 25 бар. После охлаждения до кт раствор выпаривали, а остаток очищали с помощью ВЭЖХ с получением метил-2-(1-[(трет-бутокси)карбонил]аминоциклопропил)-пиримидин-5-карбоксилата (2,6 г, 8,86 ммоль, выход 92,8%).

**Стадия 2:** К охлаждаемому (водяная баня) раствору метил-2-(1-[(трет-

бутокси)карбонил]аминоциклопропил)пиримидин-5-карбоксилата (725,0 мг, 2,47 ммоль) в ДМФА (50 мл) порциями добавляли гидрид натрия (118,68 мг, 4,95 ммоль), поддерживая температуру ниже 25°C. После прекращения выделения газа по каплям добавляли иодметан (526,48 мг, 3,71 ммоль, 230,0 мкл, 1,5 эквив.). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь вливали в воду (400 мл) и экстрагировали EtOAc (200 мл). Органическую фазу промывали водой (2×100 мл), насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и выпаривали с получением метил-2-(1-[(трет-бутокси)карбонил](метил)аминоциклопропил)пиримидин-5-карбоксилата (550,0 мг, 1,79 ммоль, выход 72,4%).

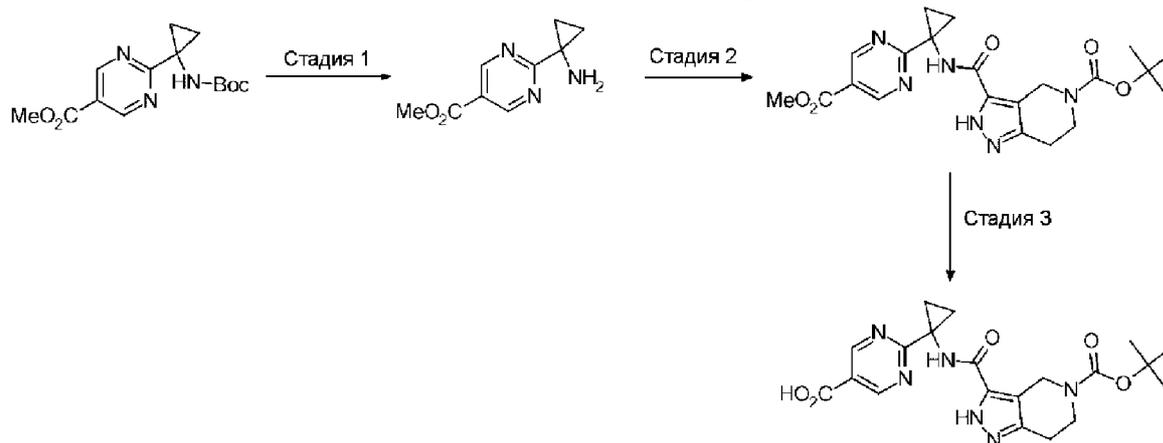
**Стадия 3:** К метил-2-(1-[(трет-бутокси)карбонил](метил)аминоциклопропил)пиримидин-5-карбоксилату (550,0 мг, 1,79 ммоль) добавляли 4М HCl в диоксане (15 мл, 60 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Продукт собирали с помощью фильтрации, промывали МТБЭ, затем сушили с получением гидрохлорида метил-2-[1-(метиламино)циклопропил]-пиримидин-5-карбоксилата (200,0 мг, 820,71 мкмоль, выход 45,9%).

**Стадия 4:** К раствору 5-[(трет-бутокси)карбонил]-1Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоновой кислоты (76,7 мг, 286,97 мкмоль) и триэтиламина (87,12 мг, 860,91 мкмоль, 120,0 мкл, 3,0 эквив.) в сухом ДМФА (20 мл) добавляли гексафторфосфат (1Н-1,2,3-бензотриазол-1-илокси)трис-(диметиламино)фосфония (139,61 мг, 315,67 мкмоль). Полученную смесь перемешивали в течение 10 мин с последующим добавлением гидрохлорида метил-2-[1-(метиламино)циклопропил]пиримидин-5-карбоксилата (70,0 мг, 287,25 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем смесь делили между EtOAc (100 мл) и водой (200 мл). Органическую фазу промывали водой (50 мл), насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ с получением метил-2-(1-N-метил-5-[(трет-бутокси)карбонил]-1Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло-[4,3-с]пиридин-3-амидоциклопропил)-пиримидин-5-карбоксилата (100,0 мг, 219,06 мкмоль, выход 76,3%).

**Стадия 5:** К раствору метил-2-(1-N-метил-5-[(трет-бутокси)карбонил]-1Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-амидоциклопропил)пиримидин-5-карбоксилата (100,0 мг, 219,06 мкмоль) в MeOH (3 мл) добавляли раствор гидроксида натрия (19,27 мг, 481,8 мкмоль) в воде (0,5 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь выпаривали при пониженном давлении, а остаток собирали водой (10 мл). Образовавшийся в результате раствор подкислили NaHSO<sub>4</sub> и экстрагировали МТБЭ (2×10 мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия и выпаривали с получением 2-(1-N-метил-5-[(трет-бутокси)карбонил]-1Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-амидоциклопропил)пиримидин-5-карбоновой кислоты (60,0 мг, 135,6 мкмоль, выход 61,9%).

**Синтез 2-(1-{5-[(трет-бутокси)карбонил]-1Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-**

**с]пиридин-3-амидо}циклопропил)пиримидин-5-карбоновой кислоты**



**Стадия 1:** К метил-2-(1-[(трет-бутоксикарбонил]аминоциклопропил)пиримидин-5-карбоксилату (710,0 мг, 2,42 ммоль) добавляли 4М HCl в диоксане (20 мл, 80 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Осадок собирали с помощью фильтрации и промывали МТБЭ, затем сушили с получением гидрохлорида метил-2-(1-аминоциклопропил)пиримидин-5-карбоксилата (540,0 мг, 2,35 ммоль, выход 97,1%) в виде бледно-розового порошка.

**Стадия 2:** К раствору 5-[(трет-бутоксикарбонил]-1Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоновой кислоты (628,21 мг, 2,35 ммоль) и триэтиламина (832,42 мг, 8,23 ммоль, 1,15 мл, 3,5 эквив.) в сухом ДМФА (20 мл) добавляли гексафторфосфат (1Н-1,2,3-бензотриазол-1-илокси)трис(диметил-амино)фосфония (1,14 г, 2,59 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 10 мин, затем добавляли гидрохлорид метил-2-(1-аминоциклопропил)пиримидин-5-карбоксилата (540,0 мг, 2,35 ммоль) и продолжали перемешивание в течение ночи. Реакционную смесь делили между EtOAc (50 мл) и водой (50 мл). Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, выпаривали при пониженном давлении, затем очищали с помощью ВЭЖХ с получением метил-2-(1-5-[(трет-бутоксикарбонил]-1Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-амидоциклопропил)пиримидин-5-карбоксилата (70,0 мг, 158,2 мкмоль, выход 7%).

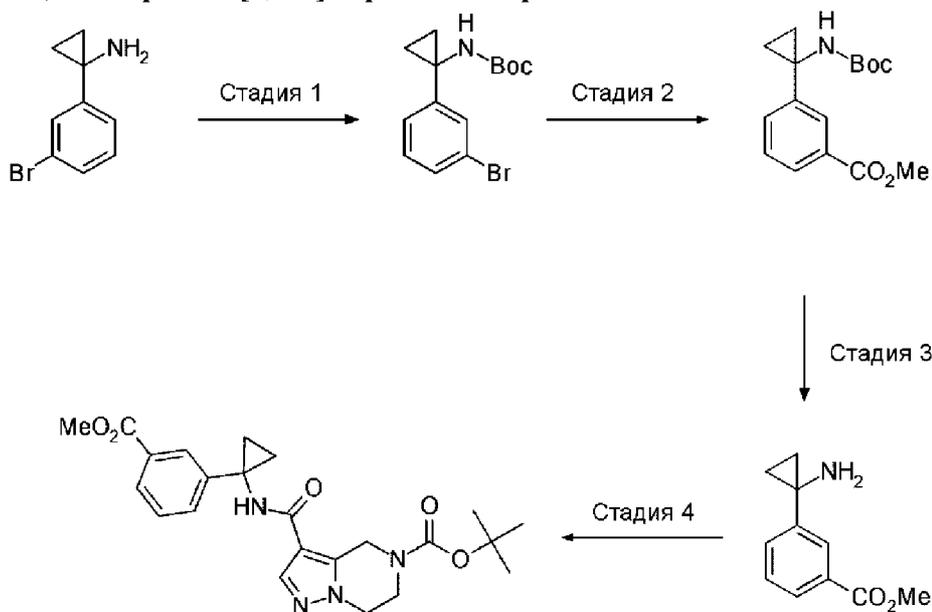
**Стадия 3:** К раствору метил-2-(1-5-[(трет-бутоксикарбонил]-1Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-амидоциклопропил)-пиримидин-5-карбоксилата (70,0 мг, 158,2 мкмоль) в MeOH (3 мл) добавляли раствор гидроксида натрия (22,15 мг, 553,87 мкмоль) в воде (0,2 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем выпаривали при пониженном давлении. Остаток собирали водой (15 мл), промывали EtOAc (10 мл), затем подкисляли водн. HCl (1Н) до pH~3 и экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия и выпаривали с получением 2-(1-{5-[(трет-бутоксикарбонил]-1Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-амидо}циклопропил)пиримидин-5-карбоновой кислоты (36,0 мг, 84,03 мкмоль, выход 53,1%) в виде белого порошка.

**Синтез трет-бутил-3-(1-[4-(метоксикарбонил)фенил]-циклопропилкарбамоил)-**

**4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбоксилата**

**Стадия 1:** К раствору гидрохлорида 4-(1-аминоциклопропил)-бензойной кислоты (490,78 мг, 2,3 ммоль) в сухом метаноле (30 мл) добавляли тионилхлорид (410,0 мг, 3,45 ммоль, 250,0 мкл, 1,5 эквив.). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи, затем охлаждали до комнатной температуры и выпаривали досуха с получением гидрохлорида метил-4-(1-аминоциклопропил)-бензоата (500,0 мг, 2,2 ммоль, выход 95,6%).

**Стадия 2:** 5-[(трет-бутоксикарбонил)-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоновую кислоту (254,85 мг, 953,48 мкмоль), НАТУ (398,8 мг, 1,05 ммоль) и триэтиламин (241,21 мг, 2,38 ммоль, 330,0 мкл, 2,5 эквив.) смешивали в сухом ДМФА (5 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 10 мин с последующим добавлением метил-4-(1-аминоциклопропил)бензоата (182,33 мг, 953,48 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Полученную смесь выпаривали, затем очищали непосредственно с помощью ВЭЖХ с получением трет-бутил-3-(1-[4-(метоксикарбонил)фенил]циклопропилкарбамоил)-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбоксилата (527,0 мг, 1,2 ммоль, выход 125,5%).

**Синтез трет-бутил-3-(1-[3-(метоксикарбонил)фенил]циклопропилкарбамоил)-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбоксилата**

**Стадия 1:** К охлаждаемой (0°C) суспензии 1-(3-бромфенил)циклопропан-1-амина (2,0 г, 8,05 ммоль) в сухом ДХМ (15 мл) добавляли ди-трет-бутилдикarbonат (1,76 г, 8,05 ммоль) и триэтиламин (977,02 мг, 9,66 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Добавляли воду (5 мл), органическую фазу

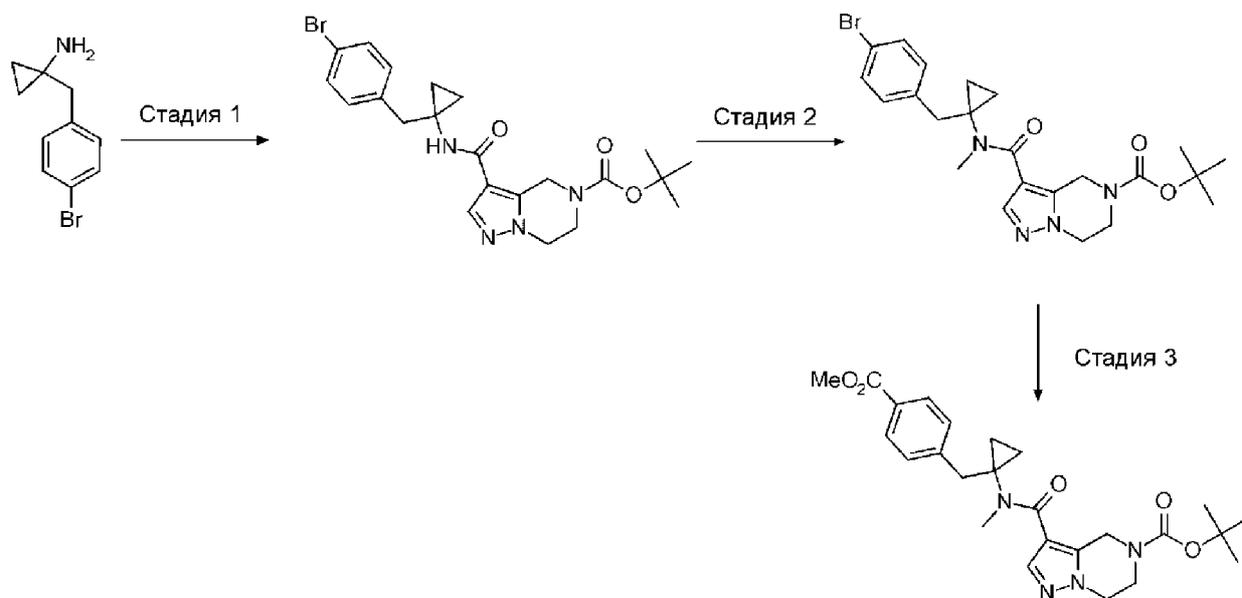
отделяли и промывали 5% водн. HCl, водой, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали с получением трет-бутил-N-[1-(3-бромфенил)циклопропил]карбамата (2,2 г, 7,05 ммоль, выход 87,6%) в виде белого твердого вещества.

**Стадия 2:** К раствору трет-бутил-N-[1-(3-бромфенил)циклопропил]карбамата (2,2 г, 7,05 ммоль) в MeOH (80 мл) добавляли комплекс Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·ДХМ (575,46 мг, 704,67 мкмоль) и триэтиламин (855,67 мг, 8,46 ммоль). Смесь карбонилировали при 125°C и давлении 40 атм в течение 20 ч. Полученную смесь охлаждали и выпаривали досуха. Остаток растворяли в EtOAc (20 мл) и промывали раствор водой (5 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на силикагеле (гексан-EtOAc 3:1 в качестве элюента) с получением метил-3-(1-[(трет-бутокси)-карбонил]аминоциклопропил)бензоата (1,3 г, 4,46 ммоль, выход 63,3%) в виде коричневого масла.

**Стадия 3:** К раствору метил-3-(1-[(трет-бутокси)-карбонил]аминоциклопропил)бензоата (1,3 г, 4,46 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли 4M HCl в диоксане (7,8 мл, 31,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 8 ч. Осадок собирали с помощью фильтрации и промывали сухим EtOAc, затем сушили на воздухе с получением гидрохлорида метил-3-(1-аминоциклопропил)бензоата (900,0 мг, 3,95 ммоль, выход 88,6%) в виде белого твердого вещества.

**Стадия 4:** К раствору 5-[(трет-бутокси)карбонил]-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбоновой кислоты (586,75 мг, 2,2 ммоль) в сухом ДМФА (5 мл) добавляли NATU (834,71 мг, 2,2 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 10 мин, затем добавляли гидрохлорид метил-3-(1-аминоциклопропил)-бензоата (500,0 мг, 2,2 ммоль) и триэтиламин (888,56 мг, 8,78 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, затем делили между EtOAc (20 мл) и водой (30 мл). Органическую фазу промывали водой (3×10 мл), нас. водн. NaHCO<sub>3</sub> и соевым раствором, затем сушили над сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении с получением трет-бутил-3-(1-[3-(метоксикарбонил)-фенил]циклопропилкарбамоил)-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиразин-5-карбоксилата (710,0 мг, 1,61 ммоль, выход 73,4%) в виде бесцветного твердого вещества.

**Синтез трет-бутил-[(1-[4-(метоксикарбонил)фенил]метил-циклопропил)(метил)карбамоил]-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиразин-5-карбоксилата**



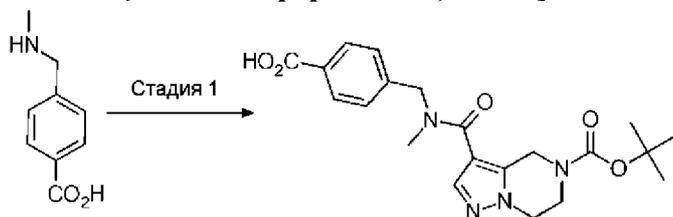
**Стадия 1:** К раствору 5-[(трет-бутоксикарбонил)-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пирозин-3-карбоновой кислоты (1,12 г, 4,19 ммоль) и триэтиламина (963,2 мг, 9,52 ммоль, 1,33 мл, 2,5 эквив.) в сухом ДМФА (40 мл) добавляли гексафторфосфат (1Н-1,2,3-бензотриазол-1-илокси)трис(диметиламино)фосфония (1,85 г, 4,19 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 10 мин, затем добавляли 1-[(4-бромфенил)метил]циклопропан-1-амин (1,0 г, 3,81 ммоль) и продолжали перемешивание в течение ночи. Реакционную смесь делили между EtOAc (50 мл) и водой (150 мл). Органическую фазу промывали водой (50 мл), насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении с получением трет-бутил-3-(1-[(4-бромфенил)-метил]циклопропилкарбамоил)-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пирозин-5-карбоксилата (2,0 г, чистота 90,0%, 3,79 ммоль, выход 99,4%).

**Стадия 2:** К охлаждаемому раствору (водяная баня) трет-бутил-3-(1-[(4-бромфенил)метил]циклопропилкарбамоил)-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пирозин-5-карбоксилата (2,0 г, 4,21 ммоль) в ДМФА (50 мл) порциями добавляли гидрид натрия (201,92 мг, 8,41 ммоль), поддерживая температуру ниже 25°C. После прекращения выделения газа по каплям добавляли иодметан (895,74 мг, 6,31 ммоль, 390,0 мкл, 1,5 эквив.) и оставляли полученную смесь с перемешиванием на ночь при комнатной температуре. Реакционную смесь вливали в воду (400 мл) и экстрагировали EtOAc (200 мл). Органическую фазу промывали водой (2×100 мл), насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и выпаривали с получением трет-бутил-3-(1-[(4-бромфенил)метил]-циклопропил(метил)карбамоил)-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пирозин-5-карбоксилата (1,8 г, 3,68 ммоль, выход 87,4%).

**Стадия 3:** Раствор трет-бутил-3-(1-[(4-бромфенил)метил]-циклопропил(метил)карбамоил)-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пирозин-5-карбоксилата (1,5 г, 3,06 ммоль), комплекса Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·ДХМ (44,85 мг, 61,3 мкмоль) и триэтиламина (930,38 мг, 9,19 ммоль) в MeOH (100 мл) нагревали в течение ночи при 120°C в стальной бомбе под давлением CO 25 бар. После охлаждения до комнатной температуры раствор

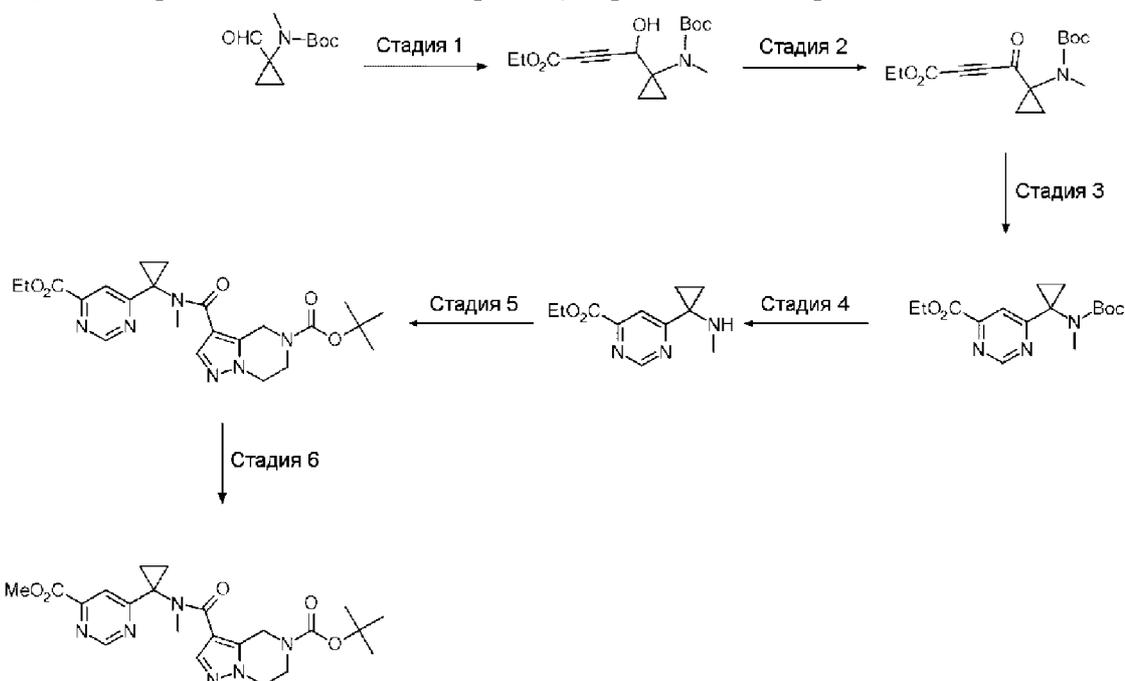
выпаривали, а остаток очищали с помощью ВЭЖХ с получением трет-бутил-3-[(1-[4-(метоксикарбонил)фенил]-метилциклопропил)(метил)карбамоил]-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбоксилата (245,0 мг, 522,9 мкмоль, выход 17,1%).

**Синтез 4-[(1-{5-[(трет-бутокси)карбонил]-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-ил}-N-метилформаидо)метил]бензойной кислоты**



**Стадия 1:** 5-[(трет-Бутокси)карбонил]-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоновую кислоту (142,52 мг, 533,23 мкмоль), НАТУ (202,75 мг, 533,23 мкмоль) и триэтиламин (188,76 мг, 1,87 ммоль, 260,0 мкл, 3,5 эквив.) смешивали в сухом ДМФА (5 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 10 мин, затем добавляли гидрохлорид 4-[(метиламино)метил]бензойной кислоты (107,53 мг, 533,23 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем выпаривали. Остаток очищали непосредственно с помощью ВЭЖХ с получением 4-[(1-5-[(трет-бутокси)карбонил]-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-ил-N-метилформаидо)метил]бензойной кислоты (70,0 мг, 168,9 мкмоль, выход 31,7%).

**Синтез метил-6-(1-N-метил-5-[(трет-бутокси)карбонил]-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-амидоциклопропил)пиримидин-4-карбоксилата**



**Стадия 1:** К охлаждаемому ( $-78^{\circ}\text{C}$ ) раствору этилпроп-2-иноата (2,43 г, 24,75 ммоль) в сухом ТГФ (50 мл) добавляли N-бутиллитий (1,57 г, 24,54 ммоль, 10,05 мл, 1,19 эквив.). Образовавшийся раствор перемешивали в течение 1 ч, затем по каплям добавляли раствор трет-бутил-N-(1-формилциклопропил)-N-метилкарбамата (4,11 г, 20,62 ммоль) в

сухом ТГФ (20 мл) в течение 20 мин. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при  $-78^{\circ}\text{C}$ , затем гасили добавлением раствора  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (нас. водн., 150 мл). Полученную суспензию нагревали до комнатной температуры и разделяли слои. Водный слой экстрагировали этилацетатом ( $2 \times 100$  мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили (сульфат натрия) и выпаривали с получением неочищенного этил-4-(1-[(трет-бутокси)карбонил]-(метил)аминоциклопропил)-4-гидроксипут-2-иноата (5,5 г, 18,5 ммоль, выход 89,7%) в виде желтого масла, которое использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

**Стадия 2:** К раствору этил-4-(1-[(трет-бутокси)карбонил]-(метил)аминоциклопропил)-4-гидроксипут-2-иноата (5,5 г, 18,5 ммоль) в сухом ДХМ (80 мл) добавляли 1,1-бис(ацетилокси)-3-оксо-3Н-1лямбда5,2-бензидоксол-1-илацетат (7,85 г, 18,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь охлаждали при  $0^{\circ}\text{C}$  и по каплям добавляли нас. водн. раствор бикарбоната натрия. Смесь перемешивали в течение 1 ч и органический слой отделяли, промывали нас. водн. раствором бикарбоната натрия, водой, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали с получением неочищенного этил-4-(1-[(трет-бутокси)карбонил]-(метил)аминоциклопропил)-4-оксипут-2-иноата (4,67 г, 15,81 ммоль, выход 85,5%) в виде желтого масла, которое использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

**Стадия 3:** К раствору этил-4-(1-[(трет-бутокси)карбонил]-(метил)аминоциклопропил)-4-оксипут-2-иноата (4,67 г, 15,81 ммоль) в ацетонитриле (50 мл) и воде (кат.) добавляли ацетат метанимидамида (2,47 г, 23,72 ммоль) и карбонат натрия (5,03 г, 47,44 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 8 ч. Смесь выпаривали при пониженном давлении и растворяли полученный остаток в  $\text{EtOAc}$  (100 мл). Раствор промывали водой ( $2 \times 30$  мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле ( $\text{EtOAc}$ -гексан 1:5 в качестве элюента) с получением этил-6-(1-[(трет-бутокси)карбонил]-(метил)-аминоциклопропил)пиримидин-4-карбоксилата (1,3 г, 4,05 ммоль, выход 25,6%) в виде желтого твердого вещества.

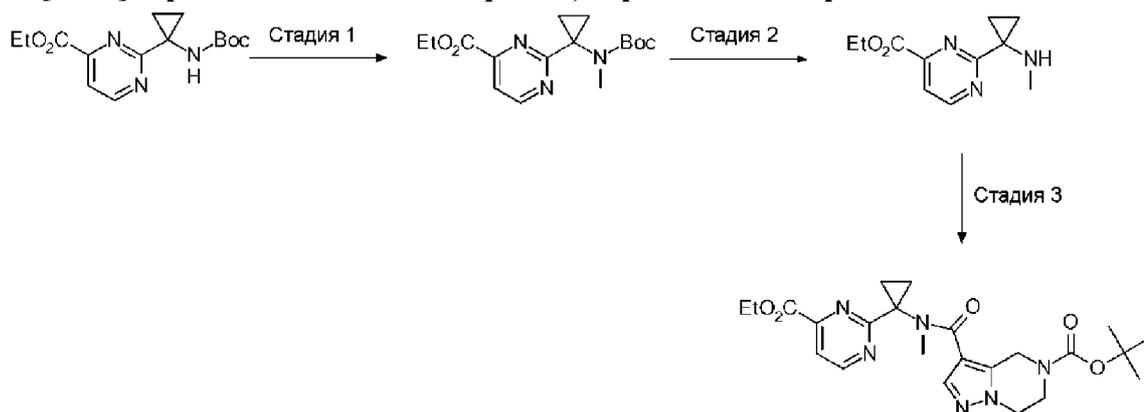
**Стадия 4:** К раствору этил-6-(1-[(трет-бутокси)карбонил]-(метил)аминоциклопропил)пиримидин-4-карбоксилата (1,3 г, 4,05 ммоль) в сухом ДХМ (10 мл) добавляли 4М  $\text{HCl}$  в диоксане (7,15 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 8 ч. Реакционную смесь выпаривали при пониженном давлении, а остаток сушили в вакууме с получением неочищенного гидрохлорида этил-6-[1-(метиламино)циклопропил]пиримидин-4-карбоксилата (1,0 г, 3,88 ммоль, выход 95,9%) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

**Стадия 5:** К раствору 5-[(трет-бутокси)карбонил]-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пирозин-3-карбоновой кислоты (517,5 мг, 1,94 ммоль) в сухом ДМФА (5 мл) добавляли

НАТУ (736,18 мг, 1,94 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 10 мин, затем добавляли гидрохлорид этил-6-[1-(метиламино)циклопропил]-пиримидин-4-карбоксилата (498,98 мг, 1,94 ммоль) и триэтиламин (784,08 мг, 7,75 ммоль, 1,08 мл, 4,0 эквив.). Смесь перемешивали в течение ночи, затем делили между EtOAc (50 мл) и водой (50 мл). Органическую фазу промывали водой (3×10 мл), насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и выпаривали. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ с получением неочищенного этил-6-(1-N-метил-5-[(трет-бутокси)карбонил]-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пирозин-3-амидоциклопропил)пиримидин-4-карбоксилата (190,0 мг, чистота 92,0%, 371,5 мкмоль, выход 19,2%) в виде коричневого масла.

**Стадия 6:** К раствору этил-6-(1-N-метил-5-[(трет-бутокси)карбонил]-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пирозин-3-амидоциклопропил)пиримидин-4-карбоксилата (190,35 мг, 404,55 мкмоль) в ТГФ/воде (1 мл/1 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (50,93 мг, 1,21 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Смесь выпаривали, остаток растворяли в воде (5 мл) и экстрагировали раствор МТБЭ (2×2 мл). Водную фазу выпаривали досуха; остаток сушили в вакууме и растворяли в сухом ДМФА (1 мл). Раствор охлаждали до 0°C и добавляли иодметан (229,69 мг, 1,62 ммоль). Смесь перемешивали при кт в течение 10 ч и выпаривали досуха. Остаток очищали непосредственно с помощью ВЭЖХ с получением метил-6-(1-N-метил-5-[(трет-бутокси)карбонил]-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пирозин-3-амидоциклопропил)пиримидин-4-карбоксилата (55,9 мг, 122,45 мкмоль, выход 31,2%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

**Синтез этил-2-(1-N-метил-5-[(трет-бутокси)карбонил]-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пирозин-3-амидоциклопропил)пиримидин-4-карбоксилата**



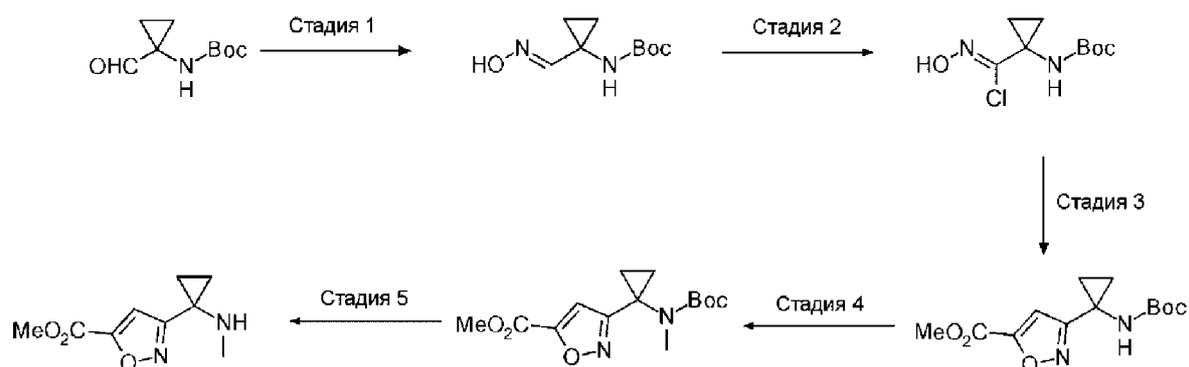
**Стадия 1:** К суспензии гидроксида натрия (170,42 мг, 7,1 ммоль) в сухом ДМФА (20 мл) одной порцией добавляли этил-2-(1-[(трет-бутокси)карбонил]аминоциклопропил)пиримидин-4-карбоксилат (1,0 г, 3,25 ммоль). Полученную смесь перемешивали, пока не прекращалось выделение газа (приблизительно 2 ч при комнатной температуре). Смесь охлаждали (10°C), затем по каплям добавляли иодметан (831,57 мг, 5,86 ммоль, 360,0 мкл, 1,8 эквив.). Полученную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи (18 ч). Реакционную смесь вливали в воду (100 мл) и продукт экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенные

органические экстракты промывали водой (20 мл), сушили над сульфатом натрия и выпаривали с получением этил-2-(1-[(трет-бутокси)карбонил](метил)аминоциклопропил)пиримидин-4-карбоксилата (800,0 мг, чистота 90,0%, 2,24 ммоль, выход 68,8%) (смесь Me и Et сложных эфиров), который использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

**Стадия 2:** К этил-2-(1-[(трет-бутокси)карбонил](метил)аминоциклопропил)пиримидин-4-карбоксилату (800,0 мг, 2,49 ммоль) добавляли 4М HCl в диоксане (30 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем выпаривали досуха с получением гидрохлорида этил-2-[1-(метиламино)циклопропил]пиримидин-4-карбоксилата (600,0 мг, чистота 90,0%, 2,1 ммоль, выход 84,1%) в виде твердого вещества, которое использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

**Стадия 3:** К раствору 5-[(трет-бутокси)карбонил]-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоновой кислоты (622,02 мг, 2,33 ммоль) и NATU (1,06 г, 2,79 ммоль) в ДМФА (25 мл) добавляли DIPEA (1,05 г, 8,15 ммоль, 3,5 эквив.). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре, затем добавляли гидрохлорид этил-2-[1-(метиламино)циклопропил]-пиримидин-4-карбоксилата (600,0 мг, 2,33 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи, затем смесь вливали в воду (100 мл) и экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (3×30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали с получением неочищенного продукта (800 мг), который очищали с помощью ВЭЖХ с получением этил-2-(1-N-метил-5-[(трет-бутокси)карбонил]-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-амидоциклопропил)пиримидин-4-карбоксилата (297,0 мг, чистота 97,0%, 612,28 мкмоль, выход 26,3%) в виде полутвердого вещества.

### Синтез гидрохлорида метил-3-[1-(метиламино)циклопропил]-1,2-оксазол-5-карбоксилата



**Стадия 1:** К перемешиваемому раствору трет-бутил-N-(1-формилциклопропил)карбамата (1,03 г, 5,56 ммоль) и гидрохлорида гидроксиламина (773,22 мг, 11,13 ммоль) в EtOH (10 мл), добавляли пиридин (880,0 мг, 11,13 ммоль, 900,0 мкл, 2,0 эквив.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч, затем выпаривали в вакууме. Остаток делили между водой (20 мл) и МТБЭ (70 мл). Органический слой промывали 0,1Н HCl (10 мл), водой (10 мл), соевым раствором (10

мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат выпаривали с получением трет-бутил-N-1-[(E)-(гидроксиимино)метил]циклопропилкарбамата (800,0 мг, чистота 95,0%, 3,8 ммоль, выход 68,2%), который использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

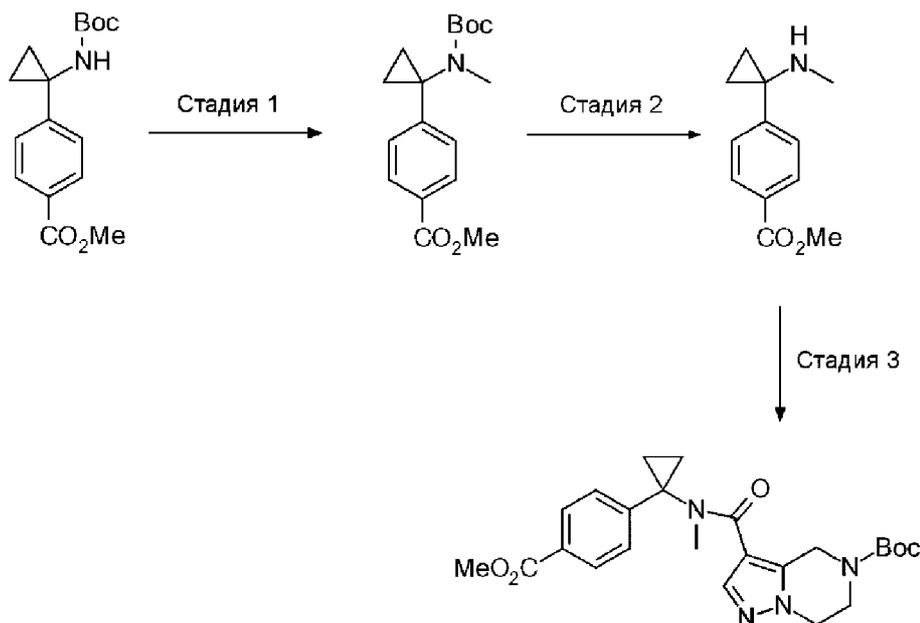
**Стадия 2:** К охлаждаемому (0°C) перемешиваемому раствор трет-бутил-N-1-[(1E)-(гидроксиимино)метил]циклопропилкарбамата (800,33 мг, 4,0 ммоль) в ДМФА (8 мл) добавляли 1-хлорпирролидин-2,5-дион (560,41 мг, 4,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. Затем полученный раствор использовали в следующей стадии без дополнительной обработки.

**Стадия 3:** Раствор, полученный в стадии 2, охлаждали (0°C), затем добавляли гидрат ацетата меди (II) (79,14 мг, 396,4 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин, затем добавляли метилпроп-2-иноат (399,92 мг, 4,76 ммоль) и гидрокарбонат натрия (499,5 мг, 5,95 ммоль). Смесь перемешивали в течение 24 ч при комнатной температуре, затем выпаривали в вакууме. Полученный остаток вливали в воду (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические фракции промывали водой (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали с получением метил-3-(1-[(трет-бутокси)карбонил]-аминоциклопропил)-1,2-оксазол-5-карбоксилата (1,0 г, чистота 98,0%, 3,47 ммоль, выход 87,6%).

**Стадия 4:** К суспензии гидроксида натрия (185,53 мг, 7,73 ммоль) в ДМФА (8 мл) добавляли раствор метил-3-(1-[(трет-бутокси)карбонил]аминоциклопропил)-1,2-оксазол-5-карбоксилата (1,0 г, 3,54 ммоль) в ДМФА (2 мл). Полученную смесь перемешивали, пока не прекращалось выделение газа (~2 ч), раствор охлаждали (10°C), затем добавляли иодметан (855,03 мг, 6,02 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Полученную смесь вливали в воду (50 мл) и экстрагировали продукт МТБЭ (2×50 мл). Органические фазы объединяли, промывали водой (2×30 мл), сушили над сульфатом натрия и выпаривали. Продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, гексан:МТБЭ 2:1), с получением метил-3-(1-[(трет-бутокси)карбонил](метил)аминоцикло-пропил)-1,2-оксазол-5-карбоксилата (420,0 мг, чистота 96,0%, 1,36 ммоль, выход 38,4%).

**Стадия 5:** К метил-3-(1-[(трет-бутокси)карбонил](метил)аминоциклопропил)-1,2-оксазол-5-карбоксилату (400,0 мг, 1,35 ммоль) добавляли 4М HCl в диоксане (20 мл, 80 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи, затем выпаривали досуха с получением гидрохлорида метил-3-[1-(метиламино)циклопропил]-1,2-оксазол-5-карбоксилата (270,0 мг, чистота 95,0%, 1,1 ммоль, выход 81,7%) в виде твердого вещества.

**Синтез** трет-бутил-3-((1-(4-(метоксикарбонил)фенил)циклопропил)(метил)карбамоил)-6,7-дигидропиразоло[1,5-a]пиразин-5(4H)-карбоксилата



**Стадия 1:** К охлаждаемой ( $0^{\circ}\text{C}$ ) суспензии гидроксида натрия (321,2 мг, 13,38 ммоль) в сухом ДМФА (15 мл) по каплям добавляли раствор 4-(1-[(трет-бутоксикарбонил]амино)циклопропил)бензоата (3,0 г, 10,3 ммоль) в сухом ДМФА (5 мл). Полученную смесь перемешивали, пока не прекращалось выделение газа, затем по каплям добавляли иодметан (2,19 г, 15,44 ммоль). Полученную смесь нагревали до комнатной температуры, а затем перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь вливали в насыщенный водн. раствор хлорида аммония и экстрагировали EtOAc ( $2 \times 40$  мл). Органические фазы объединяли, сушили над сульфатом натрия и выпаривали с получением метил-4-(1-[(трет-бутоксикарбонил]-(метил)амино)циклопропил)бензоата (3,0 г, 9,82 ммоль, выход 95,4%).

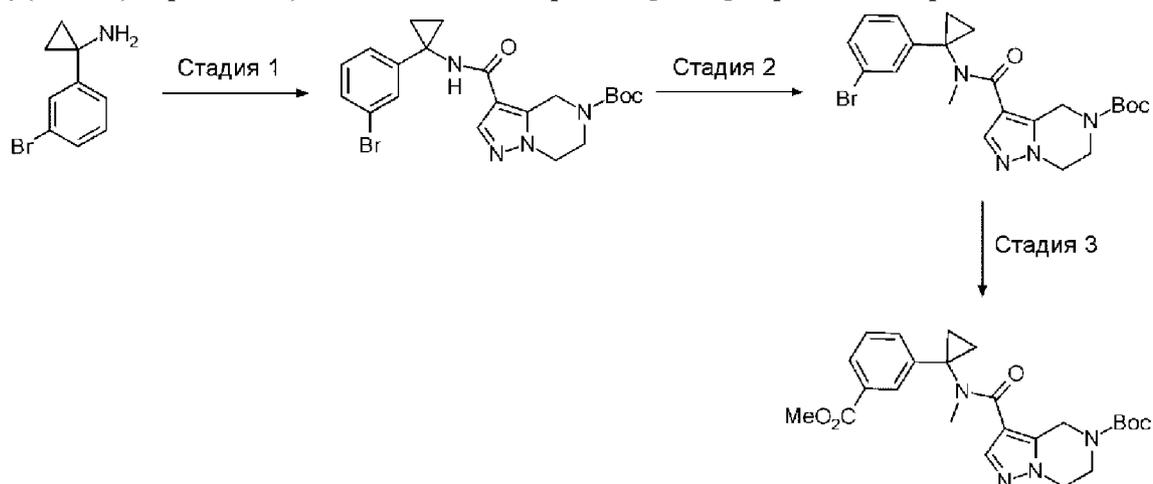
**Стадия 2:** К метил-4-(1-[(трет-бутоксикарбонил]-(метил)амино)циклопропил)бензоату (3,0 г, 9,82 ммоль) добавляли 4М HCl в диоксане (50 мл). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 12 часов, затем выпаривали досуха с получением гидрохлорида метил-4-[1-(метиламино)циклопропил]бензоата (1,5 г, 6,21 ммоль, выход 63,2%).

**Стадия 3:** Гидрохлорид метил-4-[1-(метиламино)циклопропил]-бензоата (531,8 мг, 2,2 ммоль), NATU (920,21 мг, 2,42 ммоль) и триэтиламин (556,58 мг, 5,5 ммоль) смешивали в сухом ДМФА (5 мл). Смесь перемешивали в течение 10 мин с последующим добавлением 5-[(трет-бутоксикарбонил]-4H,5H,6H,7H-пиразоло-[1,5-а]пиразин-3-карбоновой кислоты (588,05 мг, 2,2 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи, затем делили между водой (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органическую фазу отделяли, сушили над сульфатом натрия и выпаривали. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ с получением трет-бутил-3-(1-[4-(метоксикарбонил)фенил]циклопропил(метил)карбамоил)-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбоксилата (158,5 мг, 348,72 мкмоль, выход 15,9%) в виде белого твердого вещества.

**Синтез**

**трет-бутил-3-(1-[3-(метоксикарбонил)фенил]цикло-**

**пропил}(метил)карбамоил)-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбоксилата**



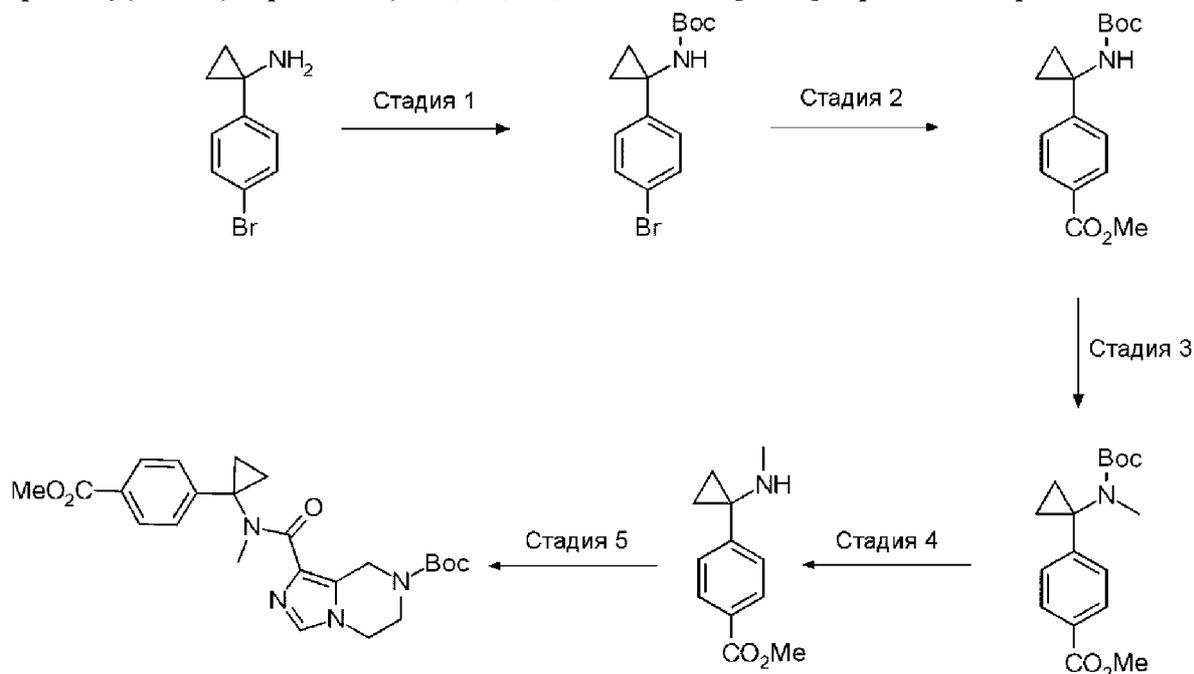
**Стадия 1:** К раствору 5-[(трет-бутоксикарбонил)-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоновой кислоты (1,61 г, 6,03 ммоль) в сухом ДМФА (15 мл) добавляли НАТУ (2,29 г, 6,03 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 10 мин с последующим добавлением 1-(3-бромфенил)циклопропан-1-амина (1,5 г, 6,03 ммоль) и триэтиламина (2,44 г, 24,11 ммоль, 3,36 мл, 4,0 эквив.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем делили между EtOAc (100 мл) и водой (50 мл). Органическую фракцию промывали водой (3×50 мл), насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и выпаривали с получением трет-бутил-3-[1-(3-бромфенил)циклопропил]карбамоил-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбоксилата (2,3 г, 4,99 ммоль, выход 82,7%) в виде бежевого твердого вещества.

**Стадия 2:** К охлаждаемому (0°C) раствору трет-бутил-3-[1-(3-бромфенил)циклопропил]карбамоил-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбоксилата (2,3 г, 4,98 ммоль) в сухом ДМФА (20 мл) добавляли гидрид натрия (298,72 мг, 12,45 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 мин, затем по каплям добавляли иодметан (1,41 г, 9,96 ммоль, 620,0 мкл, 2,0 эквив.). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение ночи. Смесь разбавляли насыщенным соевым раствором (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали с получением трет-бутил-3-[1-(3-бромфенил)циклопропил](метил)карбамоил-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбоксилата (2,3 г, 4,84 ммоль, выход 97,2%) в виде бежевой пены.

**Стадия 3:** К раствору трет-бутил-3-[1-(3-бромфенил)циклопропил](метил)карбамоил-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбоксилата (2,3 г, 4,84 ммоль) в MeOH (100 мл) добавляли комплекс Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·ДХМ (395,1 мг, 483,81 мкмоль) и триэтиламин (587,48 мг, 5,81 ммоль). Смесь карбонилировали при 125°C и 40 атм в течение 20 ч. Полученную смесь охлаждали и выпаривали досуха. Остаток растворяли в EtOAc (100 мл) и промывали раствор водой (20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Остаток повторно растворяли в хлороформе (50 мл) и добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (316,77 мг, 1,45 ммоль). Реакционную смесь

перемешивали при кт в течение 5 ч и выпаривали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, EtOAc-гексан 1:1 к EtOAc) с получением трет-бутил-3-(1-[3-(метоксикарбонил)-фенил]циклопропил(метил)карбамоил)-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбоксилата (1,0 г, 2,2 ммоль, выход 45,5%) в виде желтого твердого вещества.

**Синтез трет-бутил-1-((1-[4-(метоксикарбонил)фенил]циклопропил)(метил)карбамоил)-5Н,6Н,7Н,8Н-имидазо[1,5-а]пиразин-7-карбоксилата**



**Стадия 1:** Триэтиламин (4,48 г, 44,27 ммоль, 6,17 мл, 1,1 эквив.) порциями добавляли к смеси 1-(4-бромфенил)циклопропан-1-амина (10,0 г, 40,24 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбоната (9,66 г, 44,27 ммоль, 10,18 мл, 1,1 эквив.) в ДХМ (100 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем промывали водой (70 мл), сушили над сульфатом натрия и выпаривали в вакууме с получением трет-бутил-N-[1-(4-бромфенил)циклопропил]карбамата (10,5 г, 33,63 ммоль, выход 83,6%).

**Стадия 2:** 1-(N-вос-амино)-1-(4-бромфенил)циклопропанов (10,5 г, 33,63 ммоль) карбонилировали в MeOH (100 мл) при 130°C и давлении CO 50 атм при использовании комплекса Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·ДХМ в качестве катализатора. После расходования исходного материала полученную смесь выпаривали, а остаток делили между водой (100 мл) и EtOAc (200 мл). Органический слой собирали, сушили над сульфатом натрия и выпаривали с получением метил-4-(1-[(трет-бутокси)карбонил]аминоциклопропил)бензоата (9,5 г, 32,61 ммоль, выход 97%), который использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

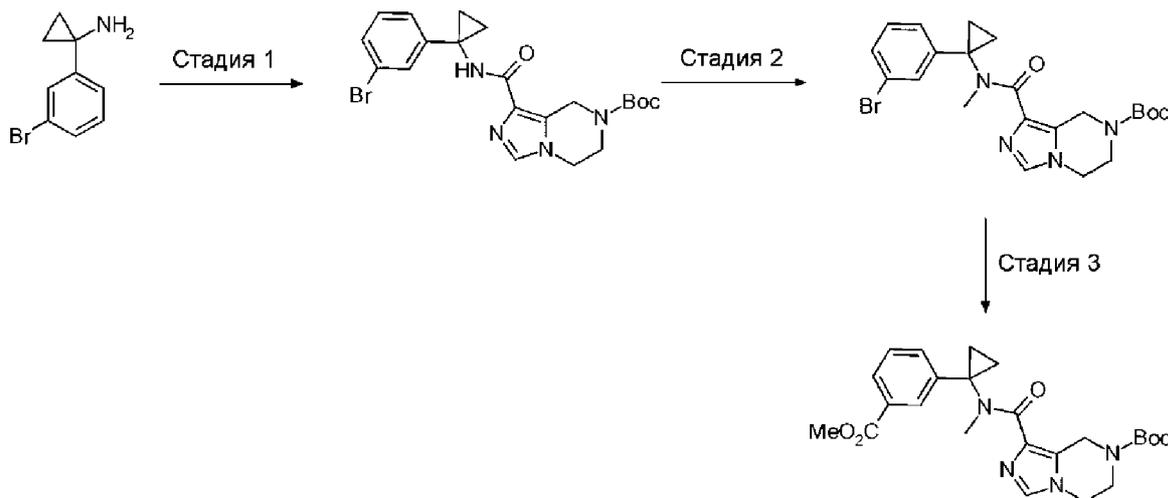
**Стадия 3:** К охлаждаемой (0°C) суспензии гидроксида натрия (616,74 мг, 25,7 ммоль) в сухом ДМФА (20 мл) по каплям добавляли раствор метил-4-(1-[(трет-бутокси)карбонил]аминоциклопропил)-бензоата (4,99 г, 17,13 ммоль) в сухом ДМФА (20 мл). Полученную смесь перемешивали, пока не прекращалось выделение газа, затем по

каплям добавляли иодметан (3,65 г, 25,7 ммоль, 1,6 мл, 1.5 эквив.). Полученную смесь нагревали при кт и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь вливали в насыщенный водн. раствор  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Полученную смесь экстрагировали  $\text{EtOAc}$  ( $2 \times 50$  мл), органические фазы объединяли, сушили над сульфатом натрия и выпаривали с получением метил-4-(1-[(трет-бутокси)карбонил]-(метил)аминоциклопропил)бензоата (3,0 г, 9,82 ммоль, выход 57,3%).

**Стадия 4:** К метил-4-(1-[(трет-бутокси)карбонил]-(метил)аминоциклопропил)бензоату (3,0 г, 9,82 ммоль) добавляли 4М  $\text{HCl}$  в диоксане (20 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи, затем выпаривали досуха. Остаток растирали с МТБЭ, фильтровали и сушили с получением гидрохлорида метил-4-[1-(метиламино)-циклопропил]бензоата (1,1 г, 4,55 ммоль, выход 46,3%) в виде твердого остатка.

**Стадия 5:** Гидрохлорид метил-4-[1-(метиламино)циклопропил]-бензоата (200,0 мг, 827,42 мкмоль),  $\text{NATU}$  (346,0 мг, 909,97 мкмоль) и триэтиламин (209,27 мг, 2,07 ммоль, 290,0 мкл, 2,5 эквив.) смешивали в сухом ДМФА (5 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 10 мин с последующим добавлением 7-[(трет-бутокси)карбонил]-5Н,6Н,7Н,8Н-имидазо[1,5-а]пирозин-1-карбоновой кислоты (221,11 мг, 827,25 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем делили между водой (50 мл) и  $\text{EtOAc}$  (50 мл). Органическую фазу отделяли, сушили над сульфатом натрия и выпаривали. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ с получением трет-бутил-1-(1-[4-(метоксикарбонил)фенил]циклопропил(метил)карбамоил)-5Н,6Н,7Н,8Н-имидазо[1,5-а]пирозин-7-карбоксилата (45,5 мг, 100,11 мкмоль, выход 12,1%) в виде белого твердого вещества.

**Синтез трет-бутил-1-(1-[3-(метоксикарбонил)фенил]циклопропил(метил)карбамоил)-5Н,6Н,7Н,8Н-имидазо[1,5-а]пирозин-7-карбоксилата**



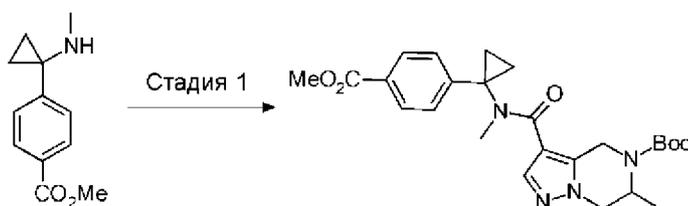
**Стадия 1:** К раствору 7-[(трет-бутокси)карбонил]-5Н,6Н,7Н,8Н-имидазо[1,5-а]пирозин-1-карбоновой кислоты (630,0 мг, 2,36 ммоль) в сухом ДМФА (5 мл) добавляли  $\text{NATU}$  (895,87 мг, 2,36 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин с последующим добавлением 1-(3-бромфенил)циклопропан-1-амина (585,61 мг, 2,36 ммоль)

и триэтиламин (953,66 мг, 9,42 ммоль, 1,31 мл, 4,0 эквив.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем делили между EtOAc (50 мл) и водой (30 мл). Органическую фазу промывали водой (2×20 мл), насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного трет-бутил-1-[1-(3-бромфенил)циклопропил]карбамоил-5Н,6Н,7Н,8Н-имидазо[1,5-а]пиазин-7-карбоксилата (1,0 г, чистота 85,0%, 1,84 ммоль, выход 78,2%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

**Стадия 2:** К охлаждаемому (0°C) раствору трет-бутил-1-[1-(3-бромфенил)циклопропил]карбамоил-5Н,6Н,7Н,8Н-имидазо[1,5-а]пиазин-7-карбоксилата (1,0 г, 2,17 ммоль) в сухом ДМФА (10 мл) добавляли гидрид натрия (130,12 мг, 5,42 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 мин, затем по каплям добавляли иодметан (615,6 мг, 4,34 ммоль, 270,0 мкл, 2,0 эквив.). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение ночи, затем разбавляли насыщенным соевым раствором (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3×30 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали с получением трет-бутил-1-[1-(3-бромфенил)циклопропил](метил)карбамоил-5Н,6Н,7Н,8Н-имидазо[1,5-а]пиазин-7-карбоксилата (1,0 г, 2,1 ммоль, выход 97%).

**Стадия 3:** К раствору трет-бутил-1-[1-(3-бромфенил)циклопропил](метил)карбамоил-5Н,6Н,7Н,8Н-имидазо[1,5-а]пиазин-7-карбоксилата (999,87 мг, 2,1 ммоль) в MeOH (50 мл) добавляли комплекс Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·ДХМ (171,77 мг, 210,33 мкмоль) и триэтиламин (255,4 мг, 2,52 ммоль). Смесь карбонилировали при 120°C и 40 атм в течение 40 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и выпаривали досуха. Остаток снова растворяли в EtOAc (50 мл) и промывали водой (25 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ с получением трет-бутил-1-(1-[3-(метоксикарбонил)фенил]циклопропил)(метил)карбамоил-5Н,6Н,7Н,8Н-имидазо[1,5-а]пиазин-7-карбоксилата (115,3 мг, 253,67 мкмоль, выход 12,1%) в виде коричневого твердого вещества.

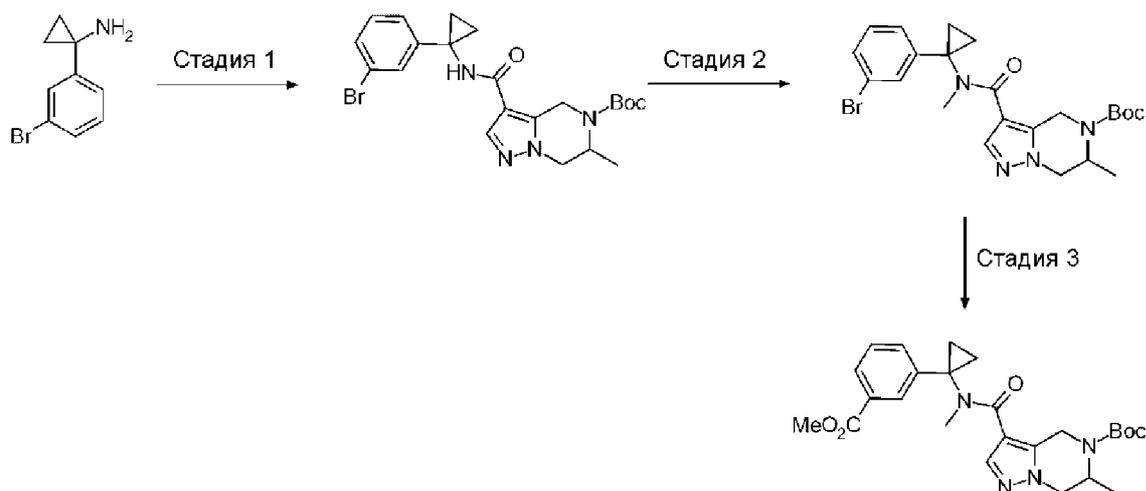
**Синтез трет-бутил-3-({1-[4-(метоксикарбонил)фенил]циклопропил}(метил)карбамоил)-6-метил-4Н,5Н,6Н,7Н-пиазоло[1,5-а]пиазин-5-карбоксилата**



**Стадия 1:** Гидрохлорид метил-4-[1-(метиламино)циклопропил]-бензоата (200,0 мг, 827,42 мкмоль), НАТУ (346,35 мг, 910,91 мкмоль) и триэтиламин (209,49 мг, 2,07 ммоль, 290,0 мкл, 2,5 эквив.) смешивали в сухом ДМФА (5 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 10 мин, затем добавляли 5-[(трет-

бутоксикарбонил]-6-метил-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоновую кислоту (232,95 мг, 828,1 мкмоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем делили между водой (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органическую фазу отделяли, сушили над сульфатом натрия и выпаривали. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ с получением трет-бутил-3-(1-[4-(метоксикарбонил)фенил]циклопропил(метил)-карбамоил)-6-метил-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбоксилата (206,5 мг, 440,73 мкмоль, выход 53,2%) в виде белого твердого вещества.

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



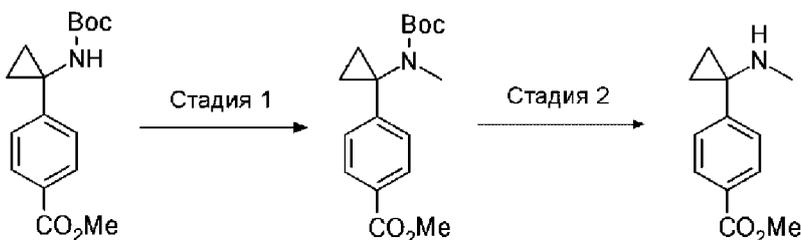
**Стадия 1:** К раствору 5-[(трет-бутоксикарбонил)-6-метил-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоновой кислоты (690,0 мг, 2,45 ммоль) в сухом ДМФА (5 мл) добавляли NUTU (932,62 мг, 2,45 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 10 мин, затем добавляли 1-(3-бромфенил)циклопропан-1-амин (609,63 мг, 2,45 ммоль) и триэтиламин (992,79 мг, 9,81 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем делили между EtOAc (50 мл) и водой (30 мл). Органическую фазу промывали водой (2×20 мл), насыщенным солевым раствором, затем сушили над сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении с получением трет-бутил-3-[1-(3-бромфенил)циклопропил]-карбамоил-6-метил-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбоксилата (1,15 г, 2,42 ммоль, выход 98,6%) в виде коричневого твердого вещества.

**Стадия 2:** К охлаждаемому (0°C) раствору трет-бутил-3-[1-(3-бромфенил)циклопропил]карбамоил-6-метил-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбоксилата (1,15 г, 2,42 ммоль) в сухом ДМФА (10 мл) добавляли гидрид натрия (145,14 мг, 6,05 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 мин, затем по каплям добавляли иодметан (686,78 мг, 4,84 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение ночи. Смесь разбавляли насыщенным солевым раствором (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3×30 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали с получением трет-

бутил-3-[1-(3-бромфенил)циклопропил](метил)-карбамоил-6-метил-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбоксилат (1,0 г, 2,04 ммоль, выход 84,5%) в виде коричневого твердого вещества.

**Стадия 3:** К раствору трет-бутил-3-[1-(3-бромфенил)циклопропил](метил)карбамоил-6-метил-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбоксилата (994,38 мг, 2,03 ммоль) в MeOH (60 мл) добавляли комплекс Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·ДХМ (165,93 мг, 203,18 мкмоль) и добавляли триэтиламин (246,84 мг, 2,44 ммоль, 340,0 мкл, 1,2 эквив.). Полученную смесь карбонилировали при 125°C и 40 атм в течение 36 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и выпаривали досуха. Остаток растворяли в EtOAc (50 мл). Раствор промывали водой (20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ с получением трет-бутил-3-(1-[3-(метоксикарбонил)фенил]циклопропил(метил)карбамоил)-6-метил-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбоксилата (413,7 мг, 882,95 мкмоль, выход 43,5%) в виде коричневого твердого вещества.

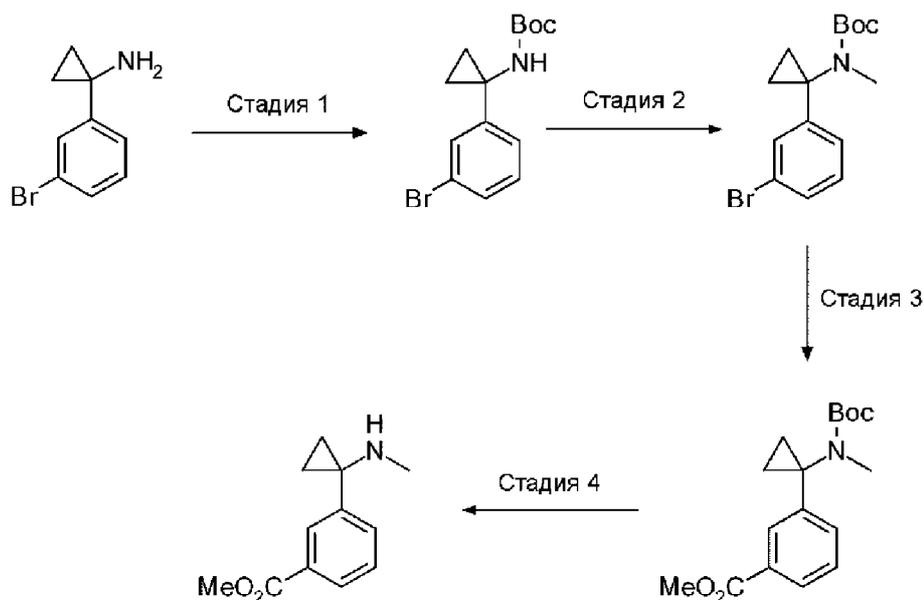
#### Синтез гидрохлорида метил-4-[1-(метиламино)циклопропил]-бензоата



**Стадия 1:** К охлаждаемой (0°C) суспензии гидрида натрия (98,83 мг, 4,12 ммоль) в сухом ДМФА (10 мл) по каплям добавляли раствор метил-4-(1-[(трет-бутоксикарбонил)аминоциклопропил]-бензоата (1,0 г, 3,43 ммоль) в сухом ДМФА (5 мл). Полученную смесь перемешивали, пока не прекращалось выделение газа (прибл. 20 мин). По каплям добавляли иодметан (730,68 мг, 5,15 ммоль) и полученную смесь нагревали до кт и перемешивали в течение ночи. Смесь вливали в насыщенный водн. раствор NH<sub>4</sub>Cl и экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия и выпаривали с получением метил-4-(1-[(трет-бутоксикарбонил)(метил)аминоциклопропил]бензоата (900,0 мг, 2,95 ммоль, выход 85,9%).

**Стадия 2:** К метил-4-(1-[(трет-бутоксикарбонил)(метил)аминоциклопропил]бензоату (900,0 мг, 2,95 ммоль) добавляли 4М HCl в диоксане (20 мл, 80 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, затем выпаривали досуха. Остаток растирали с МТБЭ, фильтровали и сушили на воздухе с получением гидрохлорида метил-4-[1-(метиламино)циклопропил]бензоата (500,0 мг, 2,07 ммоль, выход 70,2%) в виде твердого вещества.

#### Синтез гидрохлорида метил-3-[1-(метиламино)циклопропил]-бензоата



**Стадия 1:** К охлаждаемому ( $0^{\circ}\text{C}$ ) раствору 1-(3-бромфенил)циклопропан-1-амина (4,4 г, 17,7 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (3,86 г, 17,7 ммоль). По каплям добавляли триэтиламин (2,15 г, 21,24 ммоль), реакционную смесь нагревали до комнатной температуры, затем перемешивали в течение 5 ч. Смесь разбавляли водой (25 мл). Органическую фазу отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали с получением трет-бутил-N-[1-(3-бромфенил)циклопропил]карбамата (4,8 г, 15,37 ммоль, выход 86,8%) в виде белого твердого вещества.

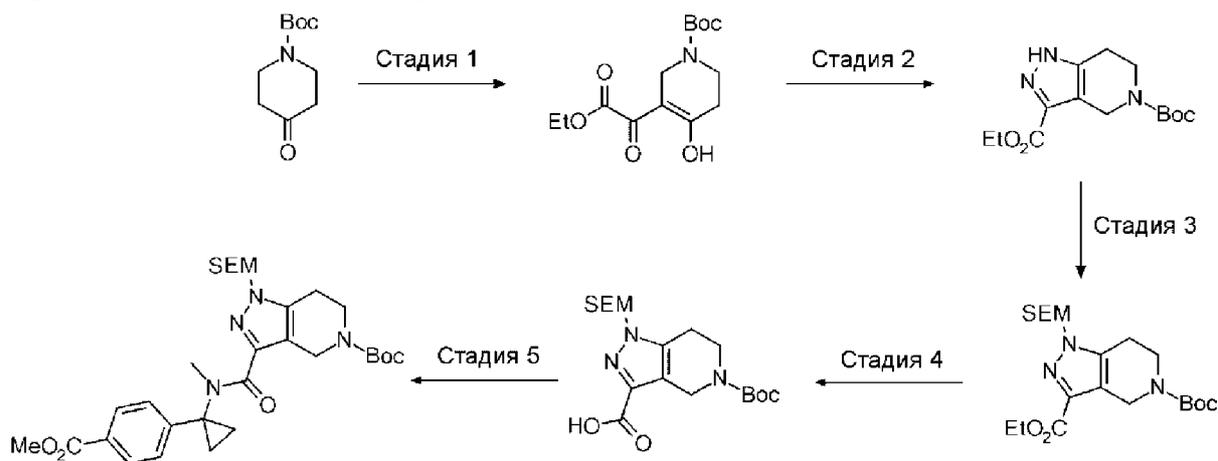
**Стадия 2:** К охлаждаемому ( $0^{\circ}\text{C}$ ) раствору трет-бутил-N-[1-(3-бромфенил)циклопропил]карбамата (4,8 г, 15,38 ммоль) в сухом ДМФА (30 мл) под атмосферой аргона порциями добавляли гидрид натрия (922,45 мг, 38,44 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 мин с последующим добавлением по каплям иодметана (4,36 г, 30,75 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение ночи. Смесь разбавляли насыщенным солевым раствором (50 мл) и экстрагировали EtOAc ( $3 \times 30$  мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали с получением трет-бутил-N-[1-(3-бромфенил)циклопропил]-N-метилкарбамата (4,3 г, 13,18 ммоль, выход 85,7%).

**Стадия 3:** К раствору трет-бутил-N-[1-(3-бромфенил)-циклопропил]-N-метилкарбамата (4,3 г, 13,18 ммоль) в MeOH (150 мл) добавляли комплекс  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{ДХМ}$  (1,08 г, 1,32 ммоль) и триэтиламин (1,6 г, 15,82 ммоль). Смесь карбонилировали при  $135^{\circ}\text{C}$  и 40 атм в течение 28 ч. Полученную смесь охлаждали и выпаривали досуха. Остаток растворяли в EtOAc (50 мл). Раствор промывали водой (25 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на силикагеле (гексан-EtOAc 4:1) с получением метил-3-(1-[(трет-бутоксикарбонил](метил)аминоциклопропил)-бензоата (3,24 г, чистота 90,0%, 9,55 ммоль, выход 72,4%) в виде желтого масла.

**Стадия 4:** К раствору метил-3-(1-[(трет-бутоксикарбонил]-

(метил)аминоциклопропил)бензоата (3,24 г, 10,61 ммоль) в сухом ДХМ (20 мл) добавляли 4М HCl в диоксане (18,7 мл). Смесь перемешивали в течение 10 ч при комнатной температуре, затем выпаривали при пониженном давлении. Остаток растирали с сухим EtOAc. Твердое вещество собирали с помощью фильтрации и сушили на воздухе с получением гидрохлорида метил-3-[1-(метиламино)-циклопропил]бензоата (2,1 г, 8,69 ммоль, выход 81,9%) в виде розового твердого вещества.

**Синтез трет-бутил3-({1-[4-(метоксикарбонил)фенил]циклопропил}(метил)карбамоил)-1-{{2-(триметилсилил)этокси}метил}-1Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилата**



**Стадия 1:** Бис(триметилсилил)азанид лития (27,72 г, 165,66 ммоль, 165,66 мл, 1,1 эквив.) растворяли в сухом диэтиловом эфире (150 мл) и охлаждали до  $-78^{\circ}\text{C}$  (сухой лед/ацетон). В охлаждаемую смесь под атмосферой аргона добавляли раствор трет-бутил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (30,01 г, 150,6 ммоль) в сухом диэтиловом эфире/сухом ТГФ (3:1) (200 мл) (в течение 15 мин). Смесь перемешивали в течение 30 мин, затем добавляли раствор диэтилоксалата (24,21 г, 165,66 ммоль, 22,5 мл, 1,1 эквив.) в сухом диэтиловом эфире (50 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при  $-78^{\circ}\text{C}$ , после чего охлаждающую баню убирали. Когда смесь достигла температуры  $0^{\circ}\text{C}$ , образовывалась желтая суспензия. Смесь вливали в 1М  $\text{KHSO}_4$  (200 мл) и разделяли слои. Водную фазу экстрагировали EtOAc ( $2 \times 100$  мл). Объединенные органические экстракты промывали водой, сушили (сульфат натрия), фильтровали и выпаривали с получением неочищенного трет-бутил-5-(2-этокси-2-оксоацетил)-4-гидрокси-1,2,3,6-тетрагидропиперидин-1-карбоксилата (49,0 г, чистота 90,0%, 147,33 ммоль, выход 97,8%) в виде оранжевого масла, которое использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

**Стадия 2:** К перемешиваемому раствору трет-бутил-3-(2-этокси-2-оксоацетил)-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (49,02 г, 163,76 ммоль) в абсолютном EtOH (250 мл) добавляли уксусную кислоту (14,16 г, 235,81 ммоль, 13,62 мл, 1,6 эквив.) и гидразингидрат (7,38 г, 147,38 ммоль, 12,3 мл, 1,0 эквив.). Смесь перемешивали в течение 5 ч, затем смесь выпаривали. Остаток разбавляли насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и продукт экстрагировали EtOAc ( $3 \times 100$  мл). Объединенную органическую фазу

сушили (сульфат натрия), фильтровали и выпаривали. Остаток растирали с гексаном, и полученное твердое вещество собирали с помощью фильтрации с получением 5-трет-бутил-3-этил-1Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,5-дикарбоксилата (41,6 г, 140,86 ммоль, выход 95,6%) в виде светло-желтого твердого вещества.

**Стадия 3:** К охлаждаемой (0°C) суспензии гидрида натрия (1,02 г, 42,38 ммоль) в сухом ТГФ (50 мл) под атмосферой аргона по каплям добавляли раствор 5-трет-бутил-3-этил-1Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,5-дикарбоксилата (5,01 г, 16,95 ммоль) в сухом ТГФ (20 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин, затем по каплям добавляли [2-(хлорметокси)этил]-триметилсилан (3,67 г, 22,04 ммоль, 3,9 мл, 1.3 эквив.). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, затем нагревали до комнатной температуры. Полученную смесь вливали в воду (100 мл), продукт экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и выпаривали с получением 5-трет-бутил-3-этил-1-[2-(триметилсилил)этокси]метил-1Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,5-дикарбоксилата (6,7 г, 15,74 ммоль, выход 92,9%) в виде бесцветного твердого вещества.

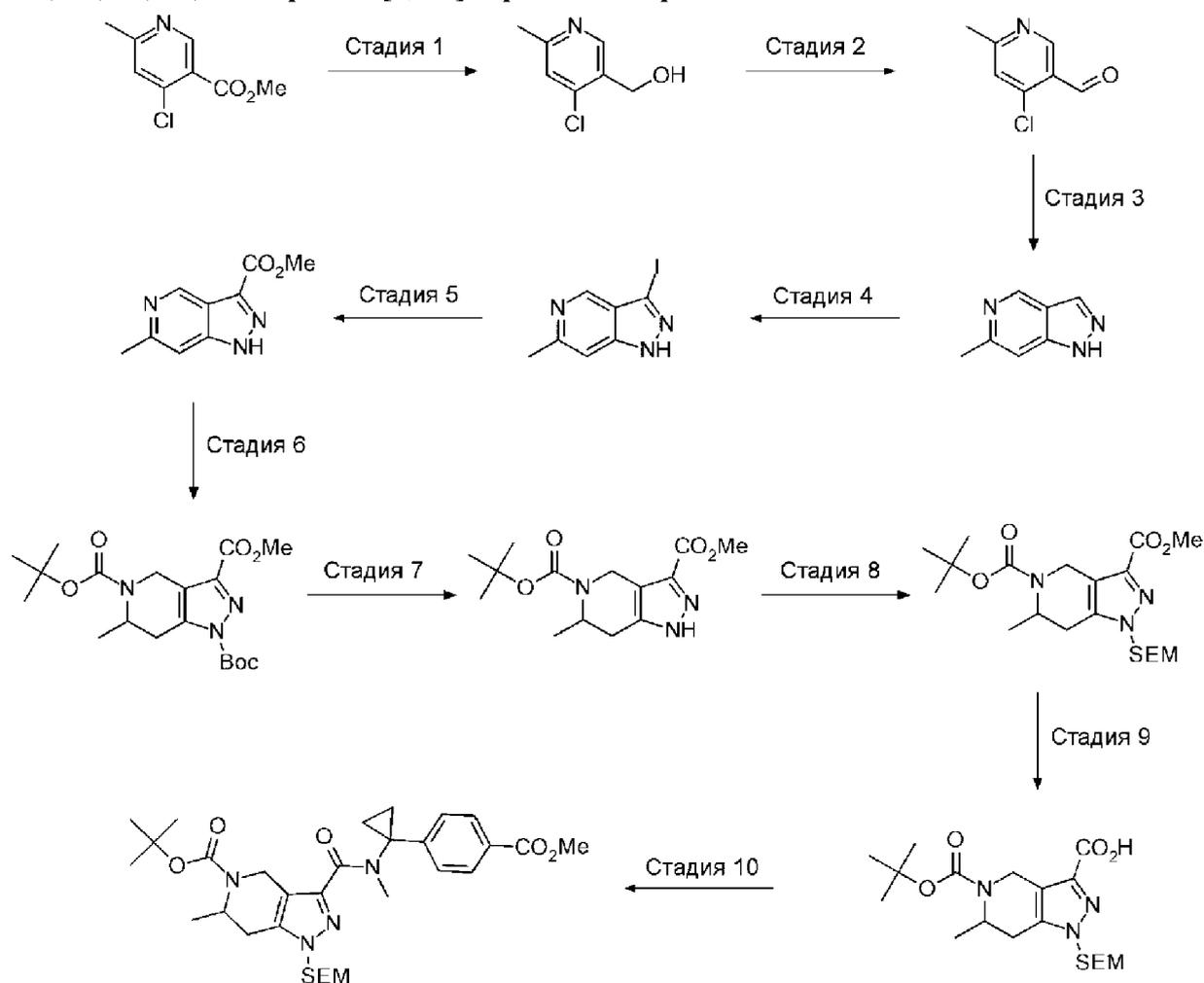
**Стадия 4:** К перемешиваемому раствору 5-трет-бутил-3-этил-1-[2-(триметилсилил)этокси]метил-1Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,5-дикарбоксилата (6,7 г, 15,74 ммоль) в ТГФ (50 мл) и воде (25 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (2,31 г, 55,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 3 ч, затем выпаривали при пониженном давлении; остаток осторожно подкисляли нас. водн. раствором  $\text{KHSO}_4$  до pH 4-5. Продукт экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Органическую фазу отделяли, сушили сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Остаток растирали с гексаном, продукт собирали с помощью фильтрации и сушили с получением 5-[(трет-бутокси)карбонил]-1-[2-(триметилсилил)этокси]метил-1Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоновой кислоты (4,6 г, 11,57 ммоль, выход 73,5%) в виде светло-желтого твердого вещества.

**Стадия 5:** К раствору 5-[(трет-бутокси)карбонил]-1-[2-(триметилсилил)этокси]метил-1Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоновой кислоты (600,0 мг, 1,51 ммоль) в сухом ДМФА (5 мл) добавляли NATU (574,14 мг, 1,51 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин с последующим добавлением гидроксида метил-4-[1-(метиламино)циклопропил]бензоата (364,98 мг, 1,51 ммоль) и триэтиламина (611,18 мг, 6,04 ммоль, 840,0 мкл, 4,0 эквив.). Полученную смесь перемешивали в течение ночи, затем делили между EtOAc (50 мл) и водой (30 мл). Органическую фазу промывали водой (2×20 мл), насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ с получением трет-бутил-3-(1-[4-(метоксикарбонил)фенил]циклопропил(метил)-карбамоил)-1-[2-(триметилсилил)этокси]метил-1Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилата (470,0 мг, 803,72 мкмоль, выход 53,2%) в виде коричневого твердого вещества.

**Синтез**

**трет-бутил-3-((1-[4-(метоксикарбонил)фенил]цикло-**

**пропил}(метил)карбамоил)-6-метил-1-{{2-(триметилсилил)этокси}-метил}-  
1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилата**



**Стадия 1:** К суспензии алюмогидрида лития (5,7 г) в ТГФ (500 мл) при  $-25^{\circ}\text{C}$  по каплям добавляли раствор метил-4-хлор-6-метилникотината (30,0 г, 161,63 ммоль) в тетрагидрофуране (100 мл). Полученную смесь перемешивали при  $0^{\circ}\text{C}$  в течение 1,5 часов. Затем в реакционную смесь ( $0-5^{\circ}\text{C}$ ) по каплям последовательно добавляли воду (6 мл в 50 мл ТГФ), NaOH (6 мл, 15% водный раствор) и воду (18 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре, затем фильтровали. Осадок на фильтре промывали ТГФ ( $2 \times 200$  мл). Фильтрат выпаривали с получением (4-хлор-6-метилпиридин-3-ил)метанола (20,0 г, чистота 93,0%, 118,02 ммоль, выход 73%) в виде желтого твердого вещества. Неочищенный (чистота 93%) продукт использовали без очистки.

**Стадия 2:** К раствору (4-хлор-6-метилпиридин-3-ил)метанола (42,5 г, 269,67 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1300 мл) добавляли 1,1-бис(ацетилокси)-3-оксо-3H-лямбда5,2-бензиодоксол-1-илацетат (131,54 г, 310,12 ммоль) несколькими порциями (в течение  $\sim 10$  мин), поддерживая температуру ниже  $5^{\circ}\text{C}$  при охлаждении в бане с водой/льдом. После окончания реакции смесь вливали в насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия (113,27 г, 1,35 моль),  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (100,39 г, 0,404 моль) и перемешивали, пока

органическая фаза не становилась прозрачной (приблизительно 18 ч при 10-20°C). Слои разделяли и экстрагировали водный слой ДХМ (300 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (200 мл), сушили над сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении с получением 4-хлор-6-метилпиридин-3-карбальдегида (37,0 г, чистота 98,0%, 233,06 ммоль, выход 86,4%) в виде желтого твердого вещества.

**Стадия 3:** К суспензии 4-хлор-6-метилпиридин-3-карбальдегида (31,0 г, 199,26 ммоль) (1 эквив.) в 1,4-диоксане (1100 мл) под азотом добавляли гидразингидрат (279,3 г, 5,58 моль, 279,3 мл, 28,0 эквив.). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 48 ч, затем охлаждали. Слои разделяли и выпаривали органический слой при пониженном давлении. Затем к полученному остатку добавляли воду (200 мл). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, фильтровали, твердое вещество промывали водой (100 мл) и сушили на воздухе с получением 6-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридина (3,7 г, чистота 95,0%, 26,4 ммоль, выход 13,2%) в виде желтого твердого вещества.

**Стадия 4:** К охлаждаемой (водяная баня) суспензии 6-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридина (5,0 г, 37,55 ммоль) (1,00 эквив.) и гидроксида калия (7,58 г, 135,19 ммоль) (3,60 эквив.) в ДМФА (80 мл) добавляли иод (19,06 г, 75,11 ммоль) (2,00 эквив.). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, затем смесь гасили добавлением насыщенного водного раствора  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ , экстрагировали этилацетатом ( $3 \times 200$  мл), сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении с получением 3-иод-6-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридина (5,2 г, чистота 98,0%, 19,67 ммоль, выход 52,4%) в виде желтого твердого вещества.

**Стадия 5:** 3-иод-6-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин (5,2 г, 20,07 ммоль), триэтиламин (2,44 г, 24,09 ммоль) и комплекс  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{ДХМ}$  (50 мг, 3 мол.%) растворяли в  $\text{MeOH}$  (200 мл). Реакционную смесь нагревали при 120°C в сосуде высокого давления под давлением 40 атм в атмосфере  $\text{CO}$  в течение 24 ч. Затем растворитель выпаривали в вакууме. Остаток снова растворяли в воде (100 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и фильтровали. Полученное твердое вещество промывали водой (100 мл) и сушили на воздухе с получением неочищенного продукта в виде оранжевого твердого вещества. Полученное твердое вещество очищали с помощью флеш-хроматографии ( $\text{MeOH}:\text{ДХМ}$  1:30) с получением метил-6-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксилата (1,2 г, чистота 98,0%, 6,15 ммоль, выход 30,6%).

**Стадия 6:** К суспензии метил-6-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксилата (1,2 г, 6,28 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбоната (2,81 г, 12,87 ммоль) в метаноле (50 мл), добавляли  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  (20% на активированном угле, 0,1 ммоль). Смесь гидрировали в автоклаве в  $\text{H}_2$  под давлением 45 атм при комнатной температуре в течение 48 ч. Затем реакционную смесь фильтровали через слой силикагеля и слой промывали метанолом (50 мл). Фильтрат выпаривали при пониженном давлении с получением 1,5-ди-трет-бутил-3-метил-6-метил-1Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1,3,5-трикарбоксилата (2,2 г,

чистота 90,0%, 5,01 ммоль, выход 79,8%) в виде масла (смесь моно- и ди-Вос продукта), которое использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

**Стадия 7:** MeOH (70 мл) и насыщенный водный раствор NaHCO<sub>3</sub> (15 мл) добавляли к 1,5-ди-трет-бутил-3-метил-6-метил-1Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1,3,5-трикарбоксилату (2,2 г, 5,56 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч, затем растворитель выпаривали в вакууме. Остаток смешивали с водой (25 мл). Полученную суспензию экстрагировали МТБЭ (2×50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного 5-трет-бутил-3-метил-6-метил-1Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,5-дикарбоксилата (1,7 г, чистота 90,0%, 5,18 ммоль, выход 93,1%) в виде желтого полутвердого вещества, которое использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

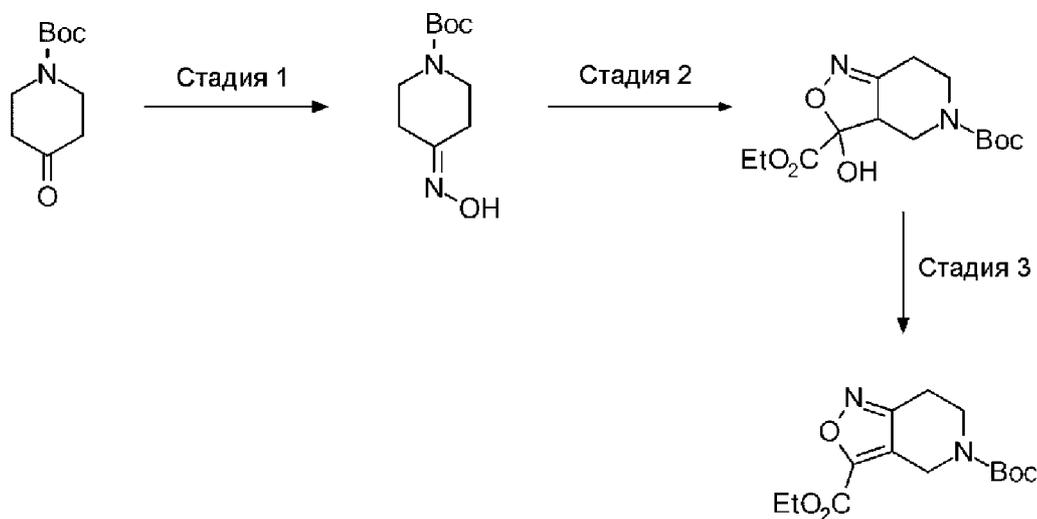
**Стадия 8:** К охлаждаемому (0°C) раствору 5-трет-бутил-3-метил-6-метил-1Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,5-дикарбоксилата (1,7 г, 5,76 ммоль) (1 экв.) в ТГФ (75 мл) порциями добавляли гидрид натрия (334,06 мг, 13,92 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин с последующим добавлением по каплям [2-(хлорметокси)этил]-триметилсилана (1,28 г, 7,66 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре еще 16 ч, после чего вливали воду и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, выпаривали и очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (гексан:МТБЭ 2:1) с получением 5-трет-бутил-3-метил-6-метил-[2-(триметилсилил)этокси]метил-1Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,5-дикарбоксилата (1,6 г, чистота 97,0%, 3,65 ммоль, выход 63,3%) в виде желтого масла.

**Стадия 9:** 5-трет-бутил-3-метил-6-метил-[2-(триметилсилил)-этокси]метил-1Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,5-дикарбоксилат (1,6 г, 3,76 ммоль) и моногидрат гидроксида лития (473,2 мг, 11,28 ммоль) перемешивали в смеси ТГФ:Н<sub>2</sub>О:метанола (об/об 3:1: 1, 50 мл) при 25°C в течение 18 ч. Затем реакционную смесь выпаривали при пониженном давлении. Остаток подкисляли насыщенным раствором лимонной кислоты до pH 4. Смесь экстрагировали EtOAc (3×30 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Полученный остаток 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-карбоновой кислоты (1,1 г, чистота 97,0%, 2,59 ммоль, выход 69%) в виде белого полутвердого вещества.

**Стадия 10:** 5-(трет-бутоксикарбонил)-6-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоновую кислоту (402,77 мг, 978,61 мкмоль) и НАТУ (427,91 мг, 1,13 ммоль) смешивали в ДМФА (5 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре, затем добавляли гидрохлорид метил-4-[1-

(метиламино)циклопропил]-бензоата (236,54 мг, 978,61 мкмоль) и триэтиламин (326,7 мг, 3,23 ммоль, 450,0 мкл, 3,3 эквив.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи (18 ч) при комнатной температуре. Затем смесь вливали в воду (50 мл) и экстрагировали МТБЭ (3×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (3×30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и удаляли растворитель в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (гексан:МТБЭ) с получением трет-бутил-3-(1-[4-(метоксикарбонил)фенил]циклопропил(метил)-карбамоил)-6-метил-1-[2-(триметилсилил)этокси]метил-1Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилата (265,0 мг, чистота 98,0%, 433,7 мкмоль, выход 44,3%) в виде полутвердого вещества.

### Синтез 5 трет-бутил-3-этил-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,2]оксазол[4,3-с]пиридин-3,5-дикарбоксилата



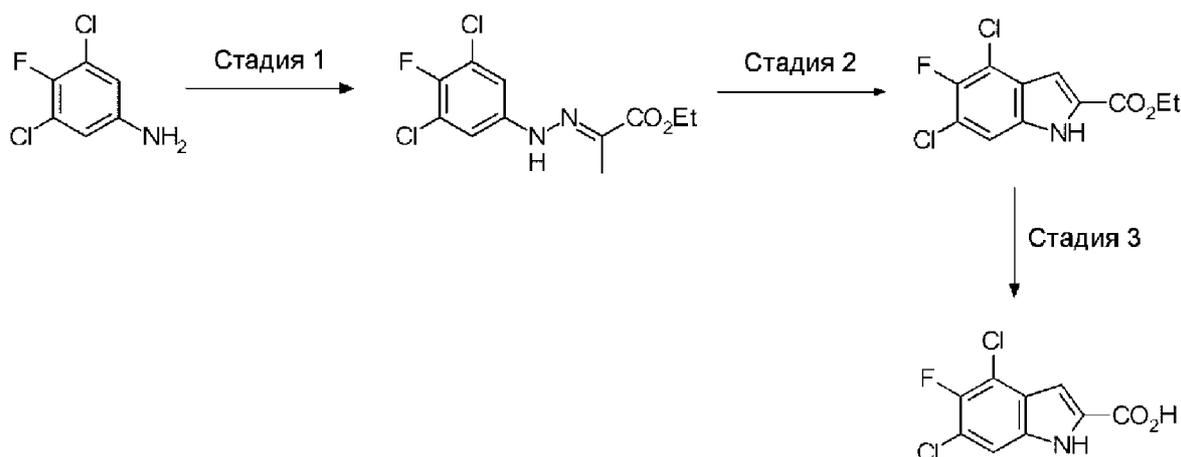
**Стадия 1:** К раствору гидрохлорида гидросиламина (10,7 г, 153,95 ммоль) в этаноле (100 мл) и воде (25 мл) добавляли трет-бутил-4-оксопиперидин-1-карбоксилат (20,45 г, 102,64 ммоль) и ацетат калия (16,12 г, 164,22 ммоль). Белую суспензию перемешивали при нагревании с обраным холодильником в течение 3 ч, затем охлаждали и фильтровали. Фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Остаток делили между водой (200 мл) и ДХМ (250 мл). Слои разделяли и экстрагировали органический слой ДХМ (50 мл). Объединенные органические экстракты сушили (сульфат натрия) и выпаривали с получением трет-бутил-4-(гидроксиимино)-пиперидин-1-карбоксилата (20,2 г, 94,28 ммоль, выход 91,9%) в виде бежевого твердого вещества.

**Стадия 2:** К охлаждаемому (-78°C) раствору трет-бутил-4-(гидроксиимино)пиперидин-1-карбоксилата (35,2 г, 164,28 ммоль) в ТГФ (300 мл) под аргоном по каплям добавляли раствор втор-бутиллития (31,57 г, 492,85 ммоль, 352,04 мл, 3,0 эквив.). Смесь перемешивали в течение 1 ч, затем по каплям добавляли диэтилоксалат (33,61 г, 230,0 ммоль). Смесь перемешивали в течение 15 мин, затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали еще в течение 1 ч. Реакцию останавливали добавлением нас. водн.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (1000 мл) и экстрагировали EtOAc (3×300 мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия и выпаривали с

получением неочищенного 5-трет-бутил-3-этил-3-гидрокси-3Н,3аН,4Н,5Н,6Н,7Н-[1,2]оксазол[4,3-с]пиридин-3,5-дикарбоксилата (43,2 г, 137,43 ммоль, выход 83,7%) в виде коричневого масла, которое использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

**Стадия 3:** К охлаждаемому (0°C) раствору 5-трет-бутил-3-этил-3-гидрокси-3Н,3аН,4Н,5Н,6Н,7Н-[1,2]оксазол[4,3-с]пиридин-3,5-дикарбоксилата (6,0 г, 19,09 ммоль) и триэтиламина (5,79 г, 57,26 ммоль, 7,98 мл, 3,0 эквив.) в ТГФ (40 мл) добавляли метансульфонилхлорид (2,84 г, 24,81 ммоль, 1,92 мл, 1,3 эквив.). Охлаждающую баню убирали и перемешивали смесь в течение 1 ч. Раствор выпаривали при пониженном давлении, затем разбавляли EtOAc (100 мл) и промывали насыщенным водным NH<sub>4</sub>Cl (50 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (10 мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, градиент гексана-EtOAc) с получением 5-трет-бутил-3-этил-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,2]оксазол[4,3-с]пиридин-3,5-дикарбоксилата (1,0 г, 3,37 ммоль, выход 17,7%) в виде желтого масла.

#### Синтез 4,6-дихлор-5-фтор-1Н-индол-2-карбоновой кислоты

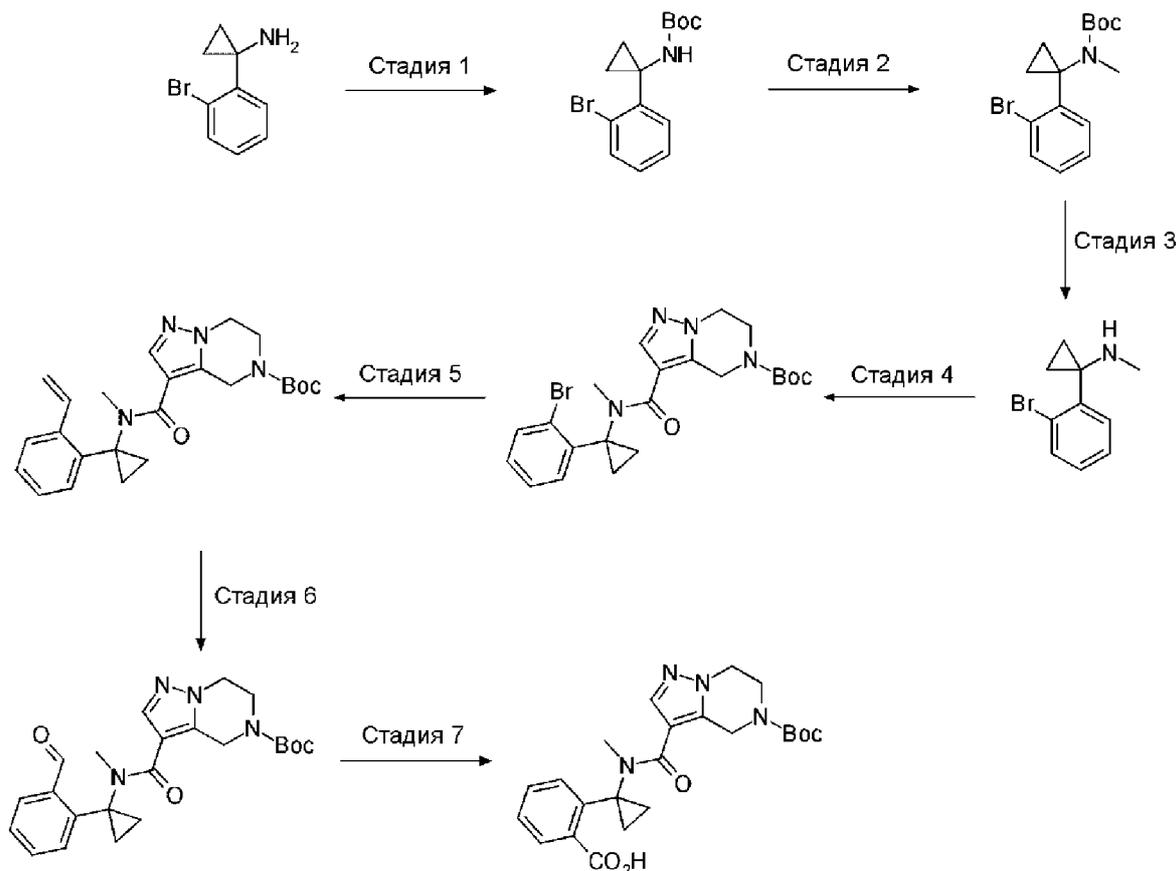


**Стадия 1:** К охлаждаемому (0°C) раствору нитрита натрия (2,49 г, 36,11 ммоль) в EtOH/H<sub>2</sub>O (25 мл/25 мл) по каплям добавляли раствор 3,5-дихлор-4-фторанилина (5,0 г, 27,78 ммоль) в HCl (конц., 11 мл), H<sub>2</sub>O (10 мл) и EtOH (25 мл). Через 5 мин при 0°C одной порцией добавляли этил-2-метил-3-оксобутаноат (4,41 г, 30,55 ммоль). Затем полученную смесь добавляли в течение 3 минут к охлаждаемой (-10°C) перемешиваемой смеси EtOH (100 мл) и водного KOH (50%, 21 мл), поддерживая внутреннюю температуру в пределах -10°C и -5°C. После окончания добавления смесь нагревали до 5°C (за ~15 мин), а затем вливали в перемешиваемый насыщенный водный раствор NH<sub>4</sub>Cl (400 мл). Осадок собирали с помощью фильтрации, промывали водой (100 мл) и снова растворяли в ДХМ (200 мл). Образовавшийся раствор сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (силикагель, градиент петролейного эфира/МТБЭ, МТБЭ от 10-25%) с получением этил-(2Z)-2-[2-(3,5-дихлор-4-фторфенил)гидразин-1-илиден]пропаноата (1,2 г, 4,09 ммоль, выход 14,7%).

**Стадия 2:** К раствору этил-(2Z)-2-[2-(3,5-дихлор-4-фторфенил)гидразин-1-илиден]пропаноата (1,2 г, 4,09 ммоль) в бензоле (70 мл) добавляли 4-метилбензол-1-сульфовую кислоту (1,76 г, 10,23 ммоль). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи. После охлаждения до кт реакцию смесь разбавляли EtOAc (50 мл), промывали водой и водным раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Смесь сушили над сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии с получением этил-4,6-дихлор-5-фтор-1H-индол-2-карбоксилата (140,0 мг, 507,08 мкмоль, выход 12,4%) в виде светло-желтого порошка.

**Стадия 3:** К раствору этил-4,6-дихлор-5-фтор-1H-индол-2-карбоксилата (140,0 мг, 507,08 мкмоль) в EtOH (3 мл) добавляли раствор гидроксида натрия (60,95 мг, 1,52 ммоль) в H<sub>2</sub>O (1 мл). Образовавшийся раствор перемешивали в течение ночи, затем выпаривали. Остаток делили между водой (20 мл) и EtOAc (10 мл). Водную фазу отделяли, подкисляли NaHSO<sub>4</sub> и экстрагировали EtOAc (20 мл). Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и выпаривали в вакууме с получением 4,6-дихлор-5-фтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (45,0 мг, 181,42 мкмоль, выход 35,7%).

**Синтез 2-(1-{N-метил-5-[(трет-бутокси)карбонил]-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиразин-3-амидо}циклопропил)бензойной кислоты**



**Стадия 1:** К охлаждаемой (0°C) перемешиваемой суспензии 1-(2-бромфенил)циклопропан-1-амина (3,75 г, 15,1 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (3,3 г, 15,1 ммоль) и триэтиламин (1,76 г, 17,36 ммоль, 2,42 мл, 1,15

эквив.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи и разбавляли водой (10 мл). Органическую фазу отделяли, промывали водой, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали с получением трет-бутил-N-[1-(2-бромфенил)циклопропил]карбамата (3,8 г, 12,17 ммоль, выход 80,6%) в виде желтого масла.

**Стадия 2:** К охлажденной (0°C) суспензии гидрида натрия (730,28 мг, 30,43 ммоль) в сухом ДМФА (20 мл) по каплям добавляли раствор трет-бутил-N-[1-(2-бромфенил)циклопропил]-карбамата (3,8 г, 12,17 ммоль) в сухом ДМФА (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Полученную смесь охлаждали (0°C) и добавляли иодметан (3,46 г, 24,34 ммоль, 1,52 мл, 2,0 эквив.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Полученную суспензию вливали в воду со льдом и экстрагировали продукт этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и выпаривали в вакууме с получением трет-бутил-N-[1-(2-бромфенил)циклопропил]-N-метилкарбамата (3,03 г, 9,29 ммоль, выход 76,3%) в виде желтого масла.

**Стадия 3:** К перемешиваемому раствору трет-бутил-N-[1-(2-бромфенил)циклопропил]-N-метилкарбамата (1,3 г, 3,98 ммоль) в сухом ДХМ (10 мл) добавляли 4М HCl в диоксане (726,24 мг, 19,92 ммоль, 6,05 мл, 5,0 эквив.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 ч, затем выпаривали при пониженном давлении. Остаток растирали с гексаном, фильтровали и сушили с получением гидрохлорида 1-(2-бромфенил)-N-метилциклопропан-1-амин (970,0 мг, 3,69 ммоль, выход 92,7%) в виде белого твердого вещества.

**Стадия 4:** К охлаждаемому (0°C), перемешиваемому раствору HATU (1,4 г, 3,69 ммоль) и 5-[(трет-бутоксикарбонил)-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоновой кислоты (987,31 мг, 3,69 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли гидрохлорид 1-(2-бромфенил)-N-метилциклопропан-1-амин (969,92 мг, 3,69 ммоль) и триэтиламин (1,5 г, 14,78 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Смесь вливали в воду (20 мл) и экстрагировали продукт EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой, водн. бикарбонатом натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением трет-бутил-3-[1-(2-бромфенил)циклопропил](метил)-карбамоил-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбоксилата (1,8 г, чистота 89,0%, 3,37 ммоль, выход 91,2%) в виде коричневого твердого вещества.

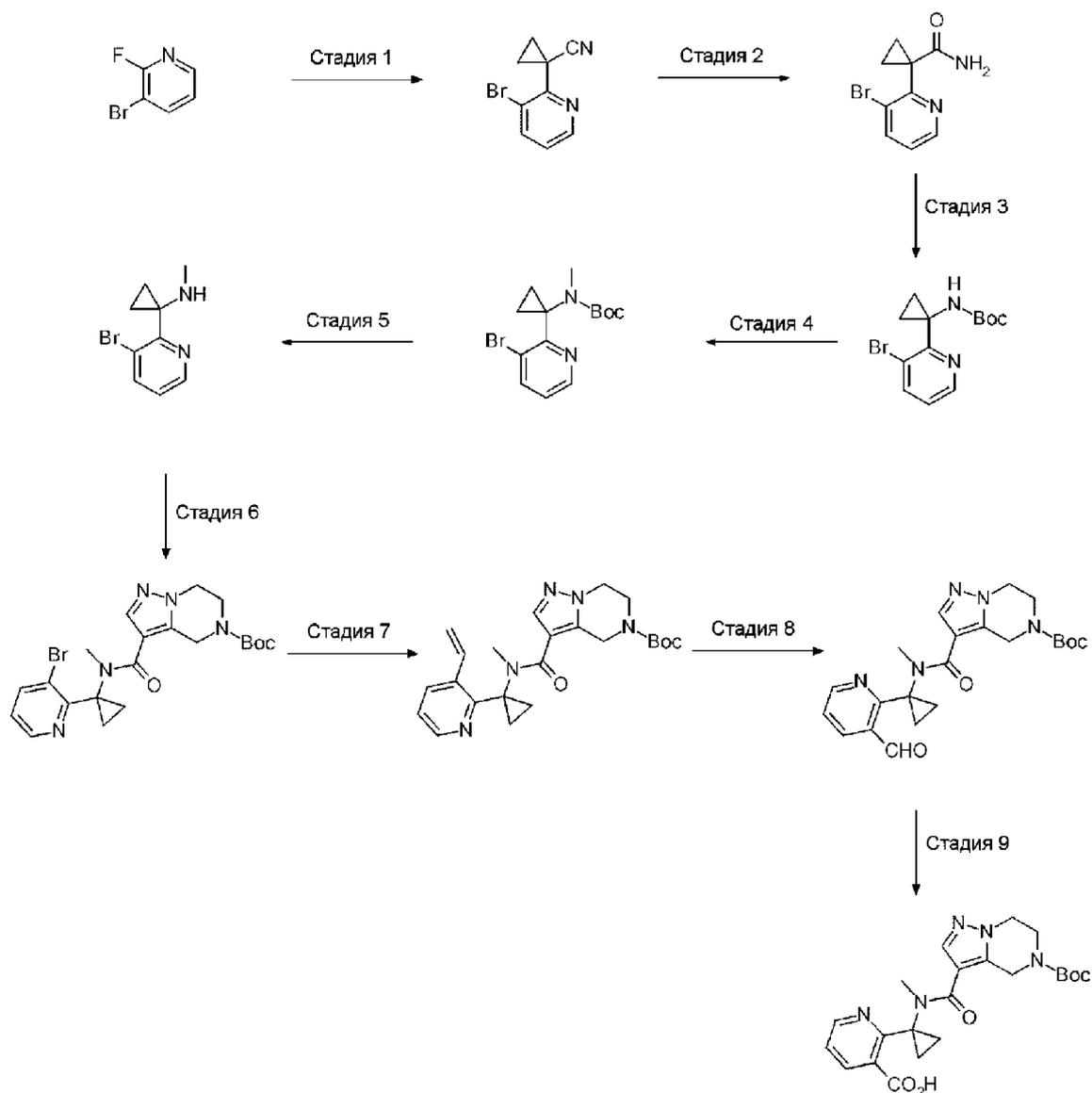
**Стадия 5:** К дегазированному раствору трет-бутил-3-[1-(2-бромфенил)циклопропил](метил)карбамоил-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбоксилата (1,8 г, 3,79 ммоль) в EtOH (20 мл) добавляли калий этенилтрифторборануид (1,02 г, 7,58 ммоль), комплекс Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·ДХМ (309,44 мг, 378,92 мкмоль) и триэтиламин (3,83 г, 37,88 ммоль, 5,28 мл, 10,0 эквив.). Реакционную смесь перемешивали при 85°C в

течение 30 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и выпаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в EtOAc (10 мл), фильтровали через слой силикагеля и выпаривали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент МТБЭ-гексан от 1:3 до 9:1) с получением трет-бутил-3-[1-(2-этенилфенил)циклопропил](метил)-карбамоил-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбоксилата (900,0 мг, 2,13 ммоль, выход 56,2%) в виде желтой пены.

**Стадия 6:** К раствору трет-бутил-3-[1-(2-этенилфенил)циклопропил](метил)карбамоил-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбоксилата (900,0 мг, 2,13 ммоль) в EtOAc (10 мл) и воде (5 мл) добавляли оксид рутения (IV) (14,17 мг, 106,48 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, затем добавляли периодат натрия (1,82 г, 8,52 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 ч. Органическую фазу отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ с получением трет-бутил-3-[1-(2-формилфенил)циклопропил](метил)карбамоил-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбоксилата (170,0 мг, 400,48 мкмоль, выход 18,8%) в виде желтого твердого вещества.

**Стадия 7:** К охлаждаемому (0°C) раствору трет-бутил-3-[1-(2-формилфенил)циклопропил](метил)карбамоил-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбоксилата (170,0 мг, 400,48 мкмоль) в трет-бутаноле (2 мл) и 2-метилах-2-бутене (1 мл) медленно добавляли раствор хлорита натрия (46,98 мг, 519,42 мкмоль) и дигидрофосфата натрия (95,87 мг, 799,11 мкмоль) в воде (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем выпаривали. Остаток растворяли в воде (5 мл) и подкисляли до pH 3 5% водн. HCl. Смесь экстрагировали EtOAc (2×5 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (5 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением 2-(1-N-метил-5-[(трет-бутоксикарбонил]-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-амидоциклопропил)бензойной кислоты (157,0 мг, 356,42 мкмоль, выход 89,2%) в виде белой пены.

**Синтез 2-(1-{N-метил-5-[(трет-бутоксикарбонил]-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-амидо}циклопропил)пиридин-3-карбоновой кислоты**



**Стадия 1:** Бис(триметилсилил)азанид лития (29,47 г, 176,14 ммоль, 176,14 мл, 3,1 эквив.) по каплям добавляли в охлаждаемую смесь (-5°C) 3-бром-2-фторпиридина (10,0 г, 56,82 ммоль), циклопропанкарбонитрила (11,44 г, 170,46 ммоль, 12,55 мл, 3,0 эквив.), молекулярных сит с порами 4 ангстрема и толуола (100 мл). Реакционной смеси позволяли нагреться до комнатной температуры, перемешивали в течение 1 ч, затем вливали в воду и фильтровали. Смесь экстрагировали EtOAc (2×15 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент гексан-МТБЭ 4:1) с получением 1-(3-бромпиридин-2-ил)циклопропан-1-карбонитрила (6,5 г, 29,14 ммоль, выход 51,3%) в виде светло-желтого твердого вещества.

**Стадия 2:** Смесь 1-(3-бромпиридин-2-ил)циклопропан-1-карбонитрила (5,7 г, 25,55 ммоль) и серной кислоты (90%, 12 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь вливали в холодный водный раствор NH<sub>3</sub> (25%) и выпаривали смесь досуха. Остаток растирали с сухим MeOH (100 мл) и фильтровали. Фильтрат выпаривали,

остаток сушили в вакууме с получением 1-(3-бромпиридин-2-ил)циклопропан-1-карбоксамид (6,0 г, 24,89 ммоль, выход 97,4%) в виде желтого твердого вещества.

**Стадия 3:** 1-(3-бромпиридин-2-ил)циклопропан-1-карбоксамид (1,5 г, 6,22 ммоль) растворяли в сухом *t*-BuOH (20 мл за ммоль) с несколькими каплями пиридина и барботировали аргоном. Добавляли тетраацетат свинца (6,07 г, 13,69 ммоль) и нагревали реакционную смесь с обратным холодильником в течение 2 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, выпаривали при пониженном давлении, а остаток разбавляли нас. водн. NaHCO<sub>3</sub> (до pH 8) и EtOAc (30 мл). Двухфазную смесь фильтровали. Фильтрат переносили делительную воронку. Органическую фазу отделяли и экстрагировали водную фазу EtOAc (2×15 мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, EtOAc-гексан 5:1) с получением трет-бутил-N-[1-(3-бромпиридин-2-ил)циклопропил]-карбамата (330,0 мг, 1,05 ммоль, выход 16,9%) в виде желтого твердого вещества

**Стадия 4:** К охлаждаемому (0°C) перемешиваемому раствору трет-бутил-N-[1-(3-бромпиридин-2-ил)циклопропил]карбамата (330,21 мг, 1,05 ммоль) в сухом ДМФА (3 мл) под аргоном добавляли гидрид натрия (63,25 мг, 2,64 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 ч, затем добавляли иодметан (224,48 мг, 1,58 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Смесь вливали в воду (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали с получением неочищенного трет-бутила-N-[1-(3-бромпиридин-2-ил)циклопропил]-N-метилкарбамата (240,0 мг, 733,46 мкмоль, выход 69,6%) в виде желтого масла. Полученный продукт использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

**Стадия 5:** К раствору трет-бутил-N-[1-(3-бромпиридин-2-ил)циклопропил]-N-метилкарбамата (239,94 мг, 733,28 мкмоль) в MeOH (1 мл) добавляли конц. HCl (0,2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь выпаривали при пониженном давлении. Остаток сушили в вакууме с получением дигидрохлорида 1-(3-бромпиридин-2-ил)-N-метилциклопропан-1-амина (210,0 мг, 699,95 мкмоль, выход 95,5%) в виде коричневого твердого вещества.

**Стадия 6:** К раствору 5-[(трет-бутоксикарбонил)-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбоновой кислоты (186,84 мг, 699,04 мкмоль) в ДМФА (1 мл) добавляли NATU (265,8 мг, 699,04 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин, затем добавляли дигидрохлорид 1-(3-бромпиридин-2-ил)-N-метилциклопропан-1-амина (209,73 мг, 699,04 мкмоль) и триэтиламин (353,68 мг, 3,5 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 5 ч, затем вливали в воду (3 мл) и экстрагировали EtOAc (2×5 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали с получением неочищенного трет-бутил-3-[1-(3-бромпиридин-2-ил)циклопропил]-(метил)карбамоил-4H,5H,6H,7H-

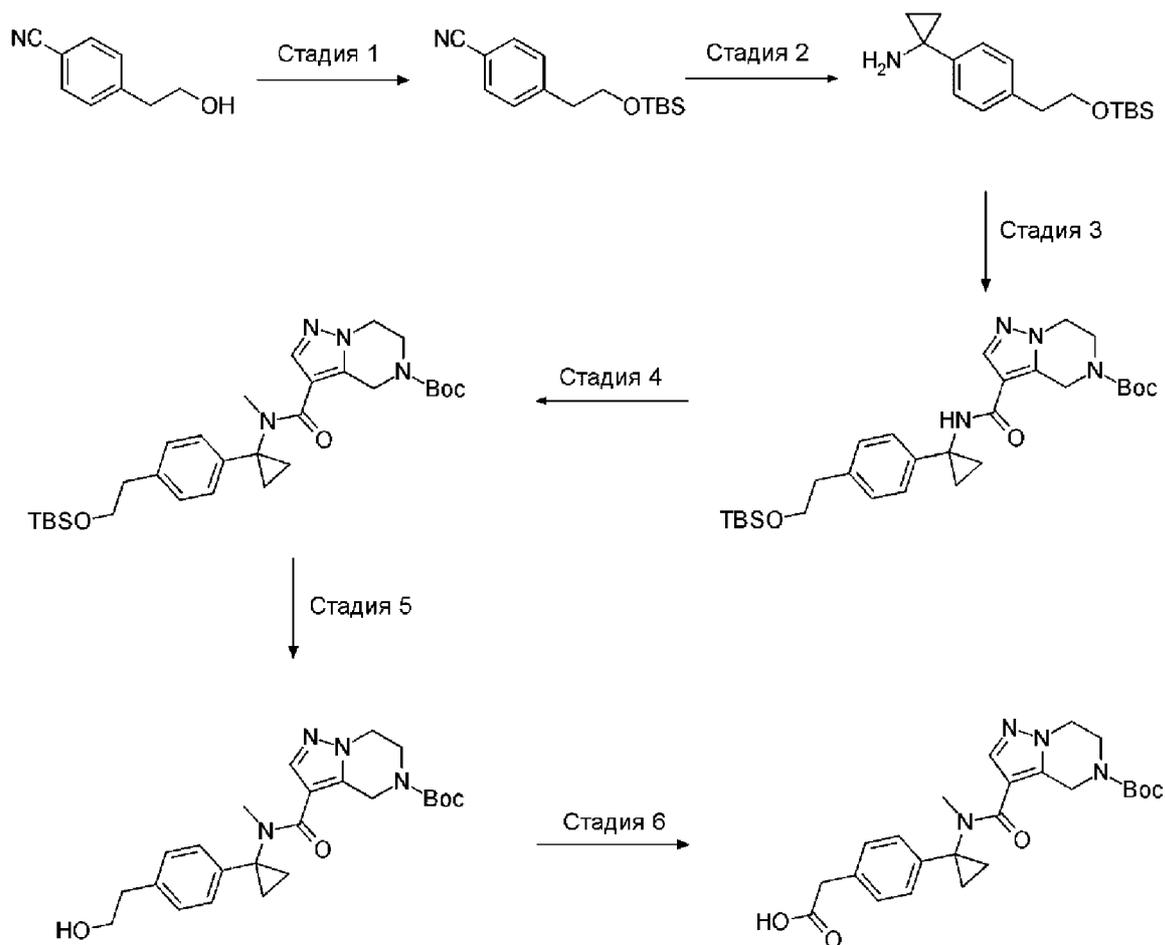
пиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбоксилата (300,0 мг, 629,77 мкмоль, выход 90,1%) в виде коричневого твердого вещества. Полученный продукт использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

**Стадия 7:** К раствору трет-бутил-3-[1-(3-бромпиридин-2-ил)циклопропил](метил)карбамоил-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбоксилата (300,0 мг, 629,77 мкмоль) в EtOH (5 мл) под аргоном добавляли этенилтрифторборануид калия (168,9 мг, 1,26 ммоль), комплекс Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·ДХМ (51,48 мг, 63,04 мкмоль) и триэтиламин (637,95 мг, 6,3 ммоль, 880,0 мкл, 10,0 эквив.). Реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 30 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и выпаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в EtOAc (10 мл), фильтровали через слой силикагеля и выпаривали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент МТБЭ-гексан от 1:3 до 9:1) с получением трет-бутил-3-[1-(3-этинилпиридин-2-ил)циклопропил](метил)карбамоил-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбоксилата (160,0 мг, 377,8 мкмоль, выход 59,9%) в виде желтого твердого вещества.

**Стадия 8:** К раствору трет-бутил-3-[1-(3-этинилпиридин-2-ил)циклопропил](метил)карбамоил-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбоксилата (160,0 мг, 377,8 мкмоль) в EtOAc (1 мл) и воде (1 мл) добавляли оксид рутения (IV) (2,52 мг, 18,92 мкмоль) и периодат натрия (323,74 мг, 1,51 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Органическую фазу отделяли и экстрагировали водную фазу EtOAc (1 мл). Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ с получением трет-бутил-3-[1-(3-формилпиридин-2-ил)циклопропил]-(метил)карбамоил-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбоксилата (43,0 мг, чистота 86,0%, 86,91 мкмоль, выход 23%) в виде бесцветной пены.

**Стадия 9:** трет-Бутил-3-[1-(3-формилпиридин-2-ил)циклопропил](метил)карбамоил-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбоксилат (42,98 мг, 101,02 мкмоль) растворяли в трет-бутаноле (1 мл) и 2-метил-2-бутене (0,5 мл). Полученную смесь охлаждали до 0°C и медленно добавляли раствор хлорита натрия (11,88 мг, 131,33 мкмоль) и дигидрофосфата натрия (24,24 мг, 202,05 мкмоль) в воде (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь выпаривали, остаток растворяли в воде (5 мл) и подкисляли до pH 3 5% водн. HCl. Смесь экстрагировали EtOAc (2×5 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (5 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ с получением 2-(1-N-метил-5-[(трет-бутокси)карбонил]-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-амидоциклопропил)пиридин-3-карбоновой кислоты (11,0 мг, 24,92 мкмоль, выход 24,7%) в виде белой пены.

**Синтез 2-[4-(1-{N-метил-5-[(трет-бутокси)карбонил]-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-амидо}циклопропил)фенил]-уксусной кислоты**



**Стадия 1:** К перемешиваемому раствору 4-(2-гидроксиэтил)-бензонитрила (7,5 г, 50,96 ммоль), трет-бутил(хлор)диметилсилана (9,99 г, 66,25 ммоль) и триэтиламина (10,31 г, 101,92 ммоль, 14,21 мл, 2,0 эквив.) в ДХМ (100 мл) добавляли DMAP (124,52 мг, 1,02 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь промывали водой (2×100 мл), сушили над сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении с получением 4-2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]этилбензонитрила (12,8 г, 48,96 ммоль, выход 96,1%) в виде светло-коричневого масла.

**Стадия 2:** К охлаждаемому (-70°C) раствору 4-2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]этилбензонитрила (999,99 мг, 3,82 ммоль) и тетраakis(пропан-2-илокси)титана (1,2 г, 4,21 ммоль, 1,25 мл, 1,1 эквив.) в сухом Et<sub>2</sub>O (30 мл) добавляли этилмагнийбромид (1,07 г, 8,03 ммоль, 2,36 мл, 2,1 эквив.). Раствор перемешивали в течение 10 мин, нагревали до комнатной температуры, затем добавляли VF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> (1,09 г, 7,65 ммоль, 970,0 мкл, 2,0 эквив.). Смесь перемешивали в течение 1 ч, затем добавляли 1Н HCl (10 мл) и эфир (20 мл). К двум образовавшимся прозрачным фазам добавляли Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10% водн., 20 мл), затем МТБЭ (100 мл). После 10 мин энергичного перемешивания органическую фазу отделяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (40 г силикагель, МТБЭ/метанол метанолом от 0~15%) с получением 1-(4-2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]этил)фенилциклопропан-1-амин (370,0 мг, 1,27 ммоль, выход 33,2%) в виде бледно-желтого масла.

**Стадия 3:** К раствору 5-[(трет-бутокси)карбонил]-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоновой кислоты (366,74 мг, 1,37 ммоль) и триэтиламина (277,69 мг, 2,74 ммоль, 380,0 мкл, 2,0 эквив.) в сухом ДМФА (20 мл) добавляли НАТУ (573,89 мг, 1,51 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 10 мин, затем добавляли 1-(4-2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]этилфенил)-циклопропан-1-амин (200,0 мг, 686,1 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь делили между EtOAc (50 мл) и водой (150 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (2×30 мл), насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ с получением трет-бутил-3-[1-(4-2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]этилфенил)-циклопропил]карбамоил-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбоксилата (150,0 мг, 277,38 мкмоль, выход 20,2%).

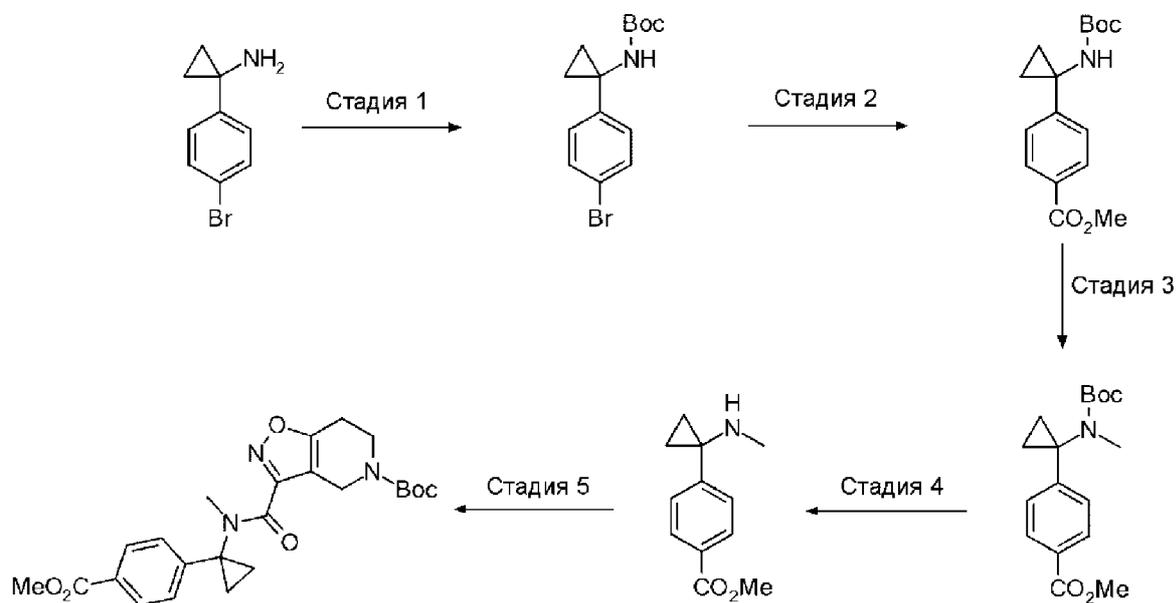
**Стадия 4:** К раствору трет-бутил-3-[1-(4-2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]этилфенил)циклопропил]карбамоил-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбоксилата (150,11 мг, 277,58 мкмоль) в сухом ДМФА (5 мл) добавляли гидрид натрия (16,65 мг, 693,95 мкмоль). После прекращения выделения газа по каплям добавляли иодметан (98,5 мг, 693,95 мкмоль, 40,0 мкл, 2,5 эквив.). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь вливали в воду (50 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (2×10 мл), насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и выпаривали в вакууме с получением трет-бутил-3-[1-(4-2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-этилфенил)циклопропил](метил)карбамоил-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбоксилата (160,0 мг, чистота 90,0%, 259,55 мкмоль, выход 93,5%).

**Стадия 5:** К раствору трет-бутил-3-[1-(4-2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]этилфенил)циклопропил](метил)карбамоил-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбоксилата (150,0 мг, 270,37 мкмоль) в ТГФ (10 мл) добавляли тетрабутиламмонийфторид (141,26 мг, 540,25 мкмоль, 540,0 мкл, 2,0 эквив.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем делили между EtOAc (20 мл) и водой (50 мл). Органическую фазу промывали водой (2×10 мл), сушили над сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении с получением трет-бутил-3-(1-[4-(2-гидроксиэтил)фенил]циклопропил)(метил)карбамоил-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбоксилата (100,0 мг, 227,0 мкмоль, выход 84%).

**Стадия 6:** Смесь трет-бутил-3-(1-[4-(2-гидроксиэтил)фенил]циклопропил)(метил)карбамоил-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбоксилата (69,98 мг, 158,85 мкмоль), (2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)оксиданила (1,74 мг, 11,12 мкмоль), MeCN (20 мл), дигидрофосфата натрия (76,23 мг, 635,4 мкмоль), воды (15 мл) и гидроксида натрия (25,4 мг, 635,05 мкмоль, 250,0 мкл, 4,0 эквив.) нагревали до 35°C. Затем хлорит натрия (28,73 мг, 317,7 мкмоль) в воде (2 мл) и разбавленный гипохлорит (NaClO, 1 мл, 0,5%) добавляли одновременно за 2 мин. Смесь перемешивали при 35°C в

течение ночи. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и добавляли воду (30 мл). Значение pH довели до 8,0 2N раствором NaOH. Реакцию останавливали путем вливания в холодный (0°C) раствор Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>. После перемешивания в течение 30 мин при комнатной температуре, добавляли МТБЭ (20 мл). Органический слой отделяли и отбрасывали. Добавляли еще МТБЭ (30 мл) и подкисляли водный слой NaHSO<sub>4</sub>. Органический слой отделяли, промывали водой (10 мл) и насыщенным соевым раствором (150 мл), а затем выпаривали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ с получением 2-[4-(1-N-метил-5-[(трет-бутокси)карбонил]-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-амидоциклопропил)фенил]уксусной кислоты (15,0 мг, 33,0 мкмоль, выход 20,8%) в виде белого твердого вещества.

**Синтез трет-бутил-3-(1-[4-(метоксикарбонил)фенил]циклопропил(метил)карбамоил)-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,2]оксазол[4,5-с]пиридин-5-карбоксилат**



**Стадия 1:** К раствору 1-(4-бромфенил)циклопропан-1-амина (2,0 г, 8,05 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбоната (1,93 г, 8,85 ммоль) в ДХМ (50 мл) по каплям добавляли триэтиламин (895,6 мг, 8,85 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч, затем смесь переносили в делительную воронку. Органическую фазу промывали водой (20 мл), насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и выпаривали с получением трет-бутил-N-[1-(4-бромфенил)циклопропил]карбамата (2,0 г, 6,41 ммоль, выход 79,6%).

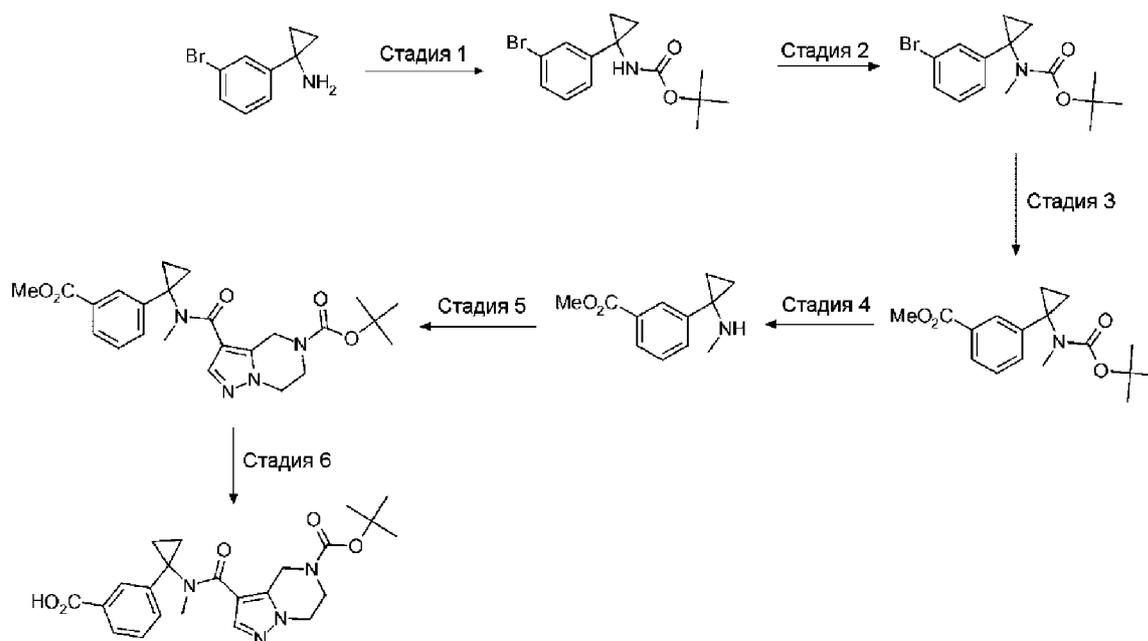
**Стадия 2:** 1-(N-вос-амино)-1-(4-бромфенил)циклопропан (2,0 г, 6,41 ммоль) карбонилировали в MeOH (100 мл) при 130°C и давлении CO 50 атм при использовании комплекса Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·ДХМ (100 мг) в качестве катализатора в течение 18 часов. Полученную смесь охлаждали и выпаривали, а остаток делили между водой (100 мл) и EtOAc (100 мл). Органический слой собирали, сушили над сульфатом натрия и выпаривали с получением метил-4-(1-[(трет-бутокси)карбонил]аминоциклопропил)бензоата (1,5 г, 5,15 ммоль, выход 80,4%), который использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

**Стадия 3:** К охлажденной (0°C) суспензии гидрида натрия (148,24 мг, 6,18 ммоль) в сухом ДМФА (15 мл) по каплям добавляли раствор метил-4-(1-[(трет-бутокси)карбонил]аминоциклопропил)-бензоата (1,5 г, 5,15 ммоль) в сухом ДМФА (5 мл). Полученную смесь перемешивали, пока не прекращалось выделение газа, после чего по каплям добавляли иодметан (1,1 г, 7,72 ммоль). Полученную смесь нагревали до комнатной температуры, перемешивали в течение ночи, затем вливали в насыщенный водн. раствор хлорида аммония. Продукт экстрагировали EtOAc (2×40 мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия и выпаривали с получением метил-4-(1-[(трет-бутокси)карбонил]-(метил)аминоциклопропил)бензоата (1,2 г, 3,93 ммоль, выход 76,3%).

**Стадия 4:** К метил-4-(1-[(трет-бутокси)карбонил]-(метил)аминоциклопропил)бензоату (1,2 г, 3,93 ммоль) добавляли 4М HCl в диоксане (20 мл, 80 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем выпаривали досуха с получением гидрохлорида метил-4-[1-(метиламино)циклопропил]-бензоата (850,0 мг, 3,52 ммоль, выход 89,5%).

**Стадия 5:** 5-[(трет-бутокси)карбонил]-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,2]оксазол[4,5-с]пиридин-3-карбоновую кислоту (500,6 мг, 1,87 ммоль), НАТУ (780,49 мг, 2,05 ммоль) и триэтиламин (471,9 мг, 4,66 ммоль, 650,0 мкл, 2,5 эквив.) смешивали в сухом ДМФА (5 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 10 мин, затем добавляли гидрохлорид метил-4-[1-(метиламино)циклопропил]бензоата (451,05 мг, 1,87 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем делили между водой (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органическую фазу отделяли, сушили над сульфатом натрия и выпаривали. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ с получением трет-бутил-3-(1-[4-(метоксикарбонил)фенил]циклопропил(метил)-карбамоил)-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,2]оксазол[4,5-с]пиридин-5-карбоксилата (486,0 мг, 1,07 ммоль, выход 57,2%) в виде белого твердого вещества.

**Синтез 3-(1-{N-метил-5-[(трет-бутокси)карбонил]-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пирозин-3-амидо}циклопропил)бензойной кислоты**



**Стадия 1:** К охлаждаемой ( $0^{\circ}\text{C}$ ) суспензии 1-(3-бромфенил)циклопропан-1-амина (1,01 г, 4,05 ммоль) в сухом ДХМ (10 мл) добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (882,91 мг, 4,05 ммоль) и триэтиламин (450,12 мг, 4,45 ммоль, 620,0 мкл, 1,1 эквив.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, затем разбавляли водой (5 мл). Органическую фазу отделяли, промывали 10% водным раствором  $\text{H}_3\text{PO}_4$  и водой, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением трет-бутил-N-[1-(3-бромфенил)циклопропил]карбамата (1,1 г, 3,52 ммоль, выход 87,1%) в виде коричневого масла.

**Стадия 2:** К охлаждаемой ( $0^{\circ}\text{C}$ ) суспензии гидроксида натрия (212,04 мг, 8,84 ммоль, 1,5 эквив.) в сухом ТГФ (5 мл) под аргоном по каплям добавляли раствор трет-бутил-N-[1-(3-бромфенил)циклопропил]карбамата (1,1 г, 3,53 ммоль) в ТГФ (2 мл). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч, затем повторно охлаждали до  $0^{\circ}\text{C}$ . По каплям добавляли иодметан (752,4 мг, 5,3 ммоль, 330,0 мкл, 1,5 эквив.) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли насыщенным солевым раствором (10 мл) и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  ( $2 \times 10$  мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали с получением трет-бутил-N-[1-(3-бромфенил)циклопропил]-N-метилкарбамата (700,0 мг, 2,15 ммоль, выход 60,7%) в виде желтого масла.

**Стадия 3:** К раствору трет-бутил-N-[1-(3-бромфенил)-циклопропил]-N-метилкарбамата (701,88 мг, 2,15 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (30 мл) добавляли комплекс  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{DCHM}$  (175,7 мг, 215,15 мкмоль) и триэтиламин (261,36 мг, 2,58 ммоль, 360,0 мкл, 1,2 эквив.). Реакционную смесь карбонилировали при  $135^{\circ}\text{C}$  и 40 атм в течение ночи. Полученную смесь охлаждали и выпаривали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан: $\text{EtOAc}$  3:1 в качестве элюента) с получением метил-3-(1-[(трет-бутоксикарбонил](метил)аминоциклопропил)бензоата

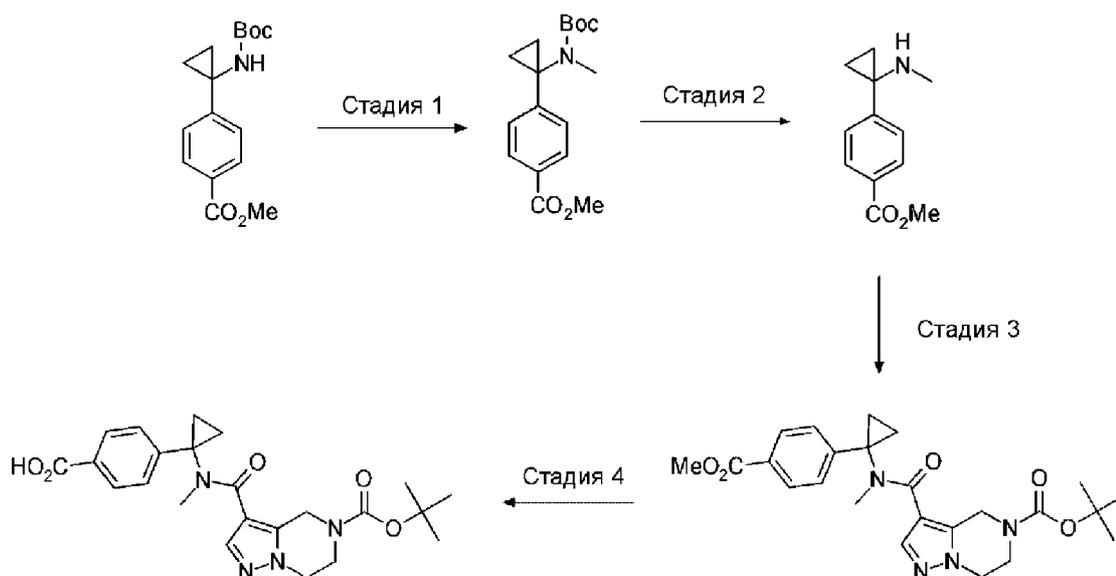
(380,0 мг, 1,24 ммоль, выход 57,8%) в виде бесцветного масла.

**Стадия 4:** К перемешиваемому раствору метил-3-(1-[(трет-бутокси)карбонил](метил)аминоциклопропил)бензоата (380,0 мг, 1,24 ммоль) в сухом ДХМ (5 мл) добавляли 4М HCl в диоксане (2 мл, 8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч, а затем выпаривали при пониженном давлении. Остаток растирали с гексаном, продукт собирали с помощью фильтрации и сушили на воздухе с получением гидрохлорида метил-3-[1-(метиламино)циклопропил]бензоата (290,0 мг, 1,2 ммоль, выход 96,4%) в виде белого твердого вещества.

**Стадия 5:** К охлаждаемому (0°C) раствору 5-[(трет-бутокси)карбонил]-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пирозин-3-карбоновой кислоты (210,94 мг, 789,21 мкмоль) в ДМФА (0,8 мл) добавляли НАТУ (300,08 мг, 789,21 мкмоль). Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин при комнатной температуре, затем добавляли гидрохлорид метил-3-[1-(метиламино)циклопропил]-бензоата (190,76 мг, 789,21 мкмоль) и триэтиламин (319,44 мг, 3,16 ммоль, 440,0 мкл, 4,0 эквив.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, а затем разбавляли насыщенным соевым раствором. Смесь экстрагировали EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали с получением трет-бутил-3-(1-[3-(метоксикарбонил)фенил]циклопропил(метил)карбамоил)-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пирозин-5-карбоксилата (270,0 мг, 594,03 мкмоль, выход 75,3%) в виде коричневого масла.

**Стадия 6:** К раствору трет-бутил-3-(1-[3-(метоксикарбонил)фенил]циклопропил(метил)карбамоил)-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пирозин-5-карбоксилата (270,34 мг, 594,79 мкмоль) в ТГФ/water/MeOH (2 мл/2 мл/1 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (74,88 мг, 1,78 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, а затем выпаривали. Остаток растворяли в воде (5 мл) и смесь экстрагировали МТБЭ (3 мл). Водную фазу отделяли и подкисляли 5% водн. HCl до pH 4. Продукт экстрагировали EtOAc (2×5 мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали с получением 3-(1-N-метил-5-[(трет-бутокси)карбонил]-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пирозин-3-амидоциклопропил)бензойной кислоты (220,0 мг, 499,44 мкмоль, выход 84%) в виде желтого твердого вещества.

**Синтез 4-(1-{N-метил-5-[(трет-бутокси)карбонил]-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пирозин-3-амидо}циклопропил)бензойной кислоты**



**Стадия 1:** К охлаждаемой ( $0^{\circ}\text{C}$ ) суспензии гидроксида натрия (123,54 мг, 5,15 ммоль) в сухом ДМФА (10 мл) по каплям добавляли раствор метил-4-(1-[(трет-бутоксикарбонил)амино]циклопропил)-бензоата (999,86 мг, 3,43 ммоль) в сухом ДМФА (1 мл). Полученную смесь перемешивали, пока не прекращалось выделение газа. По каплям добавляли иодметан (2,44 г, 17,16 ммоль). Полученную смесь нагревали до кт и перемешивали в течение ночи. Затем реакционную смесь вливали в насыщенный водн. раствор хлорида аммония. Продукт дважды экстрагировали EtOAc (10 мл). Органические фазы объединяли, сушили над сульфатом натрия и выпаривали в вакууме с получением метил-4-(1-[(трет-бутоксикарбонил)(метил)амино]циклопропил)бензоата (900,0 мг, 2,95 ммоль, выход 85,9%).

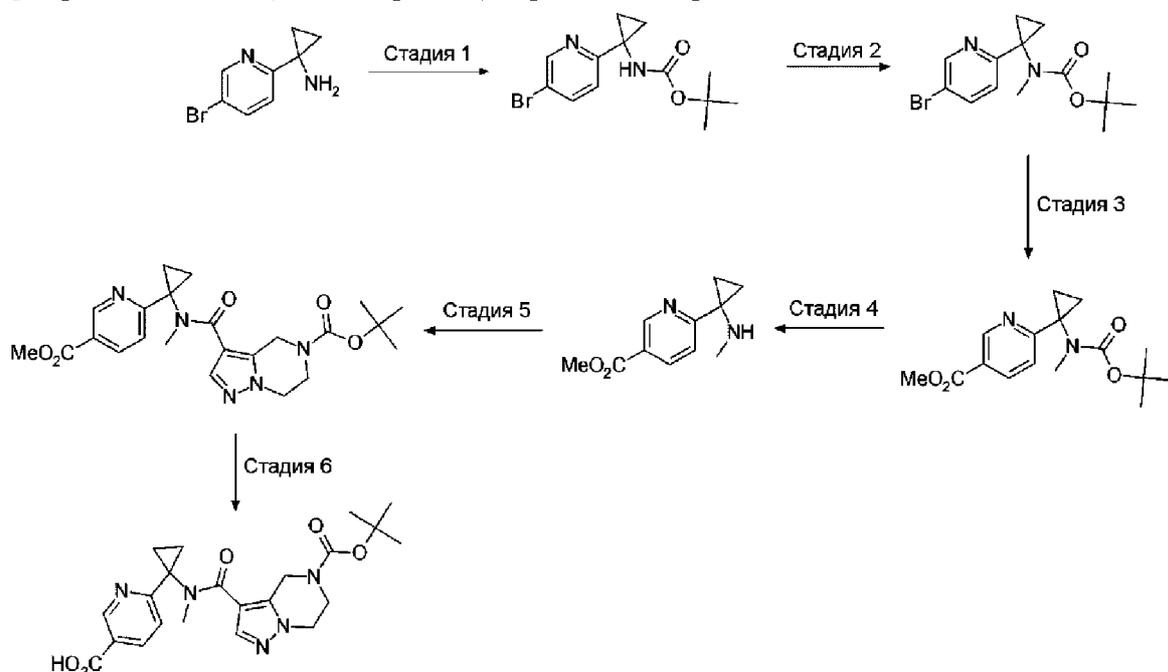
**Стадия 2:** К метил-4-(1-[(трет-бутоксикарбонил)(метил)амино]циклопропил)бензоату (800,0 мг, 2,62 ммоль) добавляли 4М HCl в диоксане (10 мл, 40 ммоль). Полученную смесь перемешивали при кт в течение ночи, а затем выпаривали с получением гидрохлорида метил-4-[1-(метиламино)циклопропил]бензоата (600,0 мг, 2,48 ммоль, выход 94,8%), который использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

**Стадия 3:** Гидрохлорид метил-4-[1-(метиламино)циклопропил]бензоата (650,0 мг, 2,69 ммоль), NATU (1,12 г, 2,96 ммоль) и триэтиламин (680,14 мг, 6,72 ммоль, 940,0 мкл, 2,5 эквив.) смешивали в сухом ДМФА (5 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 10 мин с последующим добавлением 5-[(трет-бутоксикарбонил)-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пирозин-3-карбоновой кислоты (718,6 мг, 2,69 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Полученную смесь разбавляли водой (50 мл). Осадок собирали с помощью фильтрации. Осадок на фильтре снова растворяли в EtOAc (20 мл), сушили над сульфатом натрия и выпаривали с получением трет-бутил-3-(1-[4-(метоксикарбонил)-фенил]циклопропил(метил)карбамоил)-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пирозин-5-карбоксилата (1,0 г, 2,2 ммоль, выход 81,8%), который использовали в следующей стадии

без дополнительной очистки.

**Стадия 4:** К раствору трет-бутил-3-(1-[4-(метоксикарбонил)-фенил]циклопропил(метил)карбамоил)-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбоксилата (899,77 мг, 1,98 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли гидроксид натрия (237,54 мг, 5,94 ммоль). Полученную смесь перемешивали при кт в течение ночи, а затем выпаривали досуха. Остаток делили между водой (5 мл) и EtOAc (5 мл). Водный слой подкисляли раствором гидросульфата натрия (713,02 мг, 5,94 ммоль) в воде (5 мл). Осадок собирали с помощью фильтрации, растворяли в EtOAc (10 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали досуха. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ с получением 4-(1-N-метил-5-[(трет-бутокси)карбонил]-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-амидоциклопропил)бензойной кислоты (366,0 мг, 830,89 мкмоль, выход 42%).

**Синтез 6-(1-{N-метил-5-[(трет-бутокси)карбонил]-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-амидо}циклопропил)пиридин-3-карбоновой кислоты**



**Стадия 1:** К охлаждаемому (0°C) раствору дигидрохлорида 1-(5-бромпиридин-2-ил)циклопропан-1-амина (1,0 г, 3,5 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (763,05 мг, 3,5 ммоль). По каплям добавляли триэтиламин (778,33 мг, 7,69 ммоль, 1,07 мл, 2,2 эквив.) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Полученную смесь разбавляли водой и отделяли органическую фазу. Органический слой промывали водой, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением трет-бутил-N-[1-(5-бромпиридин-2-ил)циклопропил]карбамата (930,0 мг, 2,97 ммоль, выход 84,9%).

**Стадия 2:** К охлаждаемому (0°C) раствору трет-бутил-(1-(5-бромпиридин-2-ил)циклопропил)карбамата (930,0 мг, 2,97 ммоль) в сухом ДМФА (5 мл) добавляли гидрид натрия (154,45 мг, 6,44 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 мин, затем по

каплям добавляли иодметан (632,45 мг, 4,46 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение ночи. Полученную смесь разбавляли насыщенным соевым раствором (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали с получением трет-бутил-N-[1-(5-бромпиридин-2-ил)циклопропил]-N-метилкарбамата (1,0 г, чистота 90,0%, 2,75 ммоль, выход 92,6%) в виде желтого твердого вещества.

**Стадия 3:** К раствору трет-бутил-N-[1-(5-бромпиридин-2-ил)циклопропил]-N-метилкарбамата (997,6 мг, 3,05 ммоль) в MeOH (50 мл) добавляли комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладия (II) с дихлорметаном (248,97 мг, 304,87 мкмоль) и триэтиламин (370,26 мг, 3,66 ммоль, 510,0 мкл, 1,2 эквив.). Смесь карбонилировали при 135°C и 40 атм в течение 20 ч. Полученную смесь охлаждали и выпаривали досуха. Остаток растворяли в EtOAc (20 мл), и раствор промывали водой (5 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали с получением метил-6-(1-[(трет-бутокси)карбонил](метил)аминоцикло-пропил)пиридин-3-карбоксилата (800,0 мг, чистота 90,0%, 2,35 ммоль, выход 77,1%) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

**Стадия 4:** К раствору метил-6-(1-[(трет-бутокси)карбонил](метил)аминоциклопропил)пиридин-3-карбоксилата (800,28 мг, 2,61 ммоль) в сухом ДХМ (5 мл) добавляли 4М HCl в диоксане (4,5 мл, 10 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Полученную смесь выпаривали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

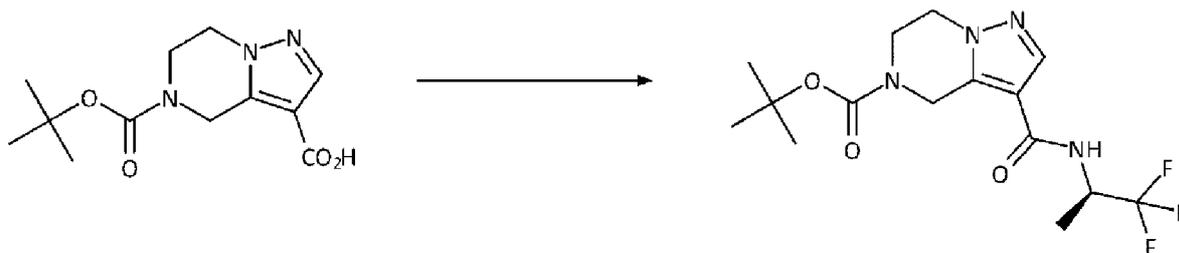
**Стадия 5:** К раствору 5-[(трет-бутокси)карбонил]-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пирозин-3-карбоновой кислоты (606,14 мг, 2,27 ммоль) в сухом ДМФА (3 мл) добавляли NATU (948,52 мг, 2,49 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 10 мин с последующим добавлением гидрохлорида метил-6-[1-(метиламино)циклопропил]пиридин-3-карбоксилата (550,4 мг, 2,27 ммоль) и триэтиламина (252,43 мг, 2,49 ммоль, 350,0 мкл, 1,1 эквив.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Полученную смесь делили между EtOAc (30 мл) и водой (10 мл). Органическую фазу промывали водой (2×10 мл), насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и выпаривали. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ с получением метил-6-(1-N-метил-5-[(трет-бутокси)карбонил]-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пирозин-3-амидоциклопропил)пиридин-3-карбоксилата (320,0 мг, 702,51 мкмоль, выход 31%) в виде коричневой пены.

**Стадия 6:** К раствору метил-6-(1-N-метил-5-[(трет-бутокси)карбонил]-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пирозин-3-амидоциклопропил)пиридин-3-карбоксилата (320,0 мг, 702,51 мкмоль) в ТГФ-воде (5 мл/1 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (117,86 мг, 2,81 ммоль). Смесь перемешивали при кт в течение ночи, затем выпаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в воде (5 мл) и подкисляли 5% водн. HCl

до pH 3. Полученный осадок собирали с помощью фильтрации и сушили на воздухе с получением 6-(1-N-метил-5-[(трет-бутокси)карбонил]-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пирозин-3-амидоциклопропил)пиридин-3-карбоновой кислоты (195,0 мг, 441,7 мкмоль, выход 62,9%) в виде светло-коричневого твердого вещества.

затем фильтрат выпаривали при пониженном давлении с получением 6,6-дифтор-4-азаспиро[2.4]гептана (0,8 г, 6,01 ммоль, выход 50%).

**Синтез трет-бутил-3-[[2R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]карбамоил}-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пирозин-5-карбоксилата**



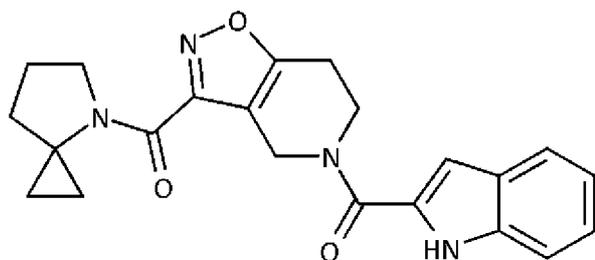
К раствору 5-[(трет-бутокси)карбонил]-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пирозин-3-карбоновой кислоты (804,39 мг, 3,01 ммоль) и триэтиламина (609,07 мг, 6,02 ммоль, 840,0 мкл) в сухом ДМФА (30 мл) добавляли НАТУ (1,22 г, 3,21 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 10 мин, затем добавляли гидрохлорид (2R)-1,1,1-трифторпропан-2-амин (300,0 мг, 2,01 ммоль) и продолжали перемешивание в течение ночи. Реакционную смесь делили между EtOAc (50 мл) и H<sub>2</sub>O (300 мл). Органическую фазу промывали H<sub>2</sub>O (2×50 мл), насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении с получением вязкого коричневого остатка, который очищали с помощью ВЭЖХ с получением трет-бутил-3-[[2R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]карбамоил-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пирозин-5-карбоксилата (353,2 мг, 974,76 мкмоль, выход 48,6%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,40 (д, 3H), 1,50 (с, 9H), 3,86 (м, 1H), 3,94 (м, 1H), 4,19 (м, 2H), 4,92 (м, 3H), 5,85 (м, 1H), 7,70 (с, 1H).

ЖХМС: m/z 363,4

**Пример 1**

2-(3-{4-азаспиро[2.4]гептан-4-карбонил}-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,2]оксазол[4,5-с]пиридин-5-карбонил)-1Н-индол



**Стадия 1:** 5-(трет-бутоксикарбонил)-4,5,6,7-тетрагидроизооксазол[4,5-с]пиридин-3-карбоновую кислоту (25 мг, 0,093 ммоль) и НАТУ (42,5 мг, 0,112 ммоль) перемешивали в сухом N,N-диметилформамиде (1 мл) в течение 10 минут. Эту смесь добавляли к раствору

гидрохлорида 4-азаспиро[2.4]гептана (12,45 мг, 0,093 ммоль) и триэтиламина (0,065 мл, 0,466 ммоль) в сухом N,N-диметилформамиде (1 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакцию останавливали добавлением воды (0,2 мл). Смесь разбавляли водой (35 мл) и EtOAc (35 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (1×35 мл). Объединенный органический слой промывали водой (2×20 мл) и солевым раствором (20 мл). Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и выпаривали в вакууме с получением трет-бутил-3-(4-азаспиро[2.4]гептан-4-карбонил)-6,7-дигидроизоксазол[4,5-с]пиридин-5(4Н)-карбоксилата (0,033 г, 0,095 ммоль, выход 102%).

**Стадия 2:** Трет-бутил-3-(4-азаспиро[2.4]гептан-4-карбонил)-6,7-дигидроизоксазол[4,5-с]пиридин-5(4Н)-карбоксилат (0,033 г, 0,095 ммоль) перемешивали в соляной кислоте (4М в диоксане, 5 мл, 20,00 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Растворители выпаривали в вакууме. Остаток смывали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (дважды) с получением гидрохлорида (4-азаспиро[2.4]гептан-4-ил)(4,5,6,7-тетрагидроизоксазол[4,5-с]пиридин-3-ил)метанона.

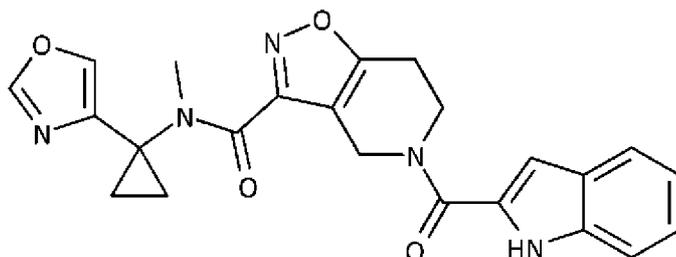
**Стадия 3:** 1Н-индол-2-карбоновую кислоту (0,015 г, 0,095 ммоль) и НАТУ (0,043 г, 0,114 ммоль) перемешивали в сухом N,N-диметилформамиде (1 мл) в течение 10 минут. В отдельном сосуде гидрохлорид (4-азаспиро[2.4]гептан-4-ил)(4,5,6,7-тетрагидроизоксазол[4,5-с]пиридин-3-ил)метанона (0,027 г, 0,095 ммоль) растворяли в сухом N,N-диметилформамиде (1 мл). К этой смеси добавляли триэтиламин (0,066 мл, 0,476 ммоль). Через 5 минут добавляли раствор кислоты. Смесь становилась прозрачной. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакцию останавливали водой (0,25 мл), фильтровали через нейлоновый фильтр и очищали непосредственно с получением (5-(1Н-индол-2-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидроизоксазол[4,5-с]пиридин-3-ил)(4-азаспиро[2.4]гептан-4-ил)метанона (0,022 г, 0,056 ммоль, выход 59,2%) в виде белого твердого вещества

Rt (Метод А) 3,51 мин, m/z 391 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 11,67 (с, 1Н), 7,65 (д, J=7,9 Гц, 1Н), 7,43 (д, J=8,1 Гц, 1Н), 7,25-7,17 (м, 1Н), 7,07 (т, J=7,5 Гц, 1Н), 6,92 (с, 1Н), 4,98-4,46 (м, 2Н), 4,18-3,94 (м, 2Н), 3,90-3,84 (м, 2Н), 3,20-2,86 (м, 2Н), 1,97-1,83 (м, 6Н), 0,61-0,51 (м, 2Н).

## Пример 2

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



**Стадия 1:** 5-(трет-бутоксикарбонил)-4,5,6,7-тетрагидроизоксазол[4,5-с]пиридин-3-карбоновую кислоту (25 мг, 0,093 ммоль) и НАТУ (42,5 мг, 0,112 ммоль) перемешивали в

сухом N,N-диметилформамиде (1 мл) в течение 10 минут. Эту смесь добавляли к раствору N-метил-1-(оксазол-4-ил)циклопропан-1-амин (17,90 мг, 0,103 ммоль) и триэтиламина (0,065 мл, 0,466 ммоль) в сухом N,N-диметилформамиде (1 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакцию останавливали добавлением воды (0,2 мл) и разбавляли водой (35 мл) и EtOAc (35 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (35 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (2×20 мл) и солевым раствором (20 мл). Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и выпаривали в вакууме с получением трет-бутил-3-(метил(1-(оксазол-4-ил)циклопропил)карбамоил)-6,7-дигидроизоксазол[4,5-с]пиридин-5(4Н)-карбоксилата (0,035 г, 0,090 ммоль, выход 97%).

**Стадия 2:** Трет-бутил-3-(метил(1-(оксазол-4-ил)циклопропил)-карбамоил)-6,7-дигидроизоксазол[4,5-с]пиридин-5(4Н)-карбоксилат (0,036 г, 0,093 ммоль) перемешивали в соляной кислоте (4М в диоксане, 5 мл, 20,00 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Растворители выпаривали в вакууме. Остаток смывали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (дважды) с получением гидрохлорида N-метил-N-(1-(оксазол-4-ил)циклопропил)-4,5,6,7-тетрагидроизоксазол[4,5-с]пиридин-3-карбоксамид, который использовали без дополнительной очистки.

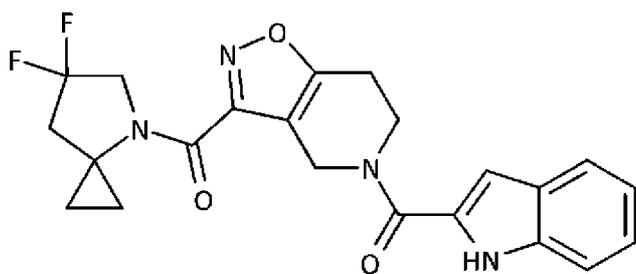
**Стадия 3:** В сосуде 1Н-индол-2-карбоную кислоту (0,015 г, 0,092 ммоль) и НАТУ (0,042 г, 0,111 ммоль) перемешивали в сухом N,N-диметилформамиде (1 мл) в течение 10 минут. В отдельном сосуде гидрохлорид N-метил-N-(1-(оксазол-4-ил)циклопропил)-4,5,6,7-тетрагидроизоксазол[4,5-с]пиридин-3-карбоксамид (0,030 г, 0,092 ммоль) растворяли в сухом N,N-диметилформамиде (1 мл). К этой смеси добавляли триэтиламин (0,064 мл, 0,462 ммоль). Через 5 минут добавляли раствор кислоты. Смесь становилась прозрачной. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакцию останавливали водой (0,25 мл), фильтровали через нейлоновый фильтр и очищали с помощью ВЭЖХ с получением 5-(1Н-индол-2-карбонил)-N-метил-N-(1-(оксазол-4-ил)циклопропил)-4,5,6,7-тетрагидроизоксазол[4,5-с]пиридин-3-карбоксамид (0,035 г, 0,081 ммоль, выход 88%) в виде белого твердого вещества.

Rt (Метод А) 3,17 мин, m/z 432 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 11,71-11,52 (м, 1Н), 8,35-8,11 (м, 1Н), 8,09-7,92 (м, 1Н), 7,69-7,59 (м, 1Н), 7,47-7,39 (м, 1Н), 7,25-7,16 (м, 1Н), 7,11-7,01 (м, 1Н), 6,95-6,86 (м, 1Н), 5,15-4,33 (м, 2Н), 4,22-3,86 (м, 2Н), 3,32-3,28 (м, 1Н), 3,20-2,90 (м, 4Н), 1,41-1,12 (м, 4Н).

### Пример 3

2-(3-{6,6-дифтор-4-азаспиро[2.4]гептан-4-карбонил}-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,2]оксазол[4,5-с]пиридин-5-карбонил)-1Н-индол



**Стадия 1:** 5-(трет-бутоксикарбонил)-4,5,6,7-тетрагидроизоксазол[4,5-с]пиридин-3-карбоновую кислоту (25 мг, 0,093 ммоль) и НАТУ (42,5 мг, 0,112 ммоль) перемешивали в сухом N,N-диметилформамиде (1 мл) в течение 10 минут. Затем эту смесь добавляли к раствору гидрохлорида 6,6-дифтор-4-азаспиро[2.4]гептана (17,39 мг, 0,103 ммоль) и триэтиламина (0,065 мл, 0,466 ммоль) в сухом N,N-диметилформамиде (1 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, затем гасили добавлением воды (0,2 мл). Смесь разбавляли водой (35 мл) и EtOAc (35 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (35 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (2×20 мл) и солевым раствором (20 мл). Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и выпаривали в вакууме с получением трет-бутил-3-(6,6-дифтор-4-азаспиро[2.4]гептан-4-карбонил)-6,7-дигидроизоксазол-[4,5-с]пиридин-5(4Н)-карбоксилата (0,034 г, 0,089 ммоль, выход 95%).

**Стадия 2:** Трет-бутил-3-(6,6-дифтор-4-азаспиро[2.4]гептан-4-карбонил)-6,7-дигидроизоксазол[4,5-с]пиридин-5(4Н)-карбоксилат (0,034 г, 0,089 ммоль) перемешивали в соляной кислоте (4М в диоксане, 5 мл, 20,00 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Растворители выпаривали в вакууме. Остаток смывали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (дважды) с получением гидрохлорида (6,6-дифтор-4-азаспиро[2.4]гептан-4-ил)(4,5,6,7-тетрагидроизоксазол[4,5-с]пиридин-3-ил)метанона, который использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

**Стадия 3:** 1Н-индол-2-карбоновую кислоту (0,014 г, 0,088 ммоль) и НАТУ (0,040 г, 0,105 ммоль) перемешивали в сухом N,N-диметилформамиде (1 мл) в течение 10 минут. В отдельном сосуде гидрохлорид (6,6-дифтор-4-азаспиро[2.4]гептан-4-ил)(4,5,6,7-тетрагидроизоксазол[4,5-с]пиридин-3-ил)метанона (0,028 г, 0,088 ммоль) растворяли в сухом N,N-диметилформамиде (1 мл). К этой смеси добавляли триэтиламин (0,061 мл, 0,438 ммоль). Через 5 минут добавляли раствор кислоты. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов, затем гасили водой (0,25 мл), фильтровали через нейлоновый фильтр. Продукт очищали непосредственно с помощью ВЭЖХ с получением (5-(1Н-индол-2-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидроизоксазол[4,5-с]пиридин-3-ил)(6,6-дифтор-4-азаспиро[2.4]гептан-4-ил)метанона (0,017 г, 0,040 ммоль, выход 45,5%) в виде белого твердого вещества.

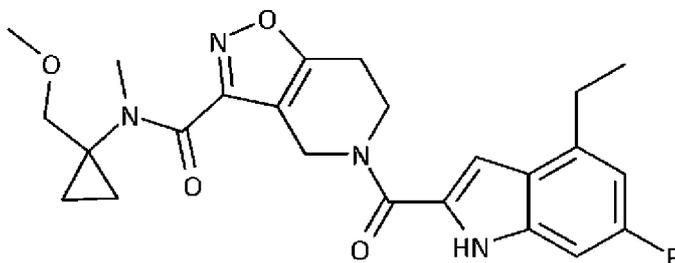
Rt (Метод А) 3,6 мин, m/z 427 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 11,66 (с, 1H), 7,65 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,43 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,20 (ддд, J=8,1, 6,9, 1,2 Гц, 1H), 7,06 (дд, J=8,0, 6,7 Гц, 1H), 6,92 (с, 1H), 4,93-4,56 (м, 2H), 4,36 (т, J=12,9 Гц, 2H), 4,13-3,93 (м, 2H), 3,15-2,93 (м, 2H), 2,61-2,53 (м, 2H), 2,05-

1,82 (м, 2H), 0,77-0,67 (м, 2H).

#### Пример 4

5-(4-этил-6-фтор-1H-индол-2-карбонил)-N-[1-(метоксиметил)-циклопропил]-N-метил-4H,5H,6H,7H-[1,2]оксазол[4,5-с]пиридин-3-карбоксамид



**Стадия 1:** 5-(трет-бутоксикарбонил)-4,5,6,7-тетрагидро-изоксазол[4,5-с]пиридин-3-карбоновую кислоту (0,2 г, 0,746 ммоль) и НАТУ (0,340 г, 0,895 ммоль) перемешивали в сухом N,N-диметилформамиде (1 мл) в течение 10 минут. Эту смесь затем добавляли к раствору гидрохлорида 1-(метоксиметил)-N-метилциклопропан-1-амин (0,124 г, 0,820 ммоль) и триэтиламина (0,520 мл, 3,73 ммоль) в сухом N,N-диметилформамиде (1 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, затем гасили добавлением воды (0,2 мл). Продукт очищали непосредственно с помощью ВЭЖХ с получением трет-бутил-3-((1-(метоксиметил)циклопропил)(метил)карбамоил)-6,7-дигидроизоксазол[4,5-с]пиридин-5(4H)-карбоксилата (0,211 г, 0,577 ммоль, выход 77%).

**Стадия 2:** трет-бутил-3-((1-(метоксиметил)циклопропил)-(метил)карбамоил)-6,7-дигидроизоксазол[4,5-с]пиридин-5(4H)-карбоксилат (0,211 г, 0,577 ммоль) перемешивали в соляной кислоте, 4 Н в диоксане (5 мл, 20,00 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Растворители выпаривали в вакууме. Остаток смывали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (дважды) с получением гидрохлорида N-(1-(метоксиметил)циклопропил)-N-метил-4,5,6,7-тетрагидроизоксазол[4,5-с]пиридин-3-карбоксамид, который использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

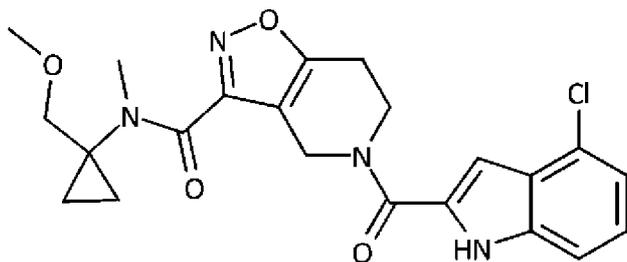
**Стадия 3:** 4-этил-6-фтор-1H-индол-2-карбоновую кислоту (0,024 г, 0,116 ммоль) и НАТУ (0,053 г, 0,139 ммоль) перемешивали в сухом N,N-диметилформамиде (1 мл) в течение 10 минут. В отдельном сосуде гидрохлорид N-(1-(метоксиметил)циклопропил)-N-метил-4,5,6,7-тетрагидроизоксазол-[4,5-с]пиридин-3-карбоксамид (0,035 г, 0,116 ммоль) растворяли в сухом N,N-диметилформамиде (1 мл). К этому раствору добавляли триэтиламин (0,081 мл, 0,580 ммоль). Через 5 минут добавляли раствор кислоты. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакцию останавливали водой (0,25 мл). Продукт очищали непосредственно с помощью ВЭЖХ с получением 5-(4-этил-6-фтор-1H-индол-2-карбонил)-N-(1-(метоксиметил)циклопропил)-N-метил-4,5,6,7-тетрагидроизоксазол[4,5-с]пиридин-3-карбоксамид (0,029 г, 0,064 ммоль, выход 55,0%).

Rt (Метод А) 3,61 мин,  $m/z$  455  $[\text{M}+\text{H}]^+$

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11,71 (с, 1H), 7,02-6,93 (м, 2H), 6,78 (дд,  $J=10,8, 2,3$  Гц, 1H), 4,97-4,35 (м, 2H), 4,17-3,79 (м, 2H), 3,28-3,15 (м, 4H), 3,12-2,99 (м, 4H), 2,89 (к,  $J=7,5$  Гц, 2H), 1,31-1,24 (м, 3H), 0,95-0,64 (м, 4H).

**Пример 5**

5-(4-хлор-1H-индол-2-карбонил)-N-[1-(метоксиметил)циклопропил]-N-метил-4H,5H,6H,7H-[1,2]оксазол[4,5-с]пиридин-3-карбоксаимид



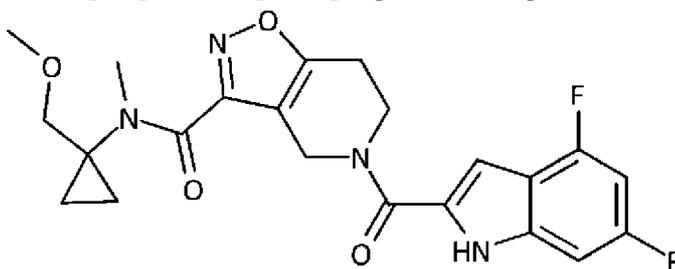
Rt (Метод А) 3,49 мин, m/z 443/445 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 12,06 (с, 1H), 7,41 (дд, J=8,0, 2,7 Гц, 1H), 7,24-7,12 (м, 2H), 6,89 (с, 1H), 4,99-4,48 (м, 2H), 4,19-3,92 (м, 2H), 3,28-3,16 (м, 4H), 3,05 (с, 4H), 0,94-0,71 (м, 4H).

4-хлор-1H-индол-2-карбоновую кислоту (0,023 г, 0,116 ммоль) и НАТУ (0,053 г, 0,139 ммоль) перемешивали в сухом N,N-диметилформамиде (1 мл) в течение 10 минут. В отдельном сосуде гидрохлорид N-(1-(метоксиметил)циклопропил)-N-метил-4,5,6,7-тетрагидроизоксазол[4,5-с]пиридин-3-карбоксамида (0,035 г, 0,116 ммоль) растворяли в сухом N,N-диметилформамиде (1 мл). К этому раствору добавляли триэтиламин (0,081 мл, 0,580 ммоль). Через 5 минут добавляли раствор кислоты. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакцию останавливали водой (0,25 мл) и очищали непосредственно с помощью ВЭЖХ с получением 5-(4-хлор-1H-индол-2-карбонил)-N-(1-(метоксиметил)-циклопропил)-N-метил-4,5,6,7-тетрагидроизоксазол[4,5-с]пиридин-3-карбоксамида (0,031 г, 0,070 ммоль, выход 60,3%).

**Пример 6**

5-(4,6-дифтор-1H-индол-2-карбонил)-N-[1-(метоксиметил)-циклопропил]-N-метил-4H,5H,6H,7H-[1,2]оксазол[4,5-с]пиридин-3-карбоксаимид



4,6-дифтор-1H-индол-2-карбоновую кислоту (0,023 г, 0,116 ммоль) и НАТУ (0,053 г, 0,139 ммоль) перемешивали в сухом N,N-диметилформамиде (1 мл) в течение 10 минут. В отдельном сосуде гидрохлорид N-(1-(метоксиметил)циклопропил)-N-метил-4,5,6,7-тетрагидроизоксазол[4,5-с]пиридин-3-карбоксамида (0,035 г, 0,116 ммоль) растворяли в сухом N,N-диметилформамиде (1 мл). К этому раствору добавляли триэтиламин (0,081 мл, 0,580 ммоль). Через 5 минут добавляли раствор кислоты. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакцию останавливали водой (0,25 мл) и очищали непосредственно с помощью ВЭЖХ с получением 5-(4,6-дифтор-1H-индол-2-

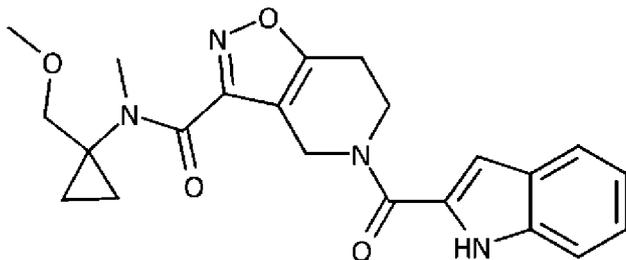
карбонил)-N-(1-(метокси-метил)циклопропил)-N-метил-4,5,6,7-тетрагидроизоксазол[4,5-с]пиридин-3-карбоксамид (0,036 г, 0,081 ммоль, выход 69,8%).

Rt (Метод А) 3,44 мин,  $m/z$  445  $[M+H]^+$

$^1H$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  12,02 (с, 1H), 7,07-6,97 (м, 2H), 6,92 (тд,  $J=10,4$ , 2,1 Гц, 1H), 5,06-4,32 (м, 2H), 4,27-3,81 (м, 2H), 3,28-3,17 (м, 4H), 3,12-2,96 (м, 4H), 1,02-0,64 (м, 4H).

### Пример 7

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



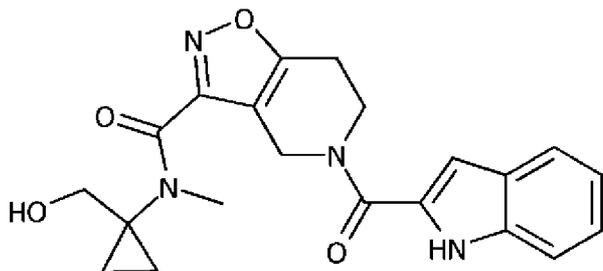
1H-индол-2-карбоновую кислоту (0,019 г, 0,116 ммоль) и НАТУ (0,053 г, 0,139 ммоль) перемешивали в сухом N,N-диметилформамиде (1 мл) в течение 10 минут. В отдельном сосуде гидрохлорид N-(1-(метоксиметил)циклопропил)-N-метил-4,5,6,7-тетрагидро-изоксазол[4,5-с]пиридин-3-карбоксамид (0,035 г, 0,116 ммоль) растворяли в сухом N,N-диметилформамиде (1 мл). К этому раствору добавляли триэтиламин (0,081 мл, 0,580 ммоль). Через 5 минут добавляли раствор кислоты. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакцию останавливали водой (0,25 мл) и очищали непосредственно с помощью ВЭЖХ с получением 5-(1H-индол-2-карбонил)-N-(1-(метоксиметил)циклопропил)-N-метил-4,5,6,7-тетрагидроизоксазол[4,5-с]пиридин-3-карбоксамид (0,037 г, 0,091 ммоль, выход 78%).

Rt (Метод А) 3,28 мин,  $m/z$  409  $[M+H]^+$

$^1H$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  11,66 (с, 1H), 7,64 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,43 (д,  $J=8,3$  Гц, 1H), 7,20 (т,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,06 (т,  $J=7,5$  Гц, 1H), 6,92 (с, 1H), 5,03-4,37 (м, 2H), 4,16-3,95 (м, 2H), 3,29-3,15 (м, 4H), 3,13-2,92 (м, 4H), 0,94-0,69 (м, 4H).

### Пример 8

N-[1-(гидроксиметил)циклопропил]-5-(1H-индол-2-карбонил)-N-метил-4H,5H,6H,7H-[1,2]оксазол[4,5-с]пиридин-3-карбоксамид



**Стадия 1:** 5-(трет-бутоксикарбонил)-4,5,6,7-тетрагидроизоксазол[4,5-с]пиридин-3-карбоновую кислоту (40 мг, 0,149 ммоль) растворяли в диметилсульфоксиде (сухом) (0,5

мл) и добавляли НАТУ (62,4 мг, 0,164 ммоль). Смесь перемешивали в течение 10 минут. В отдельном сосуде гидрохлорид (1-(метиламино)циклопропил)метилбензоата (36,0 мг, 0,149 ммоль) растворяли в диметилсульфоксиде (сухом) (0.500 мл) и добавляли триэтиламин (0,104 мл, 0,746 ммоль). Смеси объединяли и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь делили между 10 мл EtOAc и 10 мл воды. Добавляли NaCl и некоторое количество солевого раствора, чтобы разделить слои. Слои разделяли и экстрагировали водный слой EtOAc (10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (4×10 мл), сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и выпаривали с получением трет-бутил-3-((1-((бензоилокси)метил)циклопропил)(метил)карбамоил)-6,7-дигидроизоксазол[4,5-с]пиридин-5(4Н)-карбоксилата (64 мг, 0,124 ммоль, выход 83%).

**Стадия 2:** Трет-бутил-3-((1-((бензоилокси)метил)циклопропил)(метил)карбамоил)-6,7-дигидроизоксазол[4,5-с]пиридин-5(4Н)-карбоксилат (64 мг, 0,124 ммоль) растворяли в HCl (4 М в диоксане) (1 мл, 4,00 ммоль) и перемешивали смесь в течение 1 ч. Реакционную смесь выпаривали и смывали ДХМ с получением гидрохлорида (1-(N-метил-4,5,6,7-тетрагидроизоксазол[4,5-с]пиридин-3-карбоксамидо)циклопропил)-метилбензоата, который использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

**Стадия 3:** Индол-2-карбоновую кислоту (19,74 мг, 0,122 ммоль) растворяли в диметилсульфоксиде (сухом) (0,5 мл) и добавляли НАТУ (51,2 мг, 0,135 ммоль). В отдельном сосуде гидрохлорид (1-(N-метил-4,5,6,7-тетрагидроизоксазол[4,5-с]пиридин-3-карбоксамидо)циклопропил)метилбензоата (48 мг, 0,122 ммоль) растворяли в диметилсульфоксиде (сухом) (0.500 мл) и добавляли триэтиламин (0,085 мл, 0,612 ммоль). Добавляли каплю воды и очищали смесь с помощью ВЭЖХ с получением (1-(5-(1Н-индол-2-карбонил)-N-метил-4,5,6,7-тетрагидроизоксазол[4,5-с]пиридин-3-карбоксамидо)циклопропил)метилбензоата (30 мг, 0,060 ммоль, выход 49,1%).

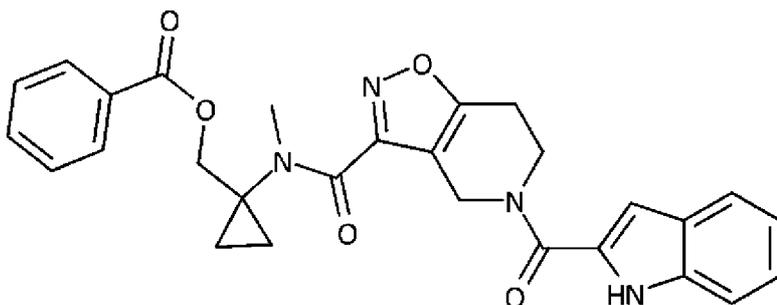
**Стадия 4:** (1-(5-(1Н-индол-2-карбонил)-N-метил-4,5,6,7-тетрагидроизоксазол[4,5-с]пиридин-3-карбоксамидо)циклопропил)-метилбензоат (20,5 мг, 0,041 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (0,5 мл) и добавляли раствор моногидрата гидроксида лития (6,90 мг, 0,164 ммоль) в воде (0.500 мл). Смесь перемешивали при 60°C в течение 2,5 ч. Реакционную смесь нейтрализовали 1М HCl (0,15 мл) и очищали с помощью ВЭЖХ с получением N-(1-(гидроксиметил)циклопропил)-5-(1Н-индол-2-карбонил)-N-метил-4,5,6,7-тетрагидроизоксазол[4,5-с]пиридин-3-карбоксамидо (4,1 мг, 10,39 мкмоль, выход 25,3%)

Rt (Метод А) 2,94 мин, m/z 395 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,66 (с, 1H), 7,70-7,59 (м, 1H), 7,43 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,21 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,06 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,98-6,89 (м, 1H), 5,06-3,51 (м, 7H), 3,24-3,18 (м, 1H), 3,16-2,94 (м, 4H), 0,92-0,62 (м, 4H).

### Пример 9

{1-[N-метил-5-(1Н-индол-2-карбонил)-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,2]оксазол[4,5-с]пиридин-3-амидо]циклопропил}метилбензоат



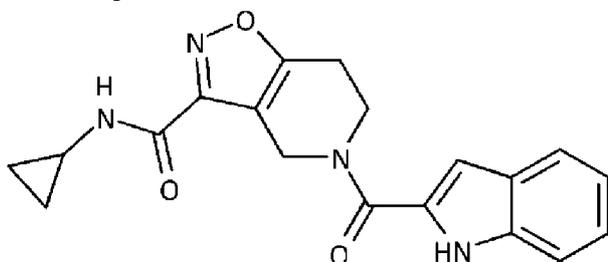
Индол-2-карбоновую кислоту (19,74 мг, 0,122 ммоль) растворяли в диметилсульфоксиде (сухом) (0,5 мл) и добавляли НАТУ (51,2 мг, 0,135 ммоль). В отдельном сосуде гидрохлорид (1-(N-метил-4,5,6,7-тетрагидроизоксазол[4,5-с]пиридин-3-карбоксамидо)циклопропил)метилбензоата (48 мг, 0,122 ммоль) растворяли в диметилсульфоксиде (сухом) (0,500 мл) и добавляли триэтиламин (0,085 мл, 0,612 ммоль). Добавляли каплю воды и очищали смесь с помощью ВЭЖХ с получением (1-(5-(1H-индол-2-карбонил)-N-метил-4,5,6,7-тетрагидроизоксазол[4,5-с]пиридин-3-карбоксамидо)циклопропил)метилбензоата (30 мг, 0,060 ммоль, выход 49,1%).

Rt (Метод А) 3,72 мин,  $m/z$  399  $[M+H]^+$

$^1H$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  11,66 (с, 1H), 8,02-7,95 (м, 2H), 7,72-7,59 (м, 2H), 7,58-7,48 (м, 2H), 7,43 (д,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,24-7,17 (м, 1H), 7,10-7,03 (м, 1H), 6,96-6,85 (м, 1H), 5,28-3,85 (м, 6H), 3,27-3,24 (м, 1H), 3,17-2,95 (м, 4H), 1,16-0,85 (м, 4H).

### Пример 10

N-циклопропил-5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,2]оксазол[4,5-с]пиридин-3-карбоксамид



**Стадия 1:** 5-(трет-бутоксикарбонил)-4,5,6,7-тетрагидроизоксазол[4,5-с]пиридин-3-карбоновую кислоту (0,025 г, 0,093 ммоль) и НАТУ (0,043 г, 0,112 ммоль) перемешивали в сухом N,N-диметилформамиде (1 мл) в течение 10 минут. Эту смесь затем добавляли к раствору циклопропиламина (6,46 мкл, 0,093 ммоль) и триэтиламина (0,065 мл, 0,466 ммоль) в сухом N,N-диметилформамиде (1 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов.

Добавляли дополнительное количество циклопропиламина (5,32 мг, 0,093 ммоль). Смесь перемешивали еще в течение 1 часа. Реакцию останавливали добавлением воды (0,2 мл) и очищали непосредственно с помощью ВЭЖХ с получением трет-бутил-3-(циклопропилкарбамоил)-6,7-дигидроизоксазол[4,5-с]пиридин-5(4H)-карбоксилата (0,028 г, 0,091 ммоль, выход 98%).

**Стадия 2:** Трет-бутил-3-(циклопропилкарбамоил)-6,7-дигидроизоксазол[4,5-

с]пиридин-5(4Н)-карбоксилат (0,028 г, 0,091 ммоль) перемешивали в соляной кислоте (4М в диоксане, 5 мл, 20,00 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Растворители выпаривали в вакууме. Остаток смывали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (дважды) с получением гидрохлорида N-циклопропил-4,5,6,7-тетрагидроизоксазол[4,5-с]пиридин-3-карбоксамид, который использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

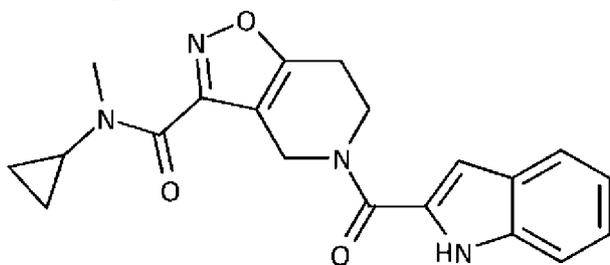
**Стадия 3:** 1Н-индол-2-карбоновую кислоту (0,015 г, 0,090 ммоль) и НАТУ (0,041 г, 0,108 ммоль) перемешивали в сухом N,N-диметилформамиде (1 мл) в течение 10 минут. В отдельном сосуде гидрохлорид N-циклопропил-4,5,6,7-тетрагидроизоксазол[4,5-с]пиридин-3-карбоксамид (0,022 г, 0,090 ммоль) растворяли в сухом N,N-диметилформамиде (1 мл). К этому раствору добавляли триэтиламин (0,063 мл, 0,451 ммоль). Через 5 минут добавляли раствор кислоты. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакцию останавливали водой (0,25 мл). Продукт очищали непосредственно с помощью ВЭЖХ с получением N-циклопропил-5-(1Н-индол-2-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидроизоксазол[4,5-с]пиридин-3-карбоксамид (0,013 г, 0,037 ммоль, выход 41,1%).

Rt (Метод А) 3,1 мин, m/z 351 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 11,67 (с, 1Н), 8,89 (д, J=4,0 Гц, 1Н), 7,65 (д, J=7,8 Гц, 1Н), 7,43 (д, J=8,3 Гц, 1Н), 7,21 (т, J=7,6 Гц, 1Н), 7,07 (т, J=7,4 Гц, 1Н), 6,93 (с, 1Н), 5,04-4,67 (м, 2Н), 4,20-3,89 (м, 2Н), 3,18-2,76 (м, 3Н), 0,88-0,44 (м, 4Н).

### Пример 11

N-циклопропил-5-(1Н-индол-2-карбонил)-N-метил-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,2]оксазол[4,5-с]пиридин-3-карбоксамид



**Стадия 1:** 5-(трет-бутоксикарбонил)-4,5,6,7-тетрагидроизоксазол[4,5-с]пиридин-3-карбоновую кислоту (0,025 г, 0,093 ммоль) и НАТУ (0,043 г, 0,112 ммоль) перемешивали в сухом N,N-диметилформамиде (1 мл) в течение 10 минут. Затем этот раствор добавляли к раствору гидрохлорида N-циклопропил-метиламина (10,03 мг, 0,093 ммоль) и триэтиламина (0,065 мл, 0,466 ммоль) в N,N-диметилформамиде (сухом) (1 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, затем гасили добавлением воды (0,2 мл). Продукт очищали непосредственно с помощью ВЭЖХ с получением трет-бутил-3-(циклопропил(метил)карбамоил)-6,7-дигидроизоксазол[4,5-с]пиридин-5(4Н)-карбоксилата (0,033 г, 0,103 ммоль, выход 110%).

**Стадия 2:** Трет-бутил-3-(циклопропил(метил)карбамоил)-6,7-дигидроизоксазол[4,5-с]пиридин-5(4Н)-карбоксилат (0,033 г, 0,103 ммоль) перемешивали в соляной кислоте (4М в диоксане, 5 мл, 20,00 ммоль). Смесь перемешивали при

комнатной температуре в течение 2 часов. Растворители выпаривали в вакууме. Остаток смывали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (дважды) с получением гидрохлорида N-циклопропил-N-метил-4,5,6,7-тетрагидроизоксазол[4,5-с]пиридин-3-карбоксамид, который использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

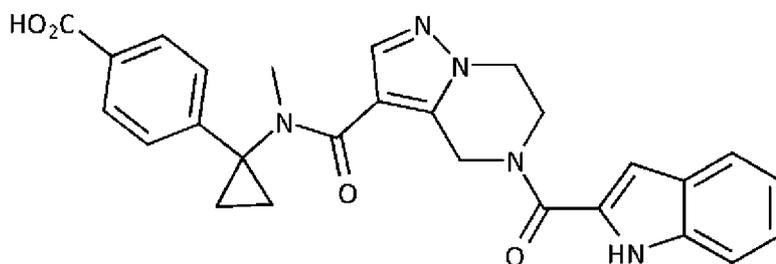
**Стадия 3:** 1H-индол-2-карбоновую кислоту (0,016 г, 0,101 ммоль) и HATU (0,046 г, 0,121 ммоль) перемешивали в сухом N,N-диметилформамиде (1 мл) в течение 10 минут. В отдельном сосуде гидрохлорид N-циклопропил-N-метил-4,5,6,7-тетрагидро-изоксазол[4,5-с]пиридин-3-карбоксамид (0,026 г, 0,101 ммоль) растворяли в сухом N,N-диметилформамиде (1 мл). К этому раствору добавляли триэтиламин (0,070 мл, 0,504 ммоль). Через 5 минут добавляли раствор кислоты. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, а затем гасили водой (0,25 мл). Продукт очищали непосредственно с помощью ВЭЖХ с получением N-циклопропил-5-(1H-индол-2-карбонил)-N-метил-4,5,6,7-тетрагидроизоксазол[4,5-с]пиридин-3-карбоксамид (0,029 г, 0,080 ммоль, выход 79%).

Rt (Метод А) 3,16 мин,  $m/z$  365  $[\text{M}+\text{H}]^+$

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11,66 (с, 1H), 7,64 (д,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,43 (д,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,21 (т,  $J=7,5$  Гц, 1H), 7,07 (т,  $J=7,4$  Гц, 1H), 6,93 (с, 1H), 4,92-4,53 (м, 2H), 4,17-3,95 (м, 2H), 3,15-2,80 (м, 6H), 0,85-0,48 (м, 4H).

### Пример 12

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



**Стадия 1:** 4-(1-(5-(трет-бутоксикарбонил)-N-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоксамидо)циклопропил)-бензойную кислоту (100 мг, 0,227 ммоль) растворяли в HCl (4M в диоксане) (1,419 мл, 5,68 ммоль) и перемешивали образовавшийся в результате светло-коричневый раствор при кт. ЖХМС через 1 ч. Добавляли дополнительное количество диоксана (0,3 мл) и перемешивали смесь еще в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли диоксаном (6 мл) и выпаривали. Перегонка с толуолом (2×6 мл) давала гидрохлорид 4-(1-(N-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоксамидо)циклопропил)-бензойной кислоты в виде почти белого твердого вещества, которое использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

**Стадия 2:** К раствору 1H-индол-2-карбоновой кислоты (20,53 мг, 0,127 ммоль) в диметилсульфоксиде (0,6 мл) добавляли HATU (53,3 мг, 0,140 ммоль). Образовавшийся в результате раствор перемешивали при кт в течение 45 мин. Затем добавляли смесь гидрохлорида 4-(1-(N-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-3-

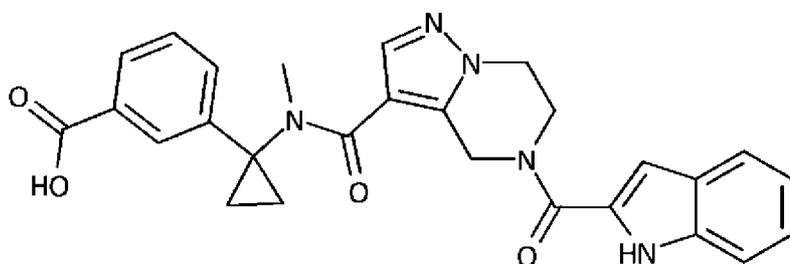
карбоксамидо)циклопропил)бензойной кислоты (48 мг, 0,127 ммоль) и триэтиламина (0,089 мл, 0,637 ммоль) в диметилсульфоксиде (0,6 мл) и перемешивали смесь при кт в течение пяти дней. Затем реакционную смесь фильтровали и очищали непосредственно с помощью ВЭЖХ с получением 4-(1-(5-(1H-индол-2-карбонил)-N-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоксамидо)циклопропил)бензойной кислоты (0,015 г, выход 24%) в виде белого твердого вещества.

Rt (Метод А) 2,45 мин, m/z 484 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 11,70 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,92 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,66 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,44 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,26-7,19 (м, 1H), 7,15 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,07 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,95 (с, 2H), 5,22 (с, 2H), 4,27 (м, 3H), 4,09 (с, 1H), 3,57 (с, 1H), 3,04 (с, 2H), 1,62 (м, 2H), 1,42 (м, 2H).

### Пример 13

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



**Стадия 1:** 3-(1-(5-(трет-бутоксикарбонил)-N-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоксамидо)циклопропил)-бензойную кислоту (112 мг, 0,254 ммоль) растворяли в 4M HCl в диоксане (1,6 мл, 6,40 ммоль) и перемешивали образовавшийся в результате раствор при кт в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли диоксаном (4 мл) и выпаривали. Остаток перегоняли с толуолом (2×10 мл) с получением гидрохлорида 3-(1-(N-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоксамидо)-циклопропил)бензойной кислоты (0,085 г, выход 89%) в виде почти белого твердого вещества.

**Стадия 2:** К раствору 1H-индол-2-карбоновой кислоты (18,18 мг, 0,113 ммоль) в диметилсульфоксиде (0,6 мл) добавляли HATU (47,2 мг, 0,124 ммоль). Образовавшийся в результате раствор перемешивали при кт в течение 45 мин. По каплям добавляли раствор гидрохлорида

3-(1-(N-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоксамидо)циклопропил)-бензойной кислоты (42,5 мг, 0,113 ммоль) в диметилсульфоксиде (0,7 мл), затем триэтиламин (0,079 мл, 0,564 ммоль). Полученную смесь перемешивали при кт в течение 20 ч. Реакционную смесь фильтровали и очищали непосредственно с помощью ВЭЖХ с получением 3-(1-(5-(1H-индол-2-карбонил)-N-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоксамидо)циклопропил)-бензойной кислоты (0,0105 г, выход 19%).

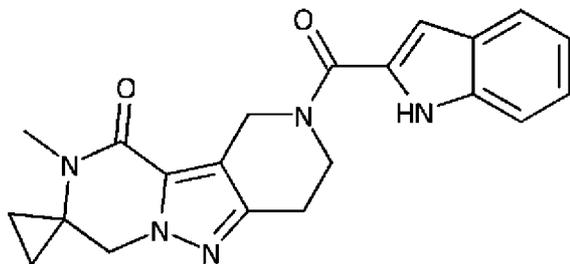
Rt (Метод А) 2,5 мин, m/z 484 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 11,71 (с, 1H), 7,79 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,73-7,54 (м,

2H), 7,54-7,35 (м, 2H), 7,33-7,14 (м, 2H), 7,14-6,85 (м, 3H), 5,44-4,93 (м, 2H), 4,47-3,94 (м, 4H), 3,16-2,94 (м, 3H), 1,70-1,22 (м, 4H).

#### Пример 14

12'-(1H-индол-2-карбонил)-4'-метил-4',7',8',12'-тетраазаспиро[циклопропан-1,5'-трицикло[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]тридекан]-1',8'-диен-3'-он



**Стадия 1:** Трет-бутил-(1-(гидроксиметил)циклопропил)(метил)-карбамат (0,739 г, 3,67 ммоль) растворяли в дихлорметане (25 мл). К этому раствору добавляли триэтиламин (0,768 мл, 5,51 ммоль) и DMAP (0,045 г, 0,367 ммоль). Смесь охлаждали до 0°C и добавляли бензоилхлорид (0,511 мл, 4,41 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут и при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь гасили насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl. Водный слой экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, выпаривали в вакууме, затем очищали с помощью колоночной хроматографии с получением (1-((третбутоксикарбонил)(метил)амино)циклопропил)метилбензоата (0,982 г, 3,22 ммоль, выход 88%).

**Стадия 2:** (1-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)-циклопропил)метилбензоат (0,982 г, 3,22 ммоль) растворяли в сухом 1,4-диоксане (25 мл). К этому раствору добавляли HCl (4M в диоксане, 25 мл, 100 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Растворители выпаривали в вакууме. Остаток смывали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, толуолом и CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> с получением гидрохлорида (1-(метиламино)циклопропил)метилбензоата (0,761 г, 3,15 ммоль, выход 98%) в виде белого твердого вещества, которое использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

**Стадия 3:** 5-(трет-бутоксикарбонил)-1-((2-(триметилсилил)-этокси)метил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоновую кислоту (1,252 г, 3,15 ммоль) и гидрохлорид (1-(метиламино)циклопропил)метилбензоата (0,761 г, 3,15 ммоль) растворяли в пиридине (20 мл). Смесь охлаждали в бане с солью/льдом до -12°C. К смеси добавляли POCl<sub>3</sub> (0,587 мл, 6,30 ммоль). Смесь перемешивали в течение 3 часов. Растворители выпаривали в вакууме. Остаток смывали гептаном (дважды). Сухие вещества растворяли в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и промывали 1M KHSO<sub>4</sub> (дважды) и солевым раствором. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и выпаривали в вакууме. Продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с получением трет-бутил-3-(((1-((бензоилокси)-метил)циклопропил)(метил)карбамоил)-1-((2-(триметилсилил)-этокси)метил)-1,4,6,7-

тетрагидро-5Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилата (1,335 г, 2,283 ммоль, выход 72,5%) в виде бесцветного масла.

**Стадия 4:** Трет-бутил 3-((1-((бензоилокси)метил)циклопропил)(метил)карбамоил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилат (1,335 г, 2,283 ммоль) растворяли в 4М НСl в диоксане (20 мл, 80 ммоль) и перемешивали в течение 16 часов. Растворители выпаривали в вакууме. Остаток смывали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (дважды) с получением дигидрохлорида (1-(N-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамидо)цикло-пропил)метилбензоата, который использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

**Стадия 5:** Дигидрохлорид (1-(N-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамидо)циклопропил)метилбензоата (0,976 г, 2,284 ммоль) суспендировали в дихлорметане (30 мл). К этой суспензии добавляли триэтиламин (0,700 мл, 5,02 ммоль). Затем добавляли Вос-ангидрид (0,583 мл, 2,51 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часов. Реакцию останавливали насыщенным водным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и экстрагировали продукт  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и выпаривали в вакууме. Продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с получением трет-бутил-3-((1-((бензоилокси)метил)циклопропил)(метил)карбамоил)-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилата (0,846 г, 1,861 ммоль, выход 81%) в виде белой пены.

**Стадия 6:** Трет-бутил-3-((1-((бензоилокси)метил)циклопропил)(метил)карбамоил)-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилат (0,846 г, 1,861 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (15 мл). К этому раствору добавляли воду (15 мл) с последующим добавлением моногидрата гидроксида лития (0,234 г, 5,58 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь подкисляли 1М НСl (5,58 мл, 5,58 ммоль), затем выпаривали в вакууме. Остаток смывали толуолом, затем очищали с помощью ВЭЖХ с получением трет-бутил-3-((1-(гидроксиметил)циклопропил)(метил)карбамоил)-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилата (0,523 г, 1,492 ммоль, выход 80%).

**Стадия 7:** Трет-бутил-3-((1-(гидроксиметил)циклопропил)-(метил)карбамоил)-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилата (0,523 г, 1,492 ммоль) растворяли в сухом тетрагидрофуране (60 мл). К этому раствору добавляли трифенилфосфин (0,509 г, 1,940 ммоль). По каплям добавляли раствор DIAD (0,377 мл, 1,940 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (20 мл). Затем смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов. Смесь вливали в воду (20 мл) и экстрагировали EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (30 мл). Органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и выпаривали в вакууме с получением трет-бутил-9'-метил-10'-оксо-3',4',9',10'-тетрагидро-7'Нспиро[циклопропан-1,8'-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-а]пиразин]-2'(1'Н)-карбоксилата, который использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

**Стадия 8:** Трет-бутил-9'-метил-10'-оксо-3',4',9',10'-тетрагидро-7'H-спиро[циклопропан-1,8'-пиридо[4',3':3,4]пиазоло[1,5-а]пиазин]-2'(1'H)-карбоксилат (0,496 г, 1,492 ммоль) растворяли в 4М НСl в диоксане (20 мл, 80 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Растворители выпаривали в вакууме. Остаток суспендировали в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Сухие вещества отфильтровывали и промывали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (дважды) и EtOAc (удаление остаточного ТРРО). Сухие вещества сушили в вакууме с получением гидрохлорида 9'-метил-1',2',3',4'-тетрагидро-7'H-спиро[циклопропан-1,8'-пиридо[4',3':3,4]пиазоло[1,5-а]пиазин]-10'(9'H)-она (0,366 г, 1,362 ммоль, выход 91%) в виде белого твердого вещества.

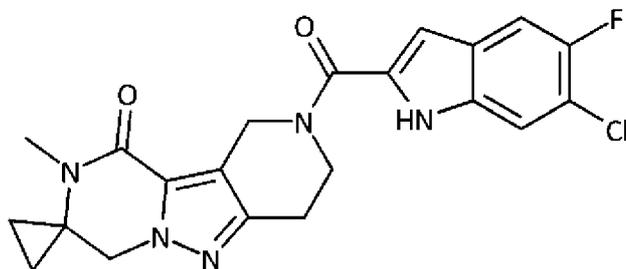
**Стадия 9:** Гидрохлорид 9'-метил-1',2',3',4'-тетрагидро-7'H-спиро[циклопропан-1,8'-пиридо[4',3':3,4]пиазоло[1,5-а]пиазин]-10'(9'H)-она (0,030 г, 0,112 ммоль) растворяли в сухом N,N-диметилформамиде (1 мл). К этому раствору добавляли триэтиламин (0,078 мл, 0,558 ммоль). В отдельном сосуде НАТУ (0,051 г, 0,134 ммоль) и 1H-индол-2-карбоновую кислоту (0,018 г, 0,112 ммоль) перемешивали в сухом N,N-диметилформамиде (1 мл) в течение 10 минут. Этот раствор добавляли к предыдущему раствору. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь гасили водой (0,250 мл). Раствор фильтровали и промывали фильтр ДМСО (0,2 мл). Продукт очищали с помощью ВЭЖХ с получением 2'-(1H-индол-2-карбонил)-9'-метил-1',2',3',4'-тетрагидро-7'H-спиро[циклопропан-1,8'-пиридо[4',3':3,4]пиазоло[1,5-а]пиазин]-10' (9'H)-она (0,040 г, 0,107 ммоль, выход 95%).

Rt (Метод А) 2,9 мин, m/z 376 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 11,60 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,64 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,43 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,19 (ддд, J=8,1, 6,9, 1,2 Гц, 1H), 7,09-7,01 (м, 1H), 6,88 (с, 1H), 5,10-4,72 (м, 2H), 4,27-4,12 (м, 2H), 4,10-3,87 (м, 2H), 2,95-2,68 (м, 5H), 1,24-1,11 (м, 2H), 0,95-0,82 (м, 2H).

### Пример 15

12'-(6-хлор-5-фтор-1H-индол-2-карбонил)-4'-метил-4',7',8',12'-тетраазаспиро[циклопропан-1,5'-трицикло[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]тридекан]-1',8'-диен-3'-он



**Стадия 1:** Трет-бутил-9'-метил-10'-оксо-3',4',9',10'-тетрагидро-7'H-спиро[циклопропан-1,8'-пиридо[4',3':3,4]пиазоло[1,5-а]пиазин]-2'(1'H)-карбоксилат (0,020 г, 0,060 ммоль) растворяли в 4М НСl в диоксане (5 мл, 20,00 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем растворители удаляли в вакууме. Остаток смывали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (дважды) с получением гидрохлорида 9'-метил-1',2',3',4'-тетрагидро-7'H-спиро[циклопропан-1,8'-пиридо[4',3':3,4]пиазоло[1,5-а]пиазин]-

10'(9H)-она, который использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

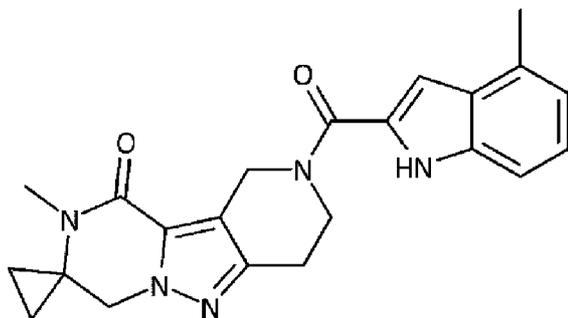
**Стадия 2:** Гидрохлорид 9'-метил-1',2',3',4'-тетрагидро-7'H-спиро[циклопропан-1,8'-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-а]пиразин]-10'(9H)-он (0,016 г, 0,060 ммоль) растворяли в сухом N,N-диметилформамиде (1 мл). К этому раствору добавляли триэтиламин (0,041 мл, 0,298 ммоль). В отдельном сосуде HATU (0,027 г, 0,071 ммоль) и 6-хлор-5-фтор-1H-индол-2-карбоновую кислоту (0,013 г, 0,060 ммоль) перемешивали в N,N-диметилформамиде (сухом) (1 мл) в течение 10 минут. Затем этот раствор добавляли к предыдущему раствору и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 3 часов. Смесь гасили водой (0,250 мл). Раствор фильтровали и промывали фильтр ДМСО (1 мл). Продукт очищали непосредственно с помощью ВЭЖХ с получением 2'-(6-хлор-5-фтор-1H-индол-2-карбонил)-9'-метил-1',2',3',4'-тетрагидро-7'H-спиро[циклопропан-1,8'-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-а]пиразин]-10'(9H)-она (0,005 г, 0,012 ммоль, выход 19,63%).

Rt (Метод А) 3,19 мин, m/z 428/430 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 11,90 (с, 1H), 7,66 (д, J=10,0 Гц, 1H), 7,55 (д, J=6,5 Гц, 1H), 6,92 (с, 1H), 5,19-4,67 (м, 2H), 4,28-4,15 (м, 2H), 4,10-3,87 (м, 2H), 2,96-2,71 (м, 5H), 1,27-1,10 (м, 2H), 0,98-0,82 (м, 2H).

### Пример 16

4'-метил-12'-(4-метил-1H-индол-2-карбонил)-4',7',8',12'-тетраазаспиро[циклопропан-1,5'-трицикло[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]тридекан]-1',8'-диен-3'-он



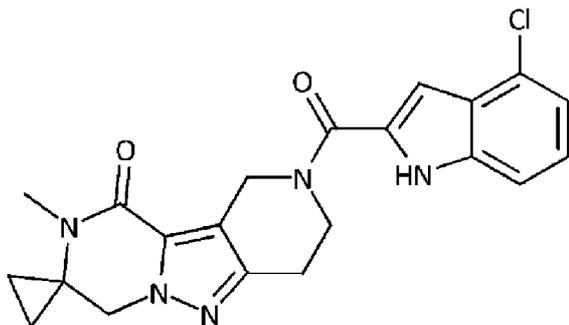
Гидрохлорид 9'-метил-1',2',3',4'-тетрагидро-7'H-спиро[циклопропан-1,8'-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-а]пиразин]-10'(9H)-она (0,030 г, 0,112 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (сухом) (1 мл). К этому раствору добавляли триэтиламин (0,078 мл, 0,558 ммоль). В отдельном сосуде HATU (0,051 г, 0,134 ммоль) и 4-метил-1H-индол-2-карбоновую кислоту (0,020 г, 0,112 ммоль) перемешивали в сухом N,N-диметилформамиде (1 мл) в течение 10 минут. Затем этот раствор добавляли к предыдущему раствору. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, затем гасили водой (0,250 мл). Добавляли ДМСО (1 мл) и очищали продукт с помощью ВЭЖХ с получением 9'-метил-2'-(4-метил-1H-индол-2-карбонил)-1',2',3',4'-тетрагидро-7'H-спиро[циклопропан-1,8'-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-а]пиразин]-10'(9H)-она (0,037 г, 0,095 ммоль, выход 85%).

Rt (Метод А) 3,02 мин, m/z 390 [M+H]<sup>+</sup>

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  11,57 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,24 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,08 (дд, J=8,3, 7,0 Гц, 1H), 6,91-6,81 (м, 2H), 5,05-4,81 (м, 2H), 4,24-4,16 (м, 2H), 4,07-3,93 (м, 2H), 2,94-2,69 (м, 5H), 1,23-1,12 (м, 2H), 0,94-0,85 (м, 2H). Один сигнал (3H) совпадает с ДМСО.

### Пример 17

12'-(4-хлор-1H-индол-2-карбонил)-4'-метил-4',7',8',12'-тетраазаспиро[циклопропан-1,5'-трицикло[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]тридекан]-1',8'-диен-3'-он



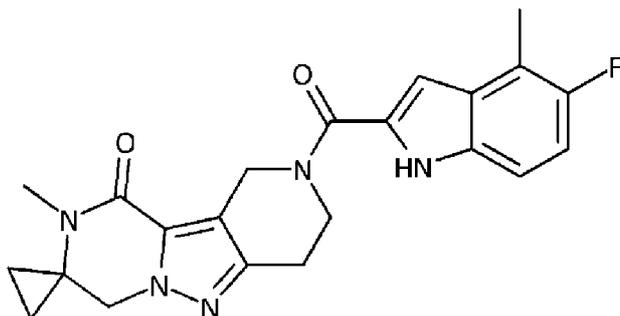
Гидрохлорид 9'-метил-1',2',3',4'-тетрагидро-7H-спиро[циклопропан-1,8'-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-а]пирозин]-10'(9H)-она (0,030 г, 0,112 ммоль) растворяли в сухом N,N-диметилформамиде (1 мл). К этому раствору добавляли триэтиламин (0,078 мл, 0,558 ммоль). В отдельном сосуде НАТУ (0,051 г, 0,134 ммоль) и 4-хлор-1H-индол-2-карбоновую кислоту (0,022 г, 0,112 ммоль) перемешивали в сухом N,N-диметилформамиде (1 мл) в течение 10 минут. Затем этот раствор добавляли к предыдущему раствору. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, затем гасили водой (0,250 мл). Раствор фильтровали и промывали ДМСО (1 мл). Продукт очищали непосредственно с помощью ВЭЖХ с получением 2'-(4-хлор-1H-индол-2-карбонил)-9'-метил-1',2',3',4'-тетрагидро-7H-спиро[циклопропан-1,8'-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-а]пирозин]-10'(9H)-она (0,040 г, 0,098 ммоль, выход 87%).

Rt (Метод А) 3,12 мин, m/z 410/412 [M+H]<sup>+</sup>

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  12,02 (с, 1H), 7,41 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,24-7,12 (м, 2H), 6,85 (с, 1H), 5,14-4,76 (м, 2H), 4,26-4,13 (м, 2H), 4,07-3,90 (м, 2H), 2,93-2,68 (м, 5H), 1,24-1,11 (м, 2H), 0,94-0,83 (м, 2H).

### Пример 18

12'-(5-фтор-4-метил-1H-индол-2-карбонил)-4'-метил-4',7',8',12'-тетраазаспиро[циклопропан-1,5'-трицикло[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]тридекан]-1',8'-диен-3'-он



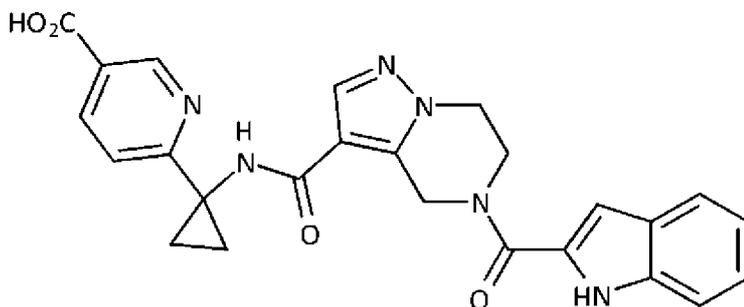
Гидрохлорид 9'-метил-1',2',3',4'-тетрагидро-7'H-спиро[циклопропан-1,8'-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-а]пиразин]-10'(9'H)-она (0,030 г, 0,112 ммоль) растворяли в сухом N,N-диметилформамиде (1 мл). К этому раствору добавляли триэтиламин (0,078 мл, 0,558 ммоль). В отдельном сосуде в НАТУ (0,051 г, 0,134 ммоль) и 5-фтор-4-метил-1H-индол-2-карбоновую кислоту (0,010 г, 0,052 ммоль) перемешивали в сухом N,N-диметилформамиде (1 мл) в течение 10 минут. Затем этот раствор добавляли к предыдущему раствору. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Затем смесь гасили водой (0,250 мл) и раствор фильтровали и промывали ДМСО (1 мл). Продукт очищали непосредственно с помощью ВЭЖХ с получением 2'-(5-фтор-4-метил-1H-индол-2-карбонил)-9'-метил-1',2',3',4'-тетрагидро-7'H-спиро[циклопропан-1,8'пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-а]пиразин]-10'(9'H)-она (0,015 г, 0,037 ммоль, выход 33,0%).

Rt (Метод А) 3,08 мин, m/z 408 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 11,67 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,24 (дд, J=8,8, 4,2 Гц, 1H), 7,01 (дд, J=10,2, 8,9 Гц, 1H), 6,92 (д, J=2,1 Гц, 1H), 5,01-4,82 (м, 2H), 4,24-4,15 (м, 2H), 4,05-3,94 (м, 2H), 2,92-2,69 (м, 5H), 2,43-2,37 (м, 3H), 1,23-1,14 (м, 2H), 0,93-0,84 (м, 2H).

### Пример 19

6-{1-[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-амидо]циклопропил}пиридин-3-карбоновая кислота



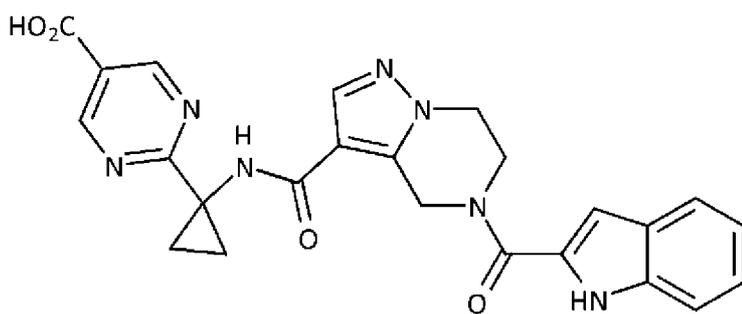
Раствор 1H-индол-2-карбоновой кислоты (18,86 мг, 0,117 ммоль) и НАТУ (44,5 мг, 0,117 ммоль) в диметилсульфоксиде (0,6 мл) перемешивали при кт в течение 1 ч, затем добавляли триэтиламин (0,082 мл, 0,585 ммоль), а затем раствор гидрохлорида 6-(1-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоксамидо)циклопропил)никотиновой кислоты (42,6 мг, 0,117 ммоль) в диметилсульфоксиде (0,6 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, затем фильтровали и очищали непосредственно с помощью стандартной препаративной ВЭЖХ с получением целевого продукта в виде почти белого рыхлого твердого вещества (36 мг, выход 65%).

Rt (Метод А2) 2,47 мин, m/z 471 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 11,70 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,89 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,26-7,91 (м, 2H), 7,63 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,54-7,32 (м, 2H), 7,20 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,05 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,94 (с, 1H), 5,39-4,96 (м, 2H), 4,43-4,08 (м, 4H), 1,67-1,49 (м, 2H), 1,37-1,18 (м, 2H).

### Пример 20

2-{1-[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиразин-3-амидо]циклопропил}пиримидин-5-карбоновая кислота



**Стадия 1:** Трет-бутил-3-((1-(5-(метоксикарбонил)пиримидин-2-ил)циклопропил)(метил)карбамоил)-6,7-дигидропиразоло[1,5-a]пиразин-5(4H)-карбоксилат (73 мг, 0,160 ммоль) суспендировали в тетрагидрофуране (1 мл) и добавляли раствор моногидрата гидроксида лития (42,0 мг, 1 ммоль) в воде (1 мл), и перемешивали смесь при 60°C в течение 1 ч. После охлаждения до кт добавляли 1М HCl (2 мл), затем добавляли воду (10 мл) и экстрагировали смесь EtOAc. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия с получением 2-(1-(5-(трет-бутоксикарбонил)-N-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбоксамидо)циклопропил)-пиримидин-5-карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества (60 мг, выход 85%).

**Стадия 2:** 2-(1-(5-(трет-бутоксикарбонил)-N-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбоксамидо)циклопропил)-пиримидин-5-карбоновую кислоту (60 мг, 0,136 ммоль) растворяли в 4М HCl в диоксане (1 мл, 4,00 ммоль) и перемешивали смесь в течение ночи. Суспензию выпаривали и смывали дихлорметаном с получением гидрохлорида 2-(1-(N-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбоксамидо)циклопропил)-пиримидин-5-карбоновой кислоты в виде почти белого твердого вещества (43 мг, выход 85%).

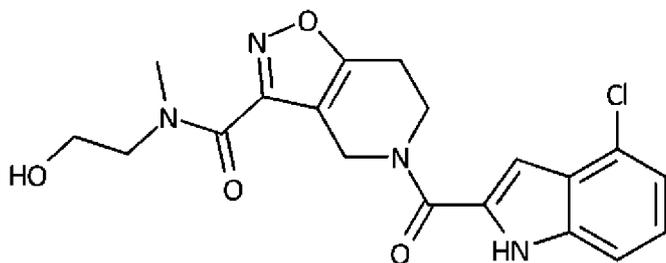
**Стадия 3:** Индол-2-карбоновую кислоту (11,93 мг, 0,074 ммоль) растворяли в ДМСО (400 мкл) и добавляли Et<sub>3</sub>N (25,8 мкл, 0,185 ммоль) с последующим добавлением NATU (28,1 мг, 0,074 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 ч. В отдельном сосуде гидрохлорид 2-(1-(N-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбоксамидо)циклопропил)пиримидин-5-карбоновой кислоты (28,0 мг, 0,074 ммоль) растворяли в ДМСО (400 мкл) и добавляли Et<sub>3</sub>N (25,8 мкл, 0,185 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, затем фильтровали, промывали MeOH и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 2-(1-(5-(1H-индол-2-карбонил)-N-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбоксамидо)циклопропил)пиримидин-5-карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества (6,7 мг, выход 18%).

Rt (Метод А2) 2,45 мин, m/z 472 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 11,70 (с, 1H), 8,96 (д, J=32,6 Гц, 3H), 8,12 (с, 1H), 7,63 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,43 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,28-7,00 (м, 3H), 6,93 (с, 1H), 5,38-4,95 (м, 2H), 4,27 (д, J=28,2 Гц, 4H), 1,73-1,55 (м, 2H), 1,41-1,27 (м, 2H).

**Пример 21**

5-(4-хлор-1H-индол-2-карбонил)-N-(2-гидроксиэтил)-N-метил-4H,5H,6H,7H-[1,2]оксазол[4,5-с]пиридин-3-карбоксамид

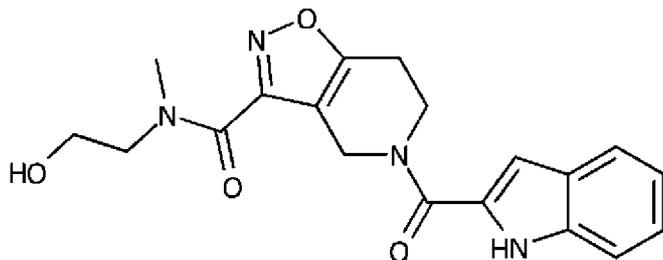


Rt 3,00 мин (Метод А) [M+H]=403,1/405,1

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 12,06 (с, 1H), 7,41 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,24-7,13 (м, 2H), 6,89 (с, 1H), 4,90-4,60 (м, 3H), 4,15-3,96 (м, 2H), 3,65-3,45 (м, 4H), 3,23 (с, 1H), 3,13-2,91 (м, 4H).

**Пример 22**

N-(2-гидроксиэтил)-5-(1H-индол-2-карбонил)-N-метил-4H,5H,6H,7H-[1,2]оксазол[4,5-с]пиридин-3-карбоксамид

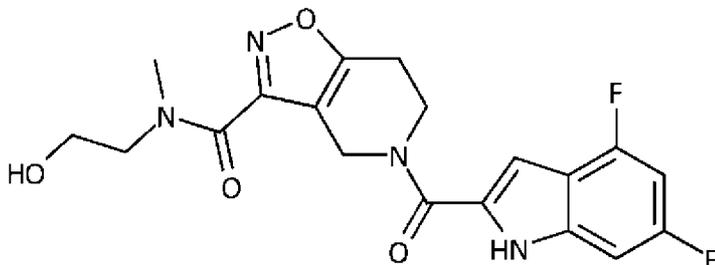


Rt 2,80 мин (Метод А) [M+H]=369,1

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 11,66 (с, 1H), 7,64 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,43 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,21 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,06 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,92 (с, 1H), 4,87-4,59 (м, 3H), 4,16-3,97 (м, 2H), 3,68-3,42 (м, 4H), 3,23 (с, 1H), 3,13-2,91 (м, 4H).

**Пример 23**

5-(4,6-дифтор-1H-индол-2-карбонил)-N-(2-гидроксиэтил)-N-метил-4H,5H,6H,7H-[1,2]оксазол[4,5-с]пиридин-3-карбоксамид

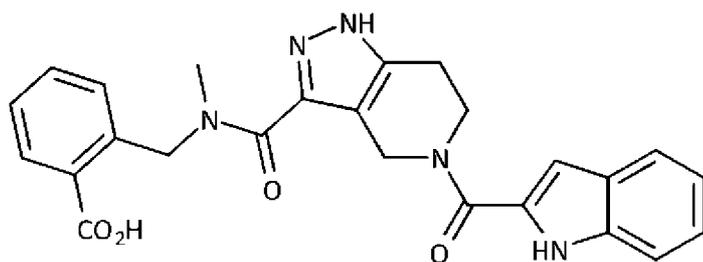


Rt 2,96 мин (Метод А) [M+H]=405,1

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 12,10 (с, 1H), 7,08-6,85 (м, 3H), 4,91-4,55 (м, 3H), 4,17-3,92 (м, 2H), 3,69-3,42 (м, 4H), 3,23 (с, 1H), 3,15-2,87 (м, 4H).

**Пример 24**

2-({1-[5-(1H-индол-2-карбонил)-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-ил]-N-метилформамидо}метил)бензойная кислота

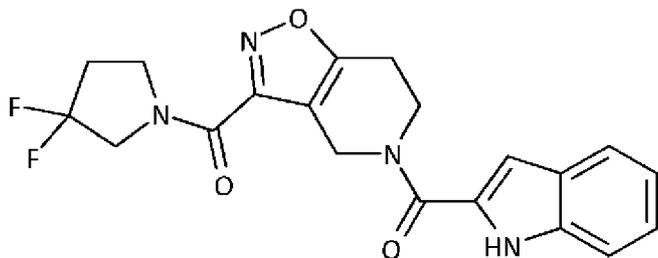


Rt 3,01 мин (Метод В) [M+H]=458,2

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 13,06 (м, 2H), 11,64 (с, 1H), 7,89 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,63 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,31 (м, 5H), 7,07 (м, 1H), 6,89 (с, 1H), 5,50 (м, 1H), 5,00 (м, 3H), 4,01 (м, 3H), 3,39 (м, 1H), 2,92 (м, 4H).

### Пример 25

2-[3-(3,3-дифторпирролидин-1-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,2]оксазол[4,5-с]пиридин-5-карбонил]-1H-индол

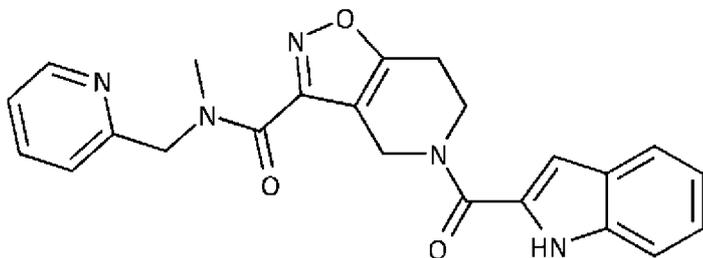


Rt 3,36 мин (Метод А) [M+H]=401,1

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 11,66 (с, 1H), 7,65 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,43 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,21 (ддд, J=8,0, 6,9, 1,2 Гц, 1H), 7,07 (ддд, J=8,1, 7,0, 1,0 Гц, 1H), 6,92 (с, 1H), 5,13-4,51 (м, 2H), 4,32-3,65 (м, 6H), 3,19-2,94 (м, 2H), 2,49-2,36 (м, 2H).

### Пример 26

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

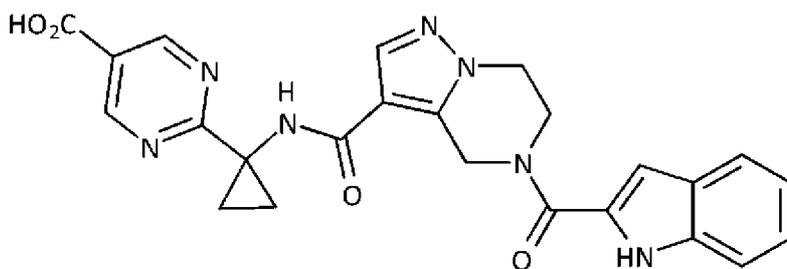


**Пример 27 - намеренно оставлен пустым**

**Пример 28 - намеренно оставлен пустым**

### Пример 29

2-{1-[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пиазин-3-амидо]циклопропил}пиримидин-5-карбоновая кислота

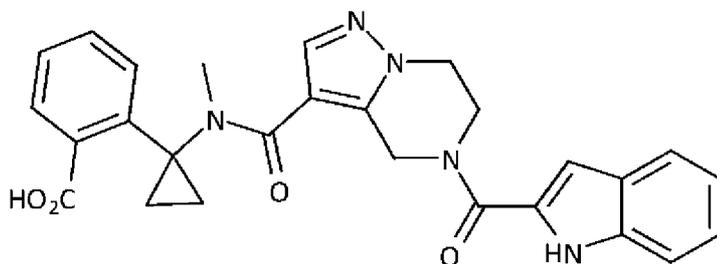


Rt 2,45 мин (Метод А2)  $[M+H]^+$  472,2

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6)  $\delta$  11,70 (с, 1H), 8,96 (д,  $J=32,6$  Гц, 3H), 8,12 (с, 1H), 7,63 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,43 (д,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,28-7,00 (м, 3H), 6,93 (с, 1H), 5,38-4,95 (м, 2H), 4,27 (д,  $J=28,2$  Гц, 4H), 1,73-1,55 (м, 2H), 1,41-1,27 (м, 2H).

### Пример 30

2-{1-[N-метил-5-(1H-индол-2-карбонил)-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пирозин-3-амидо]циклопропил}бензойная кислота

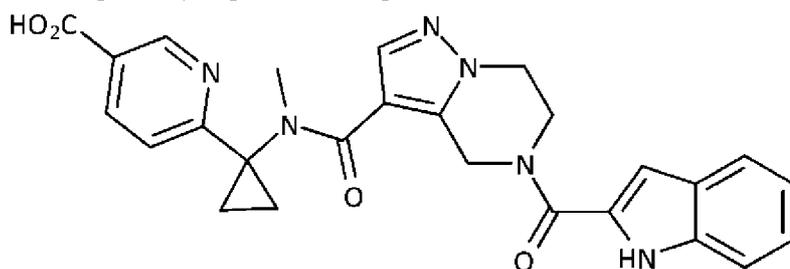


Rt 2,54 мин (Метод А2)  $[M+H]^+$  484,1

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6)  $\delta$  11,70 (с, 1H), 8,07-7,15 (м, 7H), 7,08 (т,  $J=7,5$  Гц, 1H), 6,95 (с, 1H), 5,37-4,76 (м, 2H), 4,43-4,05 (м, 4H), 3,19 (с, 3H), 1,64-0,99 (м, 4H).

### Пример 31

6-{1-[N-метил-5-(1H-индол-2-карбонил)-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пирозин-3-амидо]циклопропил}пиридин-3-карбоновая кислота



**Стадия 1:** 6-(1-(5-(трет-бутоксикарбонил)-N-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пирозин-3-карбоксамидо)циклопропил)-никотиновую кислоту (100 мг, 0,227 ммоль) растворяли в 4М HCl в диоксане (2 мл, 8,00 ммоль) и перемешивали полученную коричневую суспензию при кт в течение 1 ч. Реакционную смесь выпаривали, а остаток перегоняли с толуолом (2×10 мл) с получением гидрохлорида 6-(1-(N-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пирозин-3-карбоксамидо)циклопропил)никотиновой кислоты в виде светло-коричневого твердого вещества (86 мг, колич. выход).

**Стадия 2:** К раствору 1H-индол-2-карбоновой кислоты (18 мг, 0,114 ммоль) в ДМСО (0,5 мл) добавляли NATU (43,3 мг, 0,114 ммоль) и перемешивали образовавшийся

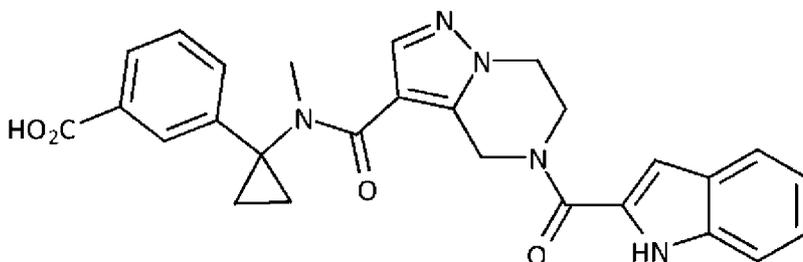
светло-коричневый раствор при кт. Через 1 ч добавляли Et<sub>3</sub>N (0,079 мл, 0,569 ммоль) с последующим добавлением раствора гидрохлорида 6-(1-(N-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоксамидо)-циклопропил)никотиновой кислоты (43 мг, 0,114 ммоль) в ДМСО (0,6 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, затем фильтровали через микрофильтр и очищали непосредственно с помощью препаративной ВЭЖХ с получением рМВАProduct в виде твердого вещества (22 мг, выход 40%).

Rt 2,57 мин (Метод А2) [M+H]<sup>+</sup> 485,1

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 11,72 (с, 1H), 9,06-8,89 (м, 1H), 8,27-8,03 (м, 1H), 7,74-7,57 (м, 1H), 7,53-7,14 (м, 3H), 7,08 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,85 (с, 1H), 5,41-4,93 (м, 2H), 4,44-3,96 (м, 4H), 3,07 (с, 3H), 1,99-1,77 (м, 1H), 1,77-1,20 (м, 3H).

### Пример 32

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

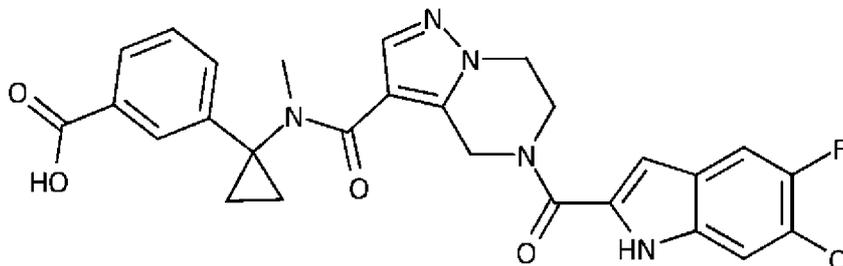


Rt 3,35 мин (Метод В2) [M+H]=470,2

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 11,69 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,74-7,67 (м, 1H), 7,64 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,43 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,39-7,26 (м, 2H), 7,24-7,16 (м, 1H), 7,05 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,93 (с, 1H), 5,41-4,92 (м, 2H), 4,41-4,09 (м, 4H), 1,24 (с, 4H). Один сигнал (1H) совпадает с сигналом воды.

### Пример 33

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



**Стадия 1:** 3-(1-(5-(трет-бутоксикарбонил)-N-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоксамидо)циклопропил)-бензойную кислоту (0,050 г, 0,114 ммоль) суспендировали в 4М HCl в диоксане (1 мл, 4,00 ммоль) и перемешивали полученную белую суспензию при кт в течение ночи. Реакционную смесь выпаривали и перегоняли с MeOH (2×5 мл) и дихлорметаном (2×5 мл) с получением гидрохлорида 3-(1-(N-метил-

4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиазин-3-карбоксамидо)циклопропил)бензойной кислоты в виде желтого твердого вещества (45 мг, колич. выход).

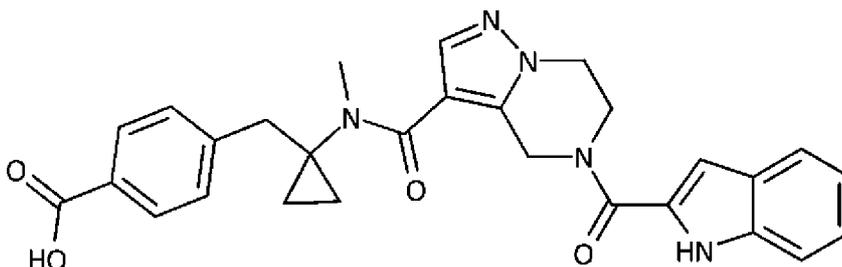
**Стадия 2:** 6-хлор-5-фтор-1H-индол-2-карбоновую кислоту (0,024 г, 0,114 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (0,75 мл) и добавляли HATU (0,046 г, 0,120 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 мин. Образовавшийся в результате раствор добавляли к суспензии гидрохлорида 3-(1-(N-метил-4,5,6,7-тетрагидро-пиразоло[1,5-а]пиазин-3-карбоксамидо)циклопропил)бензойной кислоты (0,043 г, 0,114 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (0,079 мл, 0,570 ммоль) в N,N-диметилформамиде (0,75 мл) и перемешивали смесь в течение ночи при кт. Реакционную смесь фильтровали через микрофильтр и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением белого рыхлого твердого вещества (5 мг, выход 7%).

Rt 2,91 мин (Метод А2) [M+H]<sup>+</sup> 536,0<sup>+</sup>/538,0

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 11,94 (с, 1H), 7,83-7,75 (м, 1H), 7,74-7,64 (м, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,57 (д, J=6,4 Гц, 1H), 7,53-7,41 (м, 1H), 7,32-7,15 (м, 1H), 7,06-6,85 (м, 2H), 5,51-4,88 (м, 2H), 4,42-3,92 (м, 4H), 3,04 (с, 3H), 1,71-1,29 (м, 4H) - протон от карбоновой кислоты не наблюдали.

### Пример 34

4-({1-[N-метил-5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пиазин-3-амидо]циклопропил}метил)бензойная кислота

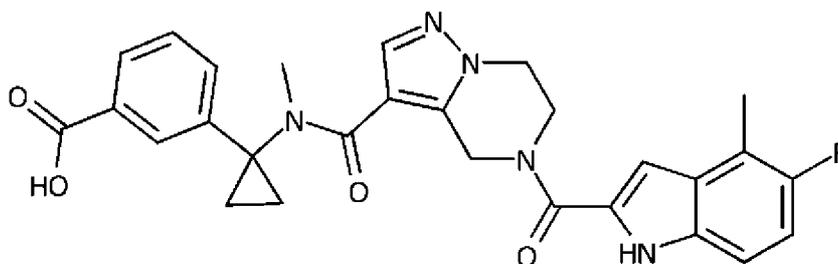


Rt 2,66 мин (Метод А2) [M+H]<sup>+</sup> 498,1

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 11,74 (с, 1H), 7,94-7,59 (м, 4H), 7,45 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,39-7,14 (м, 3H), 7,07 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,96 (с, 1H), 5,39-4,85 (м, 2H), 4,42-4,05 (м, 4H), 2,98-2,54 (м, 5H), 1,30-0,64 (м, 4H).

### Пример 35

3-{1-[N-метил-5-(5-фтор-4-метил-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пиазин-3-амидо]циклопропил}бензойная кислота



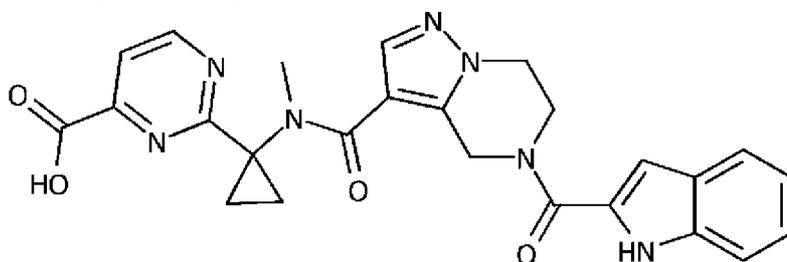
Rt 2,84 мин (Метод А2) [M+H]<sup>+</sup> 516,1

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 13,69-12,22 (м, 1H), 11,95-11,53 (м, 1H), 7,86-7,75

(м, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,56-7,39 (м, 1H), 7,26 (дд, J=8,9, 4,3 Гц, 2H), 7,13-6,85 (м, 3H), 5,41-4,93 (м, 2H), 4,45-3,98 (м, 4H), 3,04 (с, 3H), 2,42 (с, 3H), 1,67-1,30 (м, 4H) - протон карбоновой кислоты почти не наблюдается.

### Пример 36

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

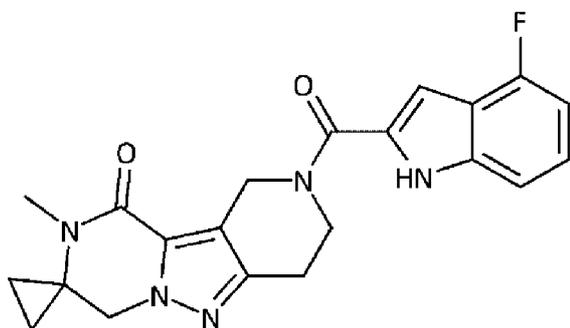


Rt 2,49 мин (Метод А2) [M+H]<sup>+</sup> 486,1

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 11,48 (с, 1H), 8,73 (с, 1H), 7,72-7,36 (м, 3H), 7,28-6,78 (м, 4H), 5,24-5,06 (м, 2H), 4,35-3,93 (м, 4H), 1,92-1,39 (м, 4H) - наблюдается смесь конформеров.

### Пример 37

12'-(4-фтор-1H-индол-2-карбонил)-4'-метил-4',7',8',12'-тетраазаспиро[циклопропан-1,5'-трицикло[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]тридекан]-1',8'-диен-3'-он

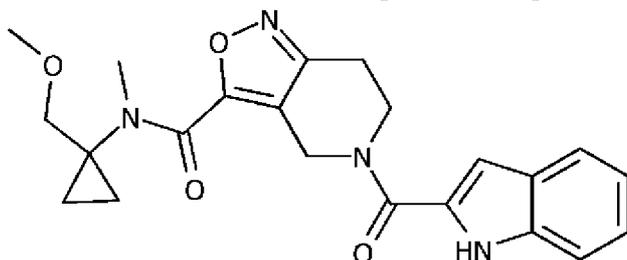


Rt 3,34 мин (Метод В2) [M+H]<sup>+</sup> 394,1

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 12,01 (с, 1H), 7,27 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,18 (тд, J=8,0, 5,2 Гц, 1H), 6,92 (с, 1H), 6,85 (дд, J=10,8, 7,6 Гц, 1H), 5,31-4,62 (м, 2H), 4,29-4,15 (м, 2H), 4,11-3,88 (м, 2H), 3,00-2,71 (м, 5H), 1,25-1,15 (м, 2H), 0,94-0,86 (м, 2H).

### Пример 38

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

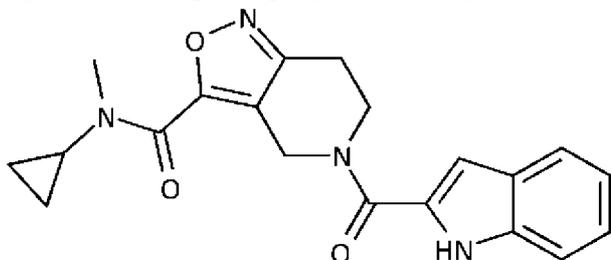


Rt 3,54 мин (Метод В2) [M+H]<sup>+</sup> 409,1

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 11,67 (с, 1H), 7,65 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,43 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,24-7,16 (м, 1H), 7,10-7,02 (м, 1H), 6,96-6,88 (м, 1H), 5,25-4,64 (м, 2H), 4,26-3,79 (м, 3H), 3,57-3,39 (м, 1H), 3,30-3,20 (м, 4H), 3,09-2,95 (м, 4H), 1,02-0,73 (м, 4H).

### Пример 39

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



**Стадия 1:** Этил-5-(1H-индол-2-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидроизоксазол[4,3-с]пиридин-3-карбоксилат (58 мг, 0,171 ммоль) суспендировали в тетрагидрофуране (1 мл) и добавляли раствор моногидрата гидроксида лития (42 мг, 1,001 ммоль) в воде (1000 мл). После перемешивания смеси в течение 1 ч, добавляли 1M HCl (2 мл) и воду (5 мл) и перемешивали полученную суспензию в течение 30 мин. Суспензию фильтровали и твердую фазу промывали водой и Et<sub>2</sub>O с получением 5-(1H-индол-2-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидроизоксазол[4,3-с]пиридин-3-карбоновой кислоты в виде почти белого твердого вещества (41,6 мг, выход 78%).

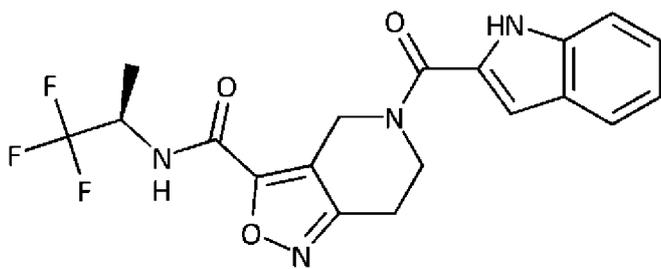
**Стадия 2:** 5-(1H-индол-2-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидроизоксазол[4,3-с]пиридин-3-карбоновую кислоту (21 мг, 0,067 ммоль) растворяли в ДМСО (400 мкл) и добавляли НАТУ (28,2 мг, 0,074 ммоль). Через 10 мин добавляли Et<sub>3</sub>N (47,0 мкл, 0,337 ммоль), после чего сразу добавляли раствор гидрохлорида N-метилциклопропанамина (7,98 мг, 0,074 ммоль) в ДМСО (400 мкл) и перемешивали смесь в течение 1 ч. Добавляли каплю воды и фильтровали реакцию смесь, промывали ацетонитрилом и водой, и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением N-циклопропил-5-(1H-индол-2-карбонил)-N-метил-4,5,6,7-тетрагидроизоксазол[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид в виде белого твердого вещества (15,9 мг, выход 64%).

Rt 3,46 мин (Метод В2) [M+H]<sup>+</sup> 365,1<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 11,67 (с, 1H), 7,65 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,43 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,24-7,17 (м, 1H), 7,10-7,03 (м, 1H), 6,92 (с, 1H), 5,22-4,63 (м, 2H), 4,15-3,88 (м, 2H), 3,17-2,86 (м, 6H), 0,79-0,54 (м, 4H).

### Пример 40

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

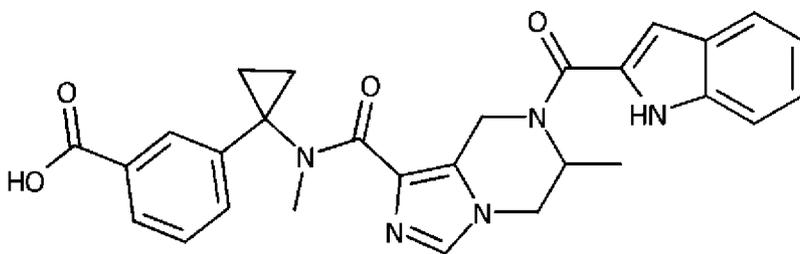


Rt 3,68 мин (Метод В2) [M-H] 405,0

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 11,68 (с, 1H), 9,59 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,65 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,43 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,24-7,17 (м, 1H), 7,10-7,03 (м, 1H), 6,93 (с, 1H), 5,14-4,89 (м, 2H), 4,83-4,72 (м, 1H), 4,19-3,84 (м, 2H), 3,17-2,91 (м, 2H), 1,36 (д, J=7,1 Гц, 3H).

#### Пример 41

3-{1-[N-метил-7-(1H-индол-2-карбонил)-6-метил-5H, 6-й, 7-й, 8-й-имидазо[1,5-а]пирозин-1-амидо]циклопропил}бензойная кислота



**Стадия 1:** Трет-бутил-1-((1-(3-(метоксикарбонил)фенил)-циклопропил)(метил)карбамоил)-6-метил-5,6-дигидроимидазо[1,5-а]пирозин-7(8H)-карбоксилат (100 мг, 0,213 ммоль) суспендировали в 4M HCl в диоксане (2,03 мл, 8,11 ммоль). После перемешивания в течение 2 ч реакционную смесь выпаривали в вакууме и смывали дихлорметаном с получением гидрохлорида метил-3-(1-(N,6-диметил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,5-а]пирозин-1-карбоксамидо)-циклопропил)бензоата в виде бежевого твердого вещества (85,1 мг, выход 98%).

**Стадия 2:** К смеси 1H-индол-2-карбоновой кислоты (16,72 мг, 0,104 ммоль) и NATU (41,4 мг, 0,109 ммоль) в дихлорметане (0,5 мл) добавляли Et<sub>3</sub>N (0,101 мл, 0,726 ммоль). После перемешивания в течение 30 мин при кт, добавляли раствор гидрохлорида метил-3-(1-(N,6-диметил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,5-а]пирозин-1-карбоксамидо)циклопропил)бензоата (42 мг, 0,104 ммоль) в дихлорметане (0,500 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 3 дней. К реакционной смеси добавляли раствор 1H-индол-2-карбоновой кислоты (8,36 мг, 0,052 ммоль) и NATU (19,72 мг, 0,052 ммоль) в N,N-диметилформамиде (0,5 мл). После перемешивания в течение ночи реакционную смесь выпаривали в вакууме. Полученное в результате твердое вещество растворяли в ДМСО и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением метил-3-(1-(7-(1H-индол-2-карбонил)-N,6-диметил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,5-а]пирозин-1-карбоксамидо)циклопропил)-бензоата в виде бежевого твердого вещества (25,4 мг, выход 48%).

**Стадия 3:** Метил-3-(1-(7-(1H-индол-2-карбонил)-N,6-диметил-5,6,7,8-

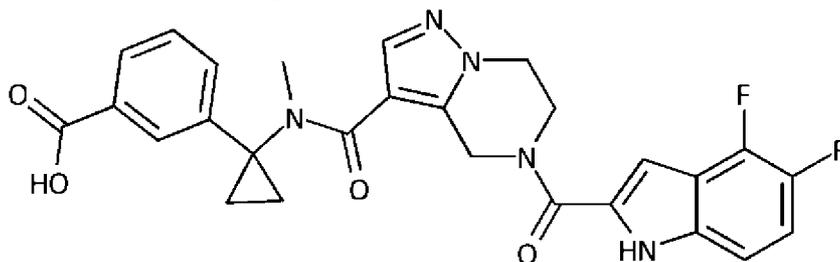
тетрагидроимидазо[1,5-а]пиазин-1-карбоксамидо)цикло-пропил)бензоат (24,6 мг, 0,048 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (5,8 мл). К этому раствору добавляли воду (0,58 мл), а затем моногидрат гидроксида лития (12,11 мг, 0,289 ммоль). Смесь перемешивали при кт в течение трех дней. Реакционную смесь разбавляли водой (3 мл) и подкисляли 1М раствором HCl до pH 3. Продукт экстрагировали EtOAc (3×4 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (4 мл), сушили над сульфатом натрия и выпаривали в вакууме. Полученное в результате твердое вещество растворяли в ДМСО и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением продукта в виде белого твердого вещества (23,4 мг, выход 98%).

Rt 3,02 мин (Метод В2) [M+H]<sup>+</sup> 498,4

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 13,10 (с, 1H), 11,70 (с, 1H), 7,81 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,71-7,61 (м, 2H), 7,56-7,42 (м, 2H), 7,35-7,17 (м, 2H), 7,08 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,04-6,90 (м, 2H), 5,84-5,47 (м, 1H), 5,40-5,21 (м, 1H), 5,08-4,59 (м, 1H), 4,49-4,02 (м, 2H), 3,05 (с, 3H), 1,70-1,18 (м, 7H).

#### Пример 42

3-{1-[N-метил-5-(4,5-дифтор-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-пиазоло[1,5-а]пиазин-3-амидо]циклопропил}бензойная кислота

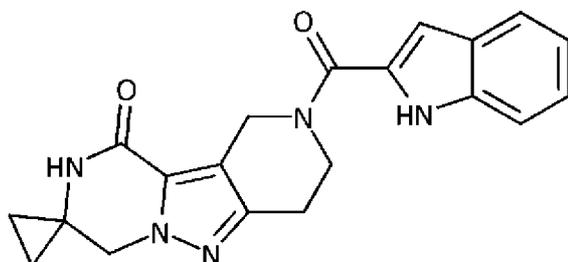


Rt 2,80 мин (Метод А2) [M+H]<sup>+</sup> 520,2

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 12,13 (шс, 1H), 7,80 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,54-7,38 (м, 1H), 7,33-7,19 (м, 3H), 7,07 (с, 1H), 6,97 (с, 1H), 5,50-4,84 (м, 2H), 4,43-3,96 (м, 4H), 3,16-2,99 (м, 3H), 1,68-1,28 (м, 4H) - протон карбоновой кислоты не наблюдали.

#### Пример 43

12'-(1H-индол-2-карбонил)-4',7',8',12'-тетраазаспиро-[циклопропан-1,5'-трицикло[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]тридекан]-1',8'-диен-3'-он



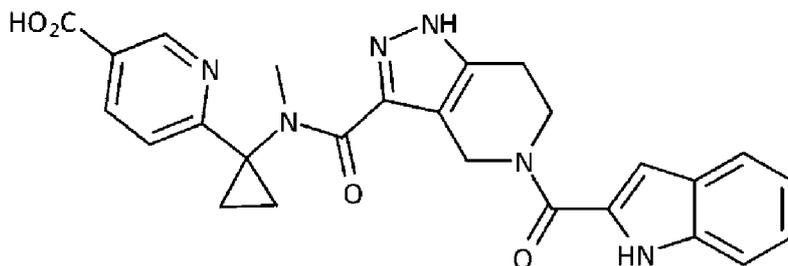
Rt 3,05 мин (Метод А2) [M+H]<sup>+</sup> 362,2

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 11,66 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,65 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,43 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,25-7,17 (м, 1H), 7,10-7,03 (м, 1H), 6,89 (с, 1H), 5,33-4,55 (м, 2H),

4,20 (с, 2H), 4,13-3,83 (м, 2H), 2,99-2,77 (м, 2H), 0,90-0,76 (м, 4H).

#### Пример 44

4-{1-[N-метил-5-(1H-индол-2-карбонил)-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-амидо]циклопропил}бензойная кислота



**Стадия 1:** К трет-бутилу 3-((1-(4-(метоксикарбонил)фенил)-циклопропил)(метил)карбамоил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)-метил)-1,4,6,7-тетрагидро-5H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилата (0,050 г, 0,086 ммоль) добавляли 4М HCl в диоксане (1 мл, 4,00 ммоль) и образовавшийся в результате прозрачный раствор перемешивали при кт в течение ночи. Реакционную смесь выпаривали в вакууме и перегоняли с дихлорметаном (3×5 мл) с получением дигидрохлорида метил-4-(1-(N-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамидо)циклопропил)бензоата в виде белого твердого вещества (37 мг, колич. выход).

**Стадия 2:** 1H-индол-2-карбоновую кислоту (0,014 г, 0,087 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (0,060 мл, 0,433 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (0,5 мл) и добавляли HATU (0,035 г, 0,091 ммоль). После перемешивания в течение 15 мин, реакционную смесь добавляли к суспензии дигидрохлорида метил-4-(1-(N-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамидо)-циклопропил)бензоата (0,037 г, 0,087 ммоль) в N,N-диметилформамиде (0,5 мл) и полученную реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь вливали в воду (30 мл) и экстрагировали EtOAc (3×30 мл). Органические слои объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (5×20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали с получением метил-4-(1-(5-(1H-индол-2-карбонил)-N-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамидо)циклопропил)бензоата в виде коричневого масла (43 мг, колич. выход).

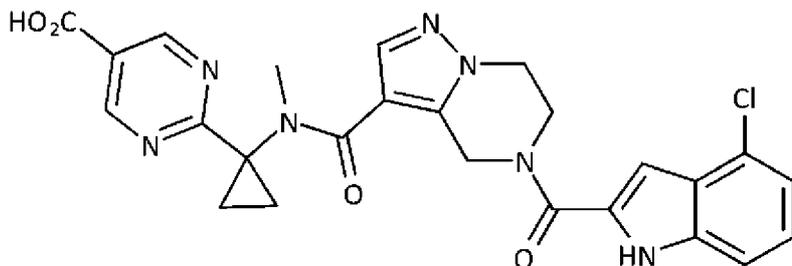
**Стадия 3:** Метил-4-(1-(5-(1H-индол-2-карбонил)-N-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамидо)-циклопропил)бензоат (0,043 г, 0,086 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (2 мл). Добавляли раствор моногидрата гидроксида лития (0,084 г, 2 ммоль) в воде (2 мл) и образовавшийся в результате прозрачный раствор перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь подкисляли водной 6М HCl (0,35 мл) и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 4-(1-(5-(1H-индол-2-карбонил)-N-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамидо)циклопропил)бензойной кислоты в виде белого рыхлого твердого вещества (42 мг, выход 27%).

Rt 2,61 мин (Метод А2) [M+H]<sup>+</sup> 484,1

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  13,52-12,71 (м, 1H), 11,71 (с, 1H), 7,90 (д,  $J=8,0$  Гц, 2H), 7,70 (д,  $J=7,9$  Гц, 1H), 7,49 (д,  $J=8,3$  Гц, 1H), 7,25 (т,  $J=7,7$  Гц, 1H), 7,22-7,06 (м, 3H), 6,93 (с, 1H), 5,31-4,60 (м, 2H), 4,21-3,86 (м, 2H), 3,24-3,03 (м, 3H), 3,03-2,77 (м, 2H), 1,65-1,27 (м, 4H) - протон карбоновой кислоты не наблюдали.

#### Пример 45

2-{1-[N-метил-5-(4-хлор-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пирозин-3-амидо]циклопропил}пиримидин-5-карбоновая кислота

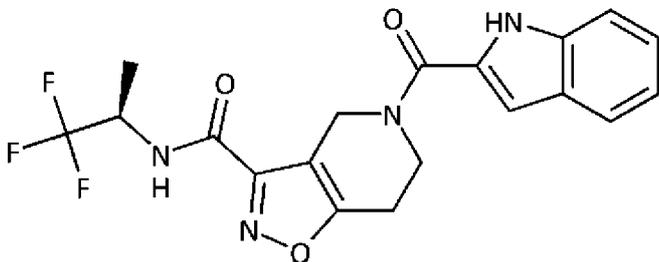


Rt 3,44 мин (Метод В2)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  520,1/522,0

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  12,11 (с, 1H), 9,14-8,99 (м, 2H), 7,46-7,39 (м, 1H), 7,33-7,01 (м, 3H), 6,93 (с, 1H), 6,80 (с, 1H), 5,70-4,70 (м, 2H), 4,46-3,98 (м, 4H), 3,16-3,01 (м, 3H), 2,01-1,85 (м, 1H), 1,72-1,38 (м, 3H).

#### Пример 46

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

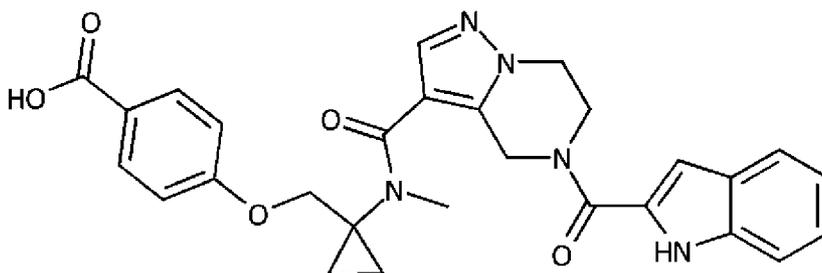


Rt 3,65 мин (Метод А2)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  407,1

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  11,68 (с, 1H), 9,60 (д,  $J=7,9$  Гц, 1H), 7,65 (д,  $J=7,9$  Гц, 1H), 7,43 (д,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,25-7,18 (м, 1H), 7,07 (т,  $J=7,4$  Гц, 1H), 6,93 (с, 1H), 5,42-4,61 (м, 3H), 4,21-3,78 (м, 2H), 3,15-2,89 (м, 2H), 1,36 (д,  $J=7,0$  Гц, 3H).

#### Пример 47

4-({1-[N-метил-5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пирозин-3-амидо]циклопропил}метокси)бензойная кислота



**Стадия 1:** Охлажденный ( $0^{\circ}\text{C}$ ) раствор трет-бутил-(1-(гидроксиметил)циклопропил)(метил)карбамат (50 мг, 0,248 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) помещали под атмосферу азота и добавляли метил-4-гидроксibenзоат (45,4 мг, 0,298 ммоль) и трифенилфосфин (78 мг, 0,298 ммоль). Смесь перемешивали в течение 5 мин, после чего по каплям добавляли раствор диизопропилазодикарбоксилат (0,058 мл, 0,298 ммоль) в тетрагидрофуране (1 мл). Реакцию оставляли нагреваться до кт под атмосферой азота. После перемешивания в течение ночи реакционную смесь выпаривали в вакууме, а остаток собирали EtOAc (5 мл). Органический слой промывали 1М водным NaOH (5 мл), соевым раствором (5 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток растворяли в минимальном количестве EtOAc и дихлорметана (~1:1) и очищали с помощью колоночной хроматографии (EtOAc в гептанах от 20% до 50%) с получением метил-4-((1-(трет-бутоксикарбонил) (метил)амино)циклопропил)метокси)бензоата в виде вязкого масла (83 мг, колич. выход).

**Стадия 2:** Метил-4-((1-(трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)циклопропил)метокси)бензоат (83 мг, 0,247 ммоль) растворяли в 4М HCl в диоксане (2 мл, 8,00 ммоль) и перемешивали образовавшийся прозрачный раствор при кт в течение ночи. Реакционную смесь выпаривали, а остаток смывали толуолом ( $2 \times 10$  мл) с получением метил-4-((1-(метиламино)циклопропил)метокси)бензоата в виде белого твердого вещества (44 мг, выход 76%).

**Стадия 3:** К раствору 5-(1H-индол-2-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиазин-3-карбоновой кислоты (58,0 мг, 0,187 ммоль) в N,N-диметилформамиде (0,5 мл) добавляли NATU (71,1 мг, 0,187 ммоль) и перемешивали полученную суспензию при кт в течение 30 мин. Затем добавляли Et<sub>3</sub>N (0,130 мл, 0,935 ммоль) с последующим добавлением раствора метил-4-((1-(метиламино)циклопропил)метокси)бензоата (44 мг, 0,187 ммоль) в N,N-диметилформамиде (0,6 мл). Реакционную смесь фильтровали через микрофильтр и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением метил-4-((1-(5-(1H-индол-2-карбонил)-N-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиазин-3-карбоксамидо)циклопропил)-метокси)бензоата в виде светло-желтого твердого вещества (58 мг, выход 58%).

**Стадия 4:** К желтому раствору метил-4-((1-(5-(1H-индол-2-карбонил)-N-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиазин-3-карбоксамидо)циклопропил)метокси)бензоата (58 мг, 0,110 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) добавляли 0,5 М гидроксид лития в воде (2,199 мл, 1,099 ммоль) и перемешивали образовавшийся раствор при кт в течение ночи. Реакционную смесь доводили до нейтрального pH добавлением 1М водной HCl (1 мл), выпаривали в вакууме, а остаток перегоняли с MeCN (5 мл) с получением 4-((1-(N-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиазин-3-карбоксамидо)циклопропил)метокси)бензойной кислоты в виде желтого твердого вещества (40,7 мг, колич. выход).

**Стадия 5:** NATU (41,8 мг, 0,110 ммоль) добавляли к раствору 1H-индол-2-карбоновой кислоты (17,73 мг, 0,110 ммоль) в ДМСО (0,5 мл) и перемешивали

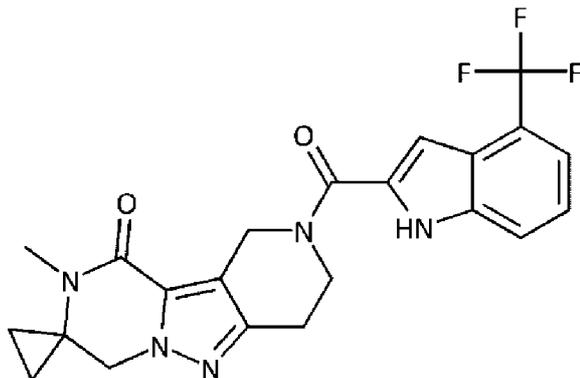
полученный коричневый раствор при кт в течение 45 мин. Затем добавляли Et<sub>3</sub>N (0,077 мл, 0,550 ммоль) с последующим добавлением раствора 4-((1-(N-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоксамидо)циклопропил)-метокси)бензойной кислоты (40,7 мг, 0,110 ммоль) в ДМСО (1 мл) и перемешивали смесь в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через микрофильтр и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением продукта в виде твердого вещества (17 мг, выход 30%).

Rt 2,68 мин (метод А2) [M+H]<sup>+</sup> 514,2

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 11,70 (с, 1H), 8,28-7,75 (м, 3H), 7,65 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,44 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,21 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,16-6,70 (м, 4H), 5,78-4,85 (м, 2H), 4,56-3,86 (м, 6H), 3,20-2,90 (м, 3H), 1,52-0,71 (м, 4H) - протон карбоновой кислоты не наблюдали.

#### Пример 48

4'-метил-12'-[4-(трифторметил)-1H-индол-2-карбонил]-4',7',8',12'-тетраазаспиро[циклопропан-1,5'-трицикло[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]тридекан]-1',8'-диен-3'-он

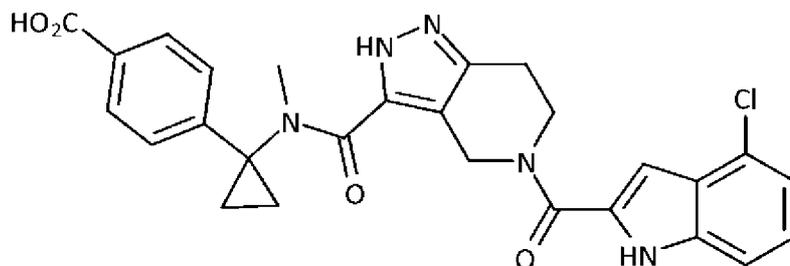


Rt 3,59 мин (Метод А2) [M+H]<sup>+</sup> 444,1

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 12,26 (с, 1H), 7,73 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,47 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,37 (т, J=7,8 Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 5,17-4,66 (м, 2H), 4,22 (с, 2H), 4,07-3,91 (м, 2H), 2,91-2,70 (м, 5H), 1,21-1,12 (м, 2H), 0,94-0,85 (м, 2H).

#### Пример 49

4-{1-[N-метил-5-(4-хлор-1H-индол-2-карбонил)-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-амидо]циклопропил}-бензойная кислота



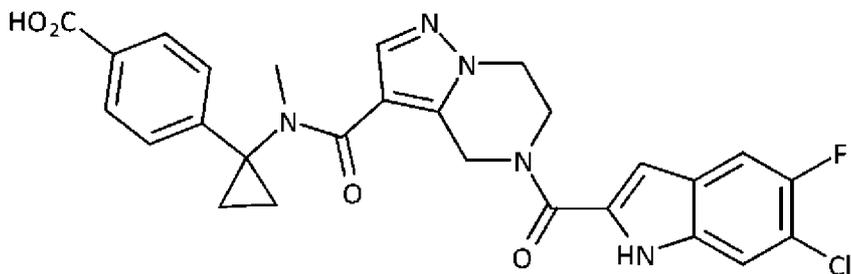
Rt 2,79 мин (Метод А2) [M+H]<sup>+</sup> 518,1/520,1

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 13,59-12,62 (м, 1H), 12,06 (с, 1H), 7,85 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,42 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,26-7,06 (м, 4H), 6,85 (с, 1H), 5,28-4,60 (м, 2H), 4,12-3,80 (м,

2H), 3,18-2,99 (м, 3H), 2,97-2,71 (м, 2H), 1,57-1,21 (м, 4H) - протон карбоновой кислоты не наблюдали.

### Пример 50

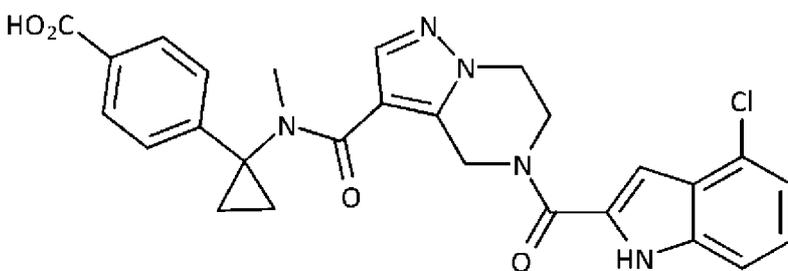
4-{1-[N-метил-5-(6-хлор-5-фтор-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-амидо]циклопропил}бензойная кислота



Rt 3,62 мин (Метод В2)  $[M+H]^+$  536,1/538,0

### Пример 51

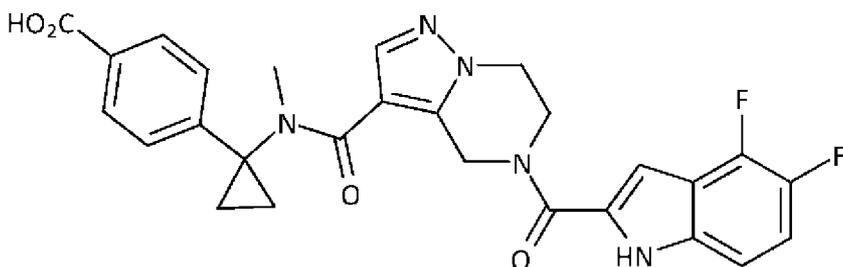
4-{1-[N-метил-5-(4-хлор-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-амидо]циклопропил}бензойная кислота



Rt 3,57 мин (Метод В2)  $[M+H]^+$  518,1/520,1

### Пример 52

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

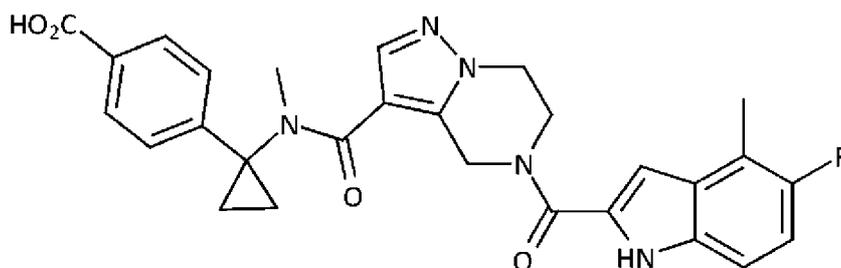


Rt 3,51 мин (Метод В2)  $[M+H]^+$  520,1

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  13,76-12,31 (м, 1H), 12,15 (с, 1H), 8,00-7,77 (м, 2H), 7,32-7,23 (м, 2H), 7,20-7,11 (м, 2H), 7,07 (с, 1H), 6,96 (с, 1H), 5,62-4,76 (м, 2H), 4,51-3,95 (м, 4H), 3,04 (с, 3H), 1,75-1,27 (м, 4H).

### Пример 53

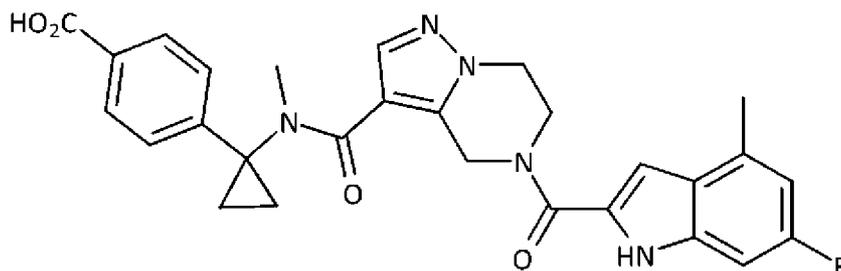
4-{1-[N-метил-5-(5-фтор-4-метил-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-амидо]циклопропил}бензойная кислота



Rt 3,54 мин (Метод В2) [M+H]<sup>+</sup> 516,1

#### Пример 54

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



Rt 3,55 мин (Метод В2) [M+H]<sup>+</sup> 516,1

#### Пример 55

4-{1-[N-метил-5-(6-хлор-5-фтор-1H-индол-2-карбонил)-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-c]пиридин-3-амидо]циклопропил}-бензойная кислота

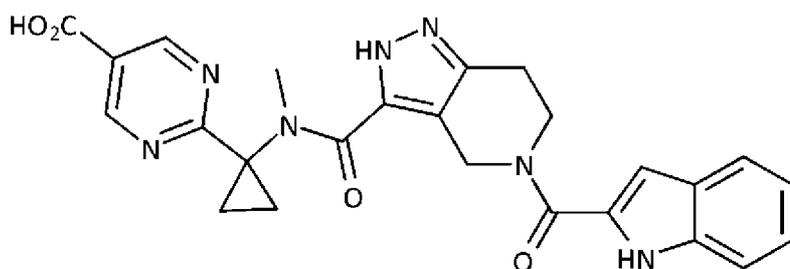


Rt 3,59 мин (Метод В2) [M+H]<sup>+</sup> 536,1/538,0

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 13,32-12,77 (м, 1H), 11,89 (с, 1H), 7,83 (д, J=7,8 Гц, 2H), 7,63 (д, J=10,0 Гц, 1H), 7,54 (д, J=6,4 Гц, 1H), 7,11 (с, 2H), 6,90 (с, 1H), 5,14-4,60 (м, 2H), 4,10-3,73 (м, 2H), 3,41 (с, 2H), 3,08-2,71 (м, 3H), 1,51-1,20 (м, 4H) - протон карбоновой кислоты не наблюдается

#### Пример 56

2-{1-[N-метил-5-(1H-индол-2-карбонил)-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-c]пиридин-3-амидо]циклопропил}пиримидин-5-карбоновая кислота

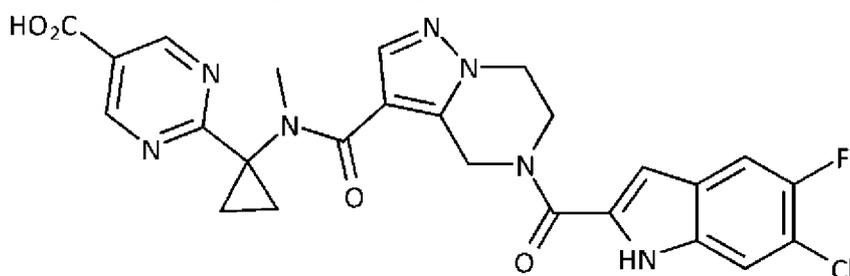


Rt 2,52 мин (Метод А2)  $[M+H]^+$  486,2

$^1H$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6)  $\delta$  12,93 (д,  $J=154,7$  Гц, 1H), 11,63 (с, 1H), 9,07 (с, 2H), 7,71-7,54 (м, 1H), 7,48-7,35 (м, 1H), 7,24-7,13 (м, 1H), 7,11-6,98 (м, 1H), 6,91-6,80 (м, 1H), 5,27-4,46 (м, 2H), 4,19-3,66 (м, 2H), 3,52-3,04 (м, 3H), 3,00-2,69 (м, 2H), 1,97-1,82 (м, 1H), 1,68-1,27 (м, 3H)-протон карбоновой кислоты не наблюдали.

### Пример 57

2-{1-[N-метил-5-(6-хлор-5-фтор-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пирозин-3-амидо]циклопропил}-пиримидин-5-карбоновая кислота

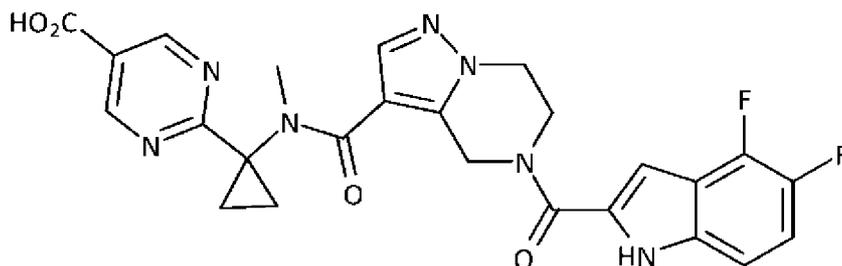


Rt 2,78 мин (Метод А2)  $[M+H]^+$  538,1/540,1

$^1H$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6)  $\delta$  11,95 (с, 1H), 9,19-8,96 (м, 2H), 7,80-7,46 (м, 2H), 7,32-6,71 (м, 2H), 5,50-4,75 (м, 2H), 4,50-3,90 (м, 4H), 3,08 (с, 3H), 2,01-1,33 (м, 4H).

### Пример 58

2-{1-[N-метил-5-(4,5-дифтор-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пирозин-3-амидо]циклопропил}-пиримидин-5-карбоновая кислота

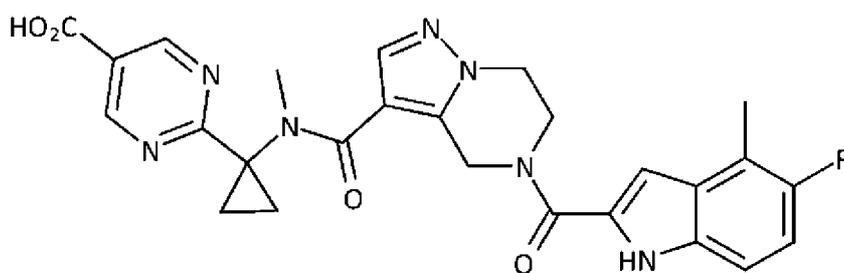


Rt 2,68 мин (Метод А2)  $[M+H]^+$  522,1

$^1H$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6)  $\delta$  12,14 (с, 1H), 9,20-8,74 (м, 2H), 7,34-6,93 (м, 3H), 6,80 (с, 1H), 5,43-4,77 (м, 2H), 4,52-3,89 (м, 4H), 3,08 (с, 3H), 2,03-1,29 (м, 4H).

### Пример 59

2-{1-[N-метил-5-(5-фтор-4-метил-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пирозин-3-амидо]циклопропил}-пиримидин-5-карбоновая кислота

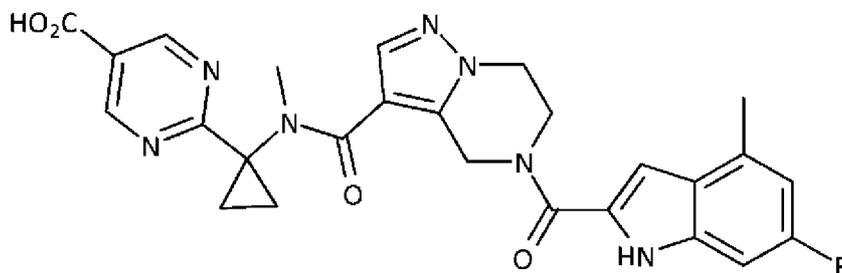


Rt 2,71 мин (Метод А2) [M+H]<sup>+</sup> 518,2

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 11.77 (д, J=2,3 Гц, 1H), 9.07 (д, J=28,3 Гц, 2H), 7.35-6.69 (м, 4H), 5.14 (с, 2H), 4.18 (д, J=53,3 Гц, 4-е), 3.08 (с, 3H), 2.45-2.29 (м, 3H), 2.02-1.37 (м, 4H).

### Пример 60

2-{1-[N-метил-5-(6-фтор-4-метил-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пирозин-3-амидо]циклопропил}-пиримидин-5-карбоновая кислота

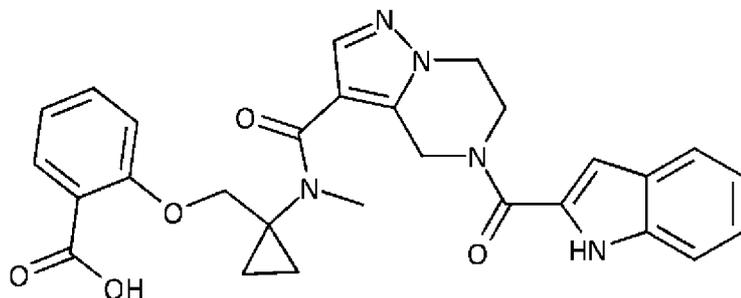


Rt 2,71 мин (Метод А2) [M+H]<sup>+</sup> 518,1

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)? 11,76 (д, J=2,4 Гц, 1H), 9,20-8,95 (м, 2H), 7,30-6,67 (м, 4H), 5,40-4,80 (м, 2H), 4,46-3,97 (м, 4H), 3,08 (с, 3H), 2,52 (с, 3H), 2,02-1,84 (м, 1H), 1,78-1,39 (м, 3H).

### Пример 61

2-({1-[N-метил-5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пирозин-3-амидо]циклопропил}метокси)бензойная кислота



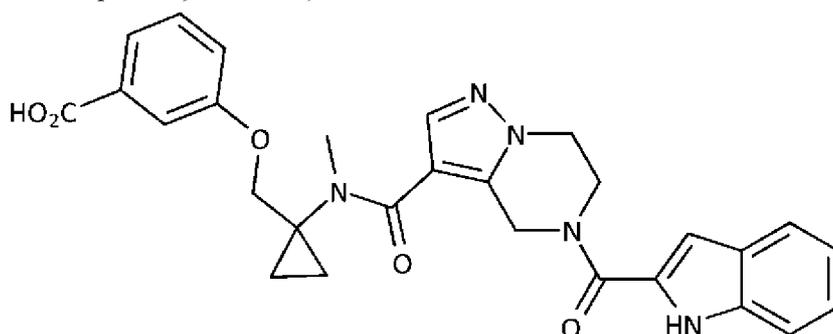
Rt 2,56 мин (Метод А2) [M+H]<sup>+</sup> 514,2

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 11,70 (с, 1H), 8,05-7,71 (м, 1H), 7,69-7,49 (м, 2H), 7,49-7,30 (м, 2H), 7,29-6,76 (м, 5H), 5,42-4,88 (м, 2H), 4,67-3,81 (м, 6H), 3,25-2,95 (м, 3H), 1,48-0,79 (м, 4H).

### Пример 62

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

амидо]циклопропил}метокси)бензойная кислота

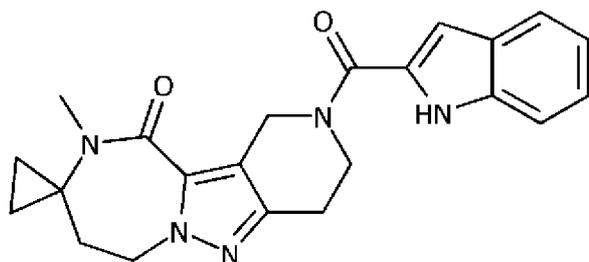


Rt 2,70 мин (Метод А2)  $[M+H]^+$  514,2

$^1H$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  11,72 (с, 1H), 8,31-7,73 (м, 1H), 7,65 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,57-7,27 (м, 4H), 7,21 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,17-7,00 (м, 2H), 6,94 (с, 1H), 5,45-4,89 (м, 2H), 4,53-3,97 (м, 6H), 3,10 (с, 3H), 1,56-0,63 (м, 4H).

### Пример 63

4'-(1H-индол-2-карбонил)-13'-метил-4',8',9',13'-тетраазаспиро[циклопропан-1,12'-трицикло[7.5.0.0<sup>2,7</sup>]тетрадекан]-1',7'-диен-14'-он

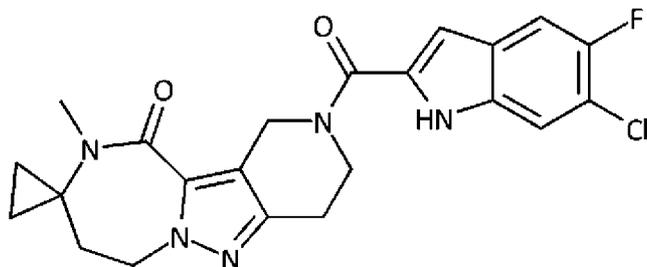


Rt 3,16 мин (Метод А2)  $[M+H]^+$  390,2

$^1H$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  11,65 (с, 1H), 7,63 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,20 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,06 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 5,25-4,50 (м, 2H), 4,33 (т, J=6,8 Гц, 2H), 4,15-3,83 (м, 2H), 3,09-2,72 (м, 5H), 2,12 (т, J=7,1 Гц, 2H), 0,88-0,64 (м, 2H), 0,60-0,40 (м, 2H).

### Пример 64

4'-(6-хлор-5-фтор-1H-индол-2-карбонил)-13'-метил-4',8',9',13'-тетраазаспиро[циклопропан-1,12'-трицикло[7.5.0.0<sup>2,7</sup>]тетрадекан]-1',7'-диен-14'-он

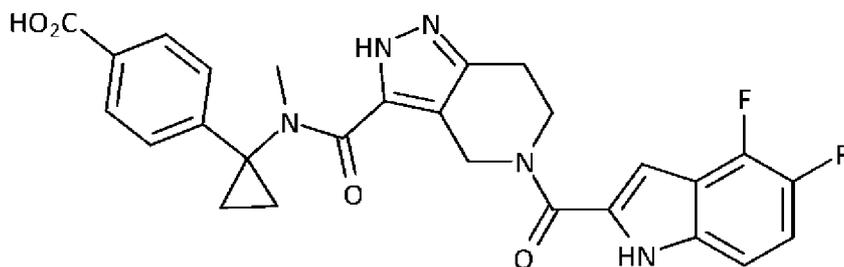


Rt 3,48 мин (Метод А2)  $[M+H]^+$  442,1/444,1

$^1H$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  11,90 (с, 1H), 7,64 (д, J=10,1 Гц, 1H), 7,54 (д, J=6,4 Гц, 1H), 6,90 (с, 1H), 5,14-4,52 (м, 2H), 4,38-4,27 (м, 2H), 4,10-3,86 (м, 2H), 2,99-2,71 (м, 5H), 2,18-2,07 (м, 2H), 0,89-0,64 (м, 2H), 0,58-0,41 (м, 2H).

**Пример 65**

4-{1-[N-метил-5-(4,5-дифтор-1H-индол-2-карбонил)-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-амидо]циклопропил}-бензойная кислота

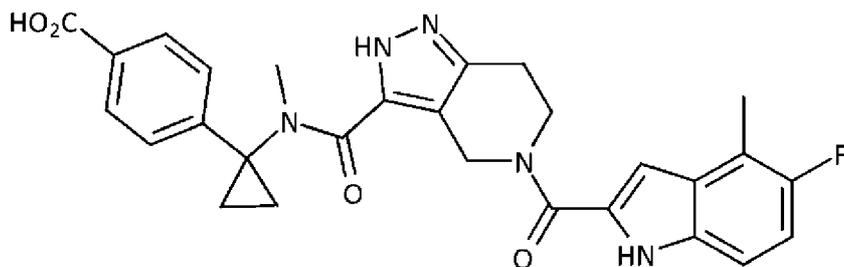


Rt 3,46 мин (Метод В2)  $[M+H]^+$  520,1

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  13,35-12,72 (м, 1H), 12,07 (с, 1H), 7,83 (д,  $J=7,8$  Гц, 2H), 7,23 (д,  $J=5,8$  Гц, 2H), 7,11 (с, 2H), 6,97 (с, 1H), 5,21-4,59 (м, 2H), 4,13-3,75 (м, 2H), 3,41 (с, 2H), 3,08-2,73 (м, 3H), 1,54-1,22 (м, 4H).

**Пример 66**

4-{1-[N-метил-5-(5-фтор-4-метил-1H-индол-2-карбонил)-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-амидо]циклопропил}-бензойная кислота

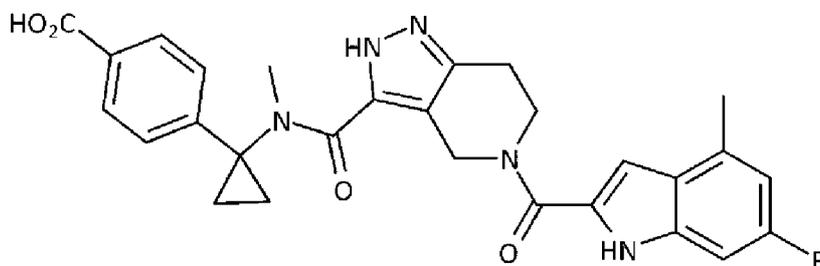


Rt 3,48 мин (Метод В2)  $[M+H]^+$  516,1

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  13,35-12,73 (м, 1H), 11,70 (с, 1H), 7,83 (д,  $J=8,0$  Гц, 2H), 7,27-7,20 (м, 1H), 7,18-7,07 (м, 2H), 7,05-6,97 (м, 1H), 6,92 (с, 1H), 4,81 (с, 2H), 4,20-3,75 (м, 2H), 3,40 (с, 2H), 3,07-2,73 (м, 3H), 2,41 (с, 3H), 1,50-1,21 (м, 4H).

**Пример 67**

4-{1-[N-метил-5-(6-фтор-4-метил-1H-индол-2-карбонил)-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-амидо]циклопропил}-бензойная кислота

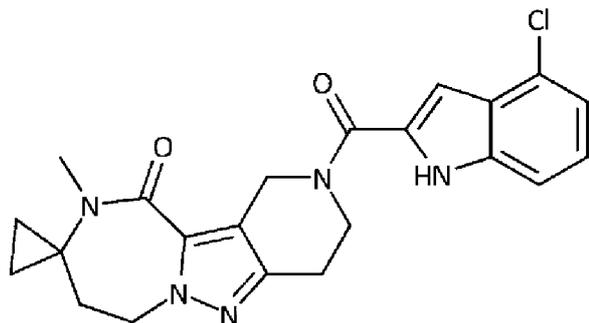


Rt 3,50 мин (Метод В2)  $[M+H]^+$  516,1

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  13,38-12,71 (м, 1H), 11,70 (с, 1H), 7,83 (д,  $J=8,1$  Гц, 2H), 7,19-7,04 (м, 2H), 7,00-6,86 (м, 2H), 6,81-6,70 (м, 1H), 4,83 (с, 2H), 4,10-3,79 (м, 2H), 3,50-3,39 (м, 4H), 3,11-2,98 (м, 2H), 2,96-2,72 (м, 2H), 1,55-1,20 (м, 4H).

**Пример 68**

4'-(4-хлор-1H-индол-2-карбонил)-13'-метил-4',8',9',13'-тетраазаспиро[циклопропан-1,12'-трицикло[7.5.0.0<sup>2,7</sup>]тетрадекан]-1',7'-диен-14'-он

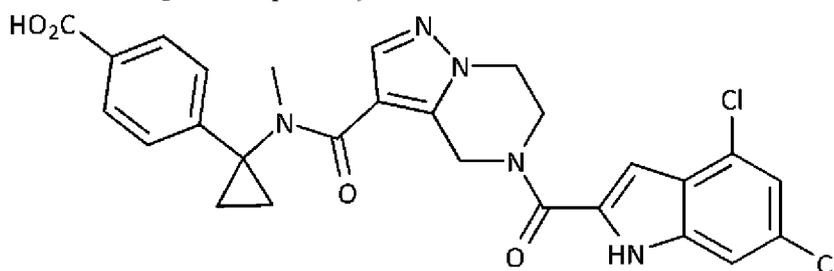


Rt 3,41 мин (Метод А2) [M+H]<sup>+</sup> 424,1/426,1

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 12,05 (с, 1H), 7,41 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,23-7,12 (м, 2H), 6,83 (с, 1H), 5,14-4,58 (м, 2H), 4,37-4,27 (м, 2H), 4,11-3,86 (м, 2H), 2,99-2,71 (м, 5H), 2,17-2,08 (м, 2H), 0,83-0,70 (м, 2H), 0,57-0,46 (м, 2H).

**Пример 69**

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

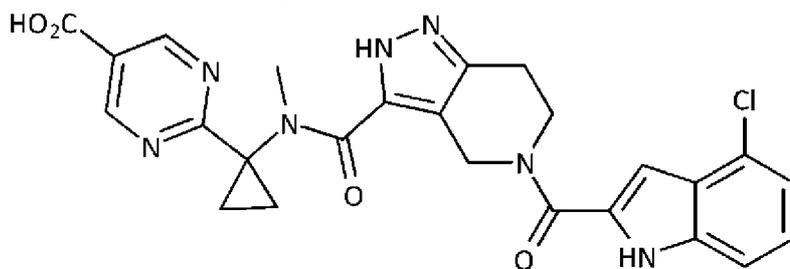


Rt 3,87 мин (Метод В2) [M+H]<sup>+</sup> 552,0/554,0

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 12,24 (с, 1H), 8,00-7,75 (м, 2H), 7,46 (с, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,15 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,02-6,89 (м, 2H), 5,51-4,88 (м, 2H), 4,45-3,93 (м, 4H), 3,04 (с, 3H), 1,74-1,29 (м, 4H) - сигнал карбоновой кислоты не наблюдали.

**Пример 70**

2-{1-[N-метил-5-(4-хлор-1H-индол-2-карбонил)-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиримидин-3-амидо]циклопропил}-пиримидин-5-карбоновая кислота



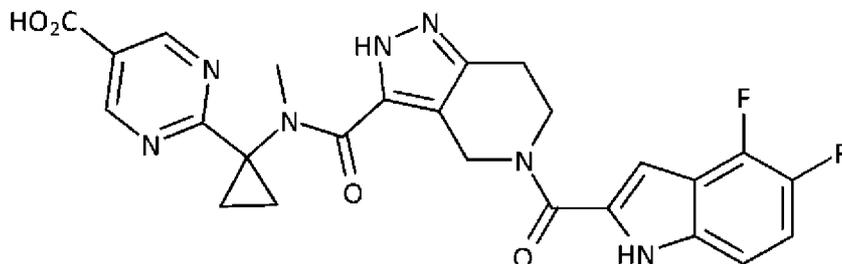
Rt 3,40 мин (Метод В2) [M+H]<sup>+</sup> 520,0/522,0

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 13,32-12,51 (м, 1H), 12,04 (с, 1H), 9,03 (с, 2H), 7,43-7,37 (м, 1H), 7,23-7,10 (м, 2H), 6,83 (с, 1H), 5,20-4,48 (м, 2H), 4,21-3,59 (м, 2H), 3,53-3,47 (м,

1H), 3,21-3,05 (м, 2H), 3,00-2,59 (м, 2H), 2,01-1,19 (м, 4H) - сигнал карбоновой кислоты не наблюдали.

### Пример 71

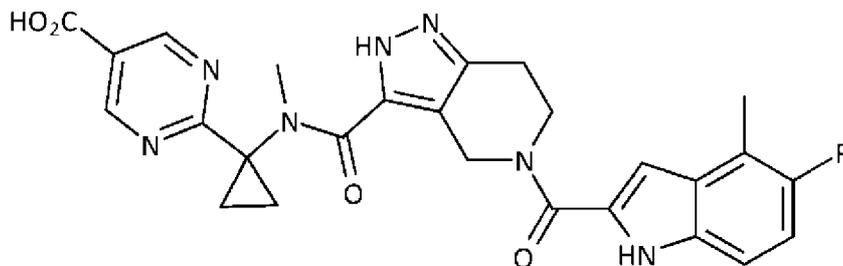
2-{1-[N-метил-5-(4,5-дифтор-1H-индол-2-карбонил)-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-амидо]циклопропил}-пиримидин-5-карбоновая кислота



Rt 3,35 мин (Метод В2) [M+H]<sup>+</sup> 522,1

### Пример 72

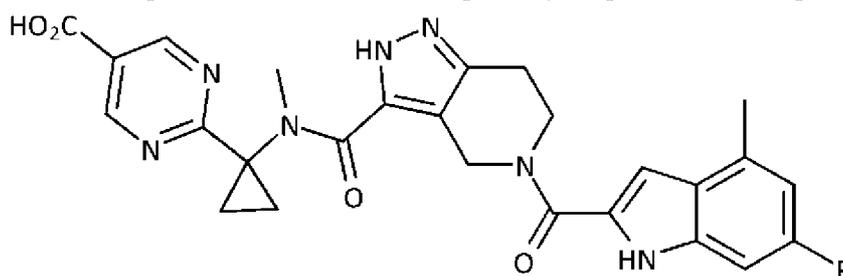
2-{1-[N-метил-5-(5-фтор-4-метил-1H-индол-2-карбонил)-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-амидо]циклопропил}-пиримидин-5-карбоновая кислота



Rt 3,38 мин (Метод В2) [M+H]<sup>+</sup> 518,1

### Пример 73

2-{1-[N-метил-5-(6-фтор-4-метил-1H-индол-2-карбонил)-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-амидо]циклопропил}-пиримидин-5-карбоновая кислота

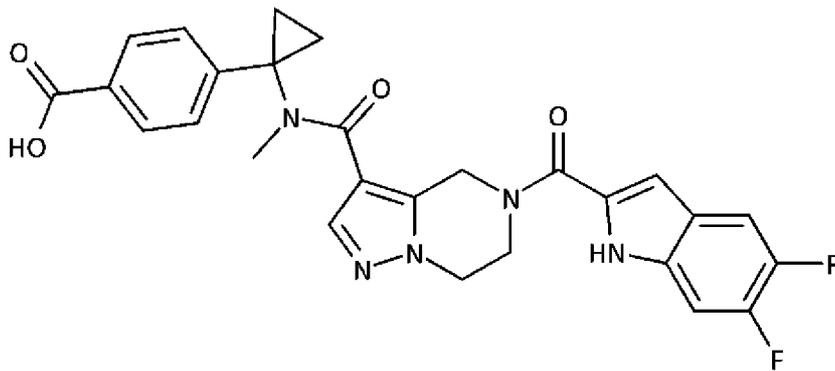


Rt 3,39 мин (Метод В2) [M+H]<sup>+</sup> 518,1<sup>+</sup>

### Пример 74

4-{1-[N-метил-5-(4-этил-6-фтор-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пирозин-3-амидо]циклопропил}бензойная кислота

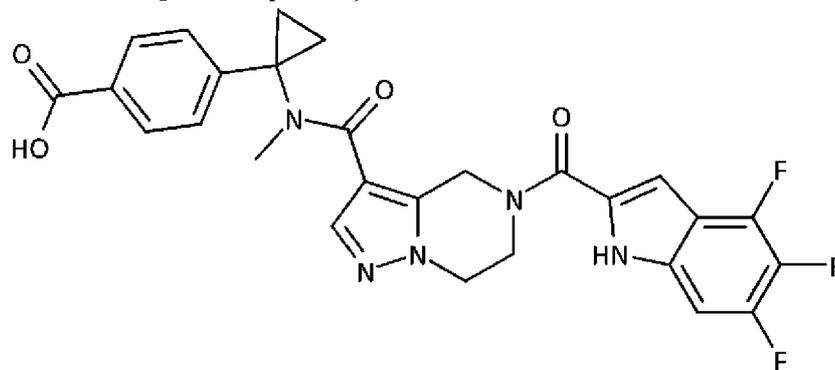




Rt 3,49 мин (Метод В2) [M+H] 520,2<sup>+</sup>

**Пример 78**

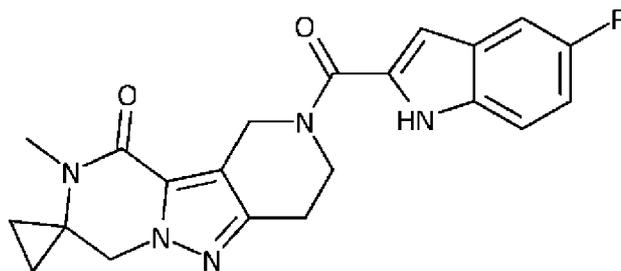
4-{1-[N-метил-5-(4,5,6-трифтор-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пирозин-3-амидо]циклопропил}бензойная кислота



Rt 3,62 мин (Метод В2) [M+H] 538,1<sup>+</sup>

**Пример 79**

12'-(5-фтор-1H-индол-2-карбонил)-4'-метил-4',7',8',12'-тетраазаспиро[циклопропан-1,5'-трицикло[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]тридекан]-1',8'-диен-3'-он

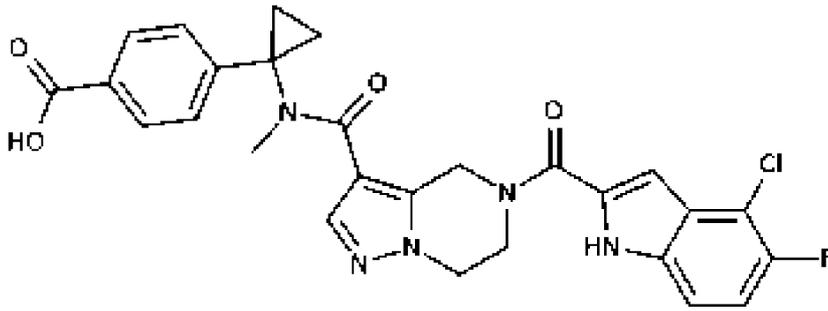


Rt 3,28 мин (Метод А2) [M+H]<sup>+</sup> 394,2

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 11,77 (с, 1H), 7,41 (дт, J=8,4, 4,0 Гц, 2H), 7,06 (тд, J=9,3, 2,6 Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 5,26-4,57 (м, 2H), 4,28-4,17 (м, 2H), 4,11-3,86 (м, 2H), 2,97-2,70 (м, 5H), 1,25-1,14 (м, 2H), 0,95-0,86 (м, 2H).

**Пример 80**

4-{1-[N-метил-5-(4-хлор-5-фтор-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пирозин-3-амидо]циклопропил}бензойная кислота

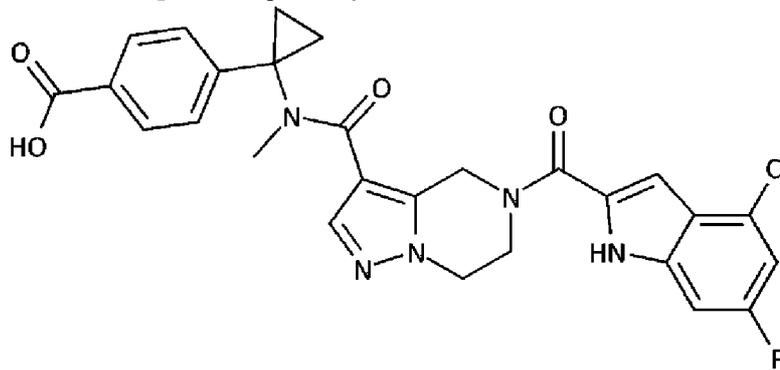


Rt 3,64 мин (Метод В2)  $[M+H]^+$  536,1/538,1

$^1H$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  12,49-11,91 (м, 1H), 8,02-7,74 (м, 2H), 7,44 (дд,  $J=8,9, 4,0$  Гц, 1H), 7,27 (т,  $J=9,4$  Гц, 1H), 7,15 (д,  $J=8,1$  Гц, 2H), 7,00-6,93 (м, 2H), 5,71-4,73 (м, 2H), 4,48-3,94 (м, 4H), 3,04 (с, 3H), 1,73-1,29 (м, 4H) - сигнал карбоновой кислоты не наблюдали

### Пример 81

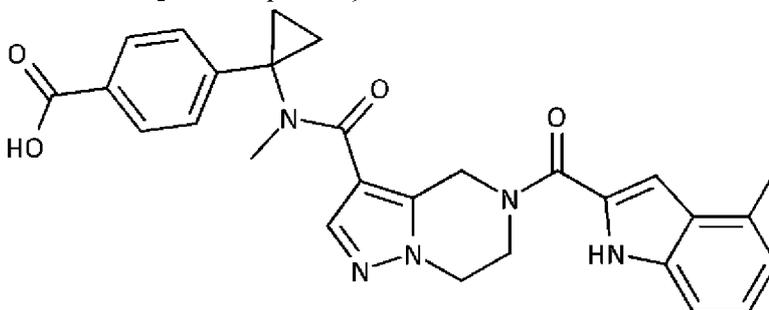
4-{1-[N-метил-5-(4-хлор-6-фтор-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пирозин-3-амидо]циклопропил}бензойная кислота



Rt 3,68 мин (Метод В2)  $[M+H]^+$  536,1/538,2

### Пример 82

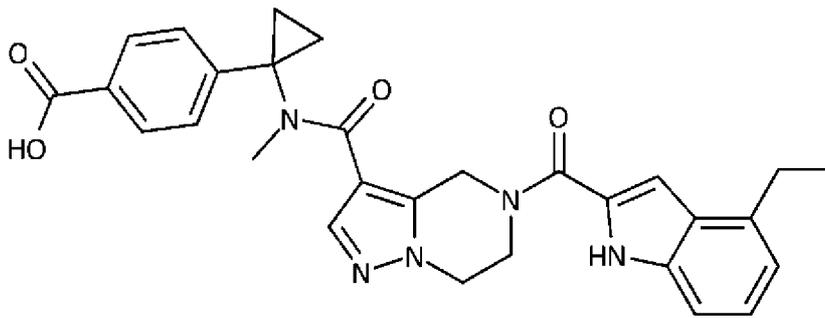
4-{1-[N-метил-5-(4-метил-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пирозин-3-амидо]циклопропил}бензойная кислота



Rt 3,49 мин (Метод В2)  $[M+H]^+$  498,1

### Пример 83

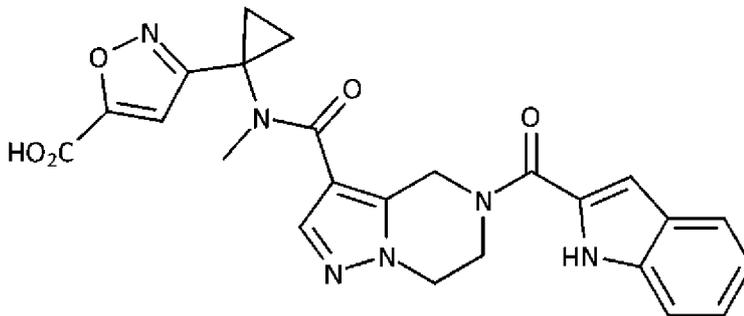
4-{1-[N-метил-5-(4-этил-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пирозин-3-амидо]циклопропил}бензойная кислота



Rt 3,65 мин (Метод В2)  $[M+H]^+$  512,2

#### Пример 84

3-{1-[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-амидо]циклопропил}-1,2-оксазол-5-карбоновая кислота

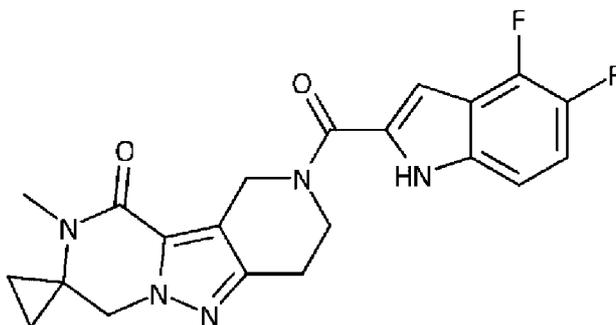


Rt 2,53 мин (Метод А2)  $[M+H]^+$  475,1

$^1H$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  11,71 (с, 1H), 7,66 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,44 (д,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,37-6,81 (м, 4H), 6,39 (с, 1H), 5,42-4,91 (м, 2H), 4,45-3,95 (м, 4H), 3,04 (с, 3H), 1,74-1,19 (м, 4H).

#### Пример 85

12'-(4,5-дифтор-1H-индол-2-карбонил)-4'-метил-4',7',8',12'-тетраазаспиро[циклопропан-1,5'-трицикло[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]тридекан]-1',8'-диен-3'-он

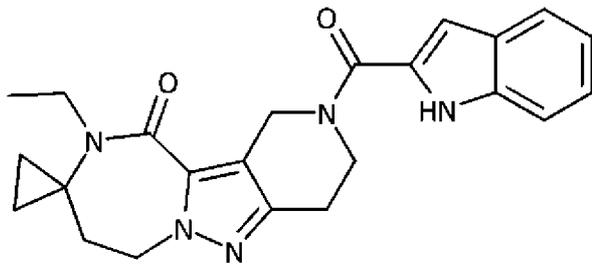


Rt 3,40 мин (Метод А2)  $[M+H]^+$  412,1

$^1H$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  12,09 (с, 1H), 7,29-7,21 (м, 2H), 6,98 (с, 1H), 5,21-4,67 (м, 2H), 4,23 (с, 2H), 4,11-3,88 (м, 2H), 3,01-2,70 (м, 5H), 1,25-1,10 (м, 2H), 0,96-0,82 (м, 2H).

#### Пример 86

13'-этил-4'-(1H-индол-2-карбонил)-4',8',9',13'-тетраазаспиро[циклопропан-1,12'-трицикло[7.5.0.0<sup>2,7</sup>]тетрадекан]-1',7'-диен-14'-он

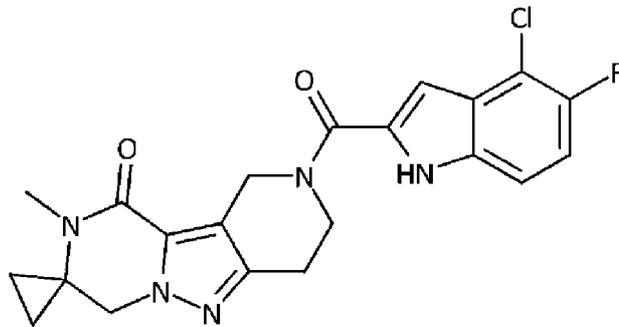


Rt 3,32 мин (Метод А2)  $[M+H]^+$  404,2

$^1H$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  11,65 (с, 1H), 7,63 (д,  $J=7,9$  Гц, 1H), 7,42 (д,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,19 (ддд,  $J=8,2, 7,0, 1,2$  Гц, 1H), 7,06 (ддд,  $J=8,1, 7,1, 1,0$  Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 5,17-4,46 (м, 2H), 4,34 (т,  $J=6,8$  Гц, 2H), 4,10-3,89 (м, 2H), 3,53-3,36 (м, 2H), 3,01-2,72 (м, 2H), 2,16-2,03 (м, 2H), 1,21 (т,  $J=7,3$  Гц, 3H), 0,84-0,68 (м, 2H), 0,62-0,47 (м, 2H).

### Пример 87

12'-(4-хлор-5-фтор-1H-индол-2-карбонил)-4'-метил-4',7',8',12'-тетраазаспиро[циклопропан-1,5'-трицикло[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]тридекан]-1',8'-диен-3'-он

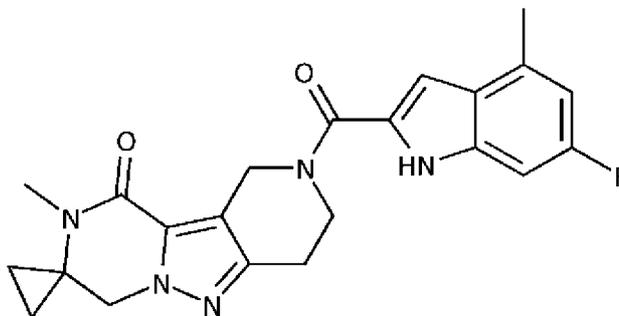


Rt 3,52 мин (Метод А2)  $[M+H]^+$  428,1/430,1

$^1H$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  12,15 (с, 1H), 7,41 (дд,  $J=8,9, 3,9$  Гц, 1H), 7,28-7,20 (м, 1H), 6,89 (с, 1H), 5,21-4,69 (м, 2H), 4,23 (с, 2H), 4,10-3,88 (м, 2H), 2,96-2,69 (м, 5H), 1,25-1,14 (м, 2H), 0,96-0,82 (м, 2H).

### Пример 88

12'-(6-фтор-4-метил-1H-индол-2-карбонил)-4'-метил-4',7',8',12'-тетраазаспиро[циклопропан-1,5'-трицикло[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]тридекан]-1',8'-диен-3'-он

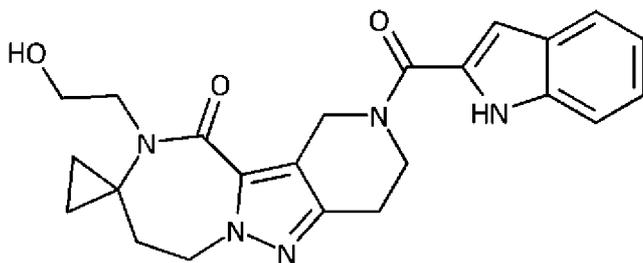


Rt 3,44 мин (Метод А2)  $[M+H]^+$  408,2

$^1H$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  11,71 (с, 1H), 6,99-6,90 (м, 2H), 6,76 (дд,  $J=10,7, 2,3$  Гц, 1H), 5,14-4,66 (м, 2H), 4,22 (с, 2H), 4,11-3,91 (м, 2H), 2,95-2,81 (м, 2H), 2,76 (с, 3H), 2,51 (с, 3H), 1,23-1,14 (м, 2H), 0,94-0,87 (м, 2H).

**Пример 89**

13'-(2-гидроксиэтил)-4'-(1H-индол-2-карбонил)-4',8',9',13'-тетраазаспиро[циклопропан-1,12'-трицикло[7.5.0.0<sup>2,7</sup>]тетрадекан]-1',7'-диен-14'-он



**Стадия 1:** 5-(трет-бутоксикарбонил)-1-((2-(триметилсилил)-этокси)метил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоновая кислота (0,272 г, 0,684 ммоль) и гидрохлорид 2-(1-((2-(бензилокси)этилов)амино)циклопропил)этилбензоата (0,257 г, 0,684 ммоль) растворяли в пиридине (5 мл). Смесь охлаждали до  $-12^{\circ}\text{C}$ , добавляли оксихлорид фосфора (0,127 мл, 1,367 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 3 ч. Реакционную смесь выпаривали в вакууме, а остаток смывали гептаном и растворяли в дихлорметане. Органический слой промывали 1M  $\text{KHSO}_4$ , соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и выпаривали в вакууме. Полученное коричневая масло растворяли в дихлорметане и очищали с помощью колоночной хроматографии (EtOAc в гептанах, от 0% до 100%) с получением трет-бутил-3-((1-(2-(бензоилокси)этил)-циклопропил)(2-(бензилокси)этил)карбамоил)-1-((2-(триметил-силил)этокси)метил)-1,4,6,7-тетрагидро-5H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилата в виде бесцветного масла (0,388 г, выход 79%).

**Стадия 2:** Трет-бутил-3-((1-(2-(бензоилокси)этил)цикло-пропил)(2-(бензилокси)этил)карбамоил)-1-((2-(триметилсилил)-этокси)метил)-1,4,6,7-тетрагидро-5H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилат (0,388 г, 0,540 ммоль) растворяли в 4M  $\text{HCl}$  в диоксане (10 мл, 40,0 ммоль) и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь выпаривали в вакууме. Остаток смывали дихлорметаном с получением дигидрохлорида 2-(1-(N-(2-(бензилокси)этил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамидо)циклопропил)этилбензоата (303 мг, колич. выход).

**Стадия 3:** Дигидрохлорид 2-(1-(N-(2-(бензилокси)этил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамидо)-циклопропил)этилбензоата (0,303 г, 0,540 ммоль) суспендировали в дихлорметане (10 мл) и добавляли  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,165 мл, 1,187 ммоль). Затем добавляли Вос-ангидрид (0,138 мл, 0,594 ммоль) и перемешивали смесь при кт в течение 1,5 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и экстрагировали водный слой дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и выпаривали в вакууме. Полученное масло растворяли в дихлорметане и очищали с помощью колоночной хроматографии (EtOAc в гептанах, от 0% до 100%) с получением трет-бутил-3-((1-(2-(бензоилокси)-этил)циклопропил)(2-(бензилокси)этил)карбамоил)-1,4,6,7-тетрагидро-5H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилата в виде белой пены (0,165 г, выход 51%).

**Стадия 4:** Трет-бутил-3-((1-(2-(бензоилокси)этил)-циклопропил)(2-

(бензилокси)этил)карбамоил)-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилат (0,165 г, 0,280 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (5 мл). К этому раствору добавляли воду (5 мл), затем моногидрат гидроксида лития (0,035 г, 0,841 ммоль). Смесь перемешивали при кт в течение ночи. Добавляли дополнительное количество моногидрата гидроксида лития (0,035 г, 0,841 ммоль) и перемешивали смесь еще в течение 3 ч. Реакционную смесь подкисляли 1М HCl (1,682 мл, 1,682 ммоль) и выпаривали в вакууме. Остаток смывали толуолом и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением трет-бутил-3-((2-(бензилокси)этил)(1-(2-гидроксиэтил)циклопропил)карбамоил)-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилата (0,100 г, выход 73%).

**Стадия 5:** Трет-бутил-3-((2-(бензилокси)этил)(1-(2-гидроксиэтил)циклопропил)карбамоил)-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилат (0,100 г, 0,206 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (15 мл). К этому раствору добавляли трифенилфосфин (0,070 г, 0,268 ммоль). По каплям добавляли раствор диизопропилазодикарбоксилата (0,052 мл, 0,268 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) и перемешивали смесь при 80°C. Через 2 ч добавляли дополнительное количество диизопропилазодикарбоксилата (0,020 мл, 0,103 ммоль) и трифенилфосфина (0,054 г, 0,206 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь вливали в воду (100 мл) и экстрагировали EtOAc (2×200 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (300 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия и выпаривали в вакууме. Остаток собирали дихлорметаном и очищали с помощью колоночной хроматографии (EtOAc в гептанах, от 10% до 100%) с получением трет-бутил-10'-(2-(бензилокси)этил)-11'-оксо-3',4',7',8',10',11'-гексагидроспиро[циклопропан-1,9'-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин]-2'(1'Н)-карбоксилата (0,098 г, выход 62%).

**Стадия 6:** Трет-бутил-10'-(2-(бензилокси)этил)-11'-оксо-3',4',7',8',10',11'-гексагидроспиро[циклопропан-1,9'-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин]-2'(1'Н)-карбоксилат (0,098 г, 0,210 ммоль) растворяли в EtOH (5 мл). К этому раствору добавляли палладий на угле (0,050 г, 0,047 ммоль) и переводили смесь под атмосферу водорода и перемешивали при кт в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через Целит, промывали MeOH и выпаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением трет-бутил-10'-(2-гидроксиэтил)-11'-оксо-3',4',7',8',10',11'-гексагидроспиро[циклопропан-1,9'-пиридо-[4',3':3,4]пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин]-2'(1'Н)-карбоксилата (0,030 г, выход 37%).

**Стадия 7:** Трет-бутил-10'-(2-гидроксиэтил)-11'-оксо-3',4',7',8',10',11'-гексагидроспиро[циклопропан-1,9'-пиридо-[4',3':3,4]пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин]-2'(1'Н)-карбоксилат (0,030 г, 0,080 ммоль) растворяли в 4М HCl в диоксане (5 мл, 20,00 ммоль). После перемешивания реакции в течение 2 ч смесь выпаривали в вакууме, а остаток смывали дихлорметаном с получением гидрохлорида 10'-(2-гидроксиэтил)-1',2',3',4',7',8'-гексагидроспиро[циклопропан-1,9'-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин]-

11'(10'H)-она (25 мг, колич. выход).

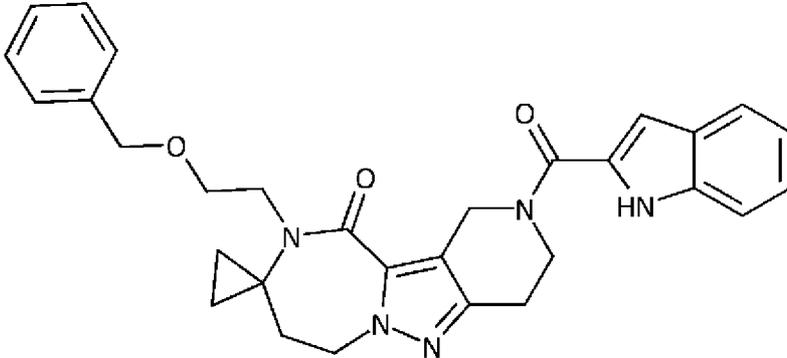
**Стадия 8:** Гидрохлорид 10'-(2-гидроксиэтил)-1',2',3',4',7',8'-гексагидроспиро[циклопропан-1,9'-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин]-11'(10'H)-она (0,025 г, 0,080 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (1 мл). К этому раствору добавляли Et<sub>3</sub>N (0,056 мл, 0,400 ммоль). В отдельном сосуде HATU (0,036 г, 0,096 ммоль) и 1H-индол-2-карбоновую кислоту (0,013 г, 0,080 ммоль) перемешивали в N,N-диметилформамиде (1 мл) в течение 10 мин. Этот раствор добавляли к предыдущему раствору и перемешивали смесь при кт в течение ночи. Смесь гасили водой (0,250 мл) и раствор фильтровали и промывали ДМСО (0,2 мл) и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 10'-(2-гидроксиэтил)-2'-(1H-индол-2-карбонил)-1',2',3',4',7',8'-гексагидроспиро[циклопропан-1,9'-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин]-11'(10'H)-она в виде белого твердого вещества (0,020 г, выход 59,7%).

Rt 2,98 мин (Метод А2) [M+H]<sup>+</sup> 420,2

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 11,65 (с, 1H), 7,63 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,19 (ддд, J=8,1, 6,9, 1,2 Гц, 1H), 7,06 (ддд, J=7,9, 6,8, 1,0 Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 5,12-4,55 (м, 3H), 4,36 (т, J=6,6 Гц, 2H), 4,11-3,88 (м, 2H), 3,68-3,56 (м, 2H), 3,55-3,38 (м, 2H), 2,98-2,72 (м, 2H), 2,20-1,99 (м, 2H), 0,88-0,67 (м, 2H), 0,58-0,42 (м, 2H).

### Пример 90

13'-[2-(бензилокси)этил]-4'-(1H-индол-2-карбонил)-4',8',9',13'-тетраазаспиро[циклопропан-1,12'-трицикло[7.5.0.0<sup>2,7</sup>]тетрадекан]-1',7'-диен-14'-он

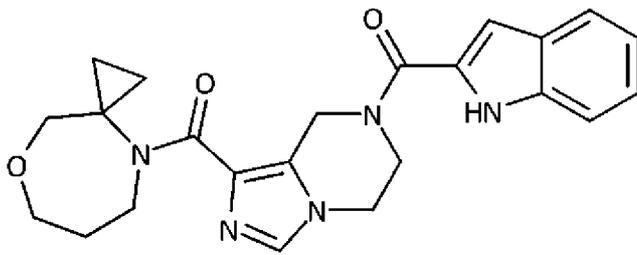


Rt 1,72 мин (Метод J) [M+H]<sup>+</sup> 510,4

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 11,65 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,63 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,38-7,25 (м, 5H), 7,19 (ддд, J=8,2, 6,9, 1,2 Гц, 1H), 7,06 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 5,14-4,58 (м, 2H), 4,51 (с, 2H), 4,33-4,17 (м, 2H), 4,14-3,89 (м, 2H), 3,80-3,54 (м, 4H), 2,98-2,71 (м, 2H), 2,14-1,94 (м, 2H), 0,88-0,72 (м, 2H), 0,59-0,47 (м, 2H).

### Пример 91

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

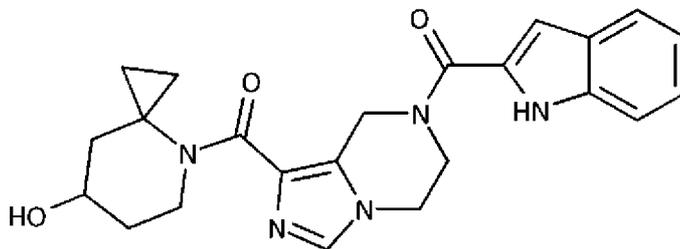


Rt 1,20 мин (Метод Н)  $[M+H]^+$  420,2

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  11,71 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,66 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,44 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,21 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,07 (т, J=7,4 Гц, 1H), 6,94 (с, 1H), 5,58-4,75 (м, 2H), 4,71-3,94 (м, 6H), 3,92-3,37 (м, 4H), 2,03-1,76 (м, 2H), 0,94-0,68 (м, 4H).

### Пример 92

4-[7-(1H-индол-2-карбонил)-5H,6H,7H,8H-имидазо[1,5-а]пирозин-1-карбонил]-4-азаспиро[2.5]октан-7-ол

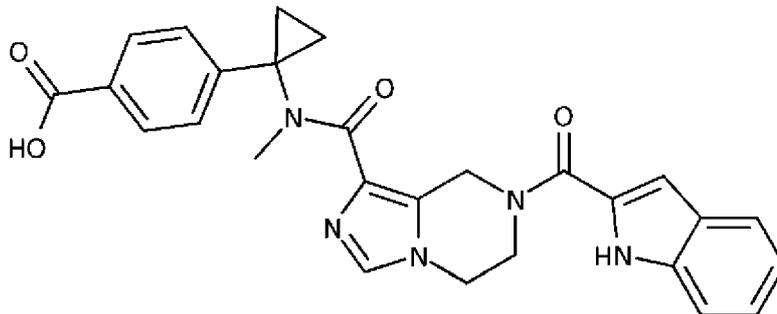


Rt 1,04 мин (Метод Н)  $[M+H]^+$  420,2

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  11,71 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,67 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,44 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,21 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,07 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,93 (с, 1H), 5,42-4,71 (м, 3H), 4,67-4,59 (м, 1H), 4,34-3,99 (м, 4H), 3,82-3,70 (м, 1H), 3,28-3,07 (м, 1H), 2,01-1,68 (м, 2H), 1,45-1,03 (м, 2H), 0,88-0,76 (м, 2H), 0,55-0,39 (м, 2H).

### Пример 93

4-{1-[N-метил-7-(1H-индол-2-карбонил)-5H,6H,7H,8H-имидазо[1,5-а]пирозин-1-амидо]циклопропил}бензойная кислота

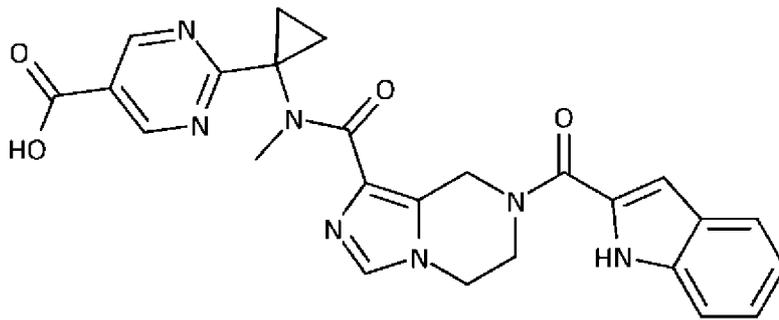


Rt 1,30 мин (Метод Н)  $[M+H]^+$  484,4

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  11,71 (с, 1H), 7,90-7,74 (м, 3H), 7,70-7,60 (м, 1H), 7,52-7,38 (м, 1H), 7,25-7,17 (м, 1H), 7,16-7,00 (м, 3H), 6,97-6,89 (м, 1H), 5,51-4,82 (м, 2H), 4,43-3,86 (м, 4H), 3,55-3,47 (м, 2H), 3,03-2,90 (м, 1H), 1,54-1,17 (м, 4H) - протон карбоновой кислоты не наблюдали.

### Пример 94

2-{1-[N-метил-7-(1H-индол-2-карбонил)-5H,6H,7H,8H-имидазо[1,5-a]пирозин-1-амидо]циклопропил}пиримидин-5-карбоновая кислота

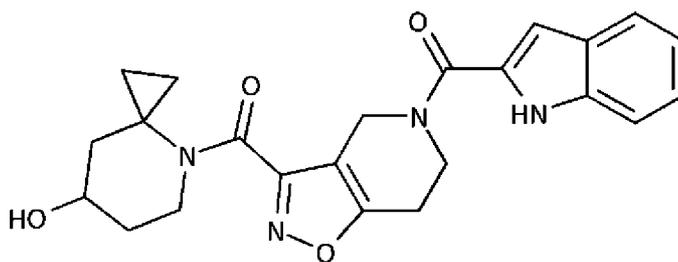


Rt 1,22 мин (Метод Н)  $[M+H]^+$  486,4

$^1H$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  11,70 (с, 1H), 9,05 (с, 2H), 7,82-7,34 (м, 3H), 7,25-7,16 (м, 1H), 7,11-7,01 (м, 1H), 6,95-6,87 (м, 1H), 5,44-4,84 (м, 2H), 4,37-3,86 (м, 4H), 3,64-3,59 (м, 1H), 3,15-3,02 (м, 2H), 2,01-1,87 (м, 1H), 1,63-1,30 (м, 3H) - протон карбоновой кислоты не наблюдали.

### Пример 95

4-[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,2]оксазол[4,5-с]пиридин-3-карбонил]-4-азаспиро[2.5]октан-7-ол

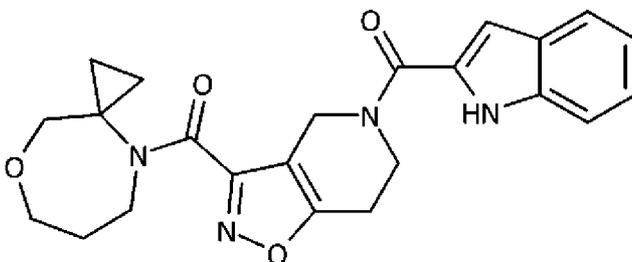


Rt 3,15 мин (Метод А2)  $[M+H]^+$  421,1

$^1H$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  11,67 (с, 1H), 7,65 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,43 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,25-7,17 (м, 1H), 7,07 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,92 (с, 1H), 5,31-4,63 (м, 3H), 4,49-3,62 (м, 4H), 3,16-2,76 (м, 3H), 2,06-1,77 (м, 2H), 1,57-1,18 (м, 2H), 1,09-0,43 (м, 4H).

### Пример 96

4-[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,2]оксазол[4,5-с]пиридин-3-карбонил]нонан-8-окса-4-азаспиро[2.6]



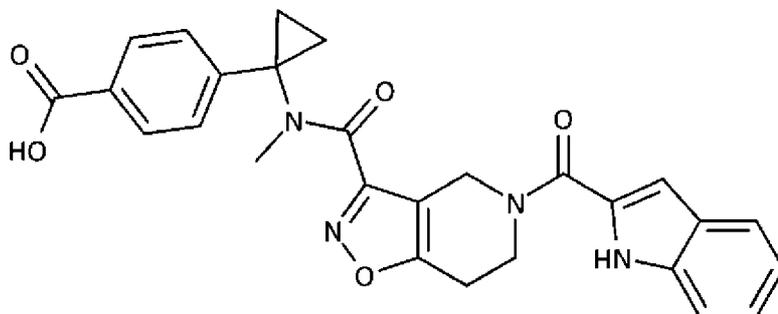
Rt 3,39 мин (Метод А2)  $[M+H]^+$  421,2

$^1H$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  11,68 (с, 1H), 7,65 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,43 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,21 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,07 (т, J=7,4 Гц, 1H), 6,97-6,85 (м, 1H), 5,39-4,49 (м, 2H),

4,13-3,94 (м, 2H), 3,91-3,71 (м, 2H), 3,70-3,61 (м, 1H), 3,60-3,48 (м, 1H), 3,08-2,89 (м, 2H), 2,05-1,85 (м, 2H), 1,03-0,73 (м, 4H) - один сигнал (2H) совпадает с сигналом воды.

### Пример 97

4-{1-[N-метил-5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,2]оксазол[4,5-с]пиридин-3-амидо]циклопропил}бензойная кислота

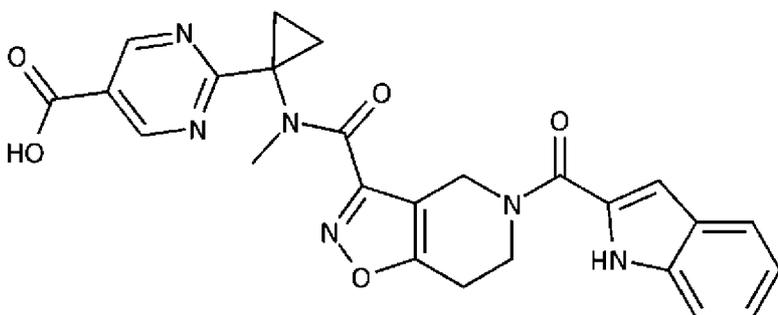


Rt 2,76 мин (Метод А2) [M+H]<sup>+</sup> 485,2

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 11,68 (с, 1H), 7,94-7,80 (м, 2H), 7,69-7,61 (м, 1H), 7,43 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,32-7,11 (м, 3H), 7,10-7,02 (м, 1H), 6,96-6,86 (м, 1H), 5,44-4,56 (м, 2H), 4,12-3,78 (м, 2H), 3,11-2,76 (м, 5H), 1,65-1,26 (м, 4H) - протон карбоновой кислоты не наблюдали.

### Пример 98

2-{1-[N-метил-5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,2]оксазол[4,5-с]пиридин-3-амидо]циклопропил}пиримидин-5-карбоновая кислота



**Стадия 1:** Трет-бутил-3-((1-(5-(метоксикарбонил)пиримидин-2-ил)циклопропил)(метил)карбамоил)-6,7-дигидроизоксазол[4,5-с]пиридин-5(4H)-карбоксилат (0,030 г, 0,066 ммоль) растворяли в 4M HCl в диоксане (3 мл, 12,00 ммоль) и перемешивали смесь в течение ночи. Реакционную смесь выпаривали и перегоняли с дихлорметаном (2×5 мл) с получением гидрохлорида метил-2-(1-(N-метил-4,5,6,7-тетрагидроизоксазол[4,5-с]пиридин-3-карбоксамидо)-циклопропил)пиримидин-5-карбоксилата в виде бежевого твердого вещества (0,026 г, колич. выход).

**Стадия 2:** К смеси 1H-индол-2-карбоновой кислоты (10,64 мг, 0,066 ммоль), гидрохлорида метил-2-(1-(N-метил-4,5,6,7-тетрагидроизоксазол[4,5-с]пиридин-3-карбоксамидо)циклопропил)-пиримидин-5-карбоксилата (0,026 г, 0,066 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (0,046 мл, 0,330 ммоль) в N,N-диметилформамиде (0,5 мл) добавляли HATU (0,026 г, 0,069 ммоль). После перемешивания реакционной смеси в течение 2 ч, добавляли раствор моногидрата гидроксида лития (0,042 г, 1 ммоль) в воде (0,5 мл) и перемешивали в

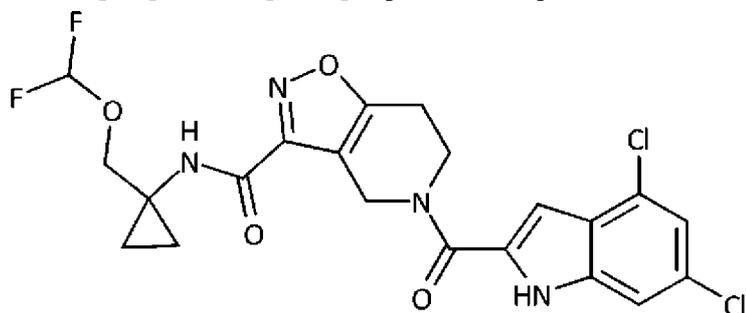
течение 1 ч. Реакционную смесь гасили 6М водный HCl (0,2 мл) и перемешивали при кт в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ-МС с получением продукта в виде белого рыхлого твердого вещества (0,023 г, выход 68%).

Rt мин 2.67 (Метод А2) [M+H]<sup>+</sup> 487.1<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 11.67 (с, 1H), 9.22-8.92 (м, 2H), 7.72-7.58 (м, 1H), 7.48-7.39 (м, 1H), 7.26-7.15 (м, 1H), 7.11-7.01 (м, 1H), 6.95-6.85 (м, 1H), 5.24-4.66 (м, 2H), 4.14-3.82 (м, 2H), 3.14-2.89 (м, 5H), 1.97-1.81 (м, 1H), 1.72-1.48 (м, 3H)-протон карбоновой кислоты не наблюдали.

### Пример 99

5-(4,6-дихлор-1H-индол-2-карбонил)-N-{1-[(дифторметокси)-метил]циклопропил}-4H,5H,6H,7H-[1,2]оксазол[4,5-с]пиридин-3-карбоксамид



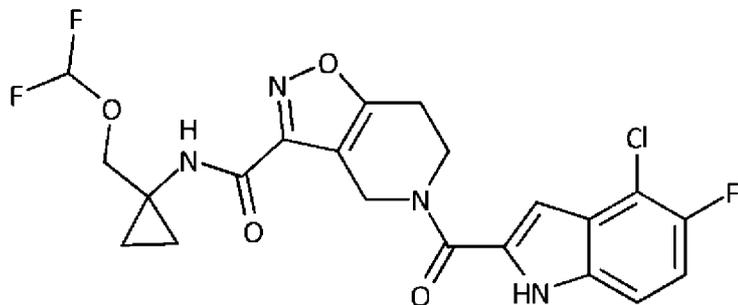
Получали, как описано в Примере 100.

Rt 4,10 мин (Метод А2) [M+H]<sup>+</sup> 498,9/501,1

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,21 (с, 1H), 9,11 (с, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,26 (с, 1H), 6,93 (с, 1H), 6,67 (т, J=76,1 Гц, 1H), 5,18-4,51 (м, 2H), 4,22-3,84 (м, 4H), 3,20-2,85 (м, 2H), 0,98-0,71 (м, 4H).

### Пример 100

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



**Стадия 1:** К раствору 5-(трет-бутоксикарбонил)-4,5,6,7-тетрагидроизоксазол[4,5-с]пиридин-3-карбоновой кислоты (120 мг, 0,447 ммоль) в N,N-диметилформамиде (0,6 мл) добавляли HATU (170 мг, 0,447 ммоль). Образовавшийся в результате желтый раствор перемешивали при кт в течение 20 мин, затем добавляли раствор 1-((дифторметокси)метил)циклопропан-1-амина (78 мг, 0,447 ммоль) в N,N-

диметилформамиде (0,7 мл) с последующим добавлением Et<sub>3</sub>N (0,312 мл, 2,237 ммоль). После перемешивания в течение 30 мин, реакционную смесь фильтровали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением трет-бутил-3-((1-((дифторметокси)метил)цикло-пропил)карбамоил)-6,7-дигидроизоксазол[4,5-с]пиридин-5(4Н)-карбоксилата в виде почти белого твердого вещества (173 мг, выход 69%).

**Стадия 2:** Трет-бутил-3-((1-((дифторметокси)метил)-циклопропил)карбамоил)-6,7-дигидроизоксазол[4,5-с]пиридин-5(4Н)-карбоксилат (78 мг, 0,201 ммоль) растворяли в 4М HCl в диоксане (1107 мкл, 4,43 ммоль) и образовавшийся в результате раствор перемешивали при кт. Через 2 ч реакционную смесь разбавляли диоксаном (5 мл) и выпаривали в вакууме. Остаток перегоняли с толуолом (2×5 мл) с получением гидрохлорида N-(1-((дифтор-метокси)метил)циклопропил)-4,5,6,7-тетрагидроизоксазол[4,5-с]пиридин-3-карбоксамид в виде почти белого твердого вещества (65 мг, колич. выход).

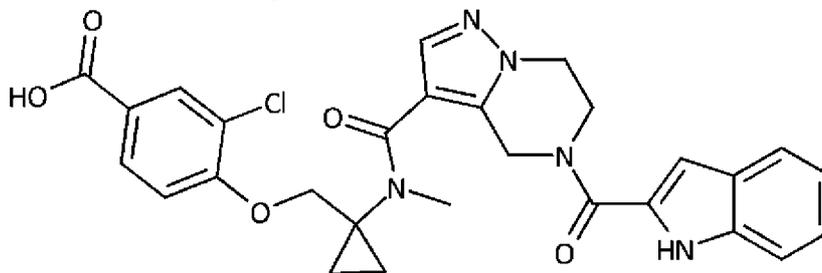
**Стадия 3:** К 4-хлор-5-фтор-1Н-индол-2-карбоновой кислоте (14,2 мг, 0,067 ммоль) в N,N-диметилформамиде (0,5 мл) добавляли HATU (0,025 г, 0,067 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при кт в течение 15 мин. Затем добавляли раствор гидрохлорида N-(1-((дифторметокси)метил)циклопропил)-4,5,6,7-тетрагидроизоксазол[4,5-с]пиридин-3-карбоксамид (0,022 г, 0,067 ммоль) в N,N-диметилформамиде (0,8 мл) с последующим добавлением Et<sub>3</sub>N (0,047 мл, 0,335 ммоль). Через 45 мин реакционную смесь фильтровали через микрофильтр и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением продукта в виде рыхлого белого твердого вещества (19 мг, выход 59%).

Rt 3,94 мин (Метод А2) [M+H]<sup>+</sup> 483,1/485,1

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,16 (с, 1H), 9,12 (с, 1H), 7,42 (дд, J=9,0, 3,9 Гц, 1H), 7,33-7,19 (м, 1H), 6,93 (с, 1H), 6,67 (т, J=76,1 Гц, 1H), 4,82 (с, 2H), 3,99 (д, J=39,9 Гц, 4H), 3,06 (с, 2H), 0,86 (д, J=13,5 Гц, 4H).

### Пример 101

3-хлор-4-({ 1-[N-метил-5-(1Н-индол-2-карбонил)-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пирозин-3-амидо]циклопропил}метокси)бензойная кислота

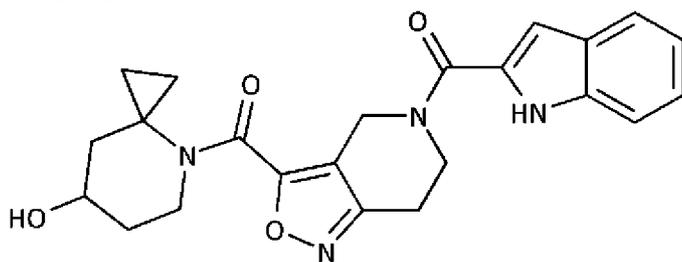


Rt 2,76 мин (Метод А2) [M+H]<sup>+</sup> 548,2/550,1

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,70 (с, 1H), 8,21-7,72 (м, 3H), 7,64 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,43 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,21 (т, J=7,5 Гц, 2H), 7,07 (т, J=7,4 Гц, 1H), 6,94 (с, 1H), 5,37-4,91 (м, 2H), 4,64-4,03 (м, 6H), 1,45-0,78 (м, 4H).

### Пример 102

4-[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,2]оксазол[4,3-с]пиридин-3-карбонил]-4-азаспиро[2.5]октан-7-ол

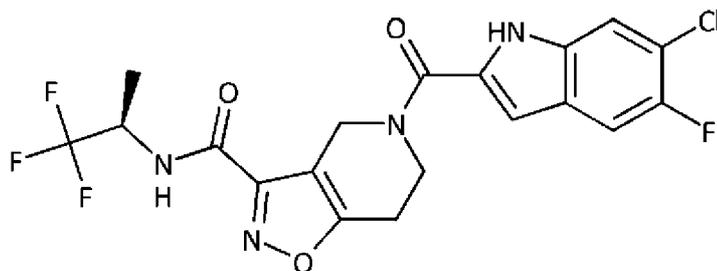


Rt 1,33 мин (Метод J)  $[M+H]^+$  421,4

$^1H$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  11,67 (с, 1H), 7,65 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,43 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,21 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,07 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,92 (с, 1H), 5,13-4,71 (м, 3H), 4,48-3,74 (м, 4H), 3,57-3,42 (м, 1H), 3,12-2,80 (м, 2H), 2,12-1,60 (м, 2H), 1,54-1,21 (м, 2H), 0,99-0,66 (м, 2H), 0,63-0,50 (м, 2H).

### Пример 103

5-(6-хлор-5-фтор-1H-индол-2-карбонил)-N-[(2R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]-4H,5H,6H,7H-[1,2]оксазол[4,5-с]пиридин-3-карбоксамид

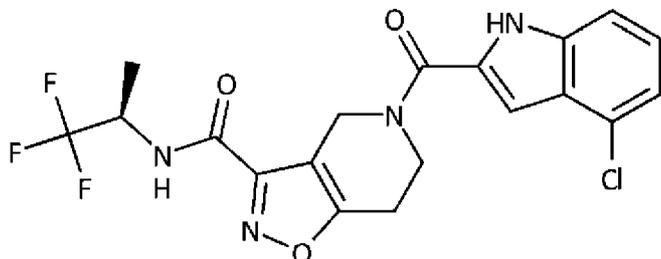


Rt 1,71 мин (Метод H)  $[M+H]^+$  459,2/461,2

$^1H$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  11,92 (с, 1H), 9,61 (с, 1H), 7,66 (д, J=9,9 Гц, 1H), 7,56 (д, J=6,5 Гц, 1H), 6,96 (с, 1H), 5,25-4,85 (м, 2H), 4,84-4,68 (м, 1H), 4,12-3,84 (м, 2H), 3,13-2,92 (м, 2H), 1,36 (д, J=7,1 Гц, 3H).

### Пример 104

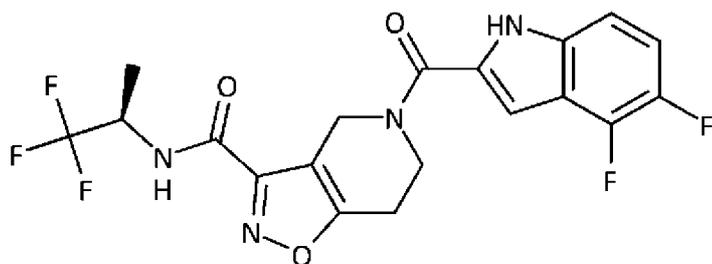
5-(4-хлор-1H-индол-2-карбонил)-N-[(2R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]-4H,5H,6H,7H-[1,2]оксазол[4,5-с]пиридин-3-карбоксамид



Rt 1,70 мин (Метод H)  $[M+H]^+$  441,2/443,2

### Пример 105

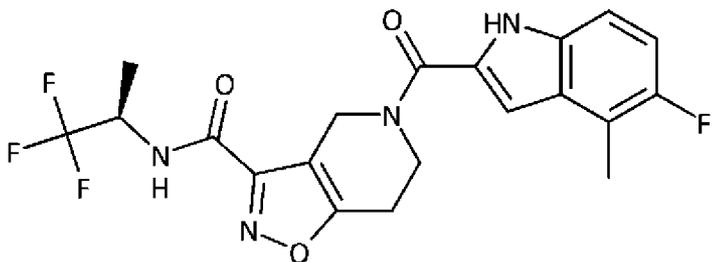
5-(4,5-дифтор-1H-индол-2-карбонил)-N-[(2R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]-4H,5H,6H,7H-[1,2]оксазол[4,5-с]пиридин-3-карбоксамид



Rt 1,65 мин (Метод Н)  $[M+H]^+$  443,2

**Пример 106**

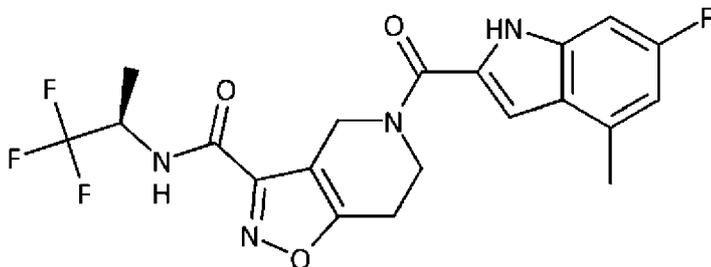
5-(5-фтор-4-метил-1Н-индол-2-карбонил)-N-[(2R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,2]оксазол[4,5-с]пиридин-3-карбоксамид



Rt 1,67 мин (Метод Н)  $[M+H]^+$  439,2

**Пример 107**

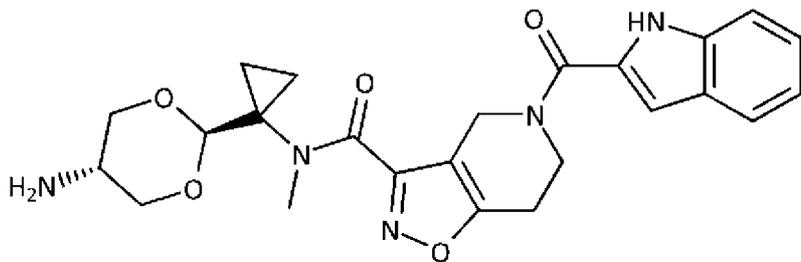
5-(6-фтор-4-метил-1Н-индол-2-карбонил)-N-[(2R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,2]оксазол[4,5-с]пиридин-3-карбоксамид



Rt 1,68 мин (Метод Н)  $[M+H]^+$  439,2

**Пример 108**

5-(1Н-индол-2-карбонил)-N-метил-N-{1-[(2r,5r)-5-амино-1,3-диоксан-2-ил]циклопропил}-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,2]оксазол[4,5-с]пиридин-3-карбоксамид



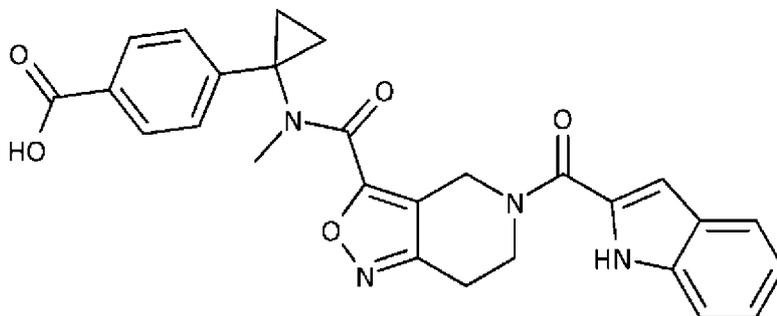
Rt 1,36 мин (Метод J)  $[M+H]^+$  466,4

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  11,68 (с, 1H), 7,69-7,60 (м, 1H), 7,46-7,39 (м, 1H), 7,24-7,17 (м, 1H), 7,11-7,03 (м, 1H), 6,93 (с, 1H), 5,02-4,51 (м, 3H), 4,25-3,74 (м, 5H), 3,29-2,94 (м,

8H), 2,92-2,72 (м, 1H), 0,95-0,70 (м, 4H).

### Пример 109

4-{1-[N-метил-5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,2]оксазол[4,3-с]пиридин-3-амидо]циклопропил}бензойная кислота

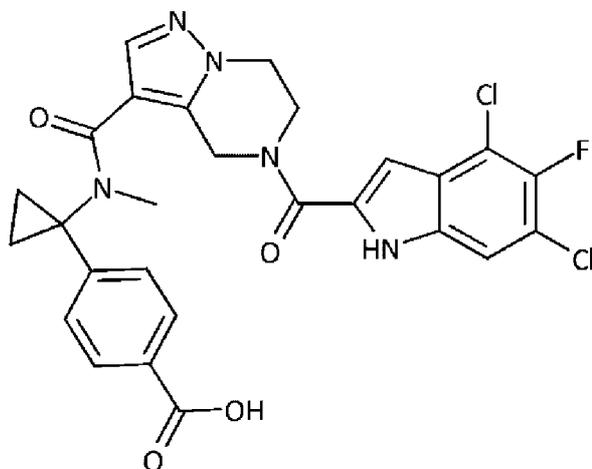


Rt 3,58 мин (Метод В2)  $[M+H]^+$  485,2

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  11,68 (с, 1H), 7,94-7,82 (м, 2H), 7,69-7,61 (м, 1H), 7,43 (д,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,25-7,12 (м, 3H), 7,11-7,03 (м, 1H), 6,96-6,88 (м, 1H), 4,99 (с, 2H), 4,17-3,81 (м, 2H), 3,09 (с, 3H), 3,00-2,84 (м, 2H), 1,58-1,22 (м, 4H) - протон карбоновой кислоты не наблюдали.

### Пример 110

4-{1-[N-метил-5-(4,6-дихлор-5-фтор-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-пироло[1,5-а]пирозин-3-амидо]циклопропил}бензойная кислота

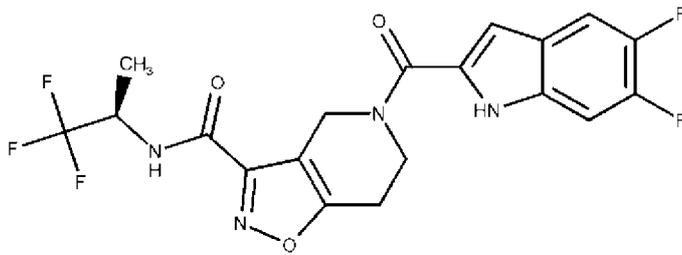


Rt 3,85 мин (Метод В2)  $[M+H]^+$  570,1/572,1

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  12,27 (шс, 1H), 8,02-7,80 (м, 2H), 7,67-7,50 (м, 1H), 7,15 (д,  $J=8,0$  Гц, 2H), 7,01 (с, 1H), 6,96 (с, 1H), 5,79-4,70 (м, 2H), 4,54-3,83 (м, 4H), 3,04 (с, 3H), 1,78-1,21 (м, 4H) - протон карбоновой кислоты не наблюдали.

### Пример 111

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



**Стадия 1:** Трет-бутил-(R)-3-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)карбамоил)-6,7-дигидроизоксазол[4,5-с]пиридин-5(4Н)-карбоксилат (0,120 г, 0,330 ммоль) растворяли в 4М НСl в диоксане (4 мл, 16,00 ммоль) и перемешивали смесь в течение ночи. Реакционную смесь выпаривали в вакууме и перегоняли с дихлорметаном (2×5 мл) с получением гидрохлорида (R)-N-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидроизоксазол[4,5-с]пиридин-3-карбоксамид в виде светло-бежевого твердого вещества (0,099 г, выход 94%).

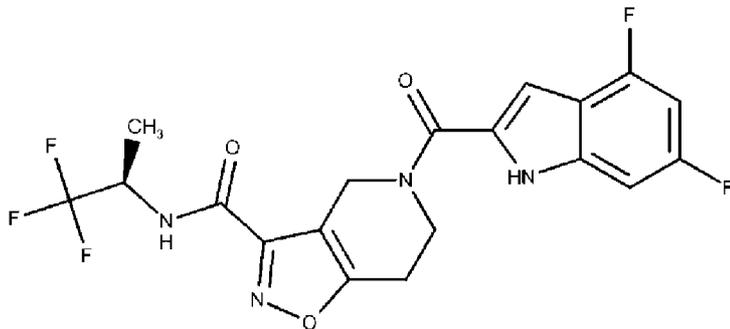
**Стадия 2:** К 5,6-дифтор-1Н-индол-2-карбоновой кислоте (0,018, 0,083 ммоль) в N,N-диметилформамиде (0,4 мл) добавляли НАТУ (0,033 г, 0,087 ммоль) и перемешивали смесь в закрытом сосуде в течение 30 мин. К этой смеси добавляли раствор гидрохлорида (R)-N-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидроизоксазол[4,5-с]пиридин-3-карбоксамид (0,025 г, 0,083 ммоль) в N,N-диметилформамиде (0,4 мл) и Et<sub>3</sub>N (0,1 мл) и перемешивали смесь в течение трех дней. Реакционную смесь фильтровали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ-МС с получением продукта в виде рыхлого белого твердого вещества (0,016 г, выход 44%).

Rt 1,65 мин (Метод J) [M+H]<sup>+</sup> 443,2

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,17-11,59 (м, 1H), 9,83-9,38 (м, 1H), 7,67 (дд, J=11,0, 8,0 Гц, 1H), 7,36 (дд, J=11,0, 7,0 Гц, 1H), 6,95 (с, 1H), 5,35-4,81 (м, 2H), 4,81-4,63 (м, 1H), 4,17-4,03 (м, 1H), 4,03-3,73 (м, 1H), 3,17-2,90 (м, 2H), 1,36 (д, J=7,1 Гц, 3H).

### Пример 112

5-(4,6-дифтор-1Н-индол-2-карбонил)-N-[(2R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,2]оксазол[4,5-с]пиридин-3-карбоксамид



Получали, как описано в Примере 111.

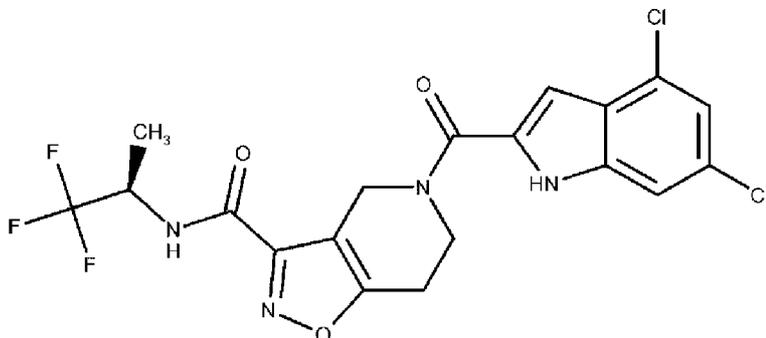
Rt 1,68 мин (Метод J) [M+H]<sup>+</sup> 443,2

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,38-11,81 (м, 1H), 9,92-9,30 (м, 1H), 7,05 (дд, J=9,4, 2,1 Гц, 1H), 7,00 (с, 1H), 6,93 (тд, J=10,4, 2,1 Гц, 1H), 5,45-4,83 (м, 2H), 4,83-4,66 (м, 1H),

4,18-4,04 (м, 1H), 4,04-3,81 (м, 1H), 3,18-2,80 (м, 2H), 1,36 (д, J=7,1 Гц, 3H).

### Пример 113

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



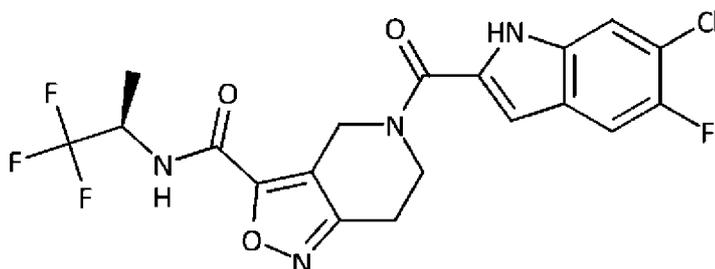
Получали, как описано в Примере 111.

Rt 1,87 мин (Метод J) [M+H]<sup>+</sup> 475,2/477,2

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,22 (с, 1H), 9,61 (с, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,29-7,22 (м, 1H), 6,93 (с, 1H), 5,46-4,83 (м, 2H), 4,83-4,67 (м, 1H), 4,20-4,03 (м, 1H), 4,03-3,72 (м, 1H), 3,19-2,79 (м, 2H), 1,36 (д, J=7,0 Гц, 3H).

### Пример 114

5-(6-хлор-5-фтор-1H-индол-2-карбонил)-N-[(2R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]-4H,5H,6H,7H-[1,2]оксазол[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид

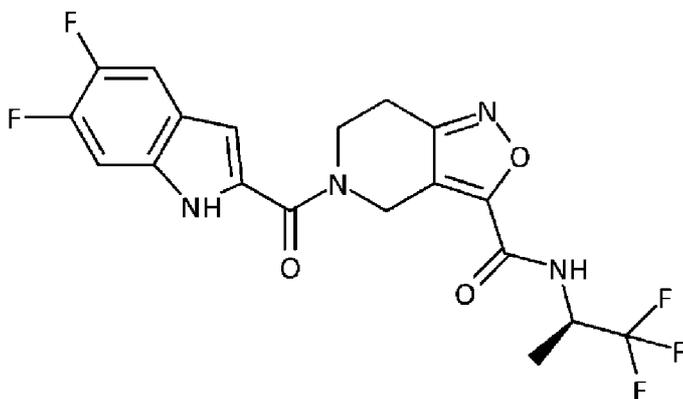


Rt 4,14 мин (Метод В2) [M+H]<sup>+</sup> 459,1/461,1

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,93 (с, 1H), 9,61 (с, 1H), 7,66 (д, J=9,9 Гц, 1H), 7,56 (д, J=6,4 Гц, 1H), 6,96 (с, 1H), 5,20-4,85 (м, 2H), 4,84-4,67 (м, 1H), 4,13-3,85 (м, 2H), 3,13-2,92 (м, 2H), 1,36 (д, J=7,1 Гц, 3H).

### Пример 115

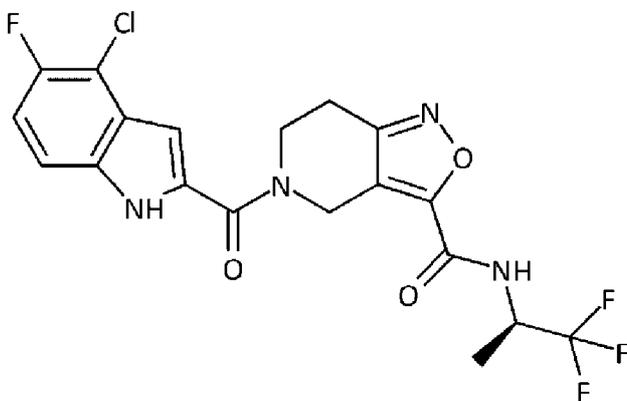
5-(5,6-дифтор-1H-индол-2-карбонил)-N-[(2R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]-4H,5H,6H,7H-[1,2]оксазол[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид



Rt 3,98 мин (Метод В2)  $[M+H]^+$  443,1

**Пример 116**

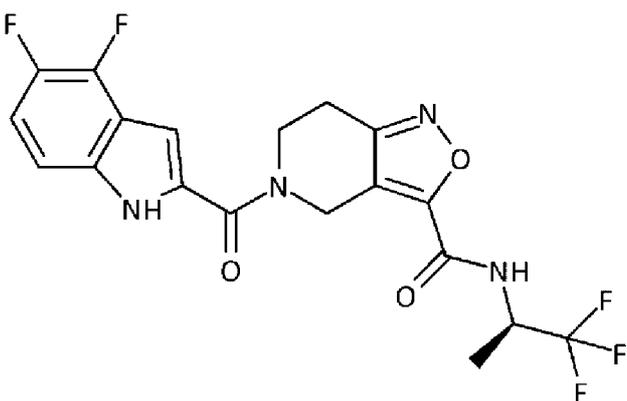
5-(4-хлор-5-фтор-1H-индол-2-карбонил)-N-[(2R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]-4H,5H,6H,7H-[1,2]оксазол[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид



Rt 4,13 мин (Метод В2)  $[M+H]^+$  459,1/461,1

**Пример 117**

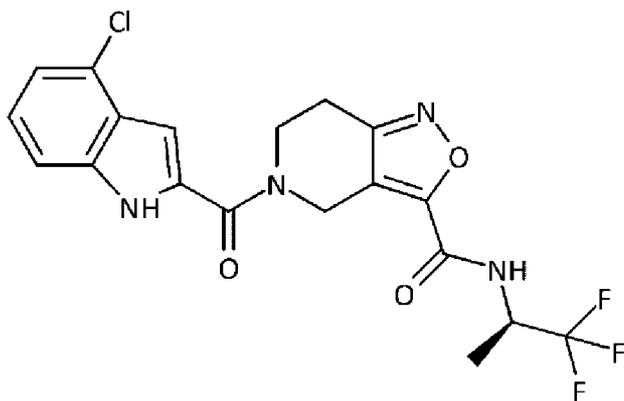
5-(4,5-дифтор-1H-индол-2-карбонил)-N-[(2R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]-4H,5H,6H,7H-[1,2]оксазол[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид



Rt 4,01 мин (Метод В2)  $[M+H]^+$  443,1

**Пример 118**

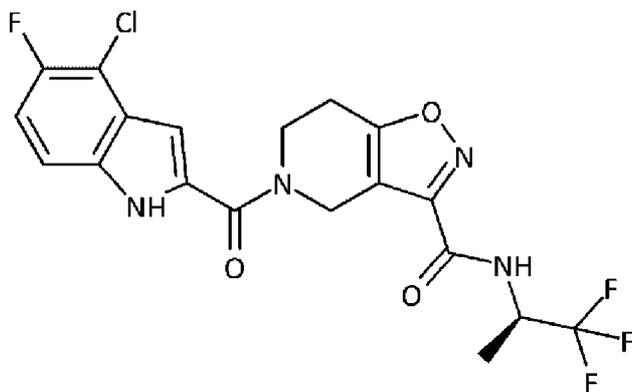
5-(4-хлор-1H-индол-2-карбонил)-N-[(2R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]-4H,5H,6H,7H-[1,2]оксазол[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид



Rt 4,10 мин (Метод В2)  $[M+H]^+$  441,1/443,1

### Пример 119

5-(4-хлор-5-фтор-1H-индол-2-карбонил)-N-[(2R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]-4H,5H,6H,7H-[1,2]оксазол[4,5-с]пиридин-3-карбоксамид

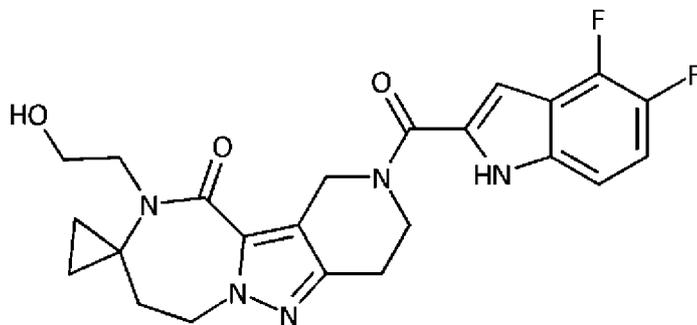


Rt 1,74 мин (Метод J)  $[M+H]^+$  459,2/461,2

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  12,56-11,63 (м, 1H), 10,33-9,10 (м, 1H), 7,43 (дд,  $J=8,9$ , 4,0 Гц, 1H), 7,30-7,21 (м, 1H), 6,94 (с, 1H), 5,36-4,83 (м, 2H), 4,83-4,69 (м, 1H), 4,16-4,04 (м, 1H), 4,04-3,86 (м, 1H), 3,17-2,89 (м, 2H), 1,36 (д,  $J=7,0$  Гц, 3H).

### Пример 120

4'-(4,5-дифтор-1H-индол-2-карбонил)-13'-(2-гидроксиэтил)-4',8',9',13'-тетраазаспиро[циклопропан-1,12'-трицикло[7.5.0.0<sup>2,7</sup>]]тетрадекан-1',7'-диен-14'-он

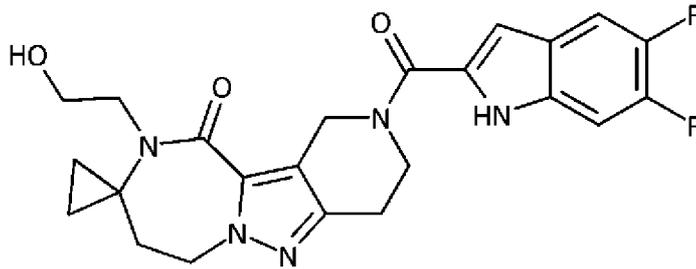


Rt 1,33 мин (Метод J)  $[M+H]^+$  456,2

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  12,09 (с, 1H), 7,29-7,21 (м, 2H), 7,03-6,92 (м, 1H), 5,15-4,56 (м, 3H), 4,45-4,28 (м, 2H), 4,10-3,86 (м, 2H), 3,70-3,56 (м, 2H), 3,53-3,40 (м, 2H), 3,02-2,70 (м, 2H), 2,16-2,05 (м, 2H), 0,90-0,66 (м, 2H), 0,57-0,45 (м, 2H).

**Пример 121**

4'-(5,6-дифтор-1H-индол-2-карбонил)-13'-(2-гидроксиэтил)-4',8',9',13'-тетраазаспиро[циклопропан-1,12'-трицикло[7.5.0.0<sup>2,7</sup>]тетрадекан]-1',7'-диен-14'-он

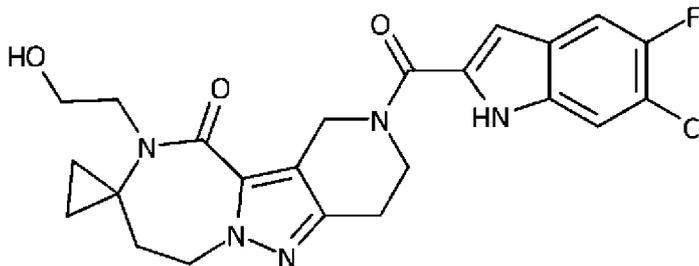


Rt 1,32 мин (Метод J) [M+H]<sup>+</sup> 456,4

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,86 (с, 1H), 7,65 (дд, J=11,0, 8,1 Гц, 1H), 7,35 (дд, J=11,0, 7,0 Гц, 1H), 6,97-6,81 (м, 1H), 5,16-4,51 (м, 3H), 4,36 (т, J=6,9 Гц, 2H), 4,05-3,94 (м, 2H), 3,67-3,57 (м, 2H), 3,53-3,41 (м, 2H), 2,99-2,72 (м, 2H), 2,16-2,05 (м, 2H), 0,89-0,66 (м, 2H), 0,58-0,44 (м, 2H).

**Пример 122**

4'-(6-хлор-5-фтор-1H-индол-2-карбонил)-13'-(2-гидроксиэтил)-4',8',9',13'-тетраазаспиро[циклопропан-1,12'-трицикло[7.5.0.0<sup>2,7</sup>]тетрадекан]-1',7'-диен-14'-он

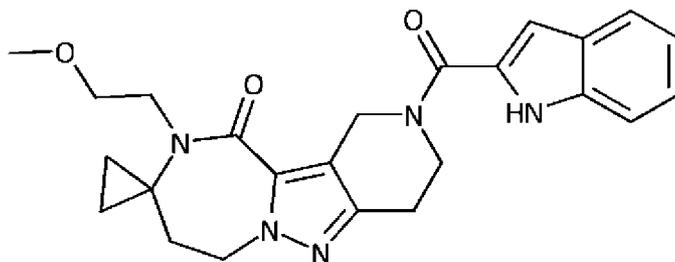


Rt 1,39 мин (Метод J) [M+H]<sup>+</sup> 472,2/474,4

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,91 (с, 1H), 7,65 (д, J=10,0 Гц, 1H), 7,54 (д, J=6,5 Гц, 1H), 7,03-6,81 (м, 1H), 5,08-4,57 (м, 3H), 4,36 (т, J=6,9 Гц, 2H), 4,11-3,90 (м, 2H), 3,67-3,56 (м, 2H), 3,54-3,39 (м, 2H), 3,02-2,73 (м, 2H), 2,21-1,96 (м, 2H), 0,89-0,65 (м, 2H), 0,58-0,41 (м, 2H).

**Пример 123**

4'-(1H-индол-2-карбонил)-13'-(2-метоксиэтил)-4',8',9',13'-тетраазаспиро[циклопропан-1,12'-трицикло[7.5.0.0<sup>2,7</sup>]тетрадекан]-1',7'-диен-14'-он



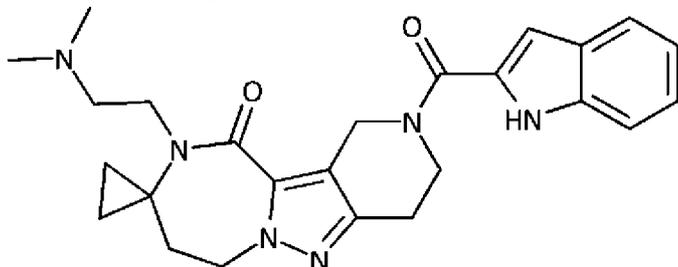
Rt 1,40 мин (Метод H) [M+H]<sup>+</sup> 434,4

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,65 (с, 1H), 7,63 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,3 Гц,

1H), 7,24-7,16 (м, 1H), 7,09-7,02 (м, 1H), 6,93-6,82 (м, 1H), 5,15-4,50 (м, 2H), 4,32 (т, J=6,6 Гц, 2H), 4,12-3,89 (м, 2H), 3,66-3,45 (м, 4H), 3,28 (с, 3H), 2,99-2,70 (м, 2H), 2,17-1,96 (м, 2H), 0,88-0,68 (м, 2H), 0,62-0,44 (м, 2H).

#### Пример 124

13'-[2-(диметиламино)этил]-4'-(1H-индол-2-карбонил)-4',8',9',13'-тетраазаспиро[циклопропан-1,12'-трицикло[7.5.0.0<sup>2,7</sup>]тетрадекан]-1',7'-диен-14'-он

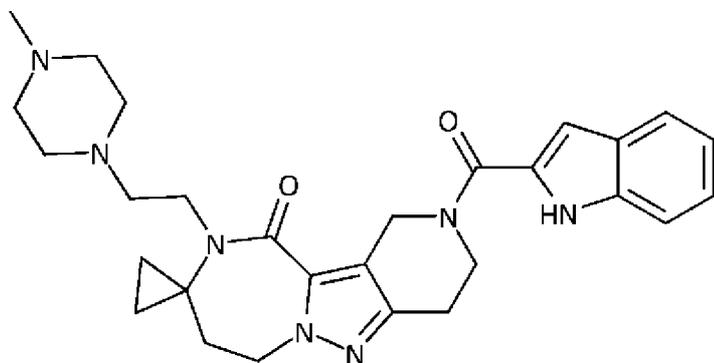


Rt 2,50 мин (Метод В2) [M+H]<sup>+</sup> 447,2

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,65 (с, 1H), 7,63 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,23-7,15 (м, 1H), 7,10-7,02 (м, 1H), 6,93-6,80 (м, 1H), 5,26-4,52 (м, 2H), 4,42-4,33 (м, 2H), 4,07-3,94 (м, 2H), 3,65-3,40 (м, 2H), 3,02-2,72 (м, 2H), 2,48-2,41 (м, 2H), 2,30-1,95 (м, 8H), 0,91-0,66 (м, 2H), 0,63-0,41 (м, 2H).

#### Пример 125

4'-(1H-индол-2-карбонил)-13'-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил]-4',8',9',13'-тетраазаспиро[циклопропан-1,12'-трицикло[7.5.0.0<sup>2,7</sup>]тетрадекан]-1',7'-диен-14'-он



**Стадия 1:** Трет-бутил-10'-(2-гидроксиэтил)-11'-оксо-3',4',7',8',10',11'-гексагидроспиро[циклопропан-1,9'-пиридо[4',3':3,4]пирозоло[1,5-a][1,4]дiazепин]-2'(1'H)-карбоксилат (60 мг, 0,159 ммоль) (см. Пример 89) растворяли в дихлорметане (3 мл) и добавляли периодинан Десса-Мартина (101 мг, 0,239 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч реакционную смесь разбавляли EtOAc (10 мл). Полученную белую суспензию промывали насыщенным водным раствором Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (10 мл). Слои разделяли и экстрагировали водный слой EtOAc (10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>, сушили над сульфатом натрия, выпаривали в вакууме и смывали дихлорметаном. Полученное затвердевающее масло растворяли в дихлорметане (1 мл) и очищали с помощью колоночной хроматографии (MeOH в дихлорметане, от 0% до 10%) с получением трет-бутил-11'-оксо-10'-(2-оксоэтил)-

3',4',7',8',10',11'-гексагидроспиро[циклопропан-1,9'-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин]-2'(1'Н)-карбоксилата в виде затвердевающего масла (43 мг, выход 72%).

**Стадия 2:** Трет-бутил-11'-оксо-10'-(2-оксоэтил)-3',4',7',8',10',11'-гексагидроспиро[циклопропан-1,9'-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин]-2'(1'Н)-карбоксилат (21 мг, 0,056 ммоль) растворяли в дихлорметане (0,5 мл) и добавляли 1-метилпиперазин (9,33 мкл, 0,084 ммоль), а затем триацетоксиборогидрид натрия (17,83 мг, 0,084 ммоль) и перемешивали смесь в течение ночи. Реакционную смесь делили между EtOAc (10 мл) и насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (10 мл). Слои разделяли, и водный слой экстрагировали EtOAc (10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над сульфатом натрия, выпаривали в вакууме и смывали дихлорметаном. Остаток растворяли в дихлорметане (2 мл) и очищали с помощью колоночной хроматографии (7М NH<sub>3</sub> в MeOH в дихлорметане, от 0% до 10%) с получением трет-бутил-10'-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)-11'-оксо-3',4',7',8',10',11'-гексагидроспиро[циклопропан-1,9'-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин]-2'(1'Н)-карбоксилата в виде бесцветного масла (15 мг, выход 58%).

**Стадия 3:** Трет-бутил-10'-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)-11'-оксо-3',4',7',8',10',11'-гексагидроспиро[циклопропан-1,9'-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин]-2'(1'Н)-карбоксилат (15 мг, 0,033 ммоль) растворяли в дихлорметане (0,1 мл) и добавляли 4М HCl в диоксане (1 мл, 4,00 ммоль). Через 3 ч реакционную смесь выпаривали и смывали дихлорметаном с получением дигидрохлорида 10'-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)-1',2',3',4',7',8'-гексагидроспиро[циклопропан-1,9'-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин]-11'(10'Н)-она в виде белого твердого вещества (14 мг, колич. выход).

**Стадия 4:** Индол-2-карбоновую кислоту (6,32 мг, 0,039 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (400 мкл) с последующим добавлением Et<sub>3</sub>N (10 мкл, 0,072 ммоль) и NATU (13,67 мг, 0,036 ммоль), и перемешивали смесь в течение 10 мин. В отдельном сосуде дигидрохлорид 10'-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)-1',2',3',4',7',8'-гексагидроспиро[циклопропан-1,9'-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин]-11'(10'Н)-она (14,1 мг, 0,033 ммоль) суспендировали в N,N-диметилформамиде (400 мкл) и добавляли Et<sub>3</sub>N (20 мкл, 0,143 ммоль) с последующим добавлением капли воды. Смеси объединяли и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением продукта в виде белого твердого вещества (12,5 мг, выход 76%).

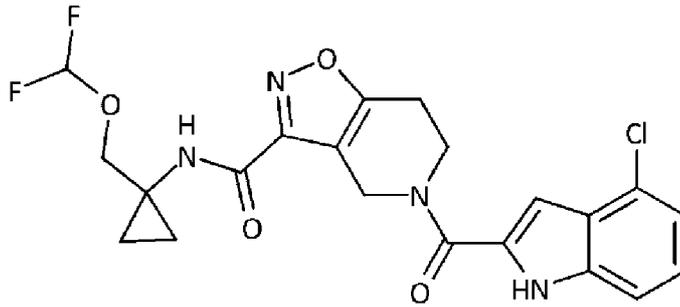
Rt 0,92 мин (Метод Н) [M+H]<sup>+</sup> 502,4

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 11,65 (с, 1H), 7,63 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,19 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,06 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,94-6,79 (м, 1H), 5,20-4,55 (м, 2H), 4,53-4,33 (м, 2H), 4,16-3,89 (м, 2H), 3,77-3,38 (м, 2H), 2,97-2,71 (м, 2H), 2,61-2,52 (м, 2H), 2,49-1,85 (м, 13H), 0,91-0,63 (м, 2H), 0,61-0,41 (м, 2H).

### Пример 126

5-(4-хлор-1H-индол-2-карбонил)-N-{1-[(диформетокси)метил]-циклопропил}-

4Н,5Н,6Н,7Н-[1,2]оксазол[4,5-с]пиридин-3-карбоксамид

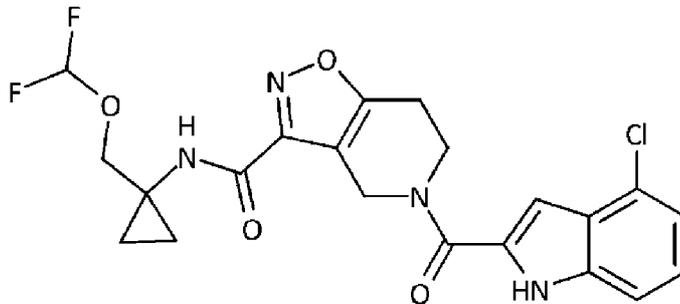


Rt 3,88 мин (Метод А2)  $[M+H]^+$  465,0/467,0

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  12,08 (с, 1Н), 9,12 (с, 1Н), 7,41 (д,  $J=8,0$  Гц, 1Н), 7,32-7,10 (м, 2Н), 6,98-6,40 (м, 2Н), 5,18-4,49 (м, 2Н), 4,24-3,82 (м, 4Н), 3,22-2,84 (м, 2Н), 1,00-0,70 (м, 4Н).

### Пример 127

5-(4,5-дифтор-1Н-индол-2-карбонил)-N-{1-[(дифторметокси)-метил]циклопропил}-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,2]оксазол[4,5-с]пиридин-3-карбоксамид

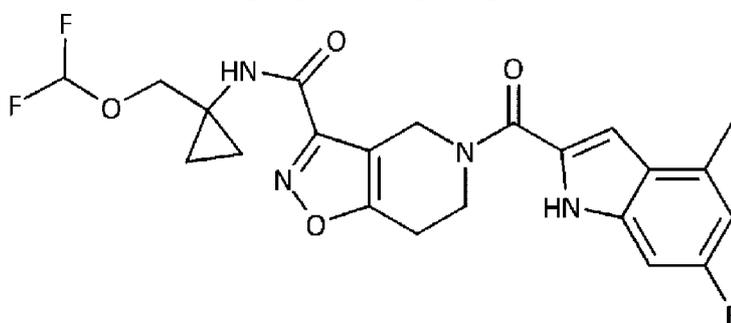


Rt 3,79 мин (Метод А2)  $[M+H]^+$  467,0

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  12,11 (с, 1Н), 9,12 (с, 1Н), 7,33-7,17 (м, 2Н), 7,04 (с, 1Н), 6,67 (т,  $J=76,0$  Гц, 1Н), 5,13-4,53 (м, 2Н), 4,15-3,82 (м, 4Н), 3,21-2,86 (м, 2Н), 1,01-0,73 (м, 4Н).

### Пример 128

N-{1-[(дифторметокси)метил]циклопропил}-5-(6-фтор-4-метил-1Н-индол-2-карбонил)-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,2]оксазол[4,5-с]пиридин-3-карбоксамид

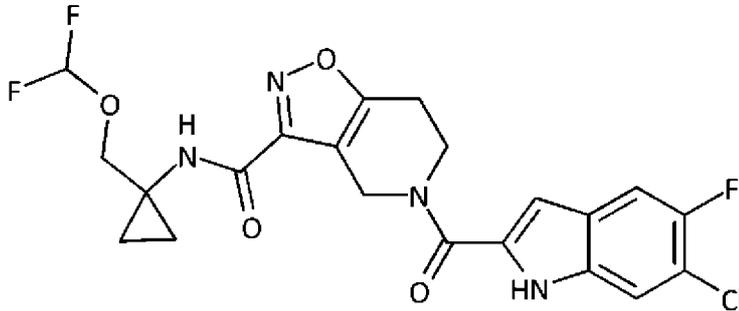


Rt 3,89 мин (Метод А2)  $[M+H]^+$  463,1

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  11,73 (с, 1Н), 9,11 (с, 1Н), 7,00-6,93 (м, 2Н), 6,90-6,43 (м, 2Н), 4,98-4,63 (м, 2Н), 4,15-3,86 (м, 4Н), 3,14-2,96 (м, 2Н), 2,52 (с, 3Н), 0,94-0,80 (м, 4Н).

**Пример 129**

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

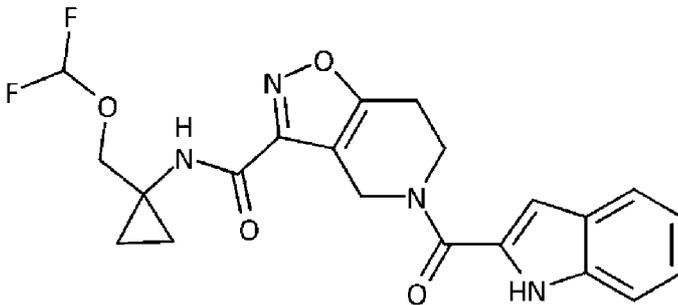


Rt 3,91 мин (Метод А2)  $[M+H]^+$  483,0/485,0

$^1H$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  11,92 (с, 1H), 9,11 (с, 1H), 7,66 (д,  $J=10,0$  Гц, 1H), 7,55 (д,  $J=6,4$  Гц, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,67 (т,  $J=76,1$  Гц, 1H), 5,15-4,49 (м, 2H), 4,18-3,80 (м, 4H), 3,20-2,78 (м, 2H), 1,01-0,70 (м, 4H).

**Пример 130**

N-{1-[(дифторметокси)метил]циклопропил}-5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,2]оксазол[4,5-с]пиридин-3-карбоксамид

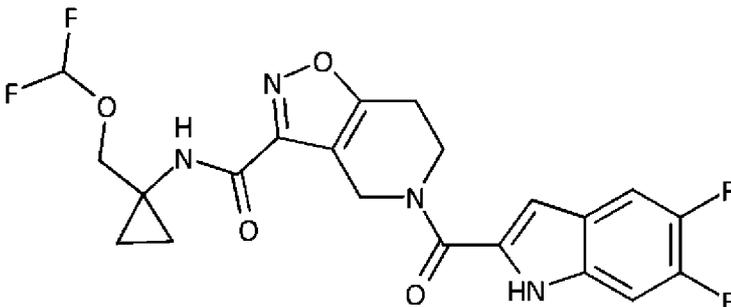


Rt 3,68 мин (Метод А2)  $[M+H]^+$  431,1<sup>+</sup>

$^1H$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  11,67 (с, 1H), 9,11 (с, 1H), 7,65 (д,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,43 (д,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,21 (т,  $J=7,5$  Гц, 1H), 7,07 (т,  $J=7,5$  Гц, 1H), 6,93 (с, 1H), 6,67 (т,  $J=76,2$  Гц, 1H), 5,04-4,64 (м, 2H), 4,14-3,86 (м, 4H), 3,15-2,94 (м, 2H), 0,92-0,80 (м, 4H).

**Пример 131**

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

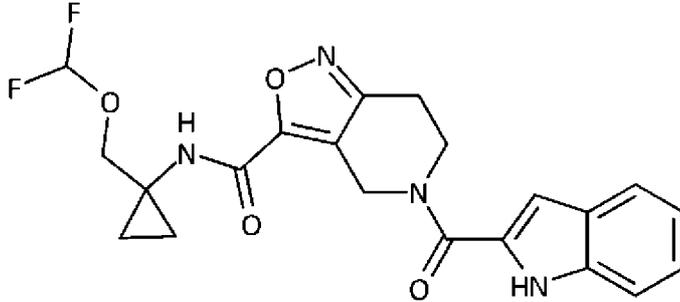


Rt 3,81 мин (Метод А2) [M+H]<sup>+</sup> 467,1

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,88 (с, 1H), 9,12 (с, 1H), 7,75-7,56 (м, 1H), 7,36 (дд, J=11,0, 7,0 Гц, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,67 (т, J=76,1 Гц, 1H), 5,18-4,55 (м, 2H), 4,16-3,84 (м, 4H), 3,17-2,89 (м, 2H), 0,93-0,79 (м, 4H).

**Пример 132**

N-{1-[(дифторметокси)метил]циклопропил}-5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,2]оксазол[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид

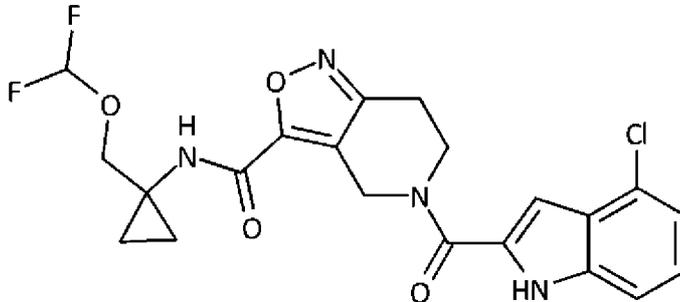


Rt 1,53 мин (Метод Н) [M-H] 429,2

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,68 (с, 1H), 9,32 (с, 1H), 7,66 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,44 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,24-7,18 (м, 1H), 7,10-7,04 (м, 1H), 6,93 (с, 1H), 6,67 (т, J=76,2 Гц, 1H), 5,25-4,77 (м, 2H), 4,11-3,87 (м, 4H), 3,12-2,92 (м, 2H), 0,93-0,74 (м, 4H).

**Пример 133**

5-(4-хлор-1H-индол-2-карбонил)-N-{1-[(дифторметокси)-метил]циклопропил}-4H,5H,6H,7H-[1,2]оксазол[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид

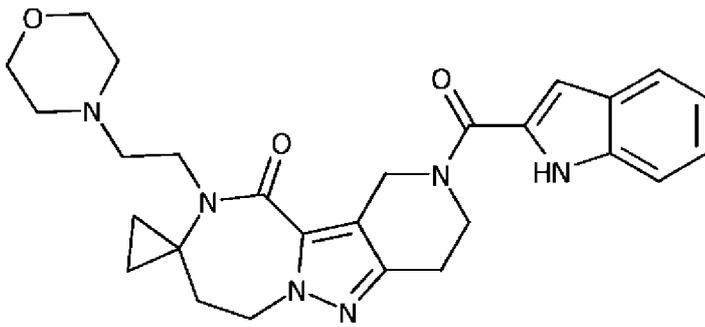


Rt 1,65 мин (Метод Н) [M-H] 463,2/465,2

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,08 (с, 1H), 9,32 (с, 1H), 7,42 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,24-7,12 (м, 2H), 6,90 (с, 1H), 6,67 (т, J=76,1 Гц, 1H), 5,20-4,75 (м, 2H), 4,08-3,87 (м, 4H), 3,08-2,91 (м, 2H), 0,93-0,77 (м, 4H).

**Пример 134**

4'-(1H-индол-2-карбонил)-13'-[2-(морфолин-4-ил)этил]-4',8',9',13'-тетраазаспиро[циклопропан-1,12'-трицикло[7.5.0.0<sup>2,7</sup>]тетрадекан]-1',7'-диен-14'-он

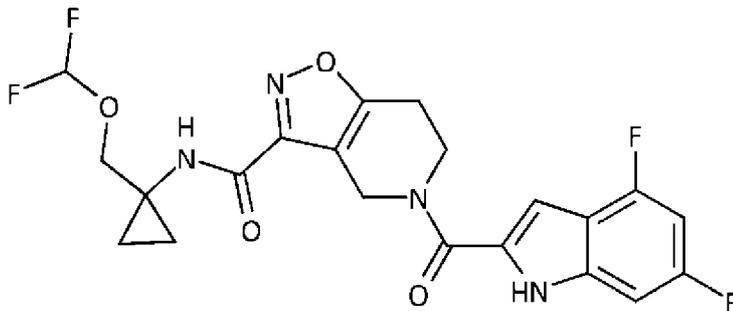


Rt 0,91 мин (Метод Н)  $[M+H]^+$  489,4

$^1H$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  11,63 (с, 1H), 7,63 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,42 (д,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,19 (т,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,06 (т,  $J=7,5$  Гц, 1H), 6,86 (с, 1H), 5,25-4,56 (м, 2H), 4,44 (т,  $J=6,8$  Гц, 2H), 4,16-3,86 (м, 2H), 3,64-3,45 (м, 6H), 2,95-2,72 (м, 2H), 2,60-2,52 (м, 2H), 2,47-2,34 (м, 4H), 2,18-1,94 (м, 2H), 0,95-0,63 (м, 2H), 0,63-0,38 (м, 2H).

### Пример 135

5-(4,6-дифтор-1H-индол-2-карбонил)-N-{1-п[(дифторметокси)-метил]циклопропил}-4H,5H,6H,7H-[1,2]оксазол[4,5-с]пиридин-3-карбоксамид



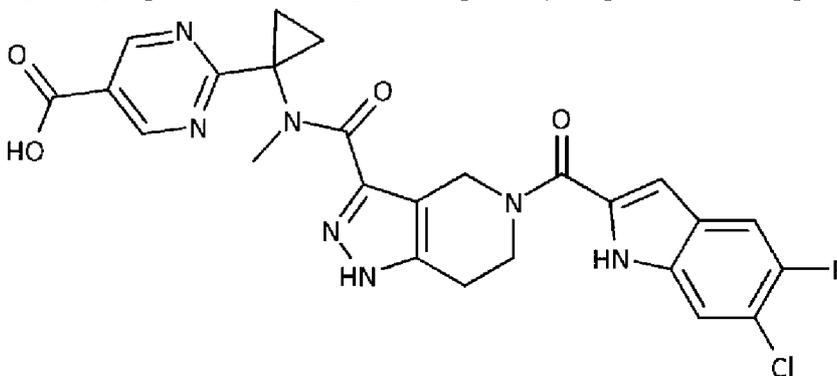
Получали, как описано в Примере 100.

Rt 3,87 мин (Метод А2)  $[M+H]^+$  467,1

$^1H$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  12,12 (с, 1H), 9,12 (с, 1H), 7,12-6,43 (м, 4H), 5,15-4,49 (м, 2H), 4,20-3,81 (м, 4H), 3,23-2,85 (м, 2H), 0,98-0,72 (м, 4H).

### Пример 136

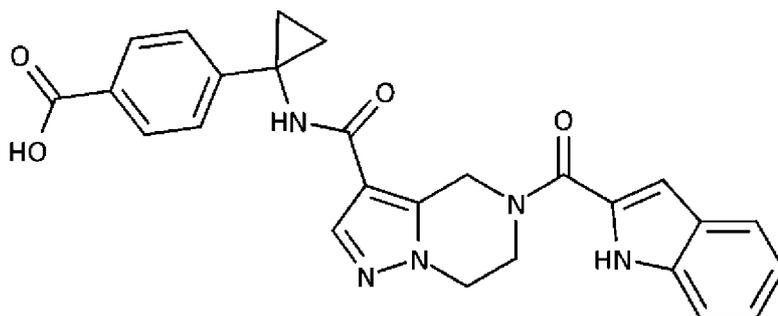
2-{1-[N-метил-5-(6-хлор-5-фтор-1H-индол-2-карбонил)-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-амидо]циклопропил}-пиримидин-5-карбоновая кислота



Rt 3,49 мин (Метод В2)  $[M+H]^+$  538,0/540,0

### Пример 137

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

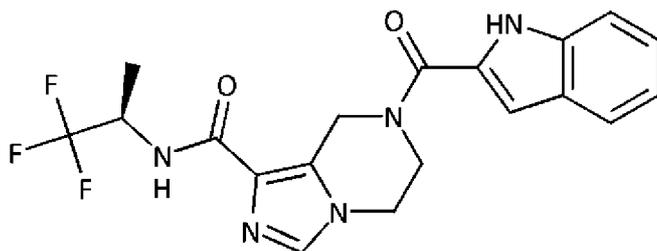


Rt 3,30 мин (Метод В2)  $[M+H]^+$  470,1

$^1H$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  11,70 (с, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,82 (д,  $J=8,3$  Гц, 2H), 7,63 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,43 (д,  $J=8,3$  Гц, 1H), 7,25-7,16 (м, 3H), 7,05 (т,  $J=7,5$  Гц, 1H), 6,93 (с, 1H), 5,38-4,98 (м, 2H), 4,39-4,08 (м, 4H), 1,30 (д,  $J=8,2$  Гц, 4H). Один сигнал (1H) совпадает с сигналом воды.

### Пример 138

7-(1H-индол-2-карбонил)-N-[(2R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]-5H,6H,7H,8H-имидазо[1,5-a]пиразин-1-карбоксамид

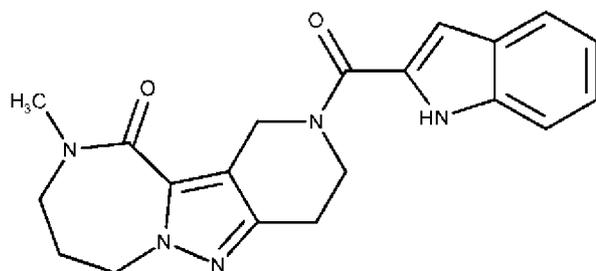


Rt 1,45 мин (Метод Н)  $[M+H]^+$  406,2

$^1H$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  11,71 (с, 1H), 8,33 (д,  $J=9,3$  Гц, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,66 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,45 (д,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,22 (т,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,07 (т,  $J=7,5$  Гц, 1H), 6,95 (с, 1H), 5,54-4,86 (м, 2H), 4,82-4,69 (м, 1H), 4,38-3,97 (м, 4H), 1,33 (д,  $J=7,1$  Гц, 3H).

### Пример 139

4-(1H-индол-2-карбонил)-13-метил-4,8,9,13-тетраазатрицикло[7.5.0.0<sup>2,7</sup>]-тетрадека-1,7-диен-14-он

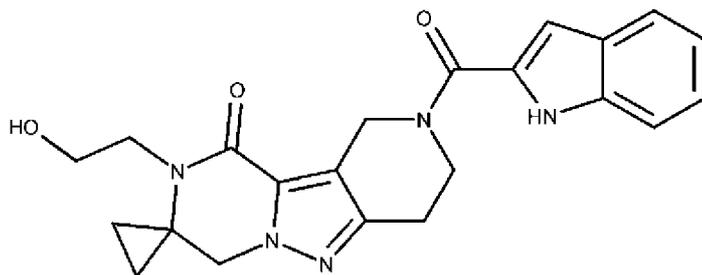


Rt 2,97 мин (Метод А2)  $m/z$  364  $[M+H]^+$

$^1H$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  11,63 (с, 1H), 7,64 (д,  $J=7,9$  Гц, 1H), 7,42 (д,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,19 (т,  $J=7,5$  Гц, 1H), 7,06 (т,  $J=7,4$  Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 5,16-4,60 (м, 2H), 4,39-4,17 (м, 2H), 4,13-3,83 (м, 2H), 3,43-3,34 (м, 2H), 3,14-2,70 (м, 5H), 2,24-2,09 (м, 2H).

**Пример 140**

4'-(2-гидроксиэтил)-12'-(1H-индол-2-карбонил)-4',7',8',12'-тетраазаспиро[циклопропан-1,5'-трицикло[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]гридекан]-1',8'-диен-3'-он

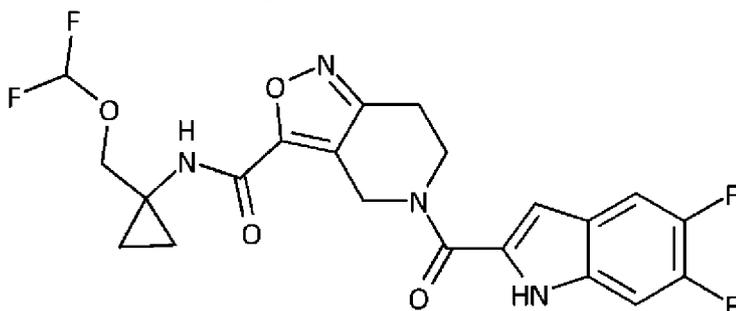


Rt 1,22 мин (Метод Н) m/z 406 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,65 (с, 1H), 7,65 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,43 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,20 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,06 (т, J=7,4 Гц, 1H), 6,89 (с, 1H), 5,21-4,79 (м, 2H), 4,79-4,66 (м, 1H), 4,17 (с, 2H), 4,09-3,91 (м, 2H), 3,50-3,35 (м, 4H), 2,97-2,74 (м, 2H), 1,18-0,89 (м, 4H).

**Пример 141**

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

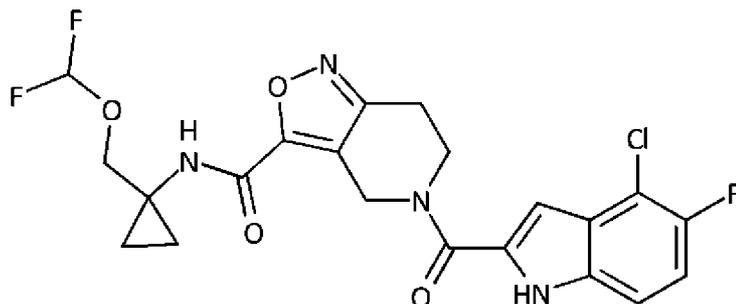


Rt 1,6 мин (Метод Н) m/z 465 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,88 (с, 1H), 9,32 (с, 1H), 7,76-7,61 (м, 1H), 7,40-7,32 (м, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,67 (т, J=76,1 Гц, 1H), 5,20-4,77 (м, 2H), 4,12-3,83 (м, 4H), 3,12-2,89 (м, 2H), 0,96-0,78 (м, 4H).

**Пример 142**

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

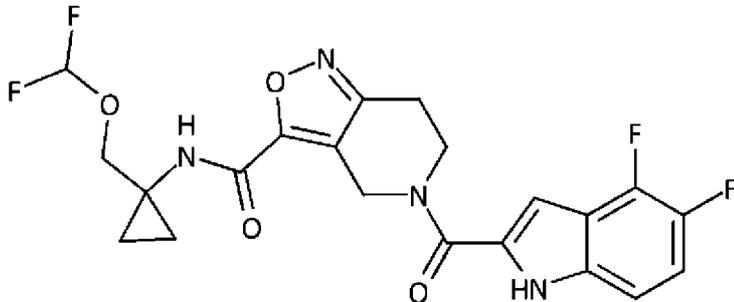


Rt 1,67 мин (Метод Н) m/z 481/483 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,16 (с, 1H), 9,32 (с, 1H), 7,50-7,36 (м, 1H), 7,31-7,23 (м, 1H), 6,93 (с, 1H), 6,67 (т, J=76,1 Гц, 1H), 5,33-4,73 (м, 2H), 3,97 (д, J=23,4 Гц, 4-е), 3,16-2,91 (м, 2H), 1,07-0,72 (м, 4H).

**Пример 143**

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

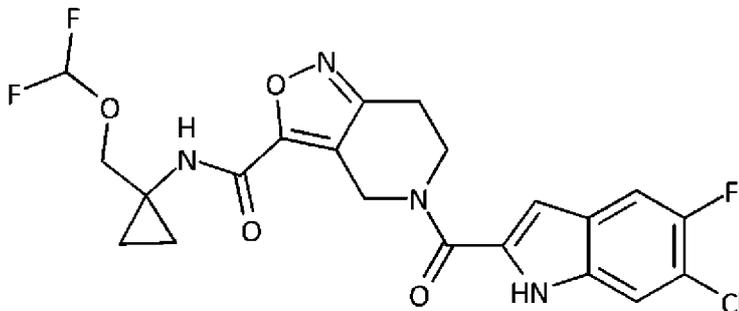


Rt 1,61 мин (Метод Н) m/z 465 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,10 (с, 1H), 9,32 (с, 1H), 7,31-7,15 (м, 2H), 7,03 (с, 1H), 6,67 (т, J=76,2 Гц, 1H), 5,18-4,73 (м, 2H), 4,12-3,79 (м, 4H), 3,10-2,81 (м, 2H), 0,95-0,74 (м, 4H).

**Пример 144**

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

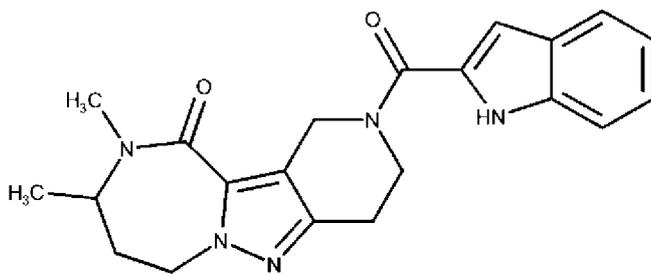


Rt 1,67 мин (Метод Н) m/z 481/483 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,92 (с, 1H), 9,32 (с, 1H), 7,69-7,62 (м, 1H), 7,59-7,50 (м, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,58 (д, J=76,1 Гц, 1H), 5,25-4,62 (м, 2H), 4,08-3,81 (м, 4H), 3,12-2,82 (м, 2H), 0,97-0,70 (м, 4H).

**Пример 145**

4-(1H-индол-2-карбонил)-12,13-диметил-4,8,9,13-тетраазатрицикло[7.5.0.0<sup>2,7</sup>]-тетрадека-1,7-диен-14-он

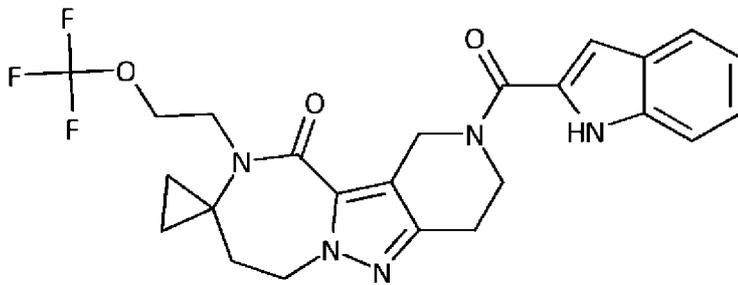


Rt 1,31 мин (Метод Н)  $m/z$  378  $[M+H]^+$

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  11,64 (с, 1H), 7,64 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,42 (д,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,23-7,15 (м, 1H), 7,10-7,02 (м, 1H), 6,86 (с, 1H), 5,26-4,52 (м, 2H), 4,40-4,31 (м, 1H), 4,31-4,18 (м, 1H), 4,13-3,82 (м, 2H), 3,78-3,66 (м, 1H), 3,04-2,91 (м, 3H), 2,89-2,72 (м, 2H), 2,31-2,18 (м, 1H), 2,18-2,04 (м, 1H), 1,18 (д,  $J=6,8$  Гц, 3H).

#### Пример 146

4'-(1H-индол-2-карбонил)-13'-[2-(трифторметокси)этил]-4',8',9',13'-тетраазаспиро[циклопропан-1,12'-трицикло[7.5.0.0<sup>2,7</sup>]тетрадекан]-1',7'-диен-14'-он

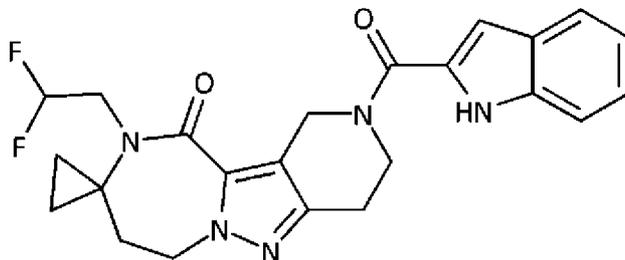


Rt 1,62 мин (Метод Н)  $m/z$  488  $[M+H]^+$

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  11,65 (с, 1H), 7,63 (д,  $J=7,9$  Гц, 1H), 7,42 (д,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,23-7,15 (м, 1H), 7,09-7,02 (м, 1H), 6,96-6,77 (м, 1H), 5,15-4,48 (м, 2H), 4,42-4,21 (м, 4H), 4,16-3,88 (м, 2H), 3,85-3,61 (м, 2H), 3,06-2,69 (м, 2H), 2,17-2,02 (м, 2H), 0,93-0,70 (м, 2H), 0,69-0,46 (м, 2H).

#### Пример 147

13'-(2,2-дифторэтил)-4'-(1H-индол-2-карбонил)-4',8',9',13'-тетраазаспиро[циклопропан-1,12'-трицикло[7.5.0.0<sup>2,7</sup>]тетрадекан]-1',7'-диен-14'-он<sup>2,7</sup>

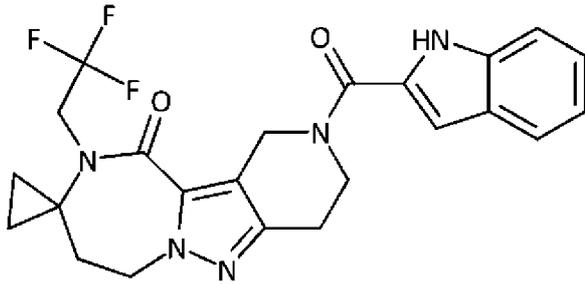


Rt 1,52 мин (Метод J)  $m/z$  440  $[M+H]^+$

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  11,65 (с, 1H), 7,63 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,42 (д,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,24-7,15 (м, 1H), 7,06 (т,  $J=7,4$  Гц, 1H), 6,98-6,78 (м, 1H), 6,32 (т,  $J=55,6$  Гц, 1H), 5,16-4,50 (м, 2H), 4,43-4,27 (м, 2H), 4,12-3,93 (м, 2H), 3,93-3,72 (м, 2H), 3,04-2,74 (м, 2H), 2,20-2,01 (м, 2H), 0,96-0,74 (м, 2H), 0,66-0,46 (м, 2H).

**Пример 148**

4'-(1H-индол-2-карбонил)-13'-(2,2,2-трифторэтил)-4',8',9',13'-тетраазаспиро[циклопропан-1,12'-трицикло[7.5.0.0<sup>2,7</sup>]тетрадекан]-1',7'-диен-14'-он

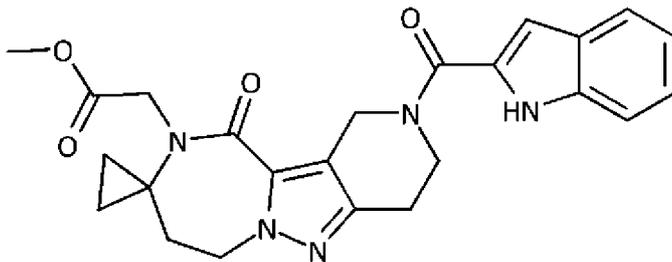


Rt 3,61 мин (Метод А2)  $m/z$  458,1 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  11,65 (с, 1H), 7,63 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,20 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,06 (т, J=7,4 Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 5,24-4,54 (м, 2H), 4,48-4,14 (м, 4H), 4,02 (с, 2H), 3,03-2,73 (м, 2H), 2,23-1,94 (м, 2H), 0,92 (с, 2H), 0,61 (с, 2H).

**Пример 149**

метил-2-[4'-(1H-индол-2-карбонил)-14'-оксо-4',8',9',13'-тетраазаспиро[циклопропан-1,12'-трицикло[7.5.0.0<sup>2,7</sup>]тетрадекан]-1',7'-диен-13'-ил]ацетат

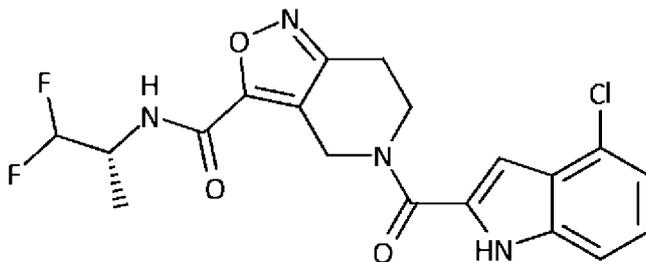


Rt 3,25 мин (Метод А2)  $m/z$  448,2 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  11,65 (с, 1H), 7,63 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,19 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,06 (т, J=7,4 Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 5,11-4,55 (м, 2H), 4,55-4,33 (м, 2H), 4,33-3,81 (м, 4H), 3,67 (с, 3H), 3,03-2,73 (м, 2H), 2,24-2,01 (м, 2H), 0,94-0,66 (м, 2H), 0,66-0,41 (м, 2H).

**Пример 150**

5-(4-хлор-1H-индол-2-карбонил)-N-[(2R)-1,1-дифторпропан-2-ил]-4H,5H,6H,7H-[1,2]оксазол[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид



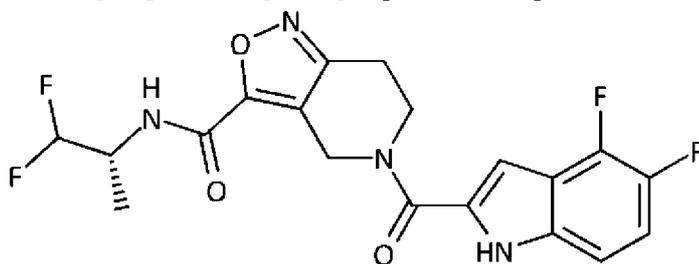
Rt 1,63 мин (Метод Н)  $m/z$  421/423 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  12,23-11,86 (м, 1H), 9,48-8,93 (м, 1H), 7,41 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,20 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,15 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,89 (с, 1H), 6,20-5,80 (м, 1H), 5,28-4,70

(м, 2H), 4,46-4,22 (м, 1H), 4,17-3,87 (м, 2H), 3,17-2,88 (м, 2H), 1,22 (д, J=7,0 Гц, 3H).

### Пример 151

5-(4,5-дифтор-1H-индол-2-карбонил)-N-[(2R)-1,1-дифторпропан-2-ил]-4H,5H,6H,7H-[1,2]оксазол[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид

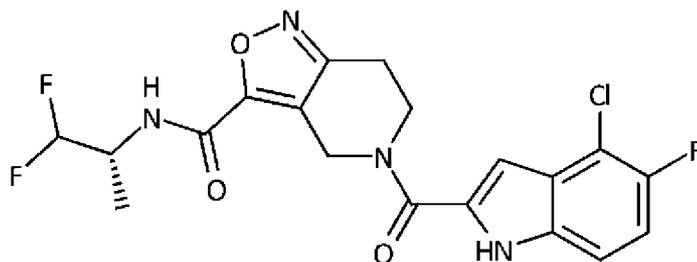


Rt 1,58 мин (Метод Н) m/z 423 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,31-11,91 (м, 1H), 9,50-9,03 (м, 1H), 7,26-7,17 (м, 2H), 7,02 (с, 1H), 6,20-5,77 (м, 1H), 5,38-4,63 (м, 2H), 4,45-4,21 (м, 1H), 4,21-3,90 (м, 2H), 3,21-2,84 (м, 2H), 1,22 (д, J=7,0 Гц, 3H).

### Пример 152

5-(4-хлор-5-фтор-1H-индол-2-карбонил)-N-[(2R)-1,1-дифторпропан-2-ил]-4H,5H,6H,7H-[1,2]оксазол[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид

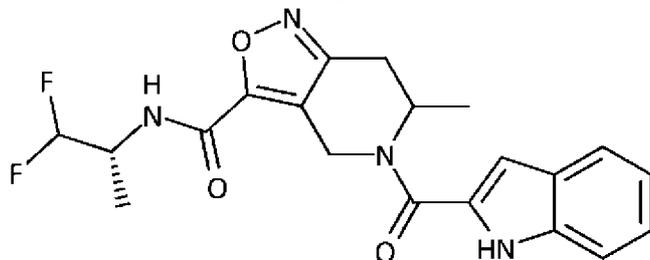


Rt 1,64 мин (Метод Н) m/z 439/441 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,23-12,09 (м, 1H), 9,33-9,14 (м, 1H), 7,42 (дд, J=8,9, 4,0 Гц, 1H), 7,25 (т, J=9,4 Гц, 1H), 6,93 (с, 1H), 6,17-5,81 (м, 1H), 5,40-4,65 (м, 2H), 4,44-4,24 (м, 1H), 4,13-3,86 (м, 2H), 3,20-2,86 (м, 2H), 1,22 (д, J=7,0 Гц, 3H).

### Пример 153

N-[(2R)-1,1-дифторпропан-2-ил]-5-(1H-индол-2-карбонил)-6-метил-4H,5H,6H,7H-[1,2]оксазол[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид



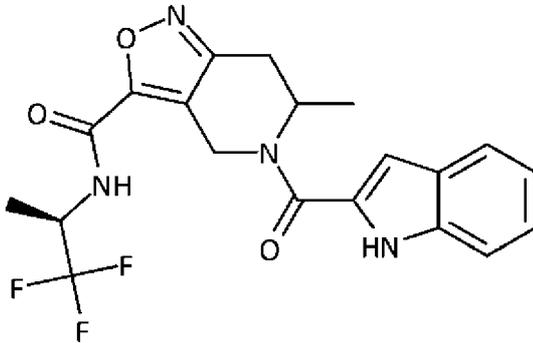
Rt 1,57 мин (Метод Н) m/z 401 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,09-11,12 (м, 1H), 9,64-8,92 (м, 1H), 7,65 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,44 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,21 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,07 (т, J=7,4 Гц, 1H), 6,91 (с, 1H), 6,19-5,83 (м, 1H), 5,45 (дд, J=18,0, 4,5 Гц, 1H), 5,30-5,19 (м, 1H), 4,76-4,16 (м, 2H), 3,25-3,01 (м,

1H), 2,92 (д, J=16,4 Гц, 1H), 1,27-1,16 (м, 6H).

**Пример 154**

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

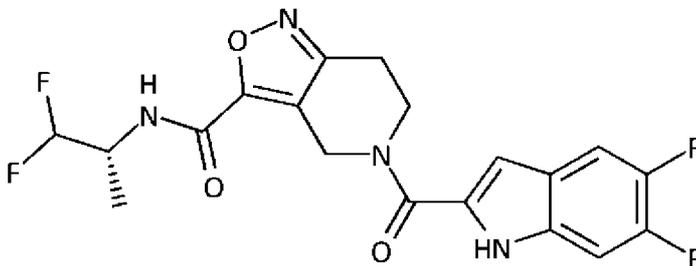


Rt 1,65 мин (Метод Н) m/z 419 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,66 (с, 1H), 9,59 (с, 1H), 7,65 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,44 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,24-7,17 (м, 1H), 7,11-7,03 (м, 1H), 6,91 (с, 1H), 5,45 (дд, J=18,1, 5,0 Гц, 1H), 5,31-5,21 (м, 1H), 4,89-4,71 (м, 1H), 4,71-4,23 (м, 1H), 3,24-3,00 (м, 1H), 2,93 (д, J=16,4 Гц, 1H), 1,41-1,31 (м, 3H), 1,24-1,16 (м, 3H).

**Пример 155**

5-(5,6-дифтор-1H-индол-2-карбонил)-N-[(2R)-1,1-дифторпропан-2-ил]-4H,5H,6H,7H-[1,2]оксазол[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид

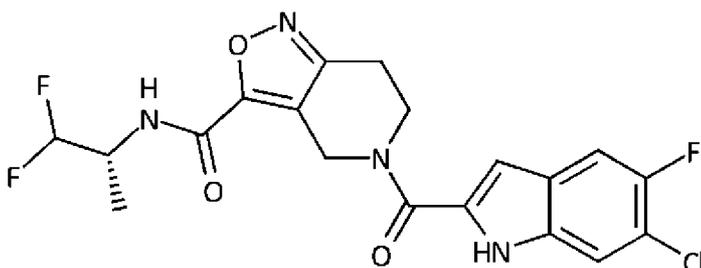


Rt 1,57 мин (Метод Н) m/z 423 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,45-11,25 (м, 1H), 9,86-8,72 (м, 1H), 7,72-7,59 (м, 1H), 7,35 (дд, J=11,0, 7,0 Гц, 1H), 6,94 (с, 1H), 6,18-5,82 (м, 1H), 5,26-4,71 (м, 2H), 4,44-4,24 (м, 1H), 4,14-3,89 (м, 2H), 3,15-2,85 (м, 2H), 1,22 (д, J=7,0 Гц, 3H).

**Пример 156**

5-(6-хлор-5-фтор-1H-индол-2-карбонил)-N-[(2R)-1,1-дифторпропан-2-ил]-4H,5H,6H,7H-[1,2]оксазол[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид



Rt 1,65 мин (Метод Н) m/z 439/441 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,93 (с, 1H), 9,25 (с, 1H), 7,66 (д, J=9,9 Гц, 1H), 7,56 (д, J=6,4 Гц, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,20-5,80 (м, 1H), 5,34-4,56 (м, 2H), 4,45-4,19 (м, 1H), 4,11-3,86 (м, 2H), 3,23-2,80 (м, 2H), 1,22 (д, J=7,0 Гц, 3H).

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

### **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 C-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, рН 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 NaHCO<sub>3</sub>, рН 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, рН 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 мМ. После 40 мин инкубирования во льду, буфер для хранения и DTT удаляли при использовании колонки Sephadex G-25 (GE HealthCare, Frankfurt) и 50 мМ HEPES, рН 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 мМ. 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% CO<sub>2</sub> 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-глутамин (PAN Biotech, Aidenbach), 400 мкг/мл G418 (AppliChem, Darmstadt) и 0,3 мкг/мл тетрациклина. Клетки пересеивали один раз в неделю в соотношении 1:5, но обычно 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 ВАУ 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 EC<sub>50</sub> 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 tgcaagggtgaagcgaagtgcaca, 0,5 мкМ смыслового праймера gacgtcctttgtgtacgtccc, 0,3 мкМ зондов Hybprobe acggggcgcacctctctttacggg-FL и LC640-ctccccgtctgtgccttctcatctgc-РН (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 рСН-9/3091 (Nassal et al., 1990, Cell 63: 1357-1363) и программы LightCycler 480 SW 1.5 (Roche Diagnostics, Mannheim), и вычисляли значения EC<sub>50</sub> 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 CC<sub>50</sub> вычисляли при использовании нелинейной регрессии и GraphPad Prism 6.0 (GraphPad Software, La Jolla, USA). Средние значения EC<sub>50</sub> и CC<sub>50</sub> использовали для вычисления индекса селективности (SI=CC<sub>50</sub>/EC<sub>50</sub>) 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 (DNBV), 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 DNBV и HBV составляет всего около 40%, и именно поэтому модификаторы сборки кор-белка семейства НАР оказались неактивными в отношении DNBV 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 тг 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 HepAD38"). 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<sub>2</sub>. 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<sub>2</sub>. 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 АЕ (плазма) при использовании набора DNeasy 96 Blood & Tissue Kit (Qiagen, Hilden) или 320 мкл буфера АЕ (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) ×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 2,5×10<sup>7</sup> 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 печенью, 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

<b>Пример</b>	<b>Активность сборки</b>
Пример 2	А
Пример 4	А
Пример 5	А
Пример 6	А
Пример 7	А
Пример 8	А
Пример 10	А
Пример 11	А
Пример 12	А
Пример 13	А
Пример 14	А
Пример 15	А
Пример 16	А
Пример 17	А
Пример 18	А
Пример 19	С
Пример 20	А

Пример 21	А
Пример 22	А
Пример 23	А
Пример 24	А
Пример 26	А
Пример 29	С
Пример 30	А
Пример 31	А
Пример 32	А
Пример 33	А
Пример 34	А
Пример 35	А
Пример 36	А
Пример 37	А
Пример 38	А
Пример 39	А
Пример 40	А
Пример 41	А
Пример 42	А
Пример 43	А
Пример 44	А
Пример 45	А

Пример 46	А
Пример 47	А
Пример 48	А
Пример 49	А
Пример 50	А
Пример 51	А
Пример 52	А
Пример 53	А
Пример 54	А
Пример 55	А
Пример 56	В
Пример 57	А
Пример 58	А
Пример 59	А
Пример 60	А
Пример 61	А
Пример 62	А
Пример 63	А
Пример 64	А
Пример 65	А
Пример 66	А
Пример 67	А

Пример 68	A
Пример 69	A
Пример 70	A
Пример 71	A
Пример 72	A
Пример 73	A
Пример 74	A
Пример 75	A
Пример 76	A
Пример 77	A
Пример 78	A
Пример 79	A
Пример 80	A
Пример 81	A
Пример 82	A
Пример 83	A
Пример 84	A
Пример 85	A
Пример 86	A
Пример 87	A
Пример 88	A
Пример 89	A

Пример 90	A
Пример 95	A
Пример 96	A
Пример 97	A
Пример 98	A
Пример 101	A
Пример 102	A
Пример 103	A
Пример 104	A
Пример 105	A
Пример 106	A
Пример 107	A
Пример 108	A
Пример 109	A
Пример 110	A
Пример 111	A
Пример 112	A
Пример 115	A
Пример 118	A
Пример 120	A
Пример 121	A
Пример 122	A

Пример 123	A
Пример 124	B
Пример 125	A
Пример 132	A
Пример 133	A
Пример 134	A
Пример 136	A
Пример 137	A
Пример 138	A
Пример 139	A
Пример 140	A
Пример 141	A
Пример 143	A
Пример 144	A
Пример 145	A
Пример 146	A
Пример 147	A
Пример 148	A
Пример 149	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 4	+++
Пример 5	+++
Пример 6	+++
Пример 7	+++
Пример 8	+++
Пример 9	+++
Пример 10	+
Пример 11	+
Пример 12	+++
Пример 13	++
Пример 14	+++
Пример 15	+++
Пример 16	+++
Пример 17	+++
Пример 18	+++
Пример 21	+++
Пример 22	+++
Пример 23	+++
Пример 24	++
Пример 25	++

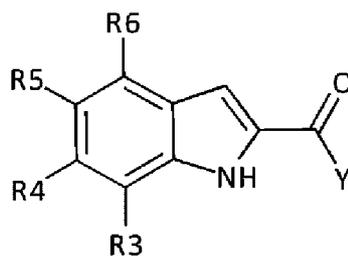
Пример 26	++
Пример 30	++
Пример 31	+
Пример 33	+++
Пример 34	++
Пример 35	+++
Пример 37	+++
Пример 38	+++
Пример 39	+++
Пример 40	+++
Пример 41	++
Пример 42	++
Пример 43	++
Пример 45	++
Пример 46	+++
Пример 47	+++
Пример 48	+++
Пример 49	++
Пример 50	+++
Пример 51	+++
Пример 52	+++
Пример 53	+++

Пример 54	+++
Пример 55	++
Пример 57	++
Пример 60	++
Пример 61	++
Пример 62	+
Пример 63	+++
Пример 64	+++
Пример 68	+++
Пример 69	+++
Пример 74	+++
Пример 75	+++
Пример 76	+++
Пример 77	+++
Пример 78	+++
Пример 79	+++
Пример 80	+++
Пример 81	+++
Пример 82	+++
Пример 83	+++
Пример 84	+++
Пример 85	+++

Пример 86	+++
Пример 87	+++
Пример 88	+++
Пример 89	+++
Пример 90	+++
Пример 91	NT
Пример 95	+++
Пример 96	+++
Пример 97	+++
Пример 98	++
Пример 103	+++
Пример 104	+++
Пример 105	+++
Пример 106	+++
Пример 107	+++
Пример 108	+++
Пример 109	+++
Пример 110	+++

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

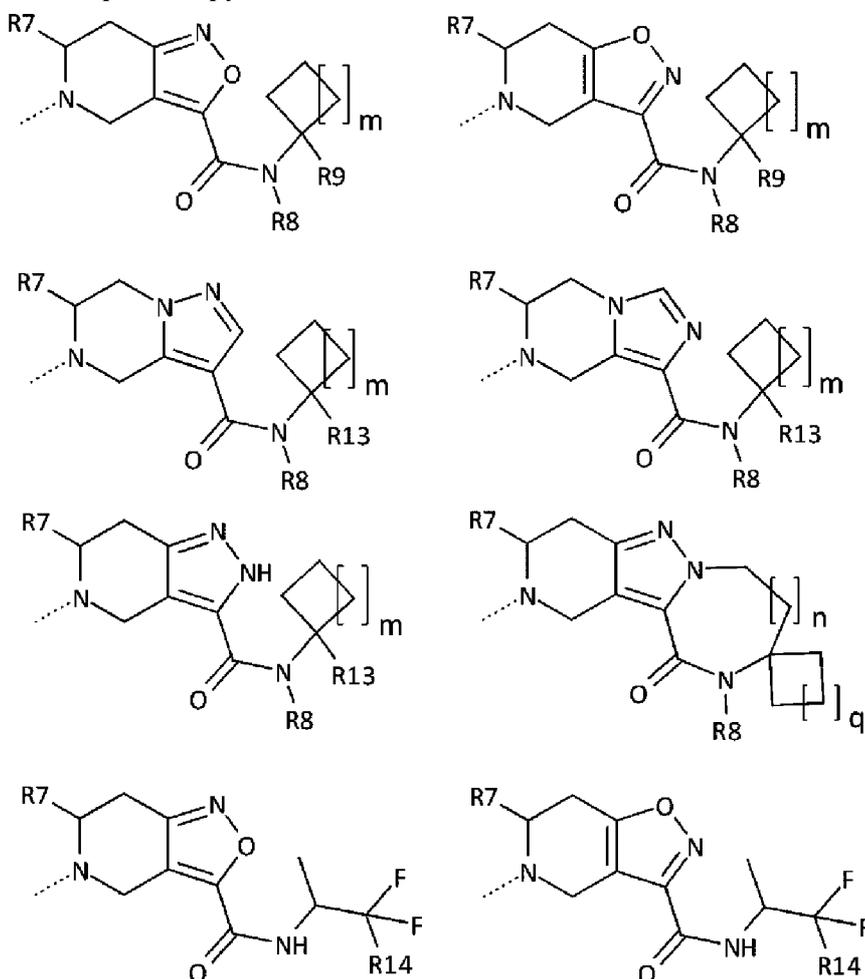
1. Соединение формулы I:



в котором

- R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H, C1-C4-алкил, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, циклопропил, циано и нитро

- Y выбран из группы, включающей:



- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C6-алкил

- R8 выбран из группы, включающей H, метил, CD<sub>3</sub>, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-C6-арил, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-C1-C3-алкил, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-N-(C1-C3-алкил)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>-C(O)-O-C1-C3-алкил, 2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил, 2-(морфолин-4-ил)этил и циклопропил

- R9 выбран из группы, включающей H, C1-C6-алкил, фенил, пиридил,

пиримидинил, пиазинил, пиридазинил, триазинил, оксазолил, изоксазолил, имидазолил, пиразолил, 1,3-диоксанил,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{CH}_2\text{-O-C6-арил}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{CH}_2\text{OCHF}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{-O-C3-C5-циклоалкил}$ ,  $\text{CH}_2\text{-O-C(O)-C6-арил}$  и  $\text{CH}_2\text{-O-C1-C3-алкил}$ , необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из C1-C4-алкила, OH,  $\text{OCHF}_2$ ,  $\text{OCF}_3$ , карбокси, amino и галогена

- R8 и R9 необязательно соединены с образованием спироциклической кольцевой системы, состоящей из 2 или 3 C3-C7 колец, необязательно замещенных 1, 2 или 3 группами, выбранными из OH,  $\text{OCHF}_2$ ,  $\text{OCF}_3$  карбокси и галогена

- R13 выбран из группы, включающей  $\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{CH}_2\text{-O-C6-арил}$ ,  $\text{CH}_2\text{-O-карбоксифенил}$ ,  $\text{CH}_2\text{-карбоксифенил}$ , карбоксифенил, карбоксипиридил, карбоксипиримидинил, карбоксипиразинил, карбоксипиридазинил, карбокситриазинил, карбоксиоксазолил, карбоксиимидазолил, карбоксипиразолил или карбоксиизоксазолил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из C1-C4-алкильной группы и галогена

- R14 представляет собой H или F

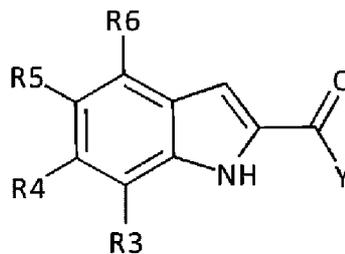
- m равно 0 или 1

- n равно 0, 1 или 2

- q равно 0 или 1,

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

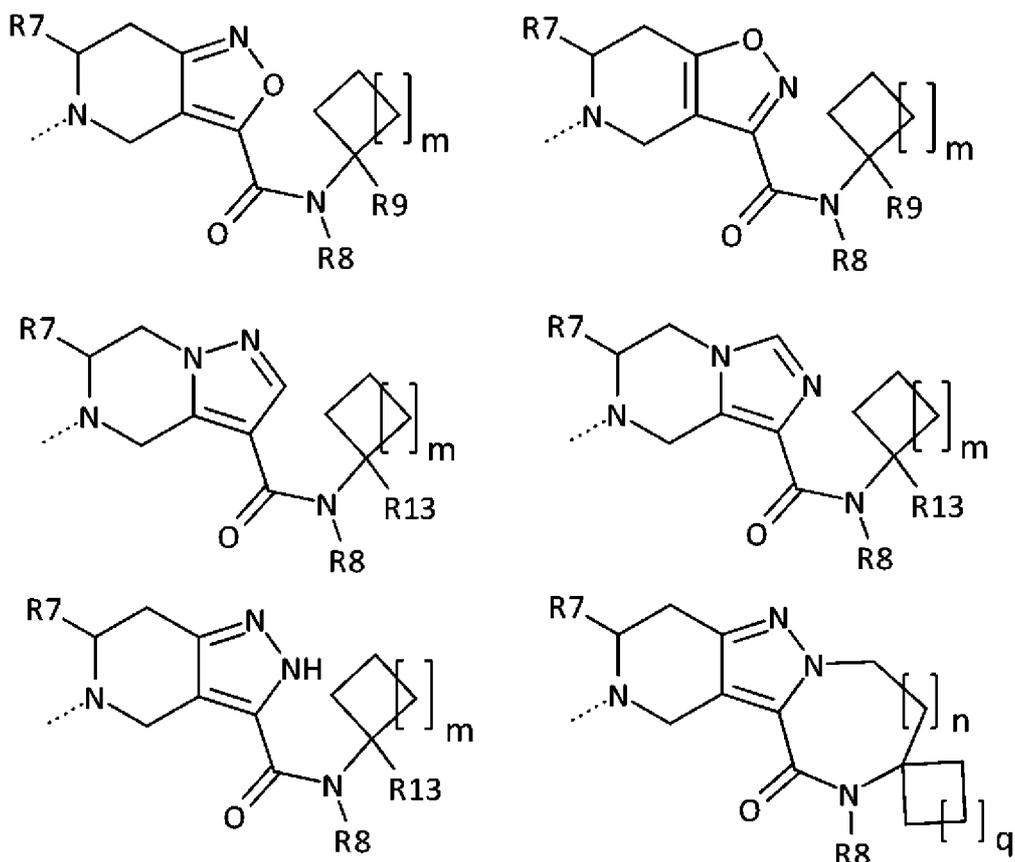


I

в котором

- R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CF}_2\text{H}$ , C1-C4-алкил,  $\text{CF}_2\text{CH}_3$ , циклопропил, циано и нитро

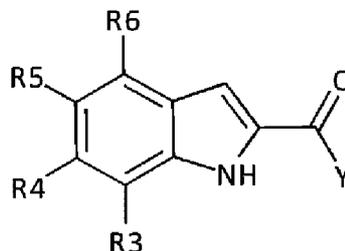
- Y выбран из группы, включающей:



- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C6-алкил
- R8 выбран из группы, включающей H, метил, CD<sub>3</sub>, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил
- R9 выбран из группы, включающей H, C1-C6-алкил, фенил, пиридил, пиримидинил, пиазинил, пиридазинил, триазинил, оксазолил, изоксазолил, имидазолил, пиразолил, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>-O-C6-арил, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>OCHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-O-C3-C5-циклоалкил, CH<sub>2</sub>-O-C(O)-C6-арил и CH<sub>2</sub>-O-C1-C3-алкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из C1-C4-алкила, OH, OCHF<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub>, карбокси и галогена
- R8 и R9 необязательно соединены с образованием спироциклической кольцевой системы, состоящей из 2 или 3 C3-C7 колец, необязательно замещенных 1, 2 или 3 группами, выбранными из OH, OCHF<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub>, карбокси и галогена
- R13 выбран из группы, включающей CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>-O-C6-арил, CH<sub>2</sub>-O-карбоксифенил, карбоксифенил, карбоксипиридил, карбоксипиримидинил, карбоксипиазинил, карбоксипиридазинил, карбокситриагинил, карбоксиоксазолил, карбоксиимидазолил, карбоксипиразолил или карбоксиизоксазолил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из C1-C4-алкильной группы и галогена
- m равно 0 или 1
- n равно 0, 1 или 2
- q равно 0 или 1,

где пунктирная линия представляет собой ковалентную связь между C(O) и Y,  
или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват соединения Формулы I или  
его фармацевтически приемлемая соль, или пролекарство соединения Формулы I или  
фармацевтически приемлемая соль или сольват.

3. Соединение Формулы I по п.1:

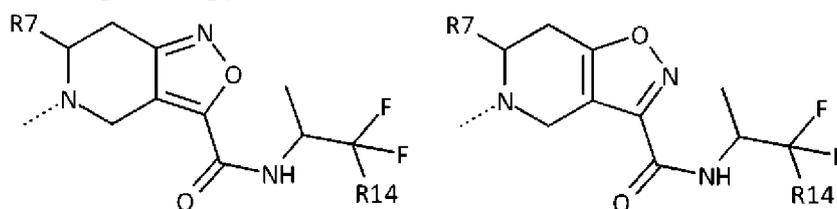


I

в котором

- R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы,  
включающей H, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H, C1-C4-алкил, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, циклопропил, циано и нитро

- Y выбран из группы, включающей:

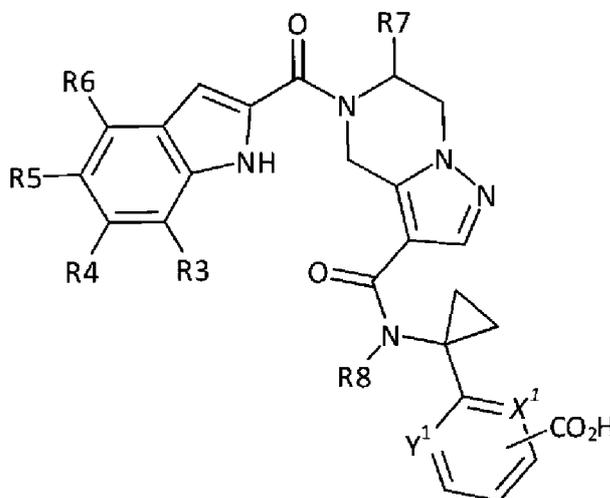


- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C6-алкил

- R14 представляет собой H или F

где пунктирная линия представляет собой ковалентную связь между C(O) и Y,  
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 п.1 или 2, которое является соединением Формулы  
IIb:



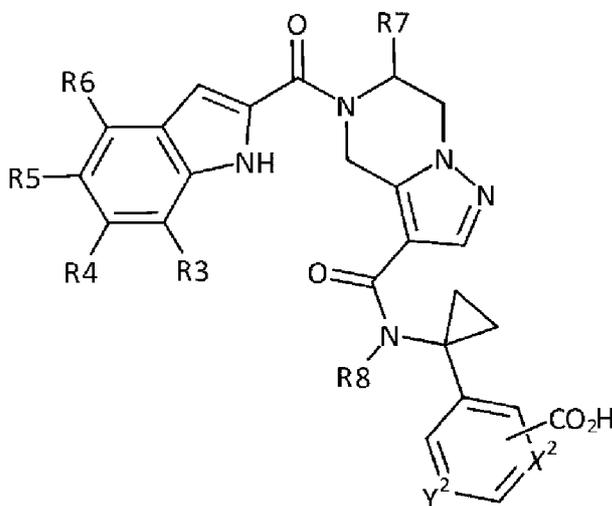
**Пб**

в котором

- R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H, C1-C4-алкил, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, циклопропил, циано и нитро
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C6-алкил
- R8 выбран из группы, включающей H, метил, CD<sub>3</sub>, этил, 2,2-дифторэтил, 2-гидроксиэтил, циклопропил и 2,2,2-трифторэтил
- X<sup>1</sup> и Y<sup>1</sup>, для каждого положения, независимо выбраны из CH и N,

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.

5. Соединение Формулы I по п.1 или 2, которое является соединением Формулы Пс:

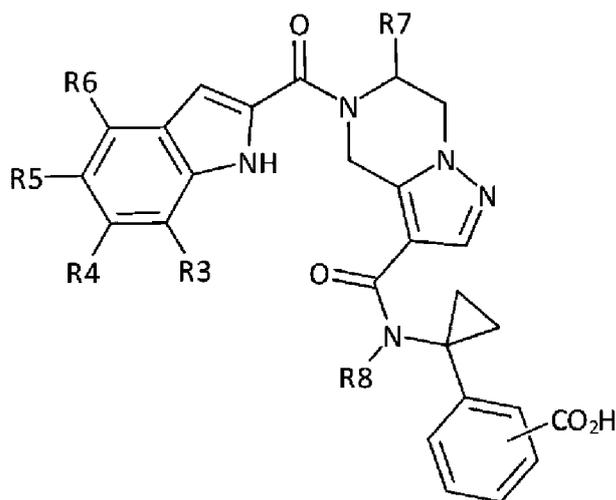
**Пс**

в котором

- R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H, C1-C4-алкил, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, циклопропил, циано и нитро
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C6-алкил
- R8 выбран из группы, включающей H, метил, CD<sub>3</sub>, этил, 2,2-дифторэтил, 2-гидроксиэтил, циклопропил и 2,2,2-трифторэтил
- X<sup>2</sup> и Y<sup>2</sup>, для каждого положения, независимо выбраны из CH и N,

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.

6. Соединение Формулы I по любому из пп.1, 2, 4 или 5, которое является соединением Формулы Па:

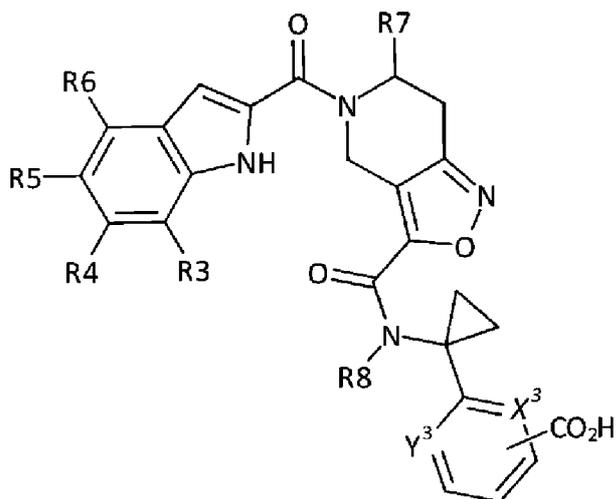
**Иа**

в котором

- R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H, C1-C4-алкил, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, циклопропил, циано и нитро
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C6-алкил
- R8 выбран из группы, включающей H, метил, CD<sub>3</sub>, этил, 2,2-дифторэтил, 2-гидроксиэтил, циклопропил и 2,2,2-трифторэтил,

или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват соединения Формулы Иа или его фармацевтически приемлемая соль, или пролекарство соединения Формулы Иа или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

7. Соединение Формулы I по п.1 или 2, которое является соединением Формулы Иб

**Иб**

в котором

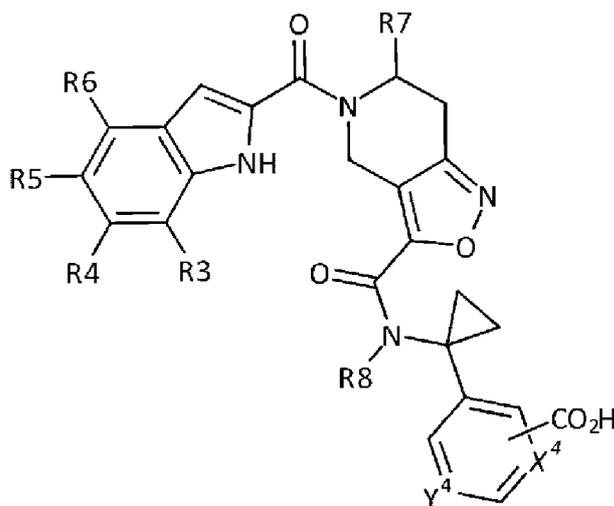
- R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H, C1-C4-алкил, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, циклопропил, циано и нитро
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C6-алкил

- R8 выбран из группы, включающей H, метил, CD<sub>3</sub>, этил, 2,2-дифторэтил, 2-гидроксиэтил, циклопропил и 2,2,2-трифторэтил

- X<sup>3</sup> и Y<sup>3</sup>, для каждого положения, независимо выбраны из CH и N,

или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват соединения Формулы Шв или его фармацевтически приемлемая соль, или пролекарство соединения Формулы Шв или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

8. Соединение Формулы I по п.1 или 2, которое является соединением Формулы Шс:



**Шс**

в котором

- R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H, C1-C4-алкил, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, циклопропил, циано и нитро

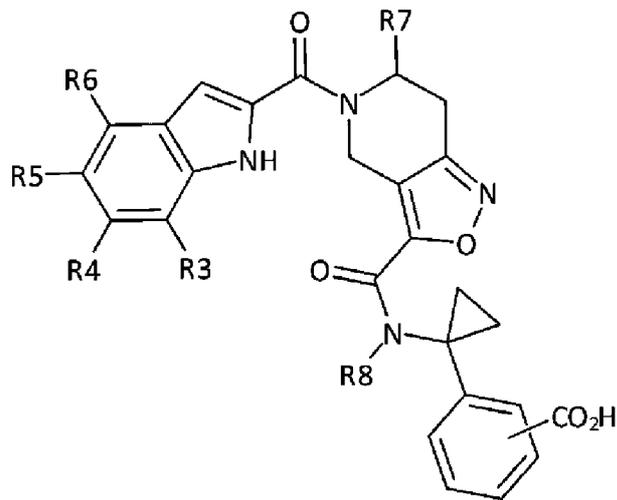
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C6-алкил

- R8 выбран из группы, включающей H, метил, CD<sub>3</sub>, этил, 2,2-дифторэтил, 2-гидроксиэтил, циклопропил и 2,2,2-трифторэтил

- X<sup>4</sup> и Y<sup>4</sup>, для каждого положения, независимо выбраны из CH и N,

или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват соединения Формулы Шс или его фармацевтически приемлемая соль, или пролекарство соединения Формулы Шс или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

9. Соединение Формулы I по любому из пп.1, 2, 7 или 8, которое является соединением Формулы Ша:



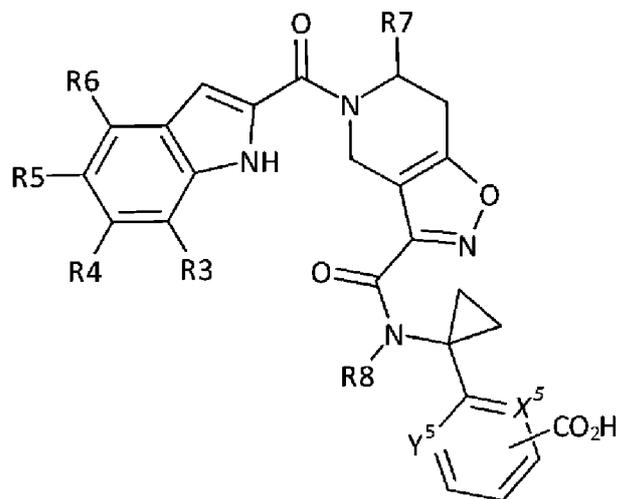
### IIIa

в котором

- R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H, C1-C4-алкил, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, циклопропил, циано и нитро
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C6-алкил
- R8 выбран из группы, включающей H, метил, CD<sub>3</sub>, этил, 2,2-дифторэтил, 2-гидроксиэтил, циклопропил и 2,2,2-трифторэтил,

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 п.1 или 2, которое является соединением Формулы IVb:



### IVb

в котором

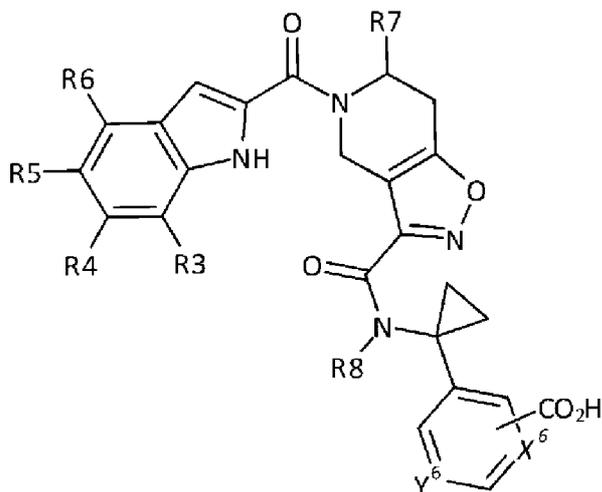
- R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H, C1-C4-алкил, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, циклопропил, циано и нитро
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C6-алкил
- R8 выбран из группы, включающей H, метил, CD<sub>3</sub>, этил, 2,2-дифторэтил, 2-

гидроксиэтил, циклопропил и 2,2,2-трифторэтил

-  $X^5$  и  $Y^5$ , для каждого положения, независимо выбраны из СН и N,

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.

11. Соединение Формулы I по п.1 или 2, которое является соединением Формулы IVc:



**IVc**

в котором

- R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H, C1-C4-алкил, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, циклопропил, циано и нитро

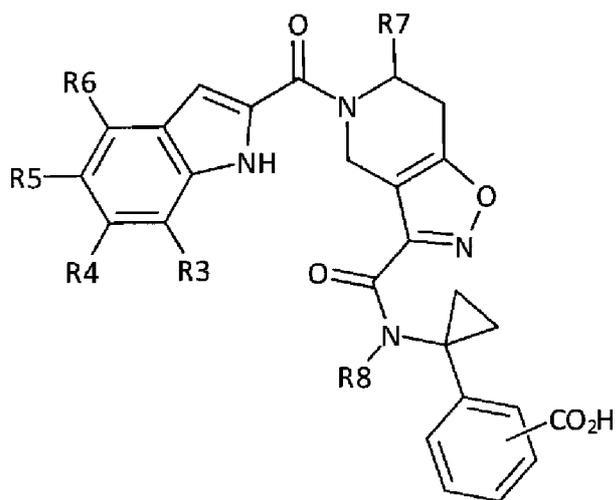
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C6-алкил

- R8 выбран из группы, включающей H, метил, CD<sub>3</sub>, этил, 2,2-дифторэтил, 2-гидроксиэтил, циклопропил и 2,2,2-трифторэтил

-  $X^6$  и  $Y^6$ , для каждого положения, независимо выбраны из СН и N,

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.

12. Соединение Формулы I по любому из пп.1, 2, 10 или 11, которое является соединением Формулы IVa:



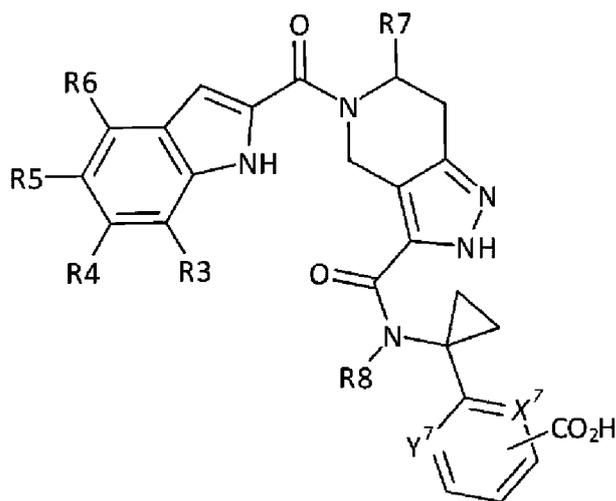
IVa

в котором

- R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H, C1-C4-алкил, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, циклопропил, циано и нитро
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C6-алкил
- R8 выбран из группы, включающей H, метил, CD<sub>3</sub>, этил, 2,2-дифторэтил, 2-гидроксиэтил, циклопропил и 2,2,2-трифторэтил,

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 п.1 или 2, которое является соединением Формулы Vb:



Vb

в котором

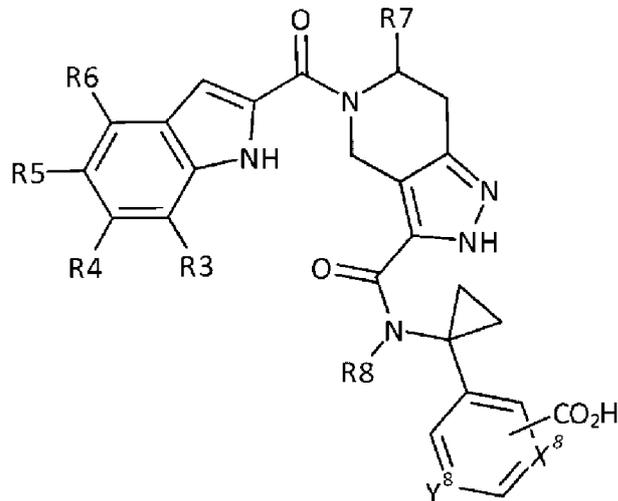
- R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H, C1-C4-алкил, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, циклопропил, циано и нитро
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C6-алкил
- R8 выбран из группы, включающей H, метил, CD<sub>3</sub>, этил, 2,2-дифторэтил, 2-

гидроксиэтил, циклопропил и 2,2,2-трифторэтил

-  $X^7$  и  $Y^7$ , для каждого положения, независимо выбраны из СН и N,

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.

14. Соединение Формулы I по п.1 или 2, которое является соединением Формулы Vc:



Vc

в котором

- R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H, C1-C4-алкил, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, циклопропил, циано и нитро

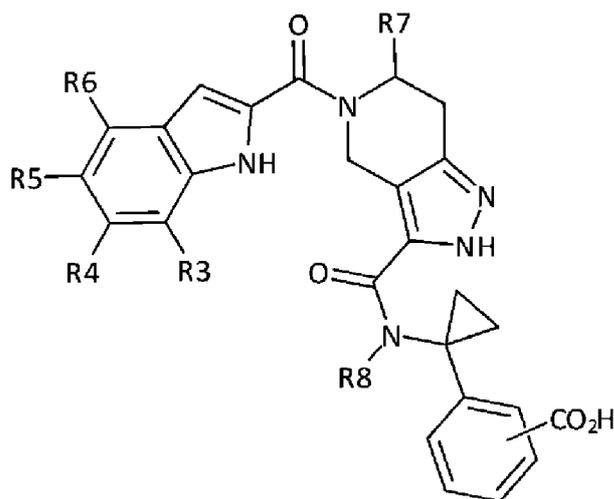
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C6-алкил

- R8 выбран из группы, включающей H, метил, CD<sub>3</sub>, этил, 2,2-дифторэтил, 2-гидроксиэтил, циклопропил и 2,2,2-трифторэтил

-  $X^8$  и  $Y^8$ , для каждого положения, независимо выбраны из СН и N,

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.

15. Соединение Формулы I по любому из пп.1, 2, 13 или 14, которое является соединением Формулы Va:



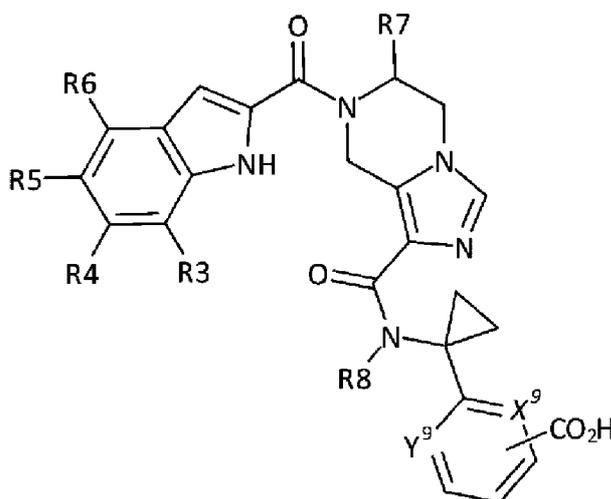
Va

в котором

- R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H, C1-C4-алкил, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, циклопропил, циано и нитро
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C6-алкил
- R8 выбран из группы, включающей H, метил, CD<sub>3</sub>, этил, 2,2-дифторэтил, 2-гидроксиэтил, циклопропил и 2,2,2-трифторэтил,

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 п.1 или 2, которое является соединением Формулы VIb:



VIb

в котором

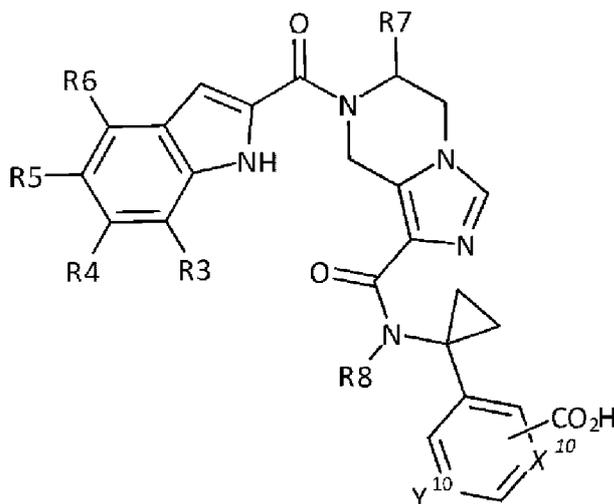
- R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H, C1-C4-алкил, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, циклопропил, циано и нитро
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C6-алкил
- R8 выбран из группы, включающей H, метил, CD<sub>3</sub>, этил, 2,2-дифторэтил, 2-

гидроксиэтил, циклопропил и 2,2,2-трифторэтил

-  $X^9$  и  $Y^9$ , для каждого положения, независимо выбраны из СН и N,

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.

17. Соединение Формулы I по п.1 или 2, которое является соединением Формулы VIc:



**VIc**

в котором

- R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H, C1-C4-алкил, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, циклопропил, циано и нитро

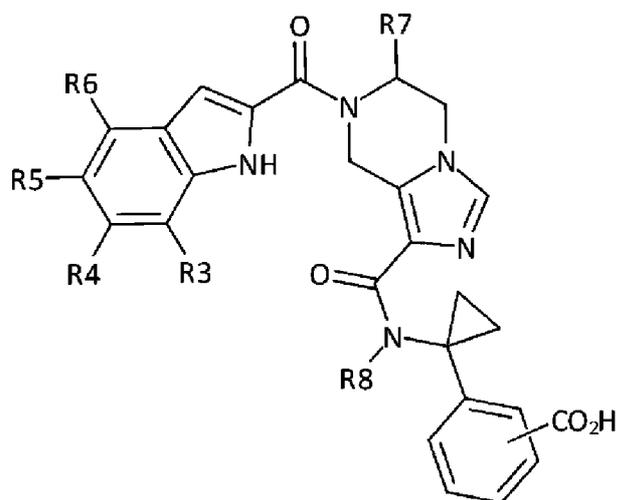
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C6-алкил

- R8 выбран из группы, включающей H, метил, CD<sub>3</sub>, этил, 2,2-дифторэтил, 2-гидроксиэтил, циклопропил и 2,2,2-трифторэтил

-  $X^{10}$  и  $Y^{10}$ , для каждого положения, независимо выбраны из СН и N,

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.

18. Соединение Формулы I по любому из пп.1, 2, 16 или 17, которое является соединением Формулы VIa:



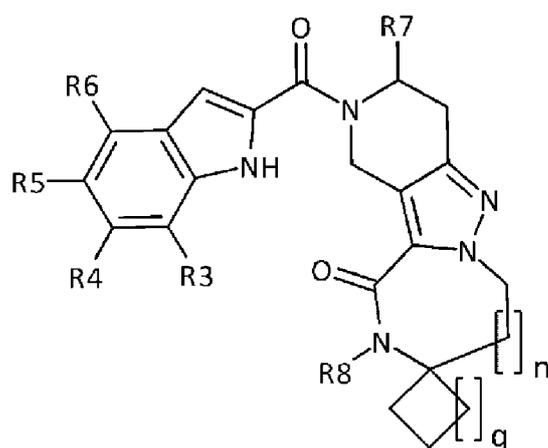
VIa

в котором

- R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H, C1-C4-алкил, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, циклопропил, циано и нитро
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C6-алкил
- R8 выбран из группы, включающей H, метил, CD<sub>3</sub>, этил, 2,2-дифторэтил, 2-гидроксиэтил, циклопропил и 2,2,2-трифторэтил,

или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват соединения Формулы VIa или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарство соединения Формулы VIa или фармацевтически приемлемой соли или сольвата этого.

19. Соединение Формулы I по п.1 или 2, которое является соединением Формулы VII:



VII

в котором

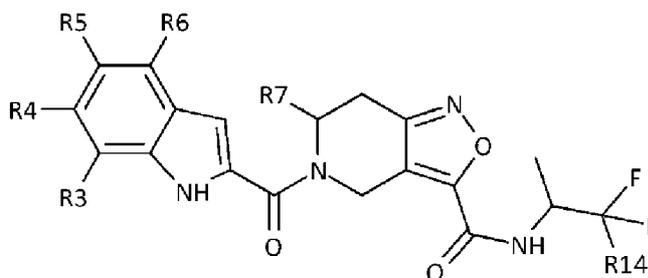
- R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H, C1-C4-алкил, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, циклопропил, циано и нитро
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C6-алкил
- R8 выбран из группы, включающей H, метил, CD<sub>3</sub>, этил, 2,2-дифторэтил, 2-гидроксиэтил, циклопропил и 2,2,2-трифторэтил

- q равно 0 или 1

- n равно 0, 1 или 2,

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.

20. Соединение Формулы I по п.1 или 3, которое является соединением Формулы IX



### IX

в котором

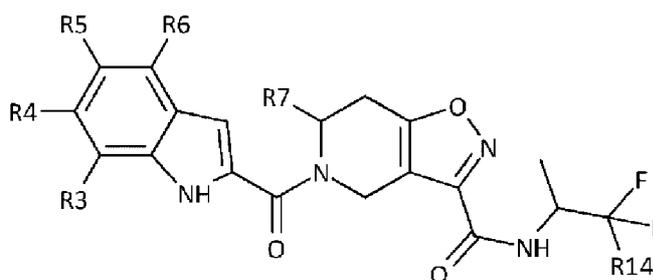
- R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H, C1-C4-алкил, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, циклопропил, циано и нитро

- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C6-алкил

- R14 представляет собой H или F

или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват соединения Формулы IX или его фармацевтически приемлемая соль, или пролекарство соединения Формулы IX или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

21. Соединение Формулы I по п.1 или 3, которое является соединением Формулы X



### X

в котором

- R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H, C1-C4-алкил, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, циклопропил, циано и нитро

- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C6-алкил

- R14 представляет собой H или F

или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват соединения Формулы X или его фармацевтически приемлемая соль, или пролекарство соединения Формулы X или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

22. Соединение Формулы I по любому из пп.1-21

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,

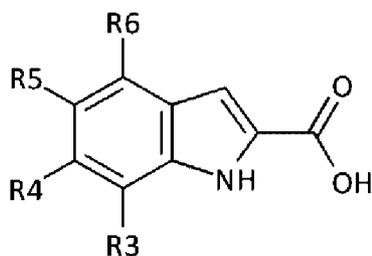
где пролекарство выбрано из группы, состоящей из сложных эфиров и амидов, предпочтительно алкиловых сложных эфиров жирных кислот.

23. 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 приемлемая соль или сольват, или гидрат, для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у субъекта.

24. 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 приемлемую соль или сольват, или гидрат, вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

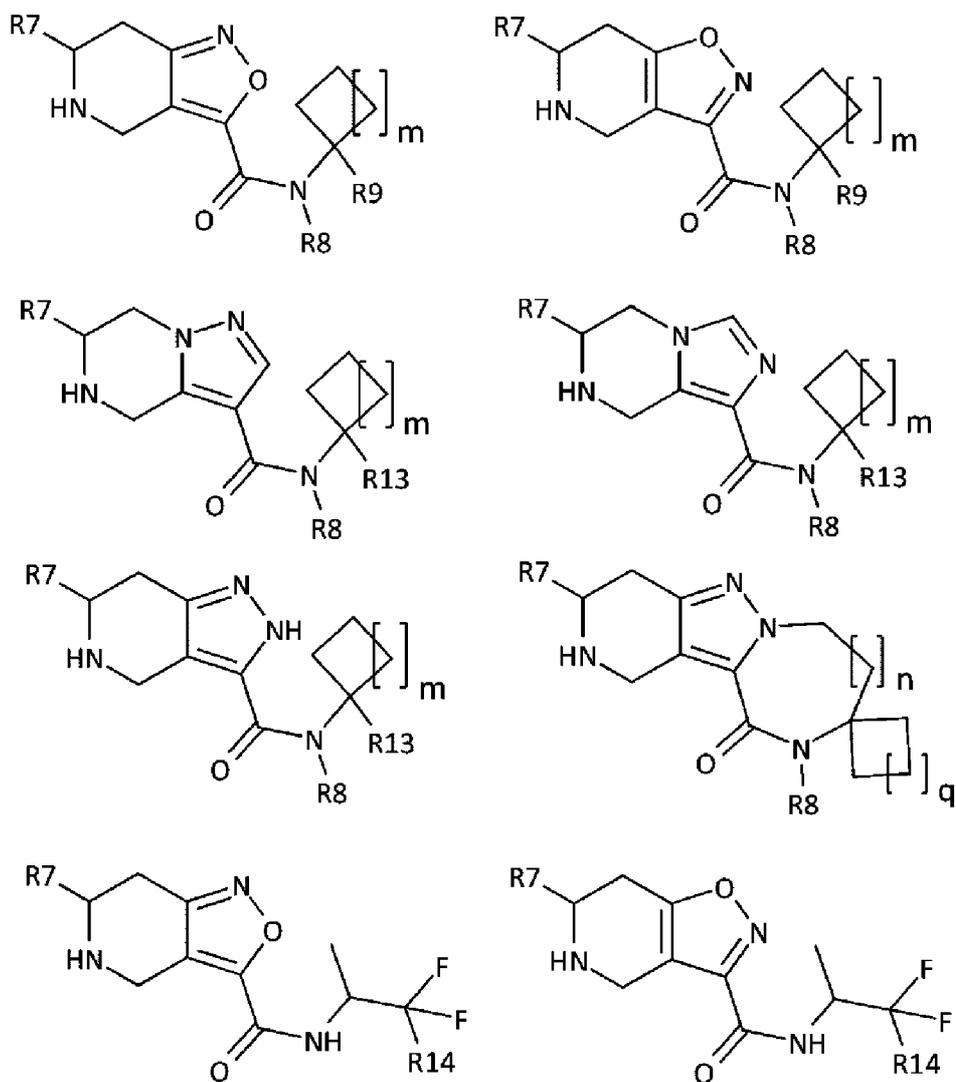
25. Способ лечения инфекции ВГВ у нуждающегося в этом индивидуума, включающий введение такому индивидууму терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-21 или его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата или гидрата указанного соединения или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарства указанного соединения или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или гидрата.

26. Способ получения соединения Формулы I, как определено в п.1, путем взаимодействия соединения Формулы VIII:



VIII

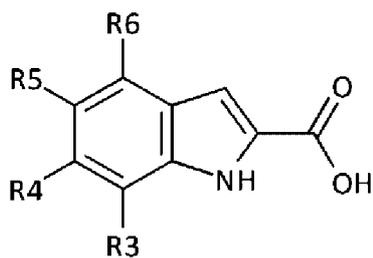
в котором R3, R4, R5 и R6 имеют значения, определенные в п.1, с соединением, выбранным из:



в котором R7, R8, R9, R13, R14, m, n и q имеют значения, определенные в п.1.

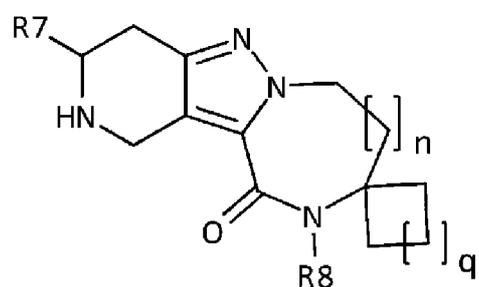
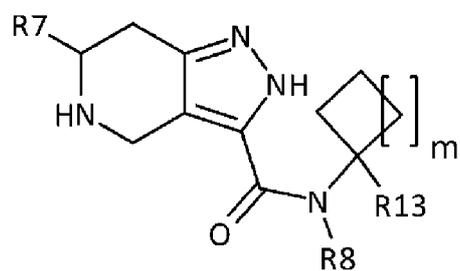
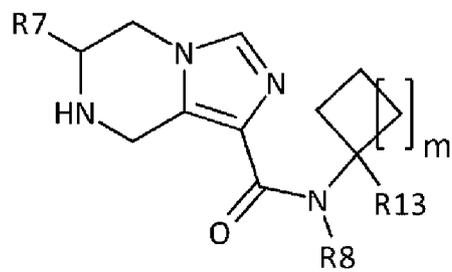
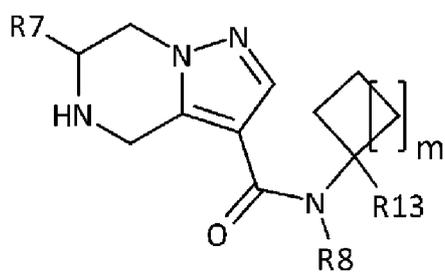
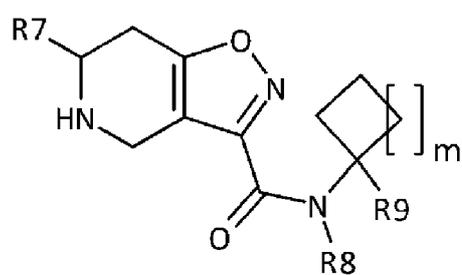
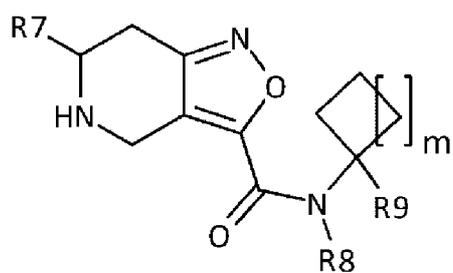
27. Способ получения соединения Формулы I по п.26, где соединение Формулы

VIII:



VIII

в котором R3, R4, R5 и R6 имеют значения, определенные в п.2, реагирует с соединением, выбранным из:



в котором R7, R8, R9, R13, m, n и q имеют значения, определенные в п.2.

По доверенности