

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202192968 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.02.04

(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 ФЕНИЛ- И ПИРИДИЛМОЧЕВИНЫ, АКТИВНЫЕ ПРОТИВ ВИРУСА
ГЕПАТИТА В (ВГВ)

(31) 19172007.7; 19172401.2

(32) 2019.04.30; 2019.05.02

(33) EP

(86) PCT/EP2020/061930

(87) WO 2020/221816 2020.11.05

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

(72) Изобретатель:
Бонсманн Зузанне, Дональд Аластэр,
Кленке Буркхард, Урбан Андреас
(DE), Спрингер Яспер (NL)

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

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

A1

202192968

202192968

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-571392EA/022

НОВЫЕ ФЕНИЛ- И ПИРИДИЛМОЧЕВИНЫ, АКТИВНЫЕ ПРОТИВ ВИРУСА ГЕПАТИТА В (ВГВ)

Область техники, к которой относится изобретение

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

Уровень техники

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

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

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

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

КБ ВГВ также регулирует синтез вирусной ДНК посредством состояния

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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).

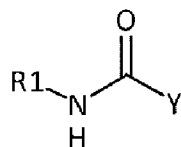
Проблемы, с которыми могут столкнуться противовирусные средства прямого действия против ВГВ, включают токсичность, мутагенность, недостаточную селективность, низкую эффективность, низкую биодоступность, низкую растворимость и

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:

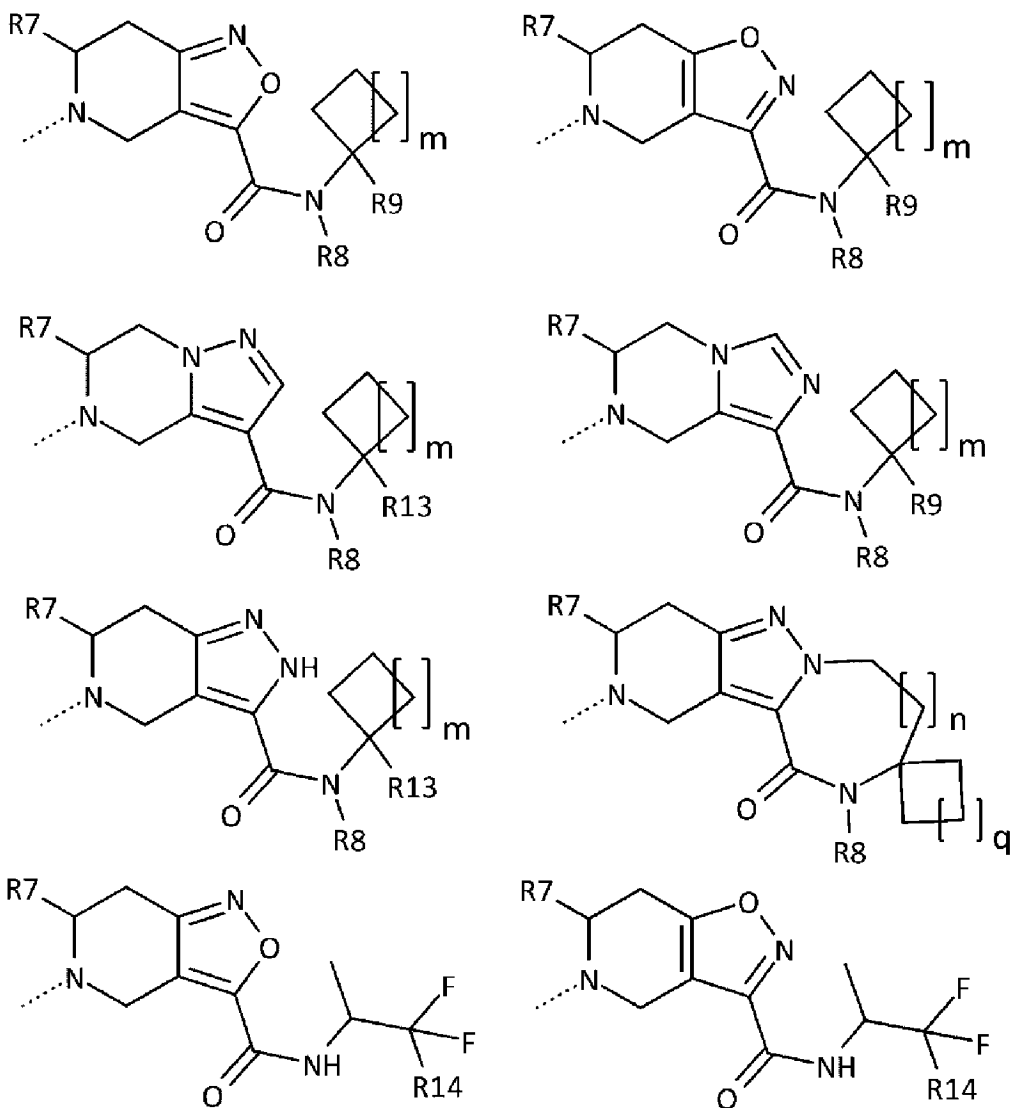


I

в котором

- R1 представляет собой фенил или пиридил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкилом, CF₂CH₃, циклопропилом и циано

- Y выбран из группы, включающей:



- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил
- R8 выбран из группы, включающей H, метил, CD₃, 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, CH₂O-R5 и CH₂-O-C (O)-C6-арил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из C1-C4-алкила, OH, OCHF₂, OCF₃, карбокси, галогена и циано.
- R5 выбран из группы, включающей H, C1-C4-алкил, C3-C5-циклоалкил, CH₂CH₂CH₂OH, CH₂CH₂OH, фенил, карбоксифенил или CHF₂
- R8 и R9 необязательно соединены с образованием кольцевой спироциклической системы, состоящей из 2 или 3 C3-C7 колец, которые необязательно замещены 1, 2 или 3 группами, выбранными из OH, OCHF₂, OCF₃ карбокси, галогена и циано
- R13 выбран из группы, включающей CH₂-O-CH₂CH₂CH₂OH, CH₂-O-CH₂CH₂OH, CH₂-O-C6-арил, CH₂-карбоксифенил, CH₂-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 группы C1-C4-алкила и галогена

- R14 представляет собой H или F

- m равно 0 или 1

- n равно 0, 1 или 2

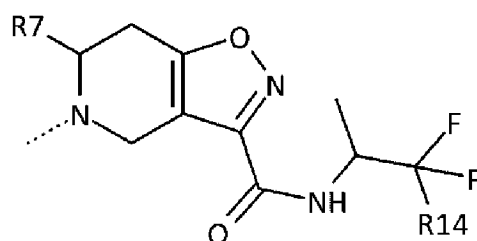
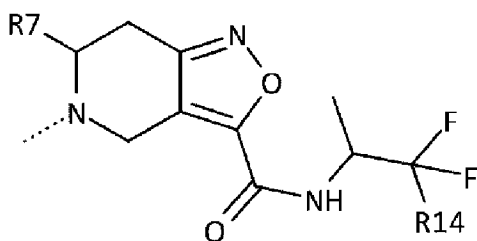
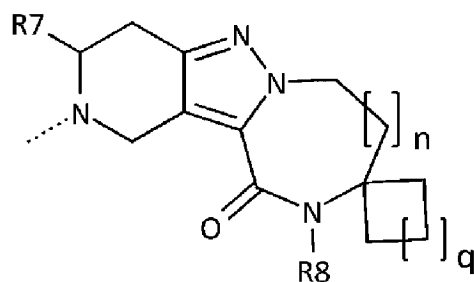
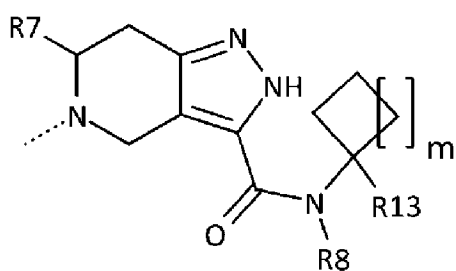
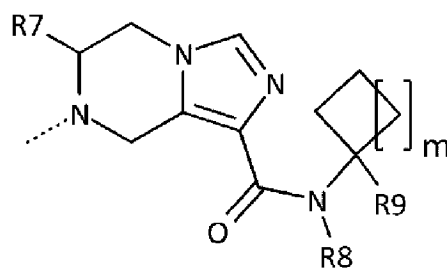
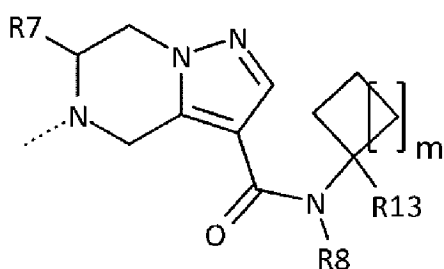
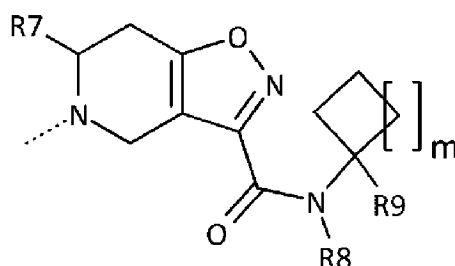
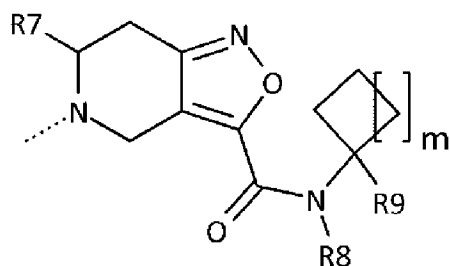
- q равно 0 или 1,

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

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

- R1 представляет собой фенил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкил, CF₂CH₃, циклопропил и циано

- Y выбран из группы, включающей:



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

- R8 выбран из группы, включающей H, метил, CD₃, 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, $\text{CH}_2\text{O-R5}$ и $\text{CH}_2\text{-O-C(O)-C6-арил}$, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из C1-C4-алкила, OH, OCHF_2 , OCF_3 , карбокси, галогена и циано.

- R5 выбран из группы, включающей H, C1-C4-алкил, C3-C5-циклоалкил, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, фенил, карбоксифенил или CHF_2

- R8 и R9 необязательно соединены с образованием кольцевой спироциклической системы, состоящей из 2 или 3 C3-C7 колец, которые необязательно замещены 1, 2 или 3 группами, выбранными из OH, OCHF_2 , OCF_3 карбокси, галогена и циано

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

- R14 представляет собой H или F

- m равно 0 или 1

- n равно 0, 1 или 2

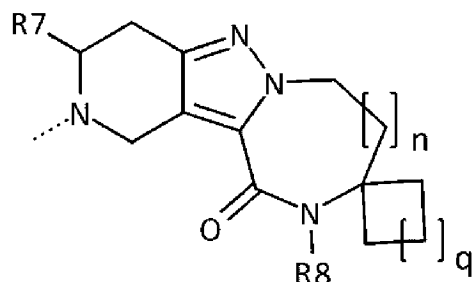
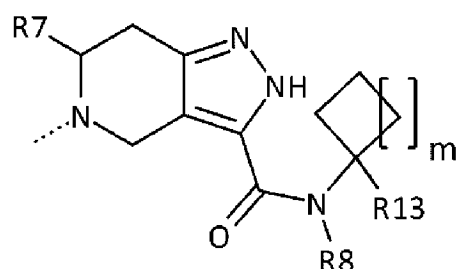
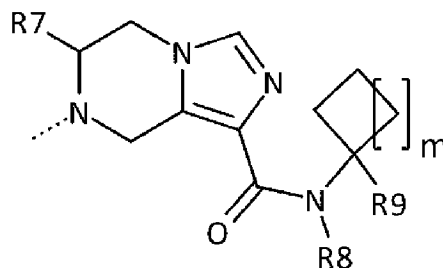
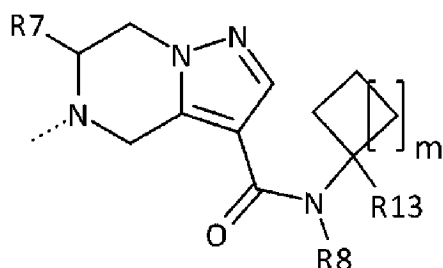
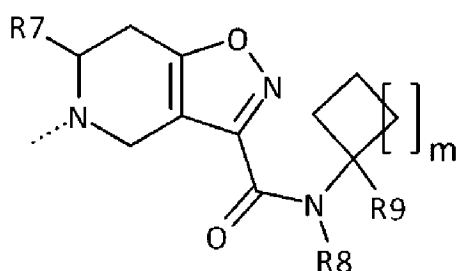
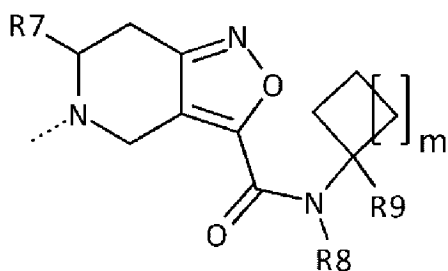
- q равно 0 или 1,

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

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

- R1 представляет собой фенил или пиридил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF_3 , CF_2H , C1-C4-алкилом, CF_2CH_3 , циклопропилом и циано

- Y выбран из группы, включающей:



- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил
- R8 выбран из группы, включающей H, метил, CD₃, 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, CH₂O-R5 и CH₂-O-C(O)-C6-арил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из C1-C4-алкила, OH, OCHF₂, OCF₃, карбокси, галогена и циано.
- R5 выбран из группы, включающей H, C1-C4-алкил, C3-C5-циклоалкил, CH₂CH₂CH₂OH, CH₂CH₂OH, фенил, карбоксифенил или CHF₂
- R8 и R9 необязательно соединены с образованием кольцевой спироциклической системы, состоящей из 2 или 3 C3-C7 колец, которые необязательно замещены 1, 2 или 3 группами, выбранными из OH, OCHF₂, OCF₃ карбокси, галогена и циано
- R13 выбран из группы, включающей CH₂-O-CH₂CH₂CH₂OH, CH₂-O-CH₂CH₂OH, CH₂-O-C6-арил, CH₂-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 группы C1-C4-алкила и галогена
- m равно 0 или 1
- n равно 0, 1 или 2

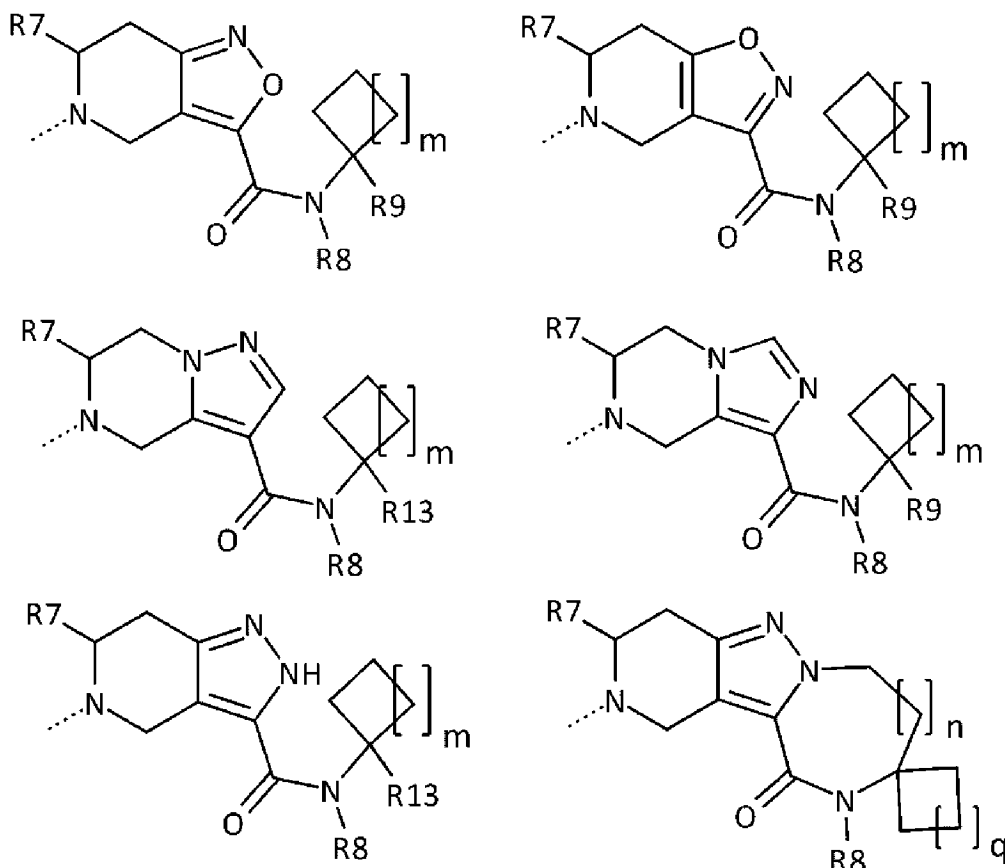
- q равно 0 или 1,

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

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

- R1 представляет собой фенил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкил, CF₂CH₃, циклопропил и циано

- Y выбран из группы, включающей:



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

- R8 выбран из группы, включающей H, метил, CD₃, 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, CH₂O-R5 и CH₂-O-C(O)-C6-арил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из C1-C4-алкила, OH, OCHF₂, OCF₃, карбокси, галогена и циано.

- R5 выбран из группы, включающей H, C1-C4-алкил, C3-C5-циклоалкил, CH₂CH₂CH₂OH, CH₂CH₂OH, фенил, карбоксифенил или CHF₂

- R8 и R9 необязательно соединены с образованием кольцевой спироциклической системы, состоящей из 2 или 3 C3-C7 колец, которые необязательно замещены 1, 2 или 3 группами, выбранными из OH, OCHF₂, OCF₃ карбокси, галогена и циано

- R13 выбран из группы, включающей CH₂-O-CH₂CH₂CH₂OH, CH₂-O-CH₂CH₂OH,

CH₂-O-C₆-арил, CH₂-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 группы C1-C4-алкила и галогена

- m равно 0 или 1

- n равно 0, 1 или 2

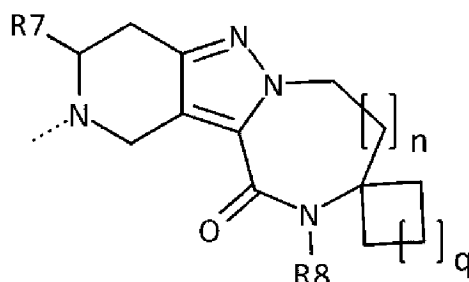
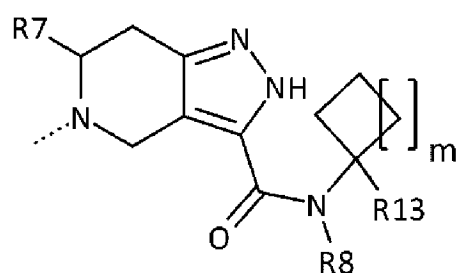
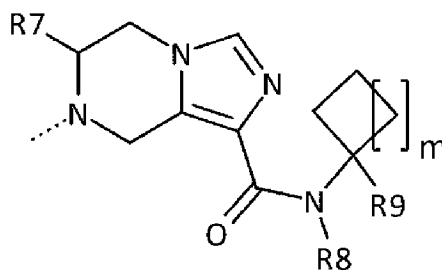
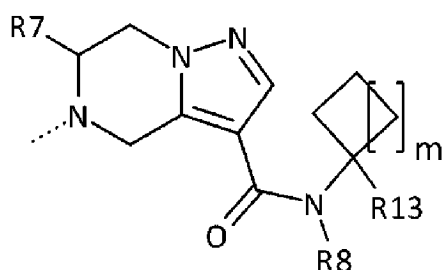
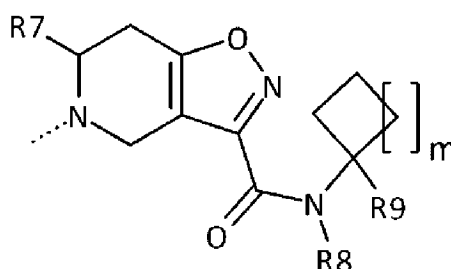
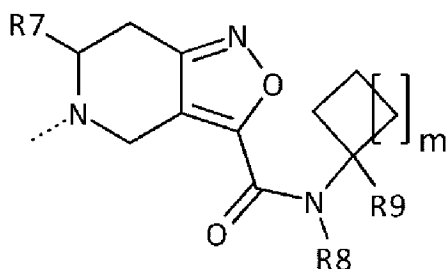
- q равно 0 или 1,

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

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

- R1 представляет собой фенил или пиридил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкилом, CF₂CH₃, циклопропил и циано

- Y выбран из группы, включающей:



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

- R8 выбран из группы, включающей H, метил, CD₃, 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, пиазолил, CH₂O-R5 и CH₂-O-C(O)-C₆-арил, необязательно замещенный 1, 2 или 3

группами, каждая из которых независимо выбрана из C1-C4-алкила, OH, OCHF₂, OCF₃, карбокси, галогена и циано

- R5 выбран из группы, включающей H, C1-C4-алкил, C3-C5-циклоалкил, CH₂CH₂CH₂OH, CH₂CH₂OH, фенил, карбоксифенил или CHF₂

- R8 и R9 необязательно соединены с образованием кольцевой спироциклической системы, состоящей из 2 или 3 C3-C7 колец, которые необязательно замещены 1, 2 или 3 группами, выбранными из OH, OCHF₂, OCF₃ карбокси, галогена и циано

- R13 выбран из группы, включающей CH₂-O-CH₂CH₂CH₂OH, CH₂-O-CH₂CH₂OH, CH₂-O-C6-арил, CH₂-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 группы C1-C4-алкила и галогена

- m равно 0 или 1

- n равно 0, 1 или 2

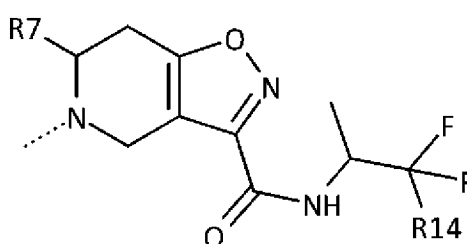
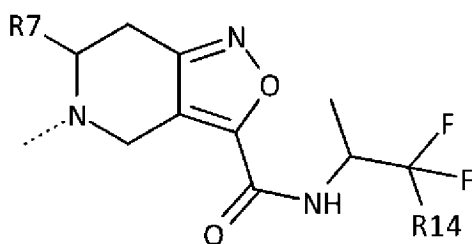
- q равно 0 или 1,

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

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

- R1 представляет собой фенил или пиридил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкилом, CF₂CH₃, циклопропилом и циано

- Y выбран из группы, включающей:



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

- R8 выбран из группы, включающей H, метил, CD₃, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил

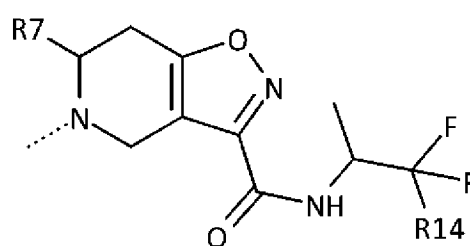
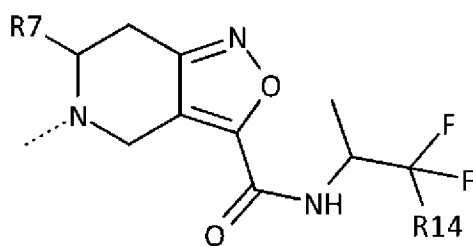
- R14 представляет собой H или F

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

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

- R1 представляет собой фенил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкил, CF₂CH₃, циклопропилом и циано

- Y выбран из группы, включающей:



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

- R8 выбран из группы, включающей H, метил, CD₃, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил

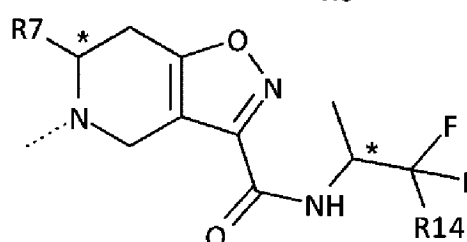
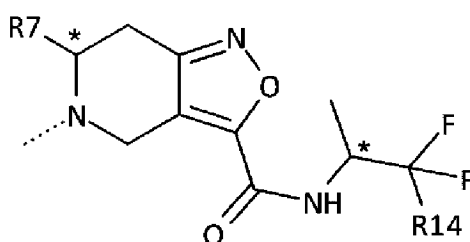
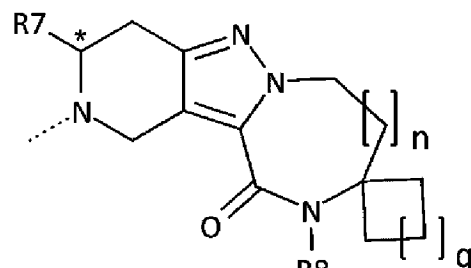
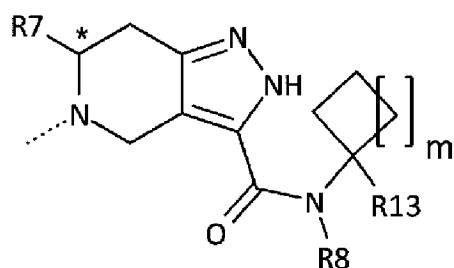
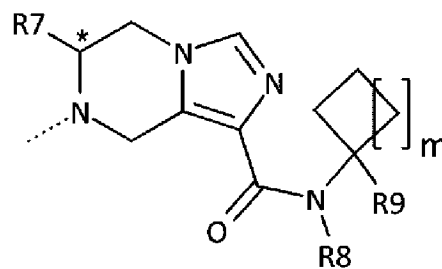
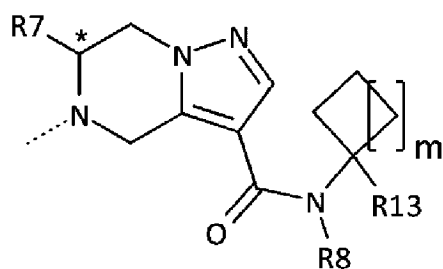
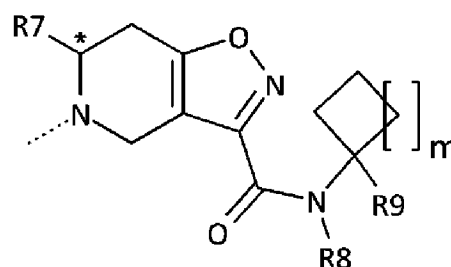
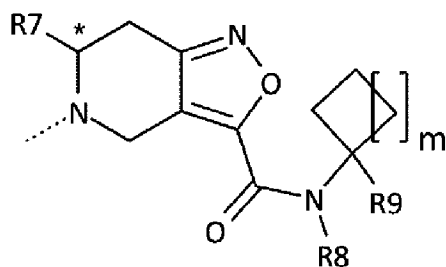
- R14 представляет собой H или F

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

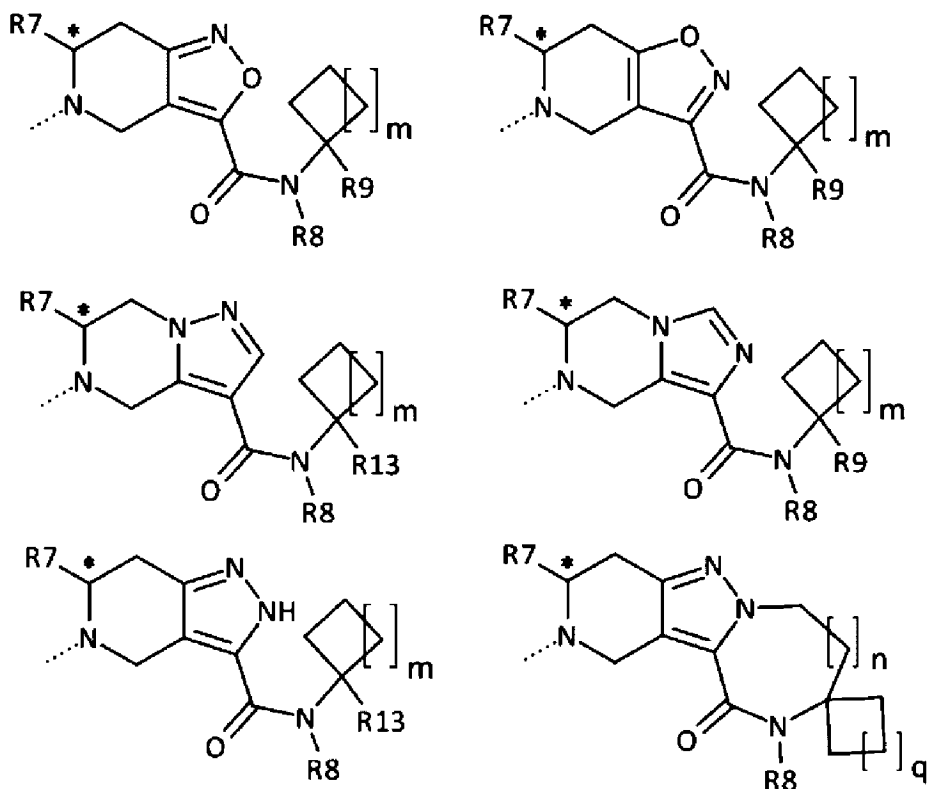
В одном варианте осуществления объектом изобретения являются стереоизомеры соединения Формулы I, в которых:

- R1 представляет собой фенил или пиридил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкилом, CF₂CH₃, циклопропилом и циано

- Y выбран из группы, включающей:



- R7 представляет собой C1-C4-алкил
 - R8 выбран из группы, включающей H, метил, CD₃, 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, CH₂O-R5 и CH₂-O-C(O)-C6-арил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из C1-C4-алкила, OH, OCHF₂, OCF₃, карбокси, галогена и циано
 - R5 выбран из группы, включающей H, C1-C4-алкил, C3-C5-циклоалкил, CH₂CH₂CH₂OH, CH₂CH₂OH, фенил, карбоксифенил или CHF₂
 - R8 и R9 необязательно соединены с образованием кольцевой спироциклической системы, состоящей из 2 или 3 C3-C7 колец, которые необязательно замещены 1, 2 или 3 группами, выбранными из OH, OCHF₂, OCF₃, карбокси, галогена и циано
 - R13 выбран из группы, включающей CH₂-O-CH₂CH₂CH₂OH, CH₂-O-CH₂CH₂OH, CH₂-O-C6-арил, CH₂-карбоксифенил, CH₂-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 группы C1-C4-алкила 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 которых:
- R1 представляет собой фенил или пиридил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкилом, CF₂CH₃, циклопропилом и циано
 - Y выбран из группы, включающей:

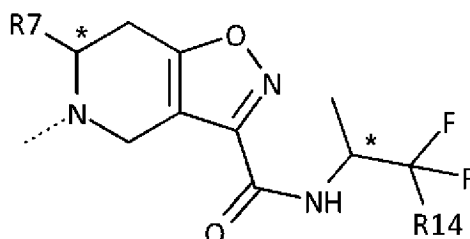
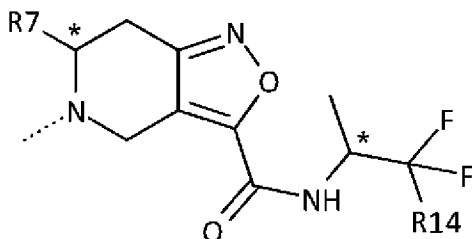


- R7 представляет собой C1-C4-алкил
 - R8 выбран из группы, включающей H, метил, CD₃, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил
 - R9 выбран из группы, включающей H, C1-C6-алкил, фенил, пиридил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, триазинил, оксазолил, изоксазолил, имидазолил, пиразолил, CH₂O-R5 и CH₂-O-C(O)-C6-арил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из C1-C4-алкила, OH, OCHF₂, OCF₃, карбокси, галогена и циано
 - R5 выбран из группы, включающей H, C1-C4-алкил, C3-C5-циклоалкил, CH₂CH₂CH₂OH, CH₂CH₂OH, фенил, карбоксифенил или CHF₂
 - R8 и R9 необязательно соединены с образованием кольцевой спироциклической системы, состоящей из 2 или 3 C3-C7 колец, которые необязательно замещены 1, 2 или 3 группами, выбранными из OH, OCHF₂, OCF₃ карбокси, галогена и циано
 - R13 выбран из группы, включающей CH₂-O-CH₂CH₂CH₂OH, CH₂-O-CH₂CH₂OH, CH₂-O-C6-арил, CH₂-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 группы C1-C4-алкила 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 которых:

- R1 представляет собой фенил или пиридил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкилом, CF₂CH₃, циклопропил и циано

- Y выбран из группы, включающей:



- R7 представляет собой C1-C4-алкил

- R8 выбран из группы, включающей H, метил, CD₃, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил

- R14 представляет собой H или F

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

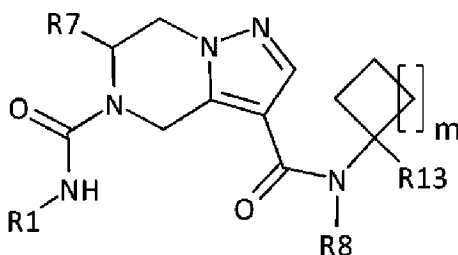
Одним из вариантов осуществления изобретения является соединение Формулы I или его фармацевтически приемлемая соль согласно изобретению для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у субъекта.

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



IIa

в котором

- R1 представляет собой фенил или пиридил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкилом, CF₂CH₃, циклопропилом и циано

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

- R8 выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил

- R13 выбран из группы, включающей CH₂-O-CH₂CH₂CH₂OH, CH₂-O-CH₂CH₂OH, CH₂-O-C₆-арил, CH₂-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 группы C1-C4-алкила и галогена

- m равно 0 или 1.

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

- R1 представляет собой фенил или пиридил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкилом, CF₂CH₃, циклопропилом и циано

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

- R8 выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил

- R13 выбран из группы, включающей CH₂-O-CH₂CH₂CH₂OH, CH₂-O-CH₂CH₂OH, CH₂-O-C₆-арил, CH₂-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 группы C1-C4-алкила и галогена

- m равно 0 или 1.

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

- R1 представляет собой фенил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкил, CF₂CH₃, циклопропилом и циано

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

- R8 выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил

- R13 выбран из группы, включающей CH₂-O-CH₂CH₂CH₂OH, CH₂-O-CH₂CH₂OH, CH₂-O-C₆-арил, CH₂-O-карбоксифенил, карбоксифенил, карбоксипиридил, карбоксипиримидинил, карбоксипиразинил, карбоксипиридазинил, карбокситриазинил,

карбоксихоксазолил, карбоксимидазолил, карбоксипиразолил или карбоксиизоксазолил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из группы C1-C4-алкила и галогена

- m равно 0 или 1.

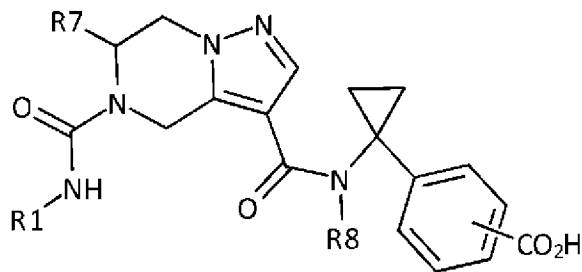
Одним из вариантов осуществления изобретения является соединение Формулы Па или его фармацевтически приемлемая соль согласно изобретению для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у субъекта.

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

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

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

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



Пб

в котором

- R1 представляет собой фенил или пиридил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкилом, CF₂CH₃, циклопропилом и циано

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

- R8 выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил.

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

- R1 представляет собой фенил или пиридил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкилом, CF₂CH₃, циклопропилом и циано

- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил
- R8 выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил.

В предпочтительном варианте осуществления объектом изобретения является соединение Формулы IIb, в котором:

- R1 представляет собой фенил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкил, CF₂CH₃, циклопропилом и циано
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил
- R8 выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил.

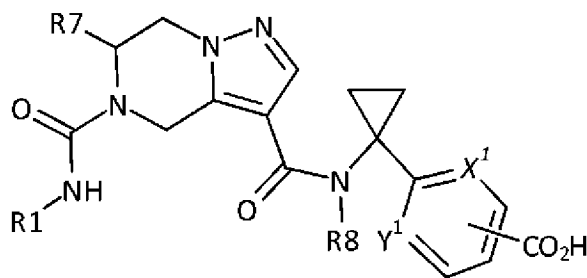
Одним из вариантов осуществления изобретения является соединение Формулы IIb или его фармацевтически приемлемая соль согласно изобретению для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у субъекта.

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

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

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

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



IIc

в котором

- R1 представляет собой фенил или пиридил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкилом, CF₂CH₃, циклопропилом и циано
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил
- R8 выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-

трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил

- X^1 и Y^1 независимо выбраны из СН и N.

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

- R1 представляет собой фенил или пиридил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкилом, CF₂CH₃, циклопропилом и циано

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

- R8 выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил

- X^1 и Y^1 независимо выбраны из СН и N.

В предпочтительном варианте осуществления объектом изобретения является соединение Формулы Пс, в котором:

- R1 представляет собой фенил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкил, CF₂CH₃, циклопропилом и циано

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

- R8 выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил

- X^1 и Y^1 независимо выбраны из СН и N.

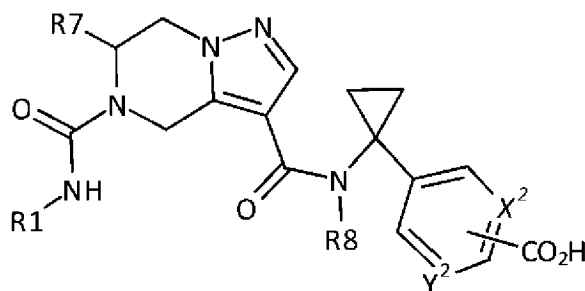
Одним из вариантов осуществления изобретения является соединение Формулы Пс или его фармацевтически приемлемая соль согласно изобретению для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у субъекта.

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

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

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

**IIId**

в котором

- R1 представляет собой фенил или пиридил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкилом, CF₂CH₃, циклопропилом и циано

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

- R8 выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил

- X² и Y² независимо выбраны из CH и N.

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

- R1 представляет собой фенил или пиридил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкилом, CF₂CH₃, циклопропилом и циано

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

- R8 выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил

- X² и Y² независимо выбраны из CH и N.

В предпочтительном варианте осуществления объектом изобретения является соединение Формулы IIId, в котором:

- R1 представляет собой фенил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкил, CF₂CH₃, циклопропилом и циано

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

- R8 выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил

- X² и Y² независимо выбраны из CH и N.

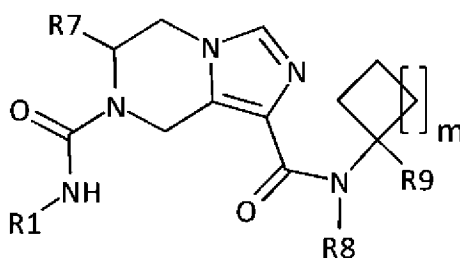
Одним из вариантов осуществления изобретения является соединение Формулы IIId или его фармацевтически приемлемая соль согласно изобретению для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у субъекта.

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

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



IIIa

в котором

- R1 представляет собой фенил или пиридил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкилом, CF₂CH₃, циклопропил и циано

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

- R8 выбран из группы, включающей H, метил, 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, CH₂O-R5 и CH₂-O-C(O)-C6-арил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из C1-C4-алкила, OH, OCHF₂, OCF₃, карбокси и галогена

- R5 выбран из группы, включающей H, C1-C4-алкил, C3-C5-циклоалкил, CH₂CH₂CH₂OH, CH₂CH₂OH, фенил, карбоксифенил или CHF₂

- R8 и R9 необязательно соединены с образованием кольцевой спироциклической системы, состоящей из 2 или 3 C3-C7 колец, которые необязательно замещены 1, 2 или 3 группами, выбранными из OH, OCHF₂, OCF₃ карбокси и галогена

- m равно 0 или 1.

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

- R1 представляет собой фенил или пиридил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкилом, CF₂CH₃, циклопропил и циано

- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил
- R8 выбран из группы, включающей H, метил, 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, $\text{CH}_2\text{O-R5}$ и $\text{CH}_2\text{-O-C(O)-C6-арил}$, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из C1-C4-алкила, OH, OCHF_2 , OCF_3 , карбокси и галогена.
- R5 выбран из группы, включающей H, C1-C4-алкил, C3-C5-циклоалкил, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, фенил, карбоксифенил или CHF_2
- R8 и R9 необязательно соединены с образованием кольцевой спироциклической системы, состоящей из 2 или 3 C3-C7 колец, которые необязательно замещены 1, 2 или 3 группами, выбранными из OH, OCHF_2 , OCF_3 карбокси и галогена
- m равно 0 или 1.

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

- R1 представляет собой фенил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF_3 , CF_2H , C1-C4-алкил, CF_2CH_3 , циклопропилом и циано
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил
- R8 выбран из группы, включающей H, метил, 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, $\text{CH}_2\text{O-R5}$ и $\text{CH}_2\text{-O-C(O)-C6-арил}$, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из C1-C4-алкила, OH, OCHF_2 , OCF_3 , карбокси и галогена
- R5 выбран из группы, включающей H, C1-C4-алкил, C3-C5-циклоалкил, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, фенил, карбоксифенил или CHF_2
- R8 и R9 необязательно соединены с образованием кольцевой спироциклической системы, состоящей из 2 или 3 C3-C7 колец, которые необязательно замещены 1, 2 или 3 группами, выбранными из OH, OCHF_2 , OCF_3 карбокси и галогена
- m равно 0 или 1.

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.

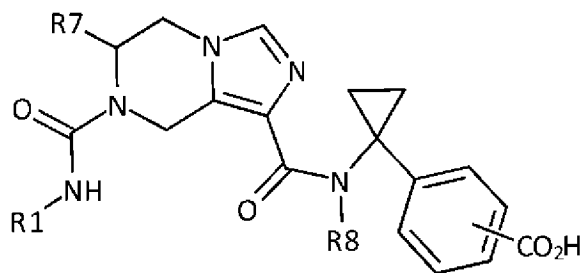
Одним из вариантов осуществления изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая соединение Формулы Ша или его фармацевтически приемлемую соль согласно настоящему изобретению, вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

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

- R1 представляет собой фенил или пиридил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкилом, CF₂CH₃, циклопропилом и циано
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил
- R8 выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил.

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

- R1 представляет собой фенил или пиридил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкилом, CF₂CH₃, циклопропилом и циано
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил
- R8 выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил.

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

- R1 представляет собой фенил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкилом, CF₂CH₃, циклопропилом и циано
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил
- R8 выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил.

Одним из вариантов осуществления изобретения является соединение Формулы Шб или его фармацевтически приемлемая соль согласно изобретению для применения в

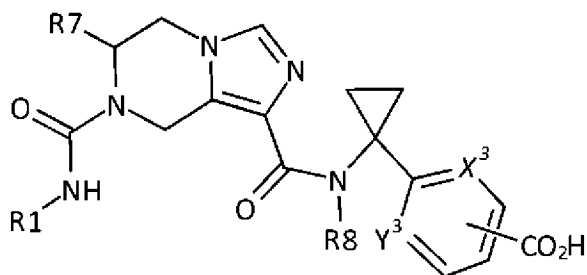
профилактике или лечении инфекции ВГВ у субъекта.

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

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

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

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



IIIc

в котором

- R1 представляет собой фенил или пиридил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкилом, CF₂CH₃, циклопропил и циано

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

- R8 выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил

- X³ и Y³ независимо выбраны из CH и N.

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

- R1 представляет собой фенил или пиридил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкилом, CF₂CH₃, циклопропил и циано

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

- R8 выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил

- X³ и Y³ независимо выбраны из CH и N.

В предпочтительном варианте осуществления объектом изобретения является

соединение Формулы IIIc, в котором:

- R1 представляет собой фенил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкил, CF₂CH₃, циклопропил и циано
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил
- R8 выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил
- X³ и Y³ независимо выбраны из CH и N.

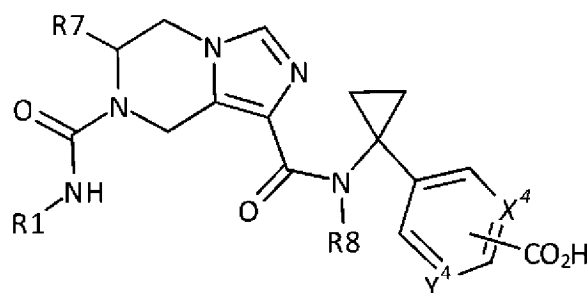
Одним из вариантов осуществления изобретения является соединение Формулы IIIc или его фармацевтически приемлемая соль согласно изобретению для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у субъекта.

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



IIIId

в котором

- R1 представляет собой фенил или пиридил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкилом, CF₂CH₃, циклопропил и циано
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил
- R8 выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил
- X⁴ и Y⁴ независимо выбраны из CH и N.

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

- R¹ представляет собой фенил или пиридил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкилом, CF₂CH₃, циклопропилом и циано
- R⁷ выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил
- R⁸ выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил
- X⁴ и Y⁴ независимо выбраны из CN и N.

В предпочтительном варианте осуществления объектом изобретения является соединение Формулы III_d, в котором:

- R¹ представляет собой фенил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкил, CF₂CH₃, циклопропилом и циано
- R⁷ выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил
- R⁸ выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил
- X⁴ и Y⁴ независимо выбраны из CN и N.

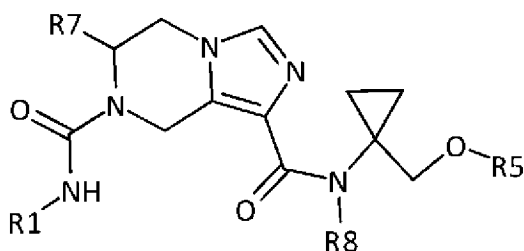
Одним из вариантов осуществления изобретения является соединение Формулы III_d или его фармацевтически приемлемая соль согласно изобретению для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у субъекта.

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

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



Ше

в котором

- R1 представляет собой фенил или пиридил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкилом, CF₂CH₃, циклопропилом и циано

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

- R8 выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил

- R5 выбран из группы, включающей H, C1-C4-алкил, C3-C5-циклоалкил, CH₂CH₂CH₂OH, CH₂CH₂OH, фенил, карбоксифенил или CHF₂.

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

- R1 представляет собой фенил или пиридил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкилом, CF₂CH₃, циклопропилом и циано

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

- R8 выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил

- R5 выбран из группы, включающей H, C1-C4-алкил, C3-C5-циклоалкил, CH₂CH₂CH₂OH, CH₂CH₂OH, фенил, карбоксифенил или CHF₂.

В предпочтительном варианте осуществления объектом изобретения является соединение Формулы Ше, в котором:

- R1 представляет собой фенил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкил, CF₂CH₃, циклопропилом и циано

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

- R8 выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил

- R5 выбран из группы, включающей H, C1-C4-алкил, C3-C5-циклоалкил, CH₂CH₂CH₂OH, CH₂CH₂OH, фенил, карбоксифенил или CHF₂.

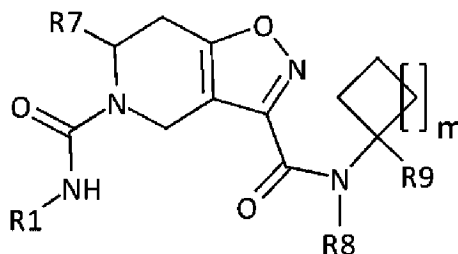
Одним из вариантов осуществления изобретения является соединение Формулы Ше или его фармацевтически приемлемая соль согласно изобретению для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у субъекта.

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

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

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



IVa

в котором

- R1 представляет собой фенил или пиридил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкилом, CF₂CH₃, циклопропилом и циано

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

- R8 выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил

- R9 выбран из группы, включающей H, C1-C4-алкил, фенил, пиридил, пиримидинил, пиазинил, пиридазинил, триазинил, оксазолил, изоксазолил, имидазолил, пиазолил и CH₂O-R5, который необязательно замещен 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из C1-C4-алкила, карбокси и галогена.

- R8 и R9 необязательно соединены с образованием кольцевой спироциклической системы, состоящей из 2 или 3 C3-C7 колец, которые необязательно замещены 1, 2 или 3 группами, выбранными из OH, галогена, карбокси и циано.

- R5 выбран из группы, включающей H, C1-C4-алкил, CH₂CH₂CH₂OH, CH₂CH₂OH, фенил, карбоксифенил или CHF₂

- m равно 0 или 1.

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

- R1 представляет собой фенил или пиридил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкилом, CF₂CH₃, циклопропилом и циано

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

- R8 выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил

- R9 выбран из группы, включающей H, C1-C4-алкил, фенил, пиридил, пиримидинил, пиазинил, пиридазинил, триазинил, оксазолил, изоксазолил, имидазолил,

пиразолил, и $\text{CH}_2\text{O-R5}$, который необязательно замещен 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из C1-C4-алкила, карбокси и галогена.

- R8 и R9 необязательно соединены с образованием кольцевой спироциклической системы, состоящей из 2 или 3 C3-C7 колец, которые необязательно замещены 1, 2 или 3 группами, выбранными из OH, галогена, карбокси и циано.

- R5 выбран из группы, включающей H, C1-C4-алкил, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, фенил, карбоксифенил или CHF_2

- m равно 0 или 1.

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

- R1 представляет собой фенил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF_3 , CF_2H , C1-C4-алкил, CF_2CH_3 , циклопропилом и циано

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

- R8 выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил

- R9 выбран из группы, включающей H, C1-C4-алкил, фенил, пиридил, пиримидинил, пиазинил, пиридазинил, триазинил, оксазолил, изоксазолил, имидазолил, пиразолил, и $\text{CH}_2\text{O-R5}$, который необязательно замещен 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из C1-C4-алкила, карбокси и галогена.

- R8 и R9 необязательно соединены с образованием кольцевой спироциклической системы, состоящей из 2 или 3 C3-C7 колец, которые необязательно замещены 1, 2 или 3 группами, выбранными из OH, галогена, карбокси и циано.

- R5 выбран из группы, включающей H, C1-C4-алкил, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, фенил, карбоксифенил или CHF_2

- m равно 0 или 1.

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.

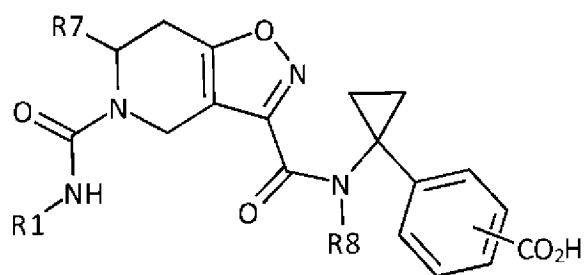
Одним из вариантов осуществления изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая соединение Формулы IVa или его фармацевтически приемлемую соль согласно настоящему изобретению, вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

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

- R1 представляет собой фенил или пиридил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкилом, CF₂CH₃, циклопропилом и циано
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил
- R8 выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил.

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

- R1 представляет собой фенил или пиридил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкилом, CF₂CH₃, циклопропилом и циано
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил
- R8 выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил.

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

- R1 представляет собой фенил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкил, CF₂CH₃, циклопропилом и циано
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил
- R8 выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил.

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.

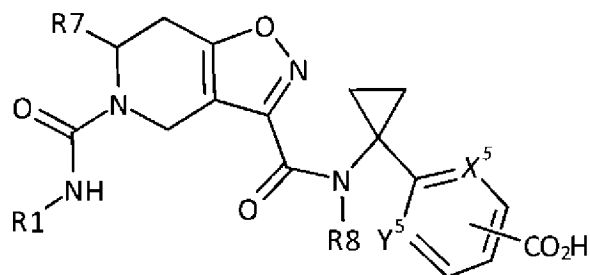
Одним из вариантов осуществления изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая соединение Формулы IVb или его фармацевтически приемлемую соль согласно настоящему изобретению, вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

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

- R1 представляет собой фенил или пиридил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкилом, CF₂CH₃, циклопропилом и циано
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил
- R8 выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил
- X⁵ и Y⁵ независимо выбраны из CH и N.

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

- R1 представляет собой фенил или пиридил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкилом, CF₂CH₃, циклопропилом и циано
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил
- R8 выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил
- X⁵ и Y⁵ независимо выбраны из CH и N.

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

- R1 представляет собой фенил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкил, CF₂CH₃, циклопропилом и циано
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил
- R8 выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил
- X⁵ и Y⁵ независимо выбраны из CH и N.

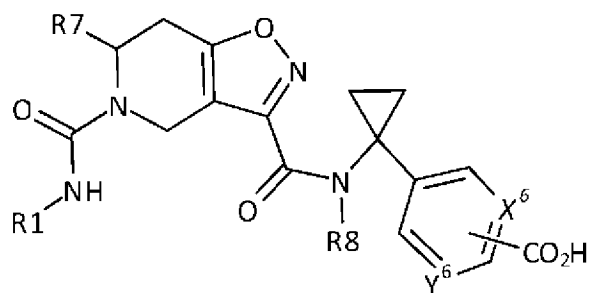
Одним из вариантов осуществления изобретения является соединение Формулы IVc или его фармацевтически приемлемая соль согласно изобретению для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у субъекта.

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



IVd

в котором

- R1 представляет собой фенил или пиридил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкилом, CF₂CH₃, циклопропил и циано
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил
- R8 выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил
- X⁶ и Y⁶ независимо выбраны из CH и N.

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

- R1 представляет собой фенил или пиридил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкилом, CF₂CH₃, циклопропил и циано
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил
- R8 выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-

трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил

- X^6 и Y^6 независимо выбраны из СН и N.

В предпочтительном варианте осуществления объектом изобретения является соединение Формулы IVd, в котором:

- R1 представляет собой фенил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF_3 , CF_2H , C1-C4-алкил, CF_2CH_3 , циклопропилом и циано

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

- R8 выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил

- X^6 и Y^6 независимо выбраны из СН и N.

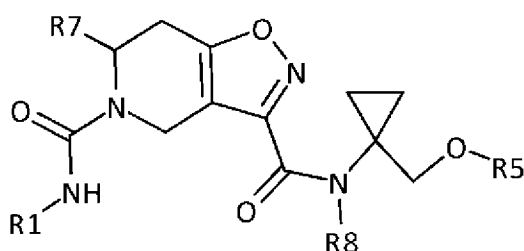
Одним из вариантов осуществления изобретения является соединение Формулы IVd или его фармацевтически приемлемая соль согласно изобретению для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у субъекта.

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

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



IVe

в котором

- R1 представляет собой фенил или пиридил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF_3 , CF_2H , C1-C4-алкилом, CF_2CH_3 , циклопропилом и циано

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

- R8 выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-

трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил

- R5 выбран из группы, включающей H, C1-C4-алкил, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, фенил, карбоксифенил или CHF_2 .

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

- R1 представляет собой фенил или пиридил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF_3 , CF_2H , C1-C4-алкилом, CF_2CH_3 , циклопропилом и циано

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

- R8 выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил

- R5 выбран из группы, включающей H, C1-C4-алкил, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, фенил, карбоксифенил или CHF_2 .

В предпочтительном варианте осуществления объектом изобретения является соединение Формулы IVe, в котором:

- R1 представляет собой фенил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF_3 , CF_2H , C1-C4-алкил, CF_2CH_3 , циклопропилом и циано

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

- R8 выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил

- R5 выбран из группы, включающей H, C1-C4-алкил, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, фенил, карбоксифенил или CHF_2 .

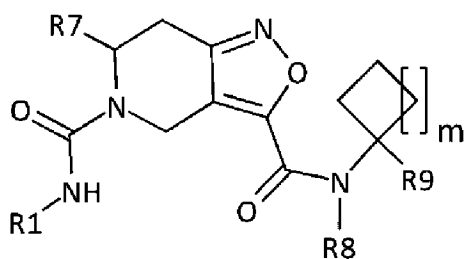
Одним из вариантов осуществления изобретения является соединение Формулы IVe или его фармацевтически приемлемая соль согласно изобретению для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у субъекта.

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

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

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



Va

в котором

- R1 представляет собой фенил или пиридил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкилом, CF₂CH₃, циклопропилом и циано

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

- R8 выбран из группы, включающей H, метил, 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, пиазолил, CH₂O-R5 и CH₂-O-C(O)-C6-арил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из C1-C4-алкила, OH, OCHF₂, OCF₃, карбокси и галогена.

- R5 выбран из группы, включающей H, C1-C4-алкил, C3-C5-циклоалкил, CH₂CH₂CH₂OH, CH₂CH₂OH, фенил, карбоксифенил или CHF₂

- R8 и R9 необязательно соединены с образованием кольцевой спироциклической системы, состоящей из 2 или 3 C3-C7 колец, которые необязательно замещены 1, 2 или 3 группами, выбранными из OH, OCHF₂, OCF₃ карбокси и галогена

- m равно 0 или 1.

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

- R1 представляет собой фенил или пиридил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкилом, CF₂CH₃, циклопропилом и циано

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

- R8 выбран из группы, включающей H, метил, 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, пиазолил, CH₂O-R5 и CH₂-O-C(O)-C6-арил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из C1-C4-алкила, OH, OCHF₂, OCF₃, карбокси и галогена.

- R5 выбран из группы, включающей H, C1-C4-алкил, C3-C5-циклоалкил, CH₂CH₂CH₂OH, CH₂CH₂OH, фенил, карбоксифенил или CHF₂

- R8 и R9 необязательно соединены с образованием кольцевой спироциклической системы, состоящей из 2 или 3 C3-C7 колец, которые необязательно замещены 1, 2 или 3 группами, выбранными из OH, OCHF₂, OCF₃ карбокси и галогена

- m равно 0 или 1.

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

- R1 представляет собой фенил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкил, CF₂CH₃, циклопропилом и циано

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

- R8 выбран из группы, включающей H, метил, 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, CH₂O-R5 и CH₂-O-C(O)-C6-арил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из C1-C4-алкила, OH, OCHF₂, OCF₃, карбокси и галогена.

- R5 выбран из группы, включающей H, C1-C4-алкил, C3-C5-циклоалкил, CH₂CH₂CH₂OH, CH₂CH₂OH, фенил, карбоксифенил или CHF₂

- R8 и R9 необязательно соединены с образованием кольцевой спироциклической системы, состоящей из 2 или 3 C3-C7 колец, которые необязательно замещены 1, 2 или 3 группами, выбранными из OH, OCHF₂, OCF₃ карбокси и галогена

- m равно 0 или 1.

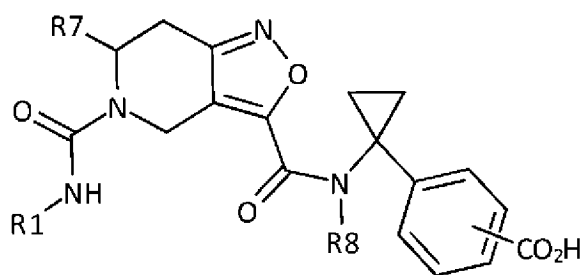
Одним из вариантов осуществления изобретения является соединение Формулы Va или его фармацевтически приемлемая соль согласно изобретению для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у субъекта.

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

- R1 представляет собой фенил или пиридил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкилом, CF₂CH₃, циклопропилом и циано

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

- R8 выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил.

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

- R1 представляет собой фенил или пиридил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкилом, CF₂CH₃, циклопропилом и циано

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

- R8 выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил.

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

- R1 представляет собой фенил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкил, CF₂CH₃, циклопропилом и циано

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

- R8 выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил.

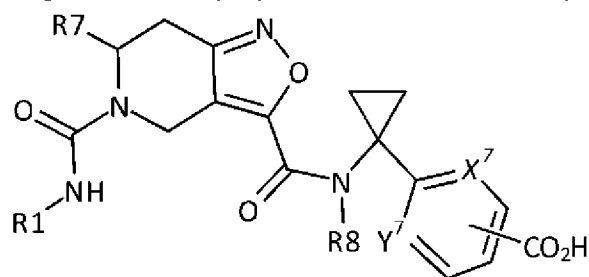
Одним из вариантов осуществления изобретения является соединение Формулы Vb или его фармацевтически приемлемая соль согласно изобретению для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у субъекта.

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

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

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

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



Vc

в котором

- R1 представляет собой фенил или пиридил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкилом, CF₂CH₃, циклопропил и циано
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил
- R8 выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил
- X⁷ и Y⁷ независимо выбраны из CH и N.

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

- R1 представляет собой фенил или пиридил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкилом, CF₂CH₃, циклопропил и циано
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил
- R8 выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил
- X⁷ и Y⁷ независимо выбраны из CH и N.

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

- R1 представляет собой фенил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкил, CF₂CH₃, циклопропил и циано
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил
- R8 выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил
- X⁷ и Y⁷ 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

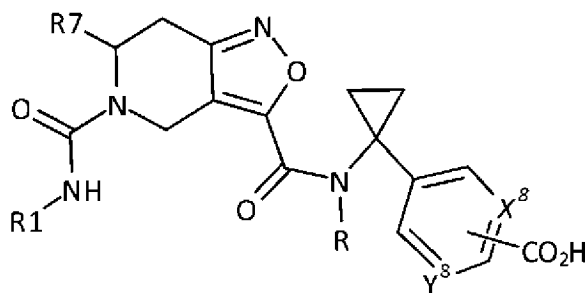
профилактике или лечении инфекции ВГВ у субъекта.

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



Vd

в котором

- R1 представляет собой фенил или пиридил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкилом, CF₂CH₃, циклопропил и циано
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил
- R8 выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил
- X⁸ и Y⁸ независимо выбраны из CH и N.

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

- R1 представляет собой фенил или пиридил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкилом, CF₂CH₃, циклопропил и циано
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил
- R8 выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил
- X⁸ и Y⁸ независимо выбраны из CH и N.

В предпочтительном варианте осуществления объектом изобретения является соединение Формулы Vd, в котором:

- R1 представляет собой фенил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкил, CF₂CH₃, циклопропилом и циано
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил
- R8 выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил
- X⁸ и Y⁸ независимо выбраны из CH и N.

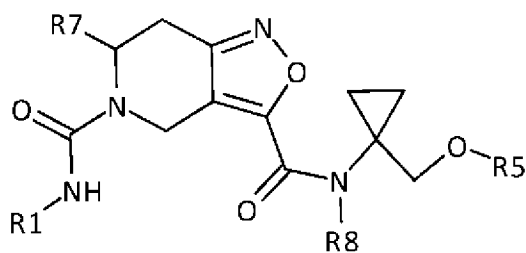
Одним из вариантов осуществления изобретения является соединение Формулы Vd или его фармацевтически приемлемая соль согласно изобретению для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у субъекта.

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

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



Ve

в котором

- R1 представляет собой фенил или пиридил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкилом, CF₂CH₃, циклопропилом и циано
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил
- R8 выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил
- R5 выбран из группы, включающей H, C1-C4-алкил, C3-C5-циклоалкил,

$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, фенил, карбоксифенил или CHF_2 .

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

- R1 представляет собой фенил или пиридил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF_3 , CF_2H , C1-C4-алкилом, CF_2CH_3 , циклопропилом и циано
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил
- R8 выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил
- R5 выбран из группы, включающей H, C1-C4-алкил, C3-C5-циклоалкил, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, фенил, карбоксифенил или CHF_2 .

В предпочтительном варианте осуществления объектом изобретения является соединение Формулы Ve, в котором:

- R1 представляет собой фенил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF_3 , CF_2H , C1-C4-алкил, CF_2CH_3 , циклопропилом и циано
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил
- R8 выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил
- R5 выбран из группы, включающей H, C1-C4-алкил, C3-C5-циклоалкил, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, фенил, карбоксифенил или CHF_2 .

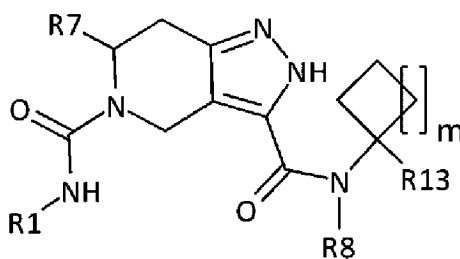
Одним из вариантов осуществления изобретения является соединение Формулы Ve или его фармацевтически приемлемая соль согласно изобретению для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у субъекта.

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

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

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



VIa

в котором

- R1 представляет собой фенил или пиридил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкилом, CF₂CH₃, циклопропилом и циано

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

- R8 выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил

- R13 выбран из группы, включающей CH₂-O-CH₂CH₂CH₂OH, CH₂-O-CH₂CH₂OH, CH₂-O-C6-арил, CH₂-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 группы C1-C4-алкила и галогена

- m равно 0 или 1.

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

- R1 представляет собой фенил или пиридил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкилом, CF₂CH₃, циклопропилом и циано

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

- R8 выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил

- R13 выбран из группы, включающей CH₂-O-CH₂CH₂CH₂OH, CH₂-O-CH₂CH₂OH, CH₂-O-C6-арил, CH₂-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 группы C1-C4-алкила и галогена

- m равно 0 или 1.

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

- R1 представляет собой фенил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкил, CF₂CH₃, циклопропилом и циано

- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил
- R8 выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил
- 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 группы C1-C4-алкила и галогена
- m равно 0 или 1.

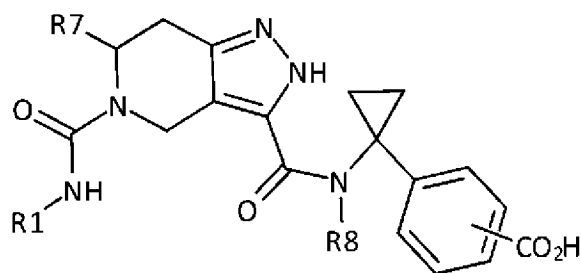
Одним из вариантов осуществления изобретения является соединение Формулы VIa или его фармацевтически приемлемая соль согласно изобретению для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у субъекта.

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

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

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



VIb

в котором

- R1 представляет собой фенил или пиридил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF_3 , CF_2H , C1-C4-алкилом, CF_2CH_3 , циклопропил и циано
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил
- R8 выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-

трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил.

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

- R1 представляет собой фенил или пиридил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкилом, CF₂CH₃, циклопропилом и циано
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил
- R8 выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил.

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

- R1 представляет собой фенил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкил, CF₂CH₃, циклопропилом и циано
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил
- R8 выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил.

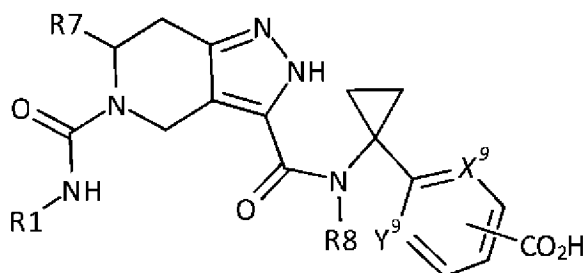
Одним из вариантов осуществления изобретения является соединение Формулы VIb или его фармацевтически приемлемая соль согласно изобретению для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у субъекта.

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

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

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

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



VIc

в котором

- R1 представляет собой фенил или пиридил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкилом, CF₂CH₃, циклопропилом и циано

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

- R8 выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил

- X⁹ и Y⁹ независимо выбраны из CH и N.

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

- R1 представляет собой фенил или пиридил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкилом, CF₂CH₃, циклопропилом и циано

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

- R8 выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил

- X⁹ и Y⁹ независимо выбраны из CH и N.

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

- R1 представляет собой фенил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкил, CF₂CH₃, циклопропилом и циано

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

- R8 выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил

- X⁹ и Y⁹ независимо выбраны из CH и N.

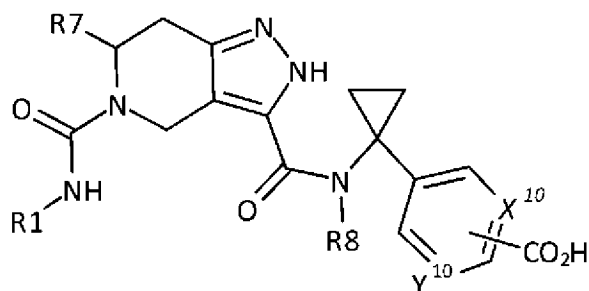
Одним из вариантов осуществления изобретения является соединение Формулы VIc или его фармацевтически приемлемая соль согласно изобретению для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у субъекта.

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



VIId

в котором

- R1 представляет собой фенил или пиридил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкилом, CF₂CH₃, циклопропилом и циано
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил
- R8 выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил
- X¹⁰ и Y¹⁰ независимо выбраны из CH и N.

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

- R1 представляет собой фенил или пиридил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкилом, CF₂CH₃, циклопропилом и циано
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил
- R8 выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил
- X¹⁰ и Y¹⁰ независимо выбраны из CH и N.

В предпочтительном варианте осуществления объектом изобретения является соединение Формулы VIId, в котором:

- R1 представляет собой фенил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкил, CF₂CH₃, циклопропилом и циано
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил
- R8 выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил
- X¹⁰ и Y¹⁰ независимо выбраны из CH и N.

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

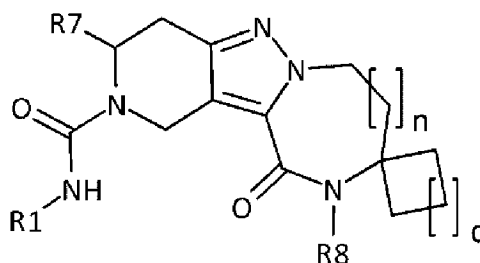
Одним из вариантов осуществления изобретения является фармацевтическая

композиция, содержащая соединение Формулы VIId 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 VIId или его фармацевтически приемлемой соли согласно настоящему изобретению.

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

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



VII

в котором

- R1 представляет собой фенил или пиридил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкилом, CF₂CH₃, циклопропилом и циано

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

- R8 выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил

- q равно 0 или 1

- n равно 0, 1 или 2.

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

- R1 представляет собой фенил или пиридил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкилом, CF₂CH₃, циклопропилом и циано

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

- R8 выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил

- q равно 0 или 1

- n равно 0, 1 или 2.

В предпочтительном варианте осуществления объектом изобретения является

соединение Формулы VII, в котором:

- R1 представляет собой фенил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкил, CF₂CH₃, циклопропил и циано
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил
- R8 выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил
- q равно 0 или 1
- n равно 0, 1 или 2.

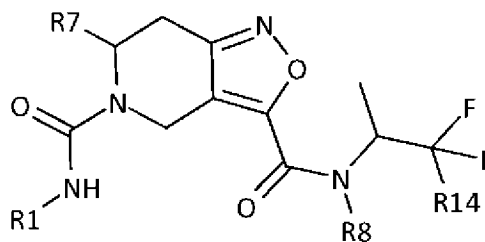
Одним из вариантов осуществления изобретения является соединение Формулы VII или его фармацевтически приемлемая соль согласно изобретению для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у субъекта.

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

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

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

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



IX

в котором

- R1 представляет собой фенил или пиридил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкилом, CF₂CH₃, циклопропил и циано
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил
- R8 выбран из группы, включающей H, метил, CD₃, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил
- R14 представляет собой H или F.

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

- R1 представляет собой фенил или пиридил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкилом, CF₂CH₃, циклопропилом и циано
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил
- R8 выбран из группы, включающей H, метил, CD₃, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил
- R14 представляет собой H или F.

В предпочтительном варианте осуществления объектом изобретения является соединение Формулы IX, в котором:

- R1 представляет собой фенил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкил, CF₂CH₃, циклопропилом и циано
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил
- R8 выбран из группы, включающей H, метил, CD₃, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил
- R14 представляет собой H или F.

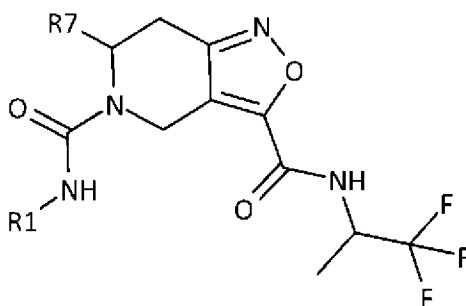
Одним из вариантов осуществления изобретения является соединение Формулы IX или его фармацевтически приемлемая соль согласно изобретению для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у субъекта.

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

**IXb**

в котором

- R1 представляет собой фенил или пиридил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкилом, CF₂CH₃, циклопропилом и циано

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

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

- R1 представляет собой фенил или пиридил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкилом, CF₂CH₃, циклопропилом и циано

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

В предпочтительном варианте осуществления объектом изобретения является соединение Формулы IXb, в котором:

- R1 представляет собой фенил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкил, CF₂CH₃, циклопропилом и циано

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

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

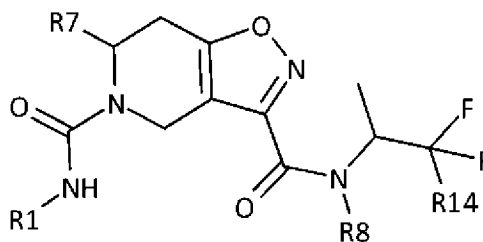
Одним из вариантов осуществления изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая соединение Формулы IXb или его фармацевтически приемлемую соль согласно настоящему изобретению, вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

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

Другим вариантом осуществления изобретения является соединение Формулы IXb 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

- R1 представляет собой фенил или пиридил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкилом, CF₂CH₃, циклопропилом и циано

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

- R8 выбран из группы, включающей H, метил, CD₃, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил

- R14 представляет собой H или F.

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

- R1 представляет собой фенил или пиридил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкилом, CF₂CH₃, циклопропилом и циано

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

- R8 выбран из группы, включающей H, метил, CD₃, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил

- R14 представляет собой H или F.

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

- R1 представляет собой фенил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкил, CF₂CH₃, циклопропилом и циано

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

- R8 выбран из группы, включающей H, метил, CD₃, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил

- R14 представляет собой H или F.

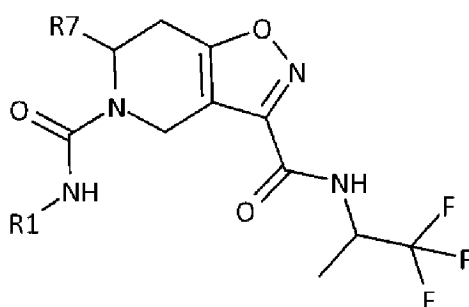
Одним из вариантов осуществления изобретения является соединение Формулы X или его фармацевтически приемлемая соль согласно изобретению для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у субъекта.

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.

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



Xb

в котором

- R1 представляет собой фенил или пиридил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкилом, CF₂CH₃, циклопропилом и циано

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

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

- R1 представляет собой фенил или пиридил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкилом, CF₂CH₃, циклопропилом и циано

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

В предпочтительном варианте осуществления объектом изобретения является соединение Формулы Xb, в котором:

- R1 представляет собой фенил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкил, CF₂CH₃, циклопропилом и циано

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

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

Другим вариантом осуществления изобретения является соединение Формулы Хb 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. Стереοизомерно однородные компоненты могут быть выделены известным способом из таких смесей энантиомеров и/или диастереомеров.

Объектом настоящего изобретения является соединение Формулы I, IIa, IIb, IIc, IIд, IIIa, IIIb, IIIc, IIIд, IIIe, IVa, IVb, IVc, IVд, IVe, Va, Vb, Vc, Vd, Ve, VIa, VIb, VIc, VIд, VII, IX, IXb, X, Xb 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.

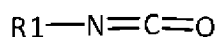
Объектом настоящего изобретения является соединение Формулы I, IIa, IIb, IIc, IIд, IIIa, IIIb, IIIc, IIIд, IIIe, IVa, IVb, IVc, IVд, IVe, Va, Vb, Vc, Vd, Ve, VIa, VIb, VIc, VIд, VII, IX, IXb, X, Xb его фармацевтически приемлемая соль, или сольват или гидрат указанного соединения или фармацевтически приемлемая 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, IIд, IIIa, IIIb, IIIc, IIIд, IIIe, IVa, IVb, IVc, IVд, IVe, Va, Vb, Vc, Vd, Ve, VIa, VIb, VIc, VIд, VII, IX, IXb, X, Xb 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, IIд, IIIa, IIIb, IIIc, IIIд, IIIe, IVa, IVb, IVc, IVд, IVe, Va, Vb, Vc, Vd, Ve, ЧЕРЕЗ, VIb, VIc, VIд, VII, IX, IXb, X, Xb или его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата или гидрата указанного соединения, или фармацевтически приемлемой соли указанного сольвата или гидрата, или пролекарства указанного соединения, или фармацевтически приемлемой

соли указанного пролекарства, или сольвата или гидрата указанного пролекарства, или фармацевтически приемлемой соли указанного сольвата или гидрата указанного пролекарства.

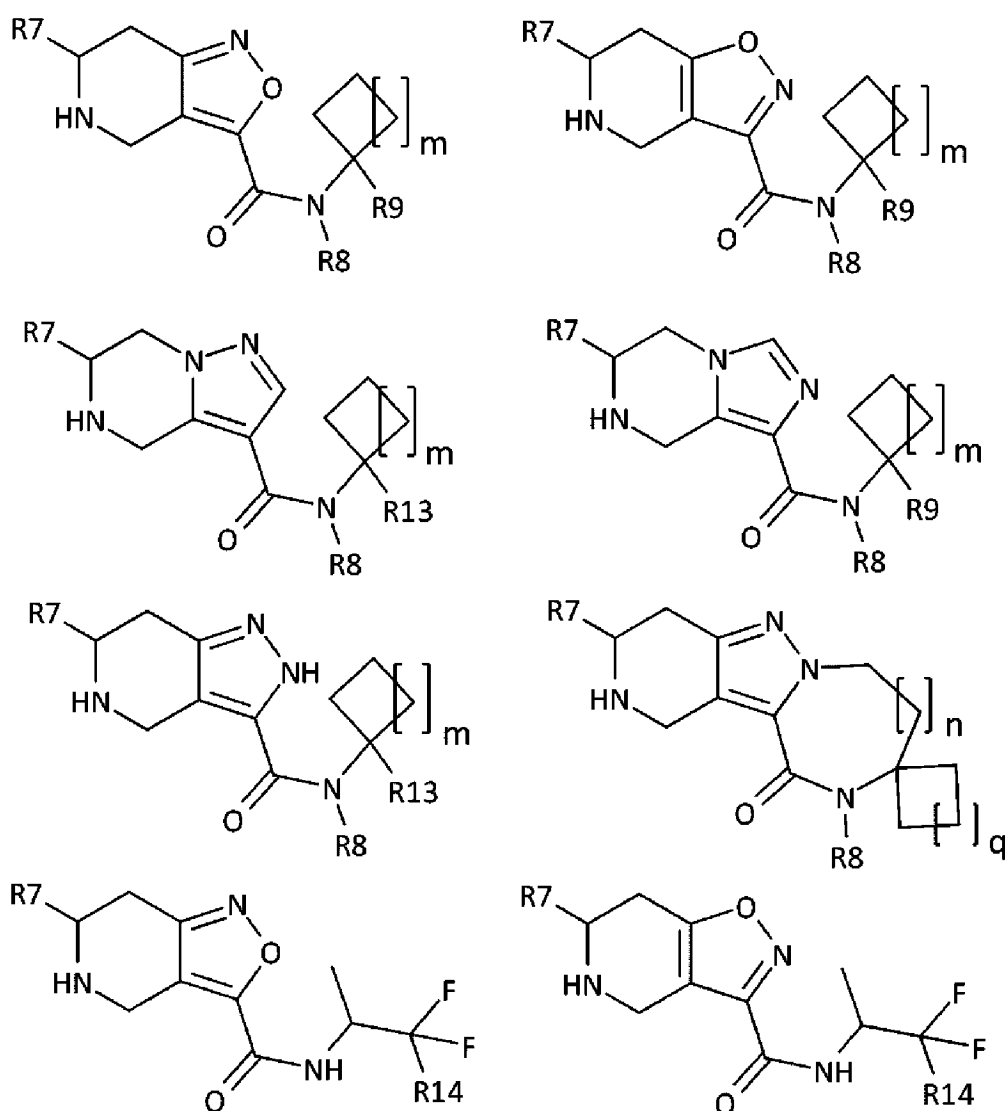
Объектом настоящего изобретения также является способ получения соединений настоящего изобретения. Объектом изобретения, таким образом, является способ получения соединения Формулы I согласно настоящему изобретению в реакции соединения Формулы VIII:



VIII

- в котором R1 представляет собой фенил или пиридил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкилом, CF₂CH₃, циклопропил и циано,

с соединением, выбранным из группы, включающей:



в котором

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

- R8 выбран из группы, включающей H, метил, CD₃, 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, CH₂O-R5 и CH₂-O-C(O)-C6-арил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из C1-C4-алкила, OH, OCHF₂, OCF₃, карбокси, галогена и циано

- R5 выбран из группы, включающей H, C1-C4-алкил, C3-C5-циклоалкил, CH₂CH₂CH₂OH, CH₂CH₂OH, фенил, карбоксифенил или CHF₂

- R8 и R9 необязательно соединены с образованием кольцевой спироциклической системы, состоящей из 2 или 3 C3-C7 колец, которые необязательно замещены 1, 2 или 3 группами, выбранными из OH, OCHF₂, OCF₃ карбокси, галогена и циано

- R13 выбран из группы, включающей CH₂-O-CH₂CH₂CH₂OH, CH₂-O-CH₂CH₂OH, CH₂-O-C6-арил, CH₂-карбоксифенил, CH₂-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 группы C1-C4-алкила и галогена

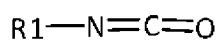
- R14 представляет собой H или F

- m равно 0 или 1

- n равно 0, 1 или 2

- q равно 0 или 1.

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

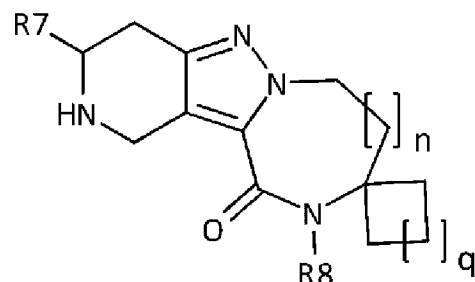
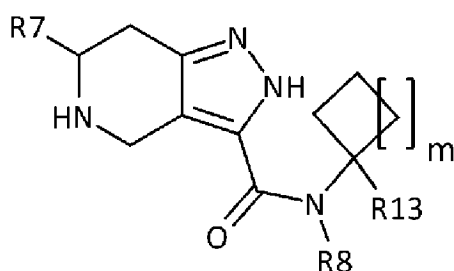
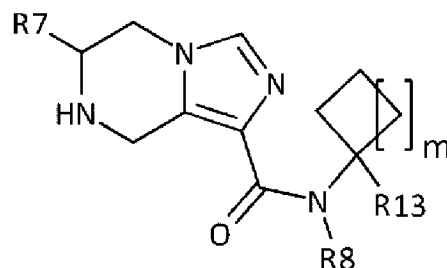
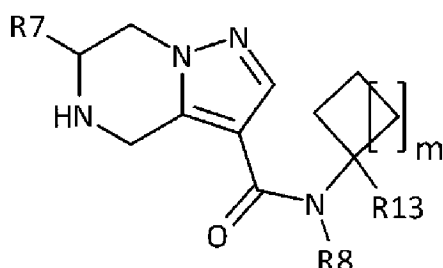
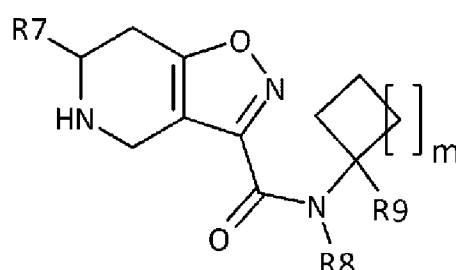
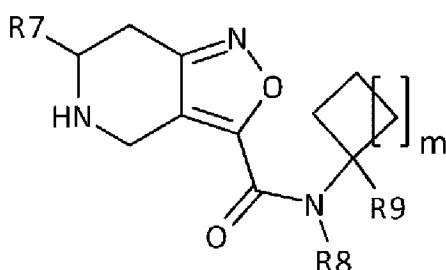


VIII

в котором

- R1 представляет собой фенил или пиридил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкилом, CF₂CH₃, циклопропилом и циано

с соединением, выбранным из группы, включающей:



в котором

- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил
- R8 выбран из группы, включающей H, метил, CD₃, 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, пиазолил, CH₂O-R5 и CH₂-O-C(O)-C6-арил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из C1-C4-алкила, OH, OCHF₂, OCF₃, карбокси, галогена и циано.
- R5 выбран из группы, включающей H, C1-C4-алкил, C3-C5-циклоалкил, CH₂CH₂CH₂OH, CH₂CH₂OH, фенил, карбоксифенил или CHF₂
- R8 и R9 необязательно соединены с образованием кольцевой спироциклической системы, состоящей из 2 или 3 C3-C7 колец, которые необязательно замещены 1, 2 или 3 группами, выбранными из OH, OCHF₂, OCF₃ карбокси, галогена и циано
- R13 выбран из группы, включающей CH₂-O-CH₂CH₂CH₂OH, CH₂-O-CH₂CH₂OH, CH₂-O-C6-арил, CH₂-O-карбоксифенил, карбоксифенил, карбоксипиридил, карбоксипиримидинил, карбоксипиазинил, карбоксипиридазинил, карбокситриагинил, карбоксиоксазолил, карбоксиимидазолил, карбоксипиазолил или карбоксиизоксазолил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из группы C1-C4-алкила и галогена
- m равно 0 или 1

- n равно 0, 1 или 2

- q равно 0 или 1.

Определения

Определения

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

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

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

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

При использовании в настоящем документе термин "лечение" определен как применение или введение терапевтического средства, т.е. соединения изобретения (отдельно или в комбинации с другим фармацевтическим средством), пациенту или применение или введение терапевтического средства в ткань или клеточную линию (например, для диагностики или применений *ex vivo*), выделенную у пациента, который

имеет инфекцию ВГВ, симптом инфекции ВГВ или вероятность развития инфекции ВГВ, с целью излечения, лечения, уменьшения тяжести, облегчения, изменения течения, устранения, снижения, улучшения или воздействия на инфекцию ВГВ, симптомы инфекции ВГВ или вероятность развития инфекции ВГВ. Такое лечение может быть специально адаптировано или изменено на основе знания, полученного из области фармакогеномики.

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

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

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

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

При использовании в настоящем документе термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к производным описанных соединений, в которых исходное соединение модифицировано путем превращения присутствующей кислотной или основной группы в соответствующую солевую форму. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, без ограничения перечисленными, соли неорганических или органических кислот основных остатков, таких как амины; щелочные или органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты, и т.д. Фармацевтически приемлемые соли согласно настоящему изобретению включают обычные нетоксичные соли исходного

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

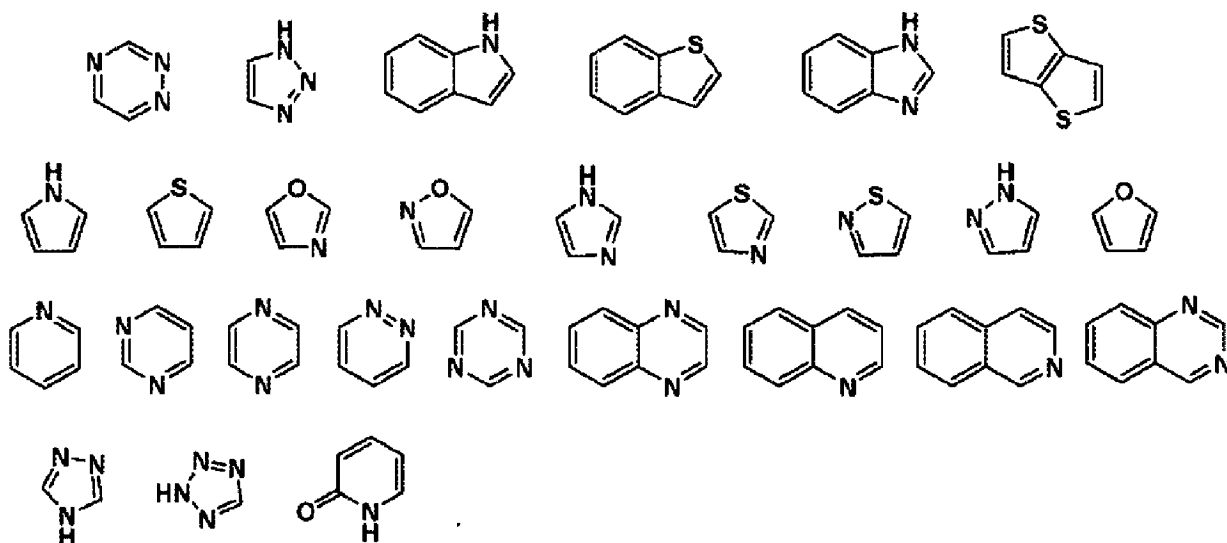
При использовании в настоящем документе C2-C6-алкинильная группа представляет собой нормальную или разветвленную алкинильную группу, содержащую от 2 до 6 атомов углерода, например, C2-C4 алкинильную группу, содержащую от 2 до 4 атомов углерода. Примеры алкинильных групп включают $-C\equiv CH$ или $-CH_2-C\equiv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

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

При использовании в настоящем документе C1-C6-алкоксигруппа или C2-C6-алкенилоксигруппа, как правило, представляет указанную C1-C6-алкильную (например, C1-C4 алкильную) группу или указанную C2-C6-алкенильную (например, C2-C4 алкенильную) группу, соответственно, которая присоединена к атому кислорода.

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

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



Дополнительные неограничивающие примеры гетероарильных групп включают пиридил, пиазинил, пиримидинил (включая, например, 2- и 4-пиримидинил), пиридазинил, тиенил, фурил, пирролил (включая, например, 2-пирролил), имидазолил, тиазолил-оксазолил, пиазолил (включая, например, 3- и 5-пиазолил), изотиазолил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, 1,3,4-триазолил, тетразолил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил и 1,3,4-оксадиазолил. Неограничивающие примеры полициклических гетероциклов и гетероариллов включает индолил (включая 3-, 4-, 5-, 6- и 7-индолил), индолинил, хинолил, тетрагидрохинолил, изохинолил (включая, например, 1-

и 5-изохинолил), 1,2,3,4-тетрагидроизохинолил, циннолинил, хиноксалинил (включая, например, 2- и 5-хиноксалинил), хиназолинил, фталазинил, 1,8-нафтиридирил, 1,4-бензодиоксанил, кумарин, дигидрокумарин, 1,5-нафтиридирил, бензофурил (включая, например, 3-, 4-, 5-, 6- и 7-бензофурил), 2,3-дигидробензофурил, 1,2-бензизоксазолил-бензотиенил (включая, например, 3-, 4-, 5-, 6- и 7-бензотиенил), бензоксазолил, бензотиазолил (включая, например, 2-бензотиазолил и 5-бензотиазолил), пуририл, бензимидазолил (включая, например, 2-бензимидазолил), бензотриазолил, тиоксантирил, карбазолил, карболирил, акридинил, пирролизидинил и хинолизидинил.

При использовании в настоящем документе термин "галогеналкил", как правило, представляет собой указанную алкильную, алкенильную, алкокси или алкенокси группу, 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-карбоксиялкил 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 карбоксипиридилная группа представляет собой пиридилную 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.

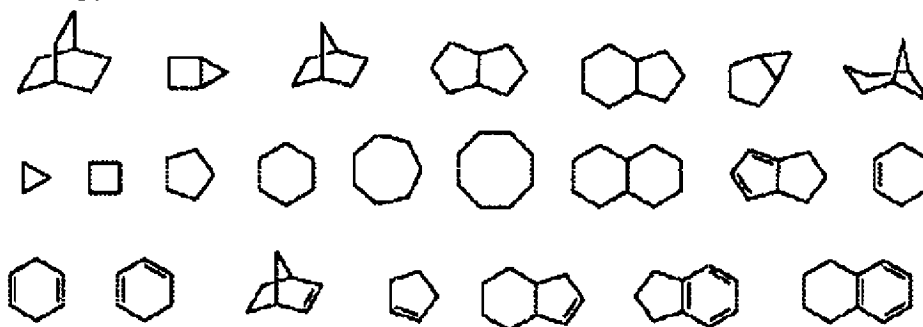
При использовании в настоящем документе незамещенный указанный изоксазолил включает 3-изоксазолил и 4-изоксазолил. Замещенный изоксазолил представляет собой либо указанный 3-оксазолил с дополнительными заменами в положениях 4 или 5, или указанный 4-оксазолил с дополнительными заменами в положениях 3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

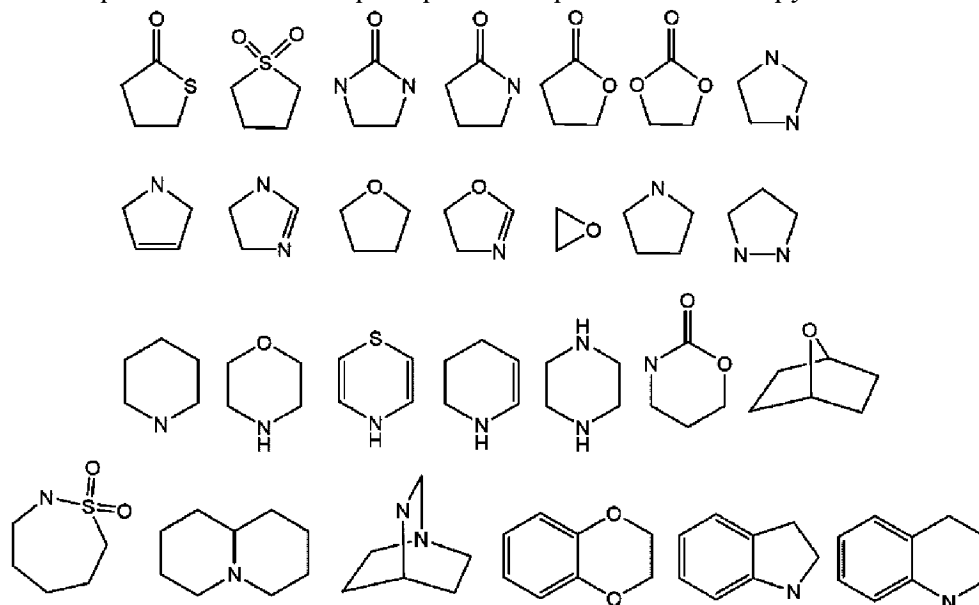


Моноциклические циклоалкилы включают, без ограничения перечисленными, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. Бициклические циклоалкилы включают, без ограничения перечисленными, тетрагидронафтил, инданил и тетрагидропентален. Полициклические циклоалкилы включают адамантин 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-гетероциклический указывает на количество атомов углерода, содержащихся в гетероциклической группе без включения количества гетероатомов. Например, C2-C8-гетероциклический 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 гетероциклической группы включает, без ограничения, азиридин. Примеры 4-членной гетероциклоалкильной группы включают, без ограничения, азетидин и бета-лактамы. Примеры 5-членной гетероциклической 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 гетероциклических групп являются следующие:



Примеры гетероциклов включают моноциклические группы, такие как азиридин, оксиран, тиран, азетидин, оксетан, тиетан, пирролидин, пирролин, пиразолидин, имидазолин, диоксолан, сульфолан, 2,3-дигидрофуран, 2,5-дигидрофуран, тетрагидрофуран, тетрагидропиран, тиофан, пиперидин, 1,2,3,6-тетрагидропиридин-1,4-дигидропиридин, пиперазин, 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 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 π (пи)-электроны, где n является целым числом.

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

При использовании в настоящем документе термины "карбамоил" и "замещенный карбамоил", используемые отдельно или в комбинации с другими терминами, означают, если не указано иное, карбонильную группу, связанную с аминогруппой, необязательно моно или дизамещенной водородом, алкилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом, арилом или гетероарилом. В некоторых вариантах осуществления заместители азота будут соединены с образованием 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.

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

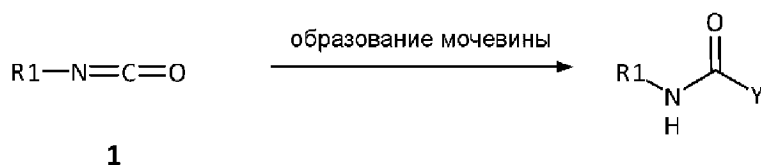


Схема 1: Синтез соединений Формулы I

Соединения общей структуры 1, показанные на Схеме 1, подвергают аминированию способами, известными в литературе (WO2016/109663), например, при использовании амина, с получением соединений Формулы I.

В предпочтительном варианте осуществления соединения Формулы Ia могут быть получены, как показано на Схеме 2.



Схема 2: Синтез соединений Формулы Ia

Соединение 2, описанное на Схеме 2, подвергают ацилированию способами, известными в литературе (WO2016/109663), например, при использовании изоцианата или фенилкарбамата, с получением соединений Формулы Ia.

В другом варианте осуществления соединения Формулы Ib могут быть получены, как показано на Схеме 3 ниже.

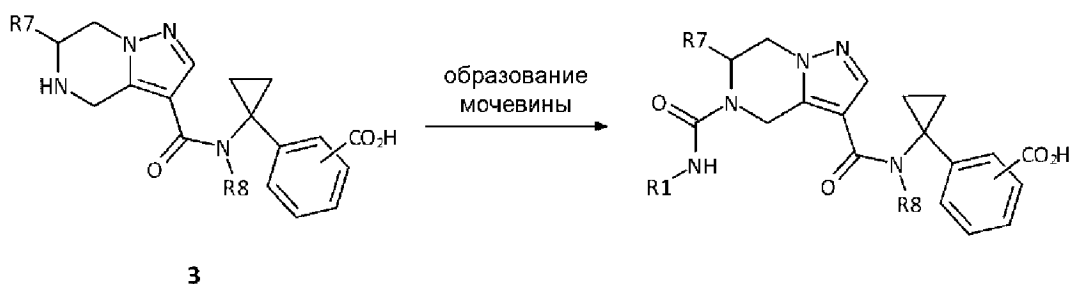


Схема 3: Синтез соединений Формулы Ib

Соединение 3, описанное на Схеме 3, подвергают ацилированию способами, известными в литературе (WO2016/109663), например, при использовании изоцианата или фенилкарбамата, с получением соединений Формулы Ib.

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

Соединение 4, описанное на Схеме 4, в стадии 1 подвергают ацилированию способам, известными в литературе (WO2016/109663), например, при использовании изоцианата или фенилкарбамата, с получением соединений общей структуры 5. Сложный эфир (изображенный, но без ограничения, как метиловый) затем подвергают гидролизу в стадии 2, например, водным гидроксидом натрия, с получением соединения Формулы Пс.

Соединение 6, описанное на Схеме 5, в стадии 1 подвергают ацилированию способами, известными в литературе (WO2016/109663), например, при использовании изоцианата или фенилкарбамата, с получением соединений общей структуры 7. Сложный эфир (изображенный, но без ограничения, как метиловый) затем подвергают гидролизу в

стадии 2, например, водным гидроксидом натрия, с получением соединения Формулы IIд.

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

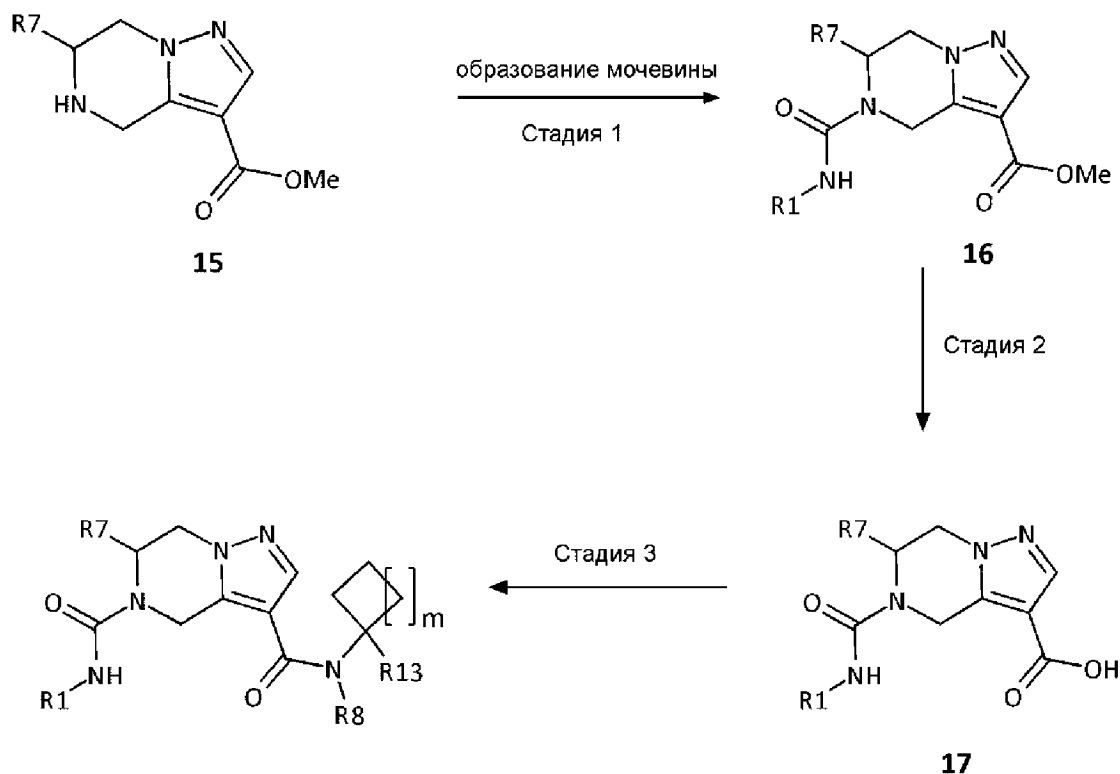


Схема 6: Синтез соединений Формулы IIа

Соединение 15, описанное на Схеме 6, изображенное, но без ограничения, как сложный метиловый эфир, подвергают ацилированию способами, известными в литературе (WO2016/109663), например, при использовании изоцианата или фенолкарбамата, с получением соединений общей структуры 16. Сложный эфир (изображенный, но без ограничения, как метиловый) затем подвергают гидролизу в стадии 2, например, водным гидроксидом натрия, с получением соединения общей структуры 17. Карбоксильная группа 17 может быть затем амидирована способами, известными в литературе (A. El-Faham, F. Albericio, Chem. Rev. 2011, 111, 6557-6602), например, при использовании NATU, с получением соединений Формулы IIа.

Химики, квалифицированные в данной области, сумеют оценить, что способы, аналогичные показанным на Схемах 2-6, также подходят для синтеза соединений Формулы IIIа, IIIб, IIIс, IIIд, IIIе, IVа, IVб, IVс, IVд, IVе, Va, Vb, Vc, Vd, Ve, VIа, VIб, VIс и VIд.

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

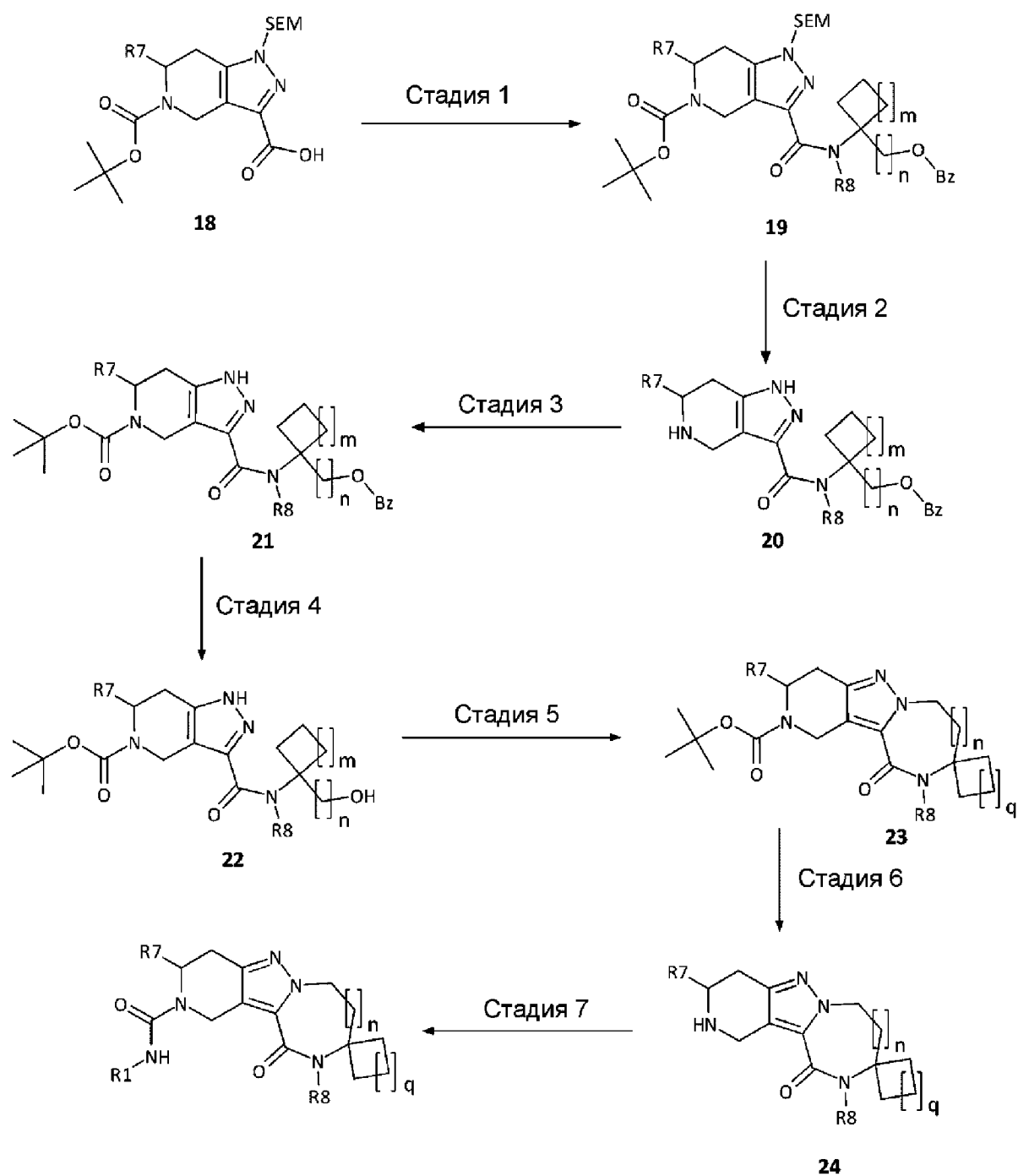


Схема 7: Синтез соединений Формулы VII

Соединение 18⁹ описанное на Схеме 7, подвергают амидированию в стадии 1 способами, известными в литературе (A. El-Faham, F. Albericio, Chem. Rev. 2011, 111, 6557-6602), например, при использовании HATU, с получением соединений общей структуры 19. Затем две из трех защитных групп (изображенных, но без ограничения, как Boc и SEM) удаляют в стадии 2, например, при использовании HCl в метаноле, с получением соединения общей структуры 20. Затем аминогруппу повторно защищают в стадии 3, в идеальном варианте защитной группой, ортогональной защитной группе спирта (изображенной, но без ограничения, как бензоил), такой как, например, Boc-группа, с получением соединения общей структуры 21. Удаление защитной группы

спирта, изображенной, но без ограничения, как бензоил, например, водным гидроксидом натрия, дает соединение общей структуры 22. В стадии 5 реакция Мицунобу спирта с NH пиразола (WO2005/120516) дает соединение общей структуры 23, которое может быть затем подвергнуто снятию защиты (изображенной, но без ограничения, как Boc), например, при использовании HCl, с получением соединения общей структуры 24. Аминогруппа 24 может быть затем подвергнуто ацилированию, например, изоцианатом или фенолкарбаматом (WO2016/109663), с получением соединений Формулы VII.

Используются следующие сокращения:

A - нуклеиновое основание ДНК Аденин

ACN - ацетонитрил

Ar - аргон

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

Boc - трет-бутоксикарбонил

BnOH - бензиловый спирт

n-BuLi - н-бутиллитий

t-BuLi - т-бутиллитий

C - нуклеиновое основание ДНК Цитозин

CC₅₀ - полумаксимальная цитотоксическая концентрация

CO₂ - диоксид углерода

CuCN - цианид меди (I)

DABCO - 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан

ДХЭ - дихлорэтан

ДХМ - дихлорметан

Периодинан Десса-Мартина - 1,1,1-триацетокси-1,1-дигидро-1,2-бензидоксол-3(1H)-он

DIPEA - диизопропилэтиламин

DIPE - диизопропиловый эфир

DMAP - 4-диметиламинопиридин

ДМФА - N,N-диметилформамид

DMP - периодинан Десса-Мартина

ДМСО - диметилсульфоксид

ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота

DRPA - дифенилфосфорилазид

DTT - дитиотреитол

EC₅₀ - полумаксимальная эффективная концентрация

EDCI - гидрохлорид N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида

Et₂O - диэтиловый эфир

EtOAc - этилацетат

EtOH - этанол

FL- - 5'-конец, меченный флуоресцеином
 NEt₃ - триэтиламин
 ELS - Испарительное светорассеяние
 г - грамм(ы)
 G - нуклеиновое основание ДНК Гуанин
 ВГВ - вирус гепатита В
 НАТУ - гексафторфосфат 2-(1H-7-азабензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония
 HCl - соляная кислота
 NEPES - 4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновая кислота
 HOAt - 1-гидрокси-7-азабензотриазол
 HOBT - 1-гидроксибензотриазол
 ВЭЖХ - высокоэффективная жидкостная хроматография
 IC₅₀ - полумаксимальная ингибирующая концентрация
 LC640- - модификация 3'-конца флуоресцентным красителем LightCycler® Red 640
 ЖХ/МС - жидкостная хроматография/масс-спектрометрия
 LiAlH₄ - алюмогидрид лития
 LiOH - гидроксид лития
 Me - метил
 MeOH - метанол
 MeCN - ацетонитрил
 MgSO₄ - сульфат магния
 мг - миллиграмм(ы)
 мин - минуты
 моль - моли
 ммоль - миллимоль(и)
 мл - миллилитр(ы)
 МТБЭ - метил-трет-бутиловый эфир
 N₂ - азот
 Na₂CO₃ - карбонат натрия
 NaHCO₃ - гидрокарбонат натрия
 Na₂SO₄ - сульфат натрия
 NdeI - рестрикционный фермент распознает сайты CA[^]TATG
 NEt₃ - триэтиламин
 NaH - гидрид натрия
 NaOH - гидроксид натрия
 NH₃ - аммиак
 NH₄Cl - хлорид аммония
 ЯМР - ядерный магнитный резонанс
 ПААГЭ - электрофорез в полиакриламидном геле
 ПЦР - полимеразная цепная реакция

кПЦР - количественная ПЦР

Pd/C - палладий на угле

-РН - модификация 3'-конца фосфатом

pTSA - 4-толуолсульфоновая кислота

Rt - время удерживания

кт - комнатная температура

нас. - насыщенный водный раствор

ДСН - додецилсульфат натрия

SI - индекс селективности ($=CC_{50}/EC_{50}$)

СТАВ - триацетоксиборогидрид натрия

Т - нуклеиновое основание ДНК Тимин

ТВАФ - тетрабутиламмонийфторид

ТЭА - триэтиламин

ТФУ - трифторуксусная кислота

ТГФ - тетрагидрофуран

ТСХ - тонкослойная хроматография

Трис - трис(гидроксиметил)-аминометан

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

Идентификация соединений - ЯМР

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

Идентификация соединений - ВЭЖХ/МС

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

Метод А

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

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

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

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

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

Метод А2

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

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

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

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

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

Метод В

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

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

Элюент А - 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле

Элюент В - 0,1% муравьиной кислоты в воде

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

Метод В2

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

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

Элюент А - 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле

Элюент В - 0,1% муравьиной кислоты в воде

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

Метод С

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

Поток - 1 мл/минута, 35 градусов Цельсия

Элюент А - 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле

Элюент В - 0,1% муравьиной кислоты в воде

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

Метод D

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

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

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

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

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

Метод E

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

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

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

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

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

А

Метод F

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

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

Элюент А - 0,1% ТФУ в ацетонитриле

Элюент В - 0,1% ТФУ в воде

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

Метод G

Колонка - Картридж для быстрого разделения Zorbax SB-C18 1,8 мкм 4,6×15 мм (PN 821975-932)

Поток - 3 мл/мин

Элюент А - 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле

Элюент В - 0,1% муравьиной кислоты в воде

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

Метод H

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

Поток - 0,6 мл/мин

Элюент А - 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле

Элюент В - 0,1% муравьиной кислоты в воде

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

Метод J

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

Поток - 0,6 мл/мин

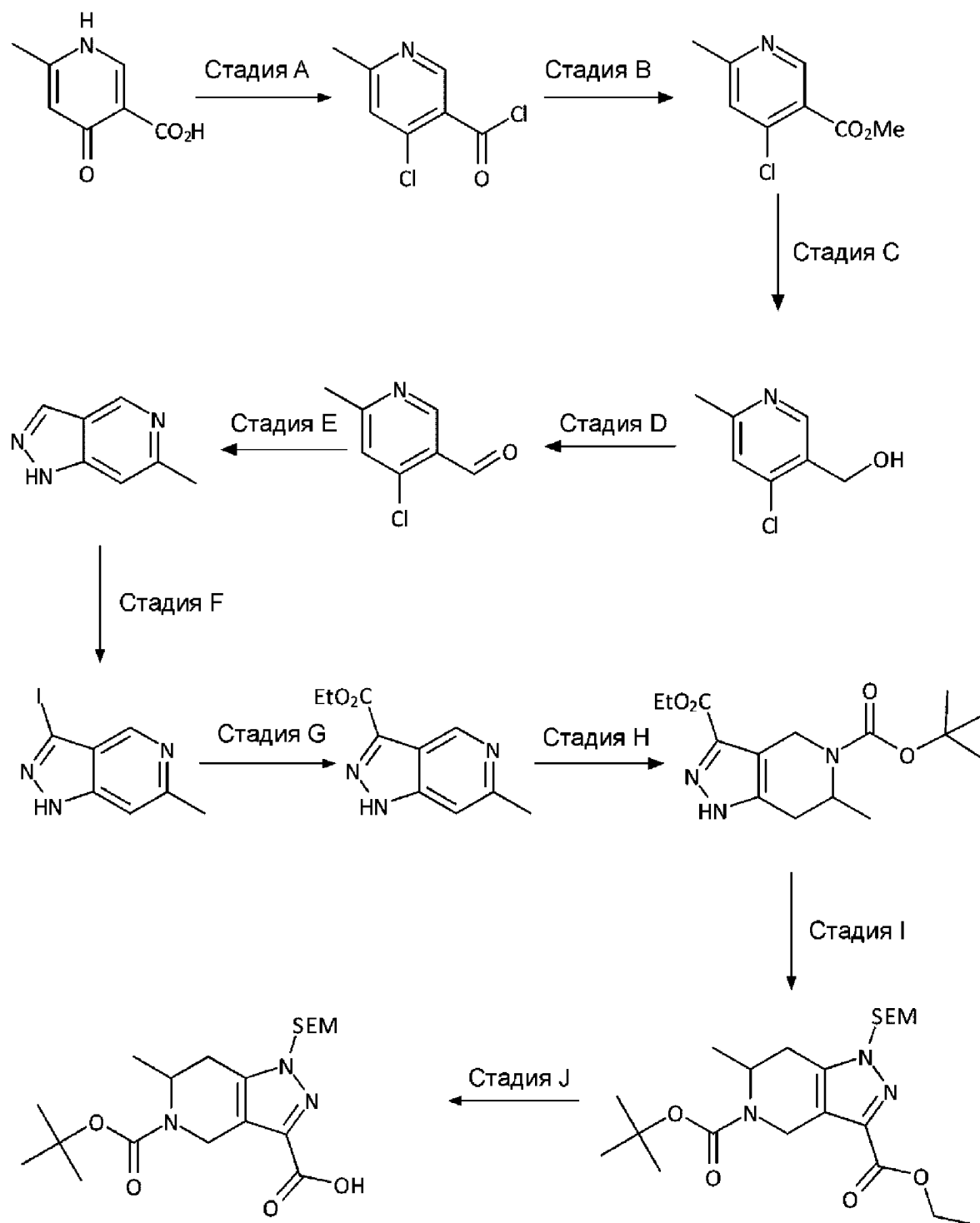
Элюент А - 100% ацетонитрила

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

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

Получение

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



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

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

растворяли в CH_2Cl_2 (700 мл) и промывали насыщенным раствором NaHCO_3 . Объединенные органические экстракты выпаривали в вакууме с получением оранжевого масла, которое очищали с помощью колоночной хроматографии (МТБЭ-гексан 2:1) ($R_f=0,8$) с получением метил-4-хлор-6-метилпиридин-3-карбоксилата (57,7 г, чистота 98,0%, 304,65 ммоль, выход 94,1%) в виде желтого масла, которое кристаллизовалось при стоянии с получением желтого твердого вещества.

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

Стадия E: К суспензии 4-хлор-6-метилпиридин-3-карбальдегида (17,0 г, 109,27 ммоль) (1 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 ^1H -ЯМР). Слои разделяли и выпаривали органический слой при пониженном давлении. К остатку добавляли воду (200 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Продукт собирали с помощью фильтрации, промывали водой (100 мл), затем сушили с получением 6-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридина (3,42 г, чистота 98,0%, 25,17 ммоль, выход 23%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия F: Суспензию 6-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридина (1,91 г, 14,34 ммоль) (1,00 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-иод-6-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридина (3,1 г, чистота 98,0%, 11,73 ммоль, выход 81,8%) в виде желтого твердого вещества.

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

Стадия H: К суспензии этил-6-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксилата (620,23 мг, 3,02 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбоната (692,6 мг, 3,17 ммоль) в метаноле (133 мл) (плюс 5 капель Et_3N) добавляли 20% Pd(OH)_2 на угле. Смесь гидрировали в автоклаве под давлением 40 бар, а затем оставляли с перемешиванием при кт на 18 ч. Реакционную смесь фильтровали через тонкий слой силикагеля и промывали слой CH_3OH (30 мл). Фильтрат выпаривали при пониженном давлении с получением 5 трет-бутил-3-этил-6-метил-1Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,5-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-1Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,5-дикарбоксилата (1,1 г, 3,56 ммоль) (1 экв.) в ТГФ (75 мл) порциями добавляли гидрид натрия (60%, 1,33 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. По каплям добавляли [2-(хлорметокси)этил]триметилсилан (788,36 мг, 4,73 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре еще в течение 16 ч. Смесь гасили водой и экстрагировали EtOAc (3×30 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением 5-трет-бутил-3-этил-6-метил-1-[2-(триметилсилил)этокси]метил-1Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,5-дикарбоксилата (1,56 г, чистота 64,0%, 2,26 ммоль, выход 63,7%) в виде желтого масла, которое использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

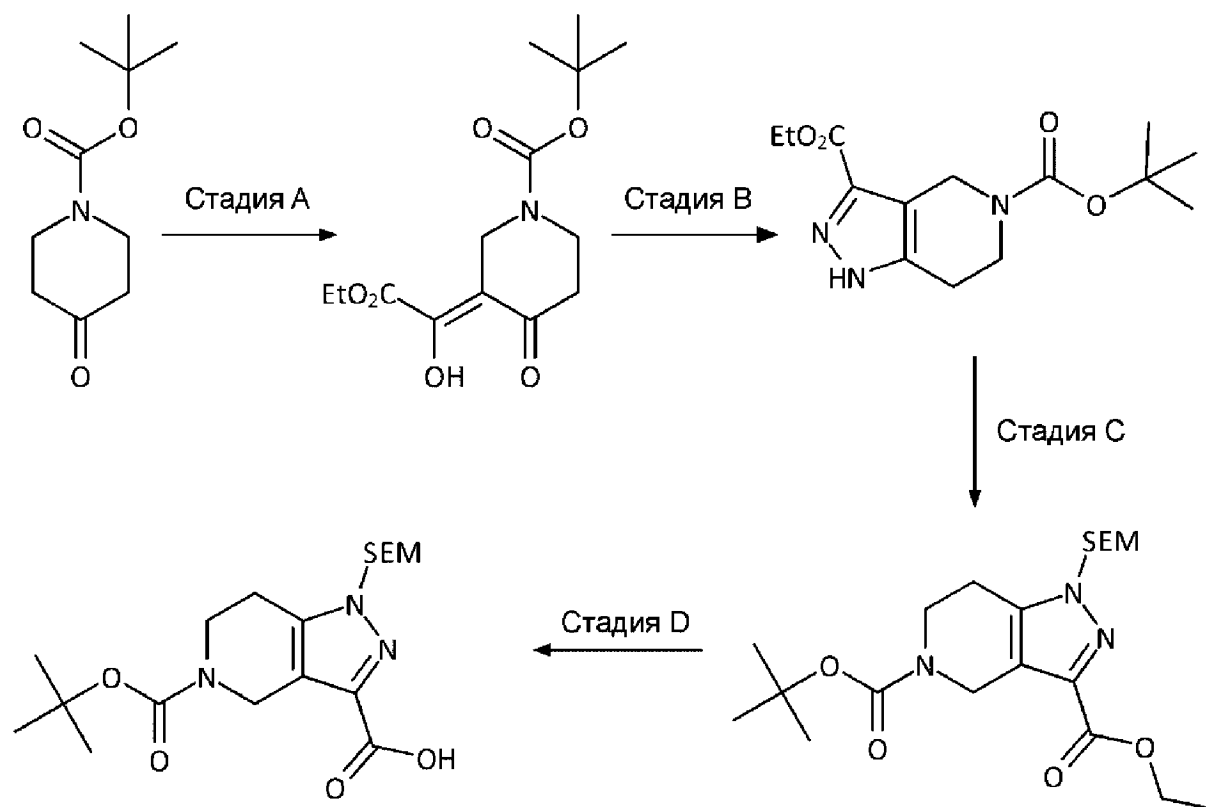
Стадия J: 5-трет-бутил-3-этил-6-метил-1-[2-(триметилсилил)-этокси]метил-1Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,5-дикарбоксилат (808,0 мг, 1,84 ммоль) и моногидрат гидроксида лития (231,25 мг, 5,51 ммоль) перемешивали в смеси ТГФ: H_2O : CH_3OH (об/об 3:1:1, 50 мл) при 25°C в течение 18 ч. Затем реакционную смесь выпаривали при пониженном давлении и подкисляли до pH 4 насыщенным водным раствором лимонной кислоты. Смесь экстрагировали EtOAc (3×30 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью ВЭЖХ с получением 5-[(трет-бутоксикарбонил)-6-метил-1-[2-(триметилсилил)этокси]метил-1Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-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) δ -0,07 (с, 9H), 0,80 (т, $J=7,9$ Гц, 2H), 1,02 (д, $J=6,9$ Гц, 3H), 1,41 (с, 9H), 2,69 (д, $J=16,4$ Гц, 1H), 2,83 (дд, $J=16,3, 6,1$ Гц, 1H), 3,48 (м, 2H), 3,98 (д, $J=17,5$ Гц, 1H), 4,71 (шс, 1H), 4,88 (д, $J=17,1$ Гц, 1H), 5,39 (АВ-система, 2H), 12,77 (шс, 1H).

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



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

Стадия В: К перемешиваемому раствору трет-бутил-3-(2-этоксикарбонил)-4-

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_3 . Продукт экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали с получением 5-трет-бутил-3-этил-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, которая кристаллизовалась при стоянии.

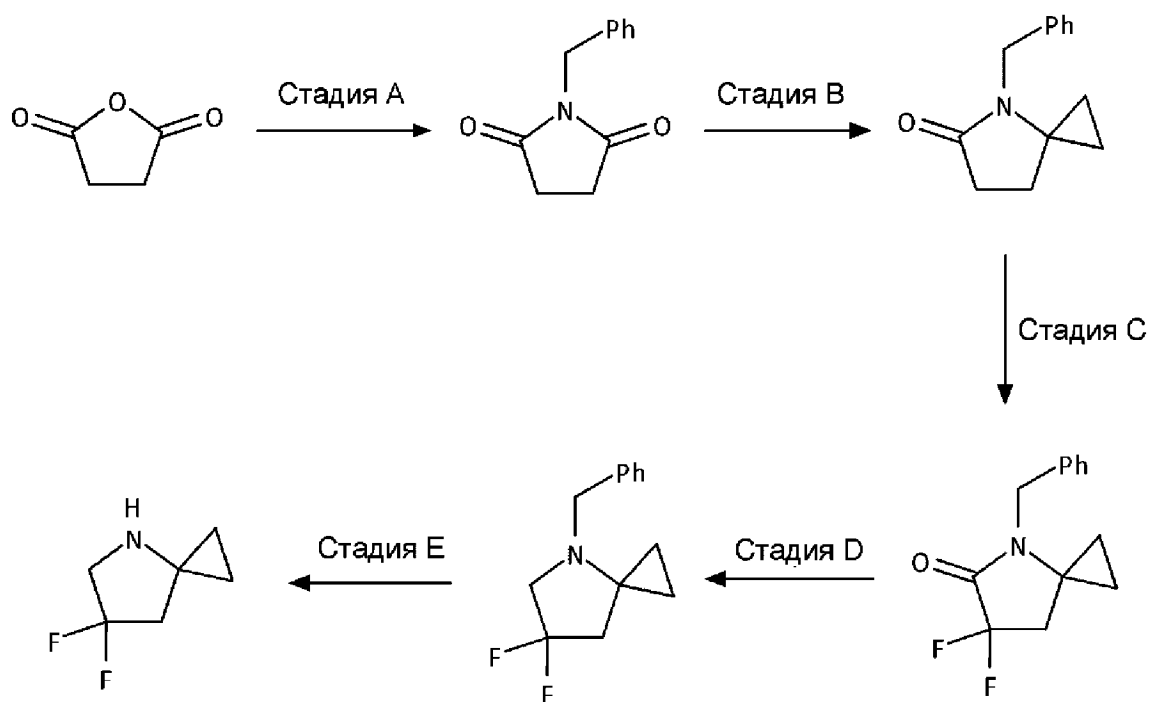
Стадия С: К охлаждаемой (0°C) суспензии гидрида натрия (1,82 г, 0,045 моль, 60% дисперсия в минеральном масле) в сухом ТГФ (250 мл) под аргоном по каплям добавляли раствор 5-трет-бутил-3-этил-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,5-дикарбоксилата (11,2 г, 37,92 ммоль) в сухом ТГФ (50 мл). Смесь перемешивали 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_2SO_4 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_4 до pH 4-5 и экстрагировали продукт EtOAc (2×200 мл). Объединенные органические экстракты сушили Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали. Твердый остаток растирали с гексаном. Продукт собирали с помощью фильтрации и сушили с получением 5-[(трет-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 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 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 наблюдается.

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



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 до конденсации с ловушкой Дина-Старка в течение 16 часов. Затем смесь выпаривали при пониженном давлении с получением 1-бензилпирролидин-2,5-дион (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 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 солевым 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).

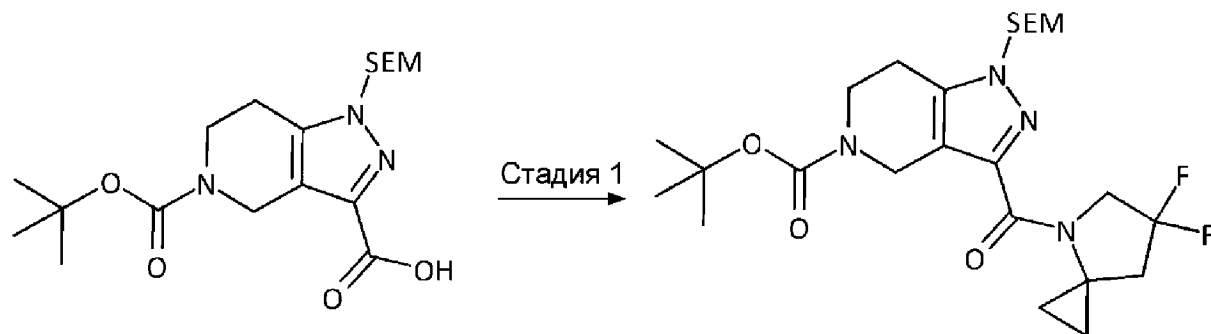
Раствор перемешивали в течение 1 ч, а затем по каплям добавляли N-фторбензолсульфонимид (75,7 г, 240 ммоль) в ТГФ (200 мл). Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 6 ч. Смесь вливали в насыщенный раствор NH_4Cl (300 мл) и дважды экстрагировали Et_2O . Объединенные органические экстракты промывали насыщенным 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, а затем охлаждали до комнатной температуры. По каплям добавляли воду (50 мл) и экстрагировали смесь Et_2O (2×200 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором, разбавляли 10% раствором HCl в диоксане (50 мл) и выпаривали при пониженном давлении с получением 4-бензил-6,6-дифтор-4-азаспиро[2.4]гептана (3 г, 13,4 ммоль, выход 27%).

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

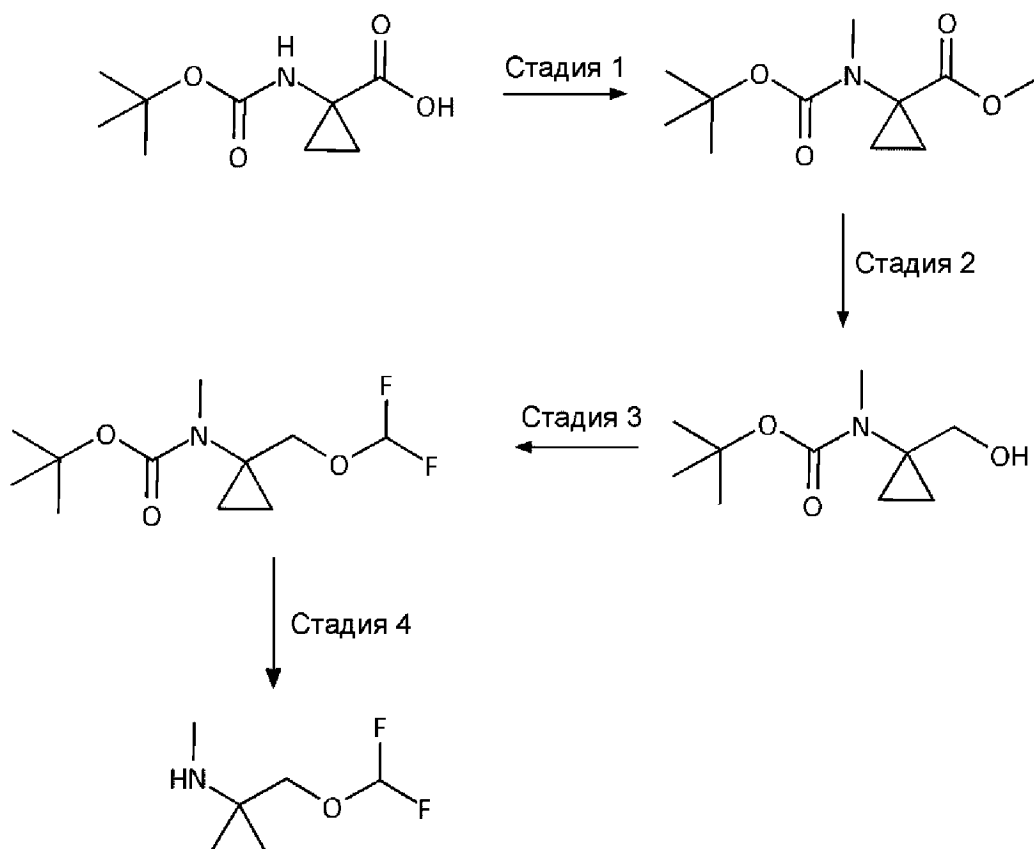
Получение 6,6-дифтор-4-{2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбонил}-4-азаспиро[2.4]гептана



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

ЖХ-МС: m/z 513 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

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



Стадия 1: Гидрид натрия (0,596 г, 14,91 ммоль) добавляли в охлаждаемый (0°C) раствор 1-(третбутоксикарбонил)амино)-циклопропан-1-карбоновой кислоты (1 г, 4,97 ммоль) в сухом N, N-диметилформамиде (15 мл). После прекращения выделения газа добавляли иодметан (0,932 мл, 14,91 ммоль). Охлаждающую баню убирали и перемешивали смесь в течение 2 ч. Затем смесь охлаждали до 0°C и гасили добавлением воды. Смесь делили между водой и этилацетатом, органический слой промывали насыщенным соевым раствором, выпаривали и очищали с помощью флеш-хроматографии (24 г силикагеля), скорость потока 30 мл/мин, 15→50% этилацетата в гептане за 15 минут, с получением целевого продукта в виде бесцветного масла (1,056 г, выход 93%).

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

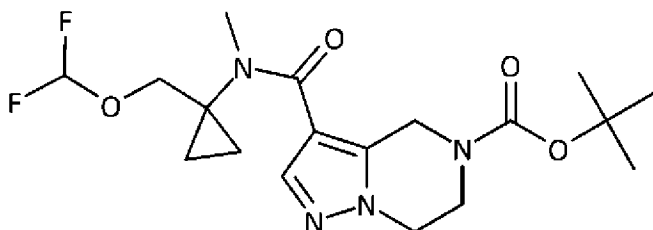
Стадия 3: К раствору трет-бутил-(1-(гидроксиметил)-циклопропил)(метил)карбамата (0,100 г, 0,497 ммоль) и (бромдифторметил)триметилсилана (0,155 мл, 0,994 ммоль) в дихлорметане (0,5 мл) добавляли одну каплю раствора ацетата калия (0,195 г, 1,987 ммоль) в воде (0,5 мл). Смесь перемешивали в течение 40 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-[(диформетокси)метил]циклопропил}-N-метилкарбамат в виде бесцветного масла (0,058 г, выход 46%).

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

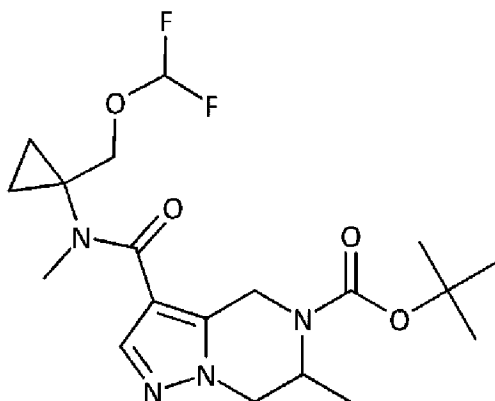
ЖХ-МС: m/z 152,2 (M+H)+

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



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

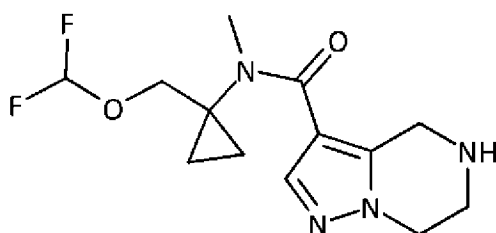
Синтез трет-бутил-3-({1-[(диформетокси)метил]циклопропил}-(метил)карбамоил)-6-метил-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбоксилата



К раствору 5-(трет-бутоксикарбонил)-6-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-

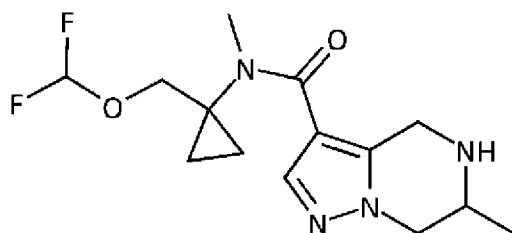
а)пиразин-3-карбоновой кислоты (138 мг, 0,490 ммоль) в сухом N,N-диметилформамиде (1,6 мл) добавляли HATU (205 мг, 0,539 ммоль). Смесь перемешивали в течение 10 мин. В отдельной колбе гидрохлорид 1-((дифторметокси)метил)-N-метилциклопропан-1-амин (92 мг, 0,490 ммоль) растворяли в сухом N,N-диметилформамиде (1,1 мл) и добавляли триэтиламин (0,342 мл, 2,452 ммоль). Две смеси объединяли и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь делили между водой (15 мл) и EtOAc (15 мл). Слои разделяли и экстрагировали водный слой EtOAc (15 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (4×15 мл), сушили Na₂SO₄ и выпаривали. Остаток растворяли в ~1 мл ДХМ и очищали помощью прямофазной колоночной хроматографии с получением целевого продукта (0,163 г, выход 80%, чистота 81%).

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



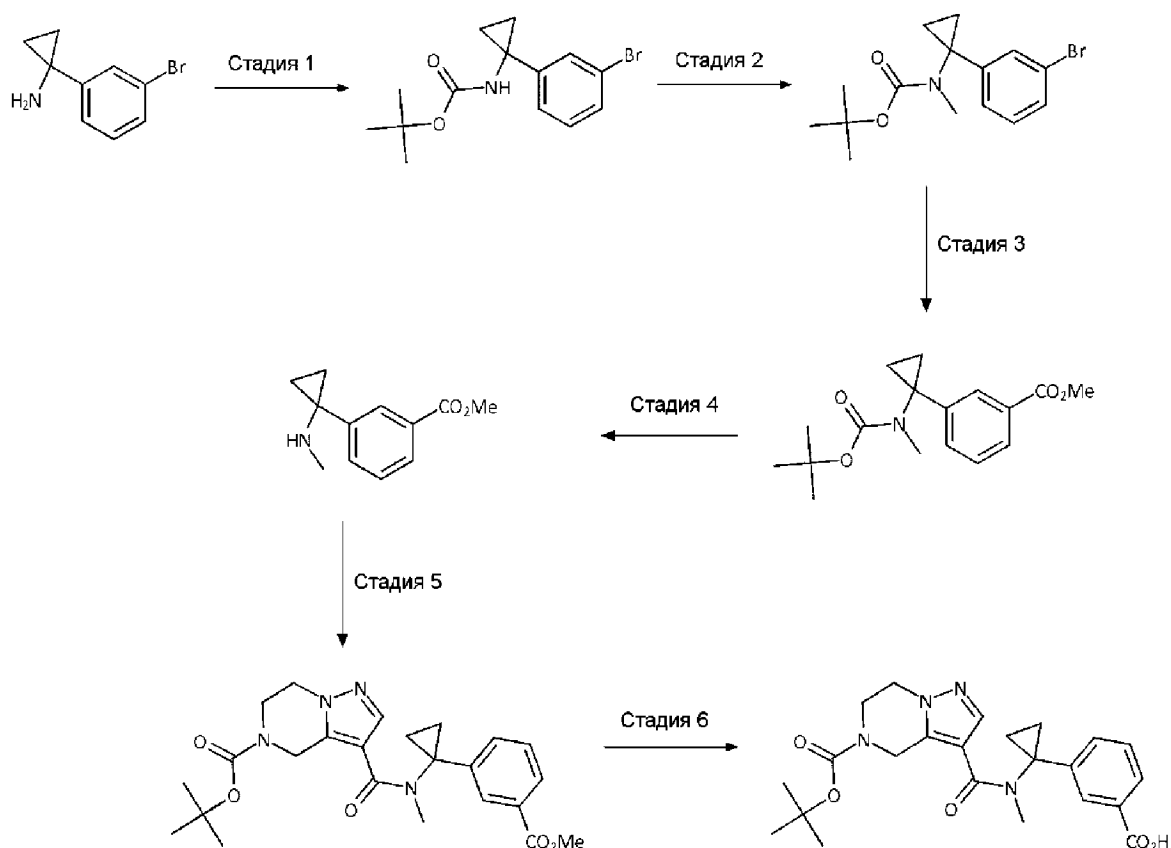
Трет-бутил-3-((1-((дифторметокси)метил)циклопропил)(метил)-карбамоил)-6,7-дигидропиразоло[1,5-a]пиразин-5(4H)-карбоксилат (0,284 г, 0,71 ммоль) растворяли в HCl (4М в диоксане) (2 мл, 8,00 ммоль) и перемешивали смесь в течение 1 ч. Реакционную смесь выпаривали с получением целевого продукта, который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

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



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

Синтез 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). Органическая фаза была отделена, промывали 10% водн. H_3PO_4 и водоц, сушили над Na_2SO_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°C) суспензии гидрода натрия (212,04 мг, 8,84 ммоль, 1) в сухом ТГФ (5 мл) под Ar добавляли по каплям 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°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 EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_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 MeOH (30 мл) добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфин)ферроцен]дихлорпаладий (II), комплекс с дихлорметаном (175,7 мг, 215,15 мкмоль), и триэтиламин (261,36 мг, 2,58 ммоль, 360,0 мкл). Реакционную смесь карбонилировали (атмосфера CO) при 135°C и давлении водорода 40 атм в течение ночи.

Смесь охлаждали и выпаривали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан-EtOAc 3:1 в качестве элюента) с получением метил-3-(1-[(трет-бутокси)карбонил](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 диоксан/HCl (2 мл, 4М). 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.

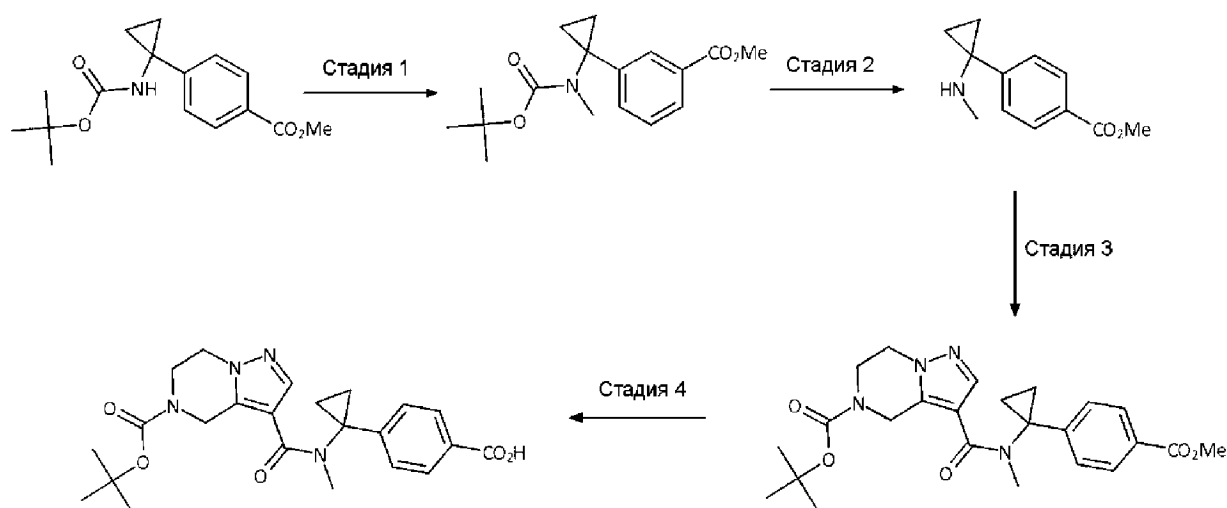
Стадия 5: К охлаждаемому (0°C) раствору 5-[(трет-бутокси)карбонил]-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоновой кислоты (210,94 мг, 789,21 мкмоль) и гексафтор-лямбда5-фосфануида [(диметиламино)(3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-3-илокси)метилен]диметилазаниа (300,08 мг, 789,21 мкмоль) в ДМФА (0,8 мл) 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 соевым раствором. Смесь экстрагировали EtOAc (2*20 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением трет-бутил-3-(1-[3-(метоксикарбонил)-фенил]циклопропил(метил)карбамоил)-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-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/MeOH (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. HCl до pH 4. Продукт экстрагировали EtOAc (2*5 мл). Объединенные органические фазы сушили над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением 3-(1-N-метил-5-[(трет-бутокси)карбонил]-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]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) 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, 1H).

Синтез 4-(1-N-метил-5-[(трет-бутокси)карбонил]-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 Na₂SO₄ 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/HCl (10 мл, 4М раствор) и перемешивали полученную смесь при кт. После израсходования исходного материала образовавшийся 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.

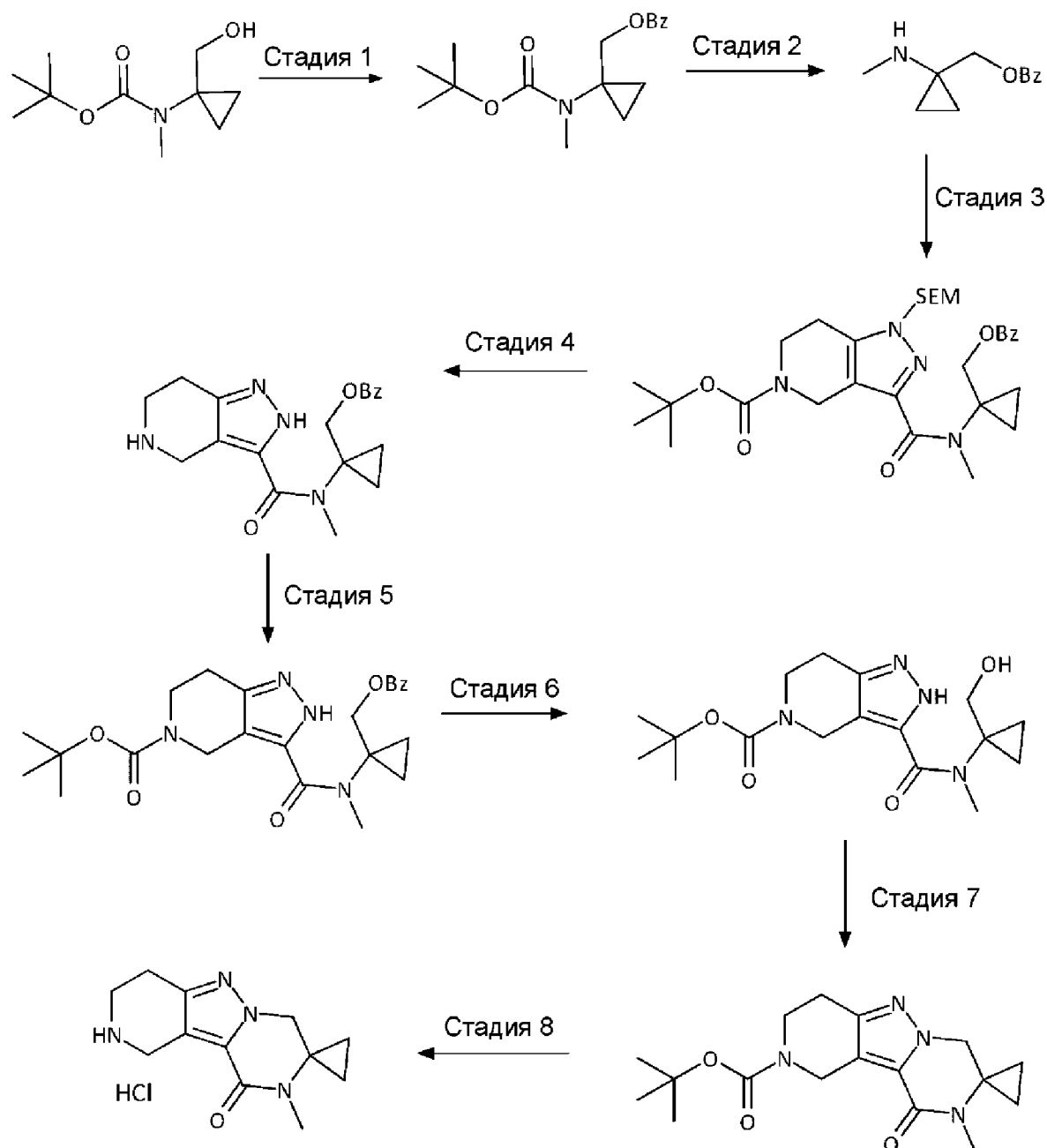
Стадия 3: Гидрохлорид метил-4-[1-(метиламино)циклопропил]-бензоата (650,0 мг, 2,69 ммоль), гексафтор-лямбда5-фосфануид [(диметиламино)(3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-3-илокси)метилен]диметилазаниа (1,12 г, 2,96 ммоль) и триэтиламин (680,14 мг, 6,72 ммоль, 940,0 мкл) растворяли в сухом ДМФА (5 мл) и перемешивали полученную смесь в течение 10 минут. К этой смеси добавляли 5-[(трет-бутоксикарбонил)-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-*a*]пиразин-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 осадок собирали с помощью фильтрации. Осадок на фильтре повторно растворяли в EtOAc (20 мл), сушили над Na₂SO₄ и выпаривали с получением трет-бутил-3-(1-[4-(метоксикарбонил)фенил]циклопропил(метил)карбамоил)-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-*a*]пиразин-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]пиразин-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 израсходования исходного материала (контроль по ^1H -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_2SO_4 и выпаривали досуха. Остаток очищали 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%).

Rt (Метод G) 1,23 мин, m/z 441 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,88 (шс, 1H), 7,92 (д, $J=7,9$ Гц, 2H), 7,17 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 6,93 (с, 1H), 4,76 (м, 2H), 4,05 (с, 2H), 3,77 (м, 2H), 3,04 (с, 3H), 1,64 (м, 2H), 1,43 (м, 11H).

Синтез 4'-метил-4',7',8',12'-тетраазаспиро[циклопропан-1,5'-трицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридекан]-1',8'-диен-3'-она



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_4Cl . Водный слой экстрагировали CH_2Cl_2 . Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором. Органический слой сушили над Na_2SO_4 , 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 (4М в диоксане, 25 мл, 100 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Растворители выпаривали в вакууме. Остаток смывали CH_2Cl_2 , толуолом и CH_2Cl_2 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-1Н-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 этой смеси добавляли POCl_3 (0,587 мл, 6,30 ммоль). Смесь перемешивали в течение 3 часов. Растворители выпаривали в вакууме. Остаток смывали гептаном (дважды). Твердые вещества растворяли в CH_2Cl_2 и промывали 1М KHSO_4 (дважды) и соевым раствором. Органический слой сушили над Na_2SO_4 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 HCl в диоксане (20 мл, 80 ммоль) и перемешивали в течение 16 часов. Растворители выпаривали в вакууме. Остаток смывали CH_2Cl_2 (дважды) с получением дигидрохлорида (1-(N-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамидо)циклопропил)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 водн. раствором NH_4Cl и экстрагировали продукт CH_2Cl_2 . Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na_2SO_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.

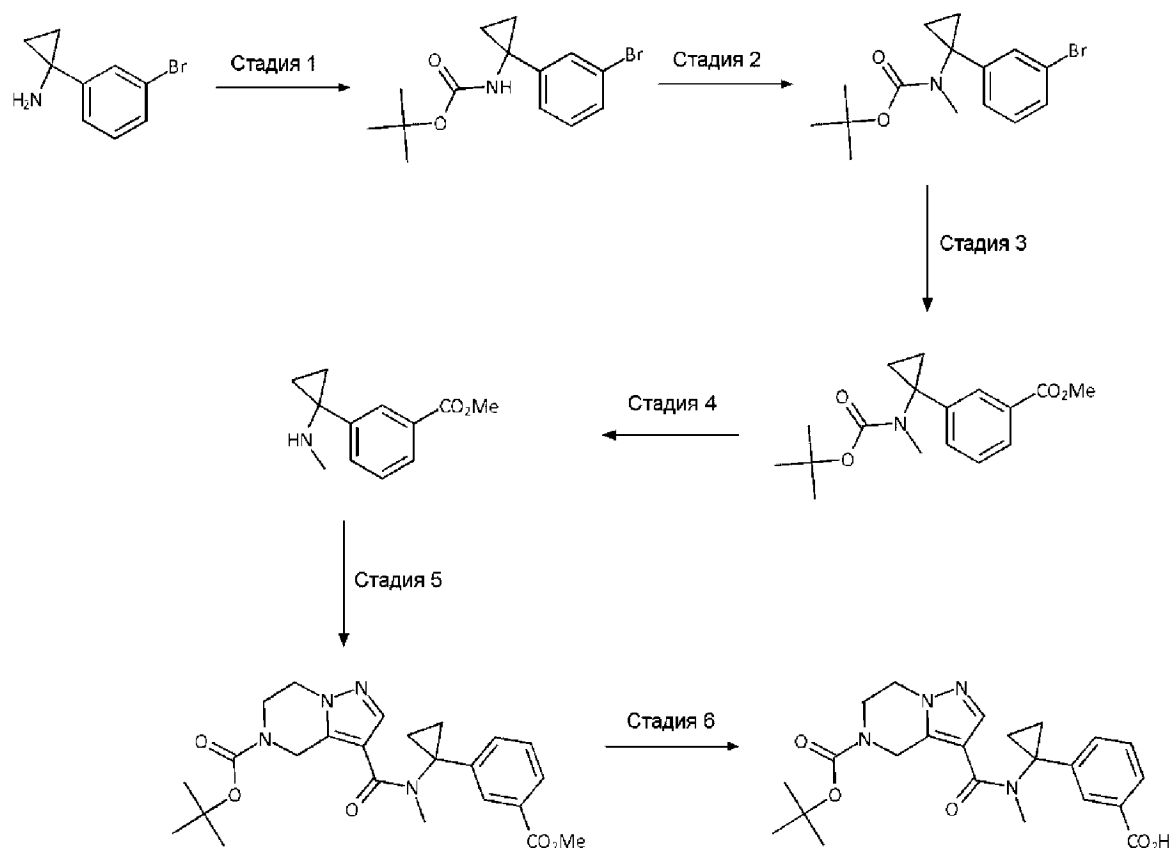
Стадия 6: Трет-бутил-3-((1-(бензоилокси)метил)цикло-пропил)(метил)карбамоил)-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилат (0,846 г, 1,861 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (15 мл). К этому раствору добавляли воду (15 мл) с

последующим добавлением моногидрата гидроксида лития (0,234 г, 5,58 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь подкисляли 1М HCl (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-5Нпиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилат (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 Na₂SO₄ 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'Н-спиро[циклопропан-1,8'-пиридо[4',3':3,4]пиразоло-[1,5-а]пиразин]-2'(1'Н)-карбоксилат (0,496 г, 1,492 ммоль) растворяли в 4М HCl в диоксане (20 мл, 80 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Растворители выпаривали в вакууме. Остаток суспендировали в CH₂Cl₂. Сухие вещества отфильтровывали и промывали CH₂Cl₂ (дважды) и EtOAc (удаление остаточного TPPO). Сухие вещества сушили в вакууме с получением гидрохлорида 9'-метил-1',2',3',4'-тетрагидро-7'Н-спиро[циклопропан-1,8'-пиридо[4',3':3,4]пиразоло-[1,5-а]пиразин]-10'(9'Н)-она (0,366 г, 1,362 ммоль, выход 91%) в виде белого твердого вещества.

Синтез трет-бутил-3-(1-[3-(метоксикарбонил)фенил]циклопропил(метил)карбамоил)-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]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. H_3PO_4 и водой, сушили над Na_2SO_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°C) суспензии гидроксида натрия (212,04 мг, 8,84 ммоль, 1) в сухом ТГФ (5 мл) под Ar 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°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 EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_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 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 CO) при 135°C и давлении 40 атм в течение ночи. Смесь

охлаждали и выпаривали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан-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/HCl (2 мл, 4М). 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.

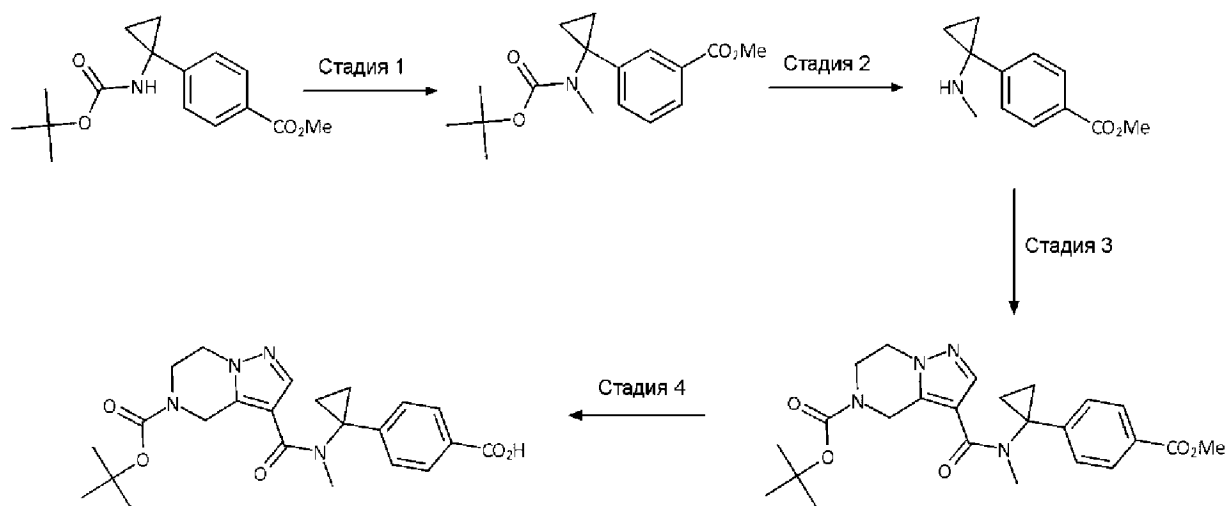
Стадия 5: К охлаждаемому (0°C) раствору 5-[(трет-бутоксикарбонил)]-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоновой кислоты (210,94 мг, 789,21 мкмоль) и гексафтор-лямбда5-фосфануида [(диметиламино)(3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-3-илокси)метилиден]диметилазания (300,08 мг, 789,21 мкмоль) в ДМФА (0,8 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 соевым раствором. Смесь экстрагировали EtOAc (2*20 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением трет-бутил-3-(1-[3-(метоксикарбонил)-фенил]циклопропил(метил)карбамоил)-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-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/MeOH (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. HCl до pH 4. Продукт экстрагировали EtOAc (2*5 мл). Объединенные органические фазы сушили над Na₂SO₄, 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]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) 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, 1H).

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 Na₂SO₄ 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/HCl (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)(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]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]-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиразин-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 Na₂SO₄ и выпаривали с получением трет-бутил-3-(1-[4-(метоксикарбонил)-фенил]циклопропил(метил)карбамоил)-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиразин-5-карбоксилата (1,0 г, 2,2 ммоль, выход 81,8%), который использовали в следующей стадии

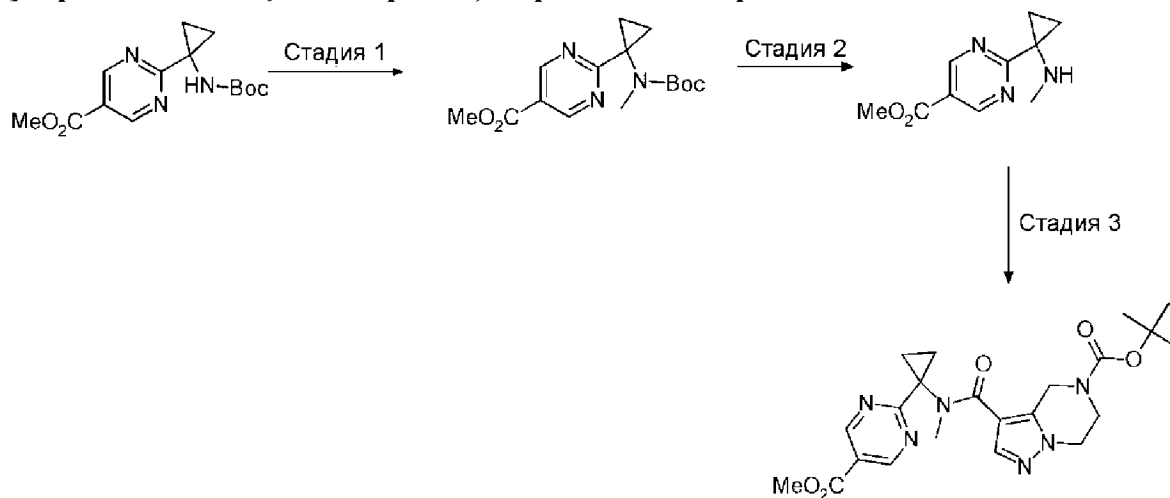
без очистки.

Стадия 4: Трет-бутил-3-(1-[4-(метоксикарбонил)фенил]-циклопропил(метил)карбамоил)-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-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 ^1H -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_2SO_4 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%).

Rt (Метод G) 1,23 мин, m/z 441 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,88 (шс, 1H), 7,92 (д, $J=7,9$ Гц, 2H), 7,17 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 6,93 (с, 1H), 4,76 (м, 2H), 4,05 (с, 2H), 3,77 (м, 2H), 3,04 (с, 3H), 1,64 (м, 2H), 1,43 (м, 11H).

Синтез 2-(1-{N-метил-5-[(трет-бутокси)карбонил]-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-амидо}циклопропил)-пиримидин-5-карбоновая кислота

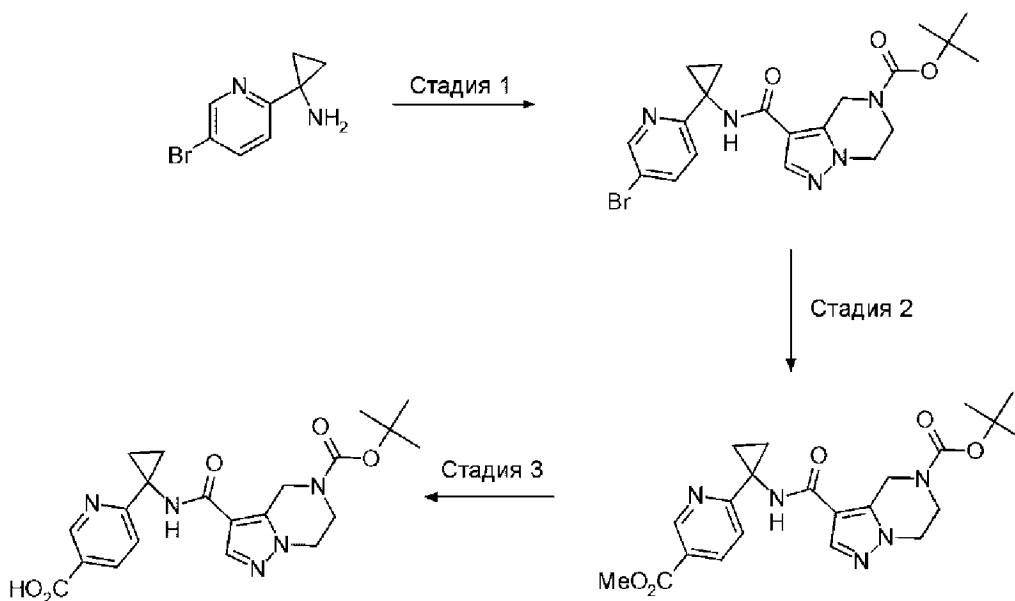


Стадия 1: К охлаждаемой (0°C) суспензии гидрида натрия (278,12 мг, 11,59 ммоль) в сухом ДМФА (20 мл) по каплям добавляли метил 2-(1-[(трет-бутокси)карбонил]аминоциклопропил)-пиримидин-5-карбоксилат (1,7 г, 5,8 ммоль). Смесь перемешивали, пока не прекращалось выделение газа. Затем по каплям добавляли 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 (2×50 мл). Органические фазы объединяли, промывали водой, сушили над сульфатом натрия и выпаривали с получением метил-2-(1-[(трет-бутокси)карбонил]-(метил)аминоциклопропил)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)-аминоциклопропил)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]пиразин-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]диметилазания (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 (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (3×20 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]пиразин-3-амидоциклопропил)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-бутоксикарбонил)-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-амидо}циклопропил)пиримидин-3-карбоновой кислоты



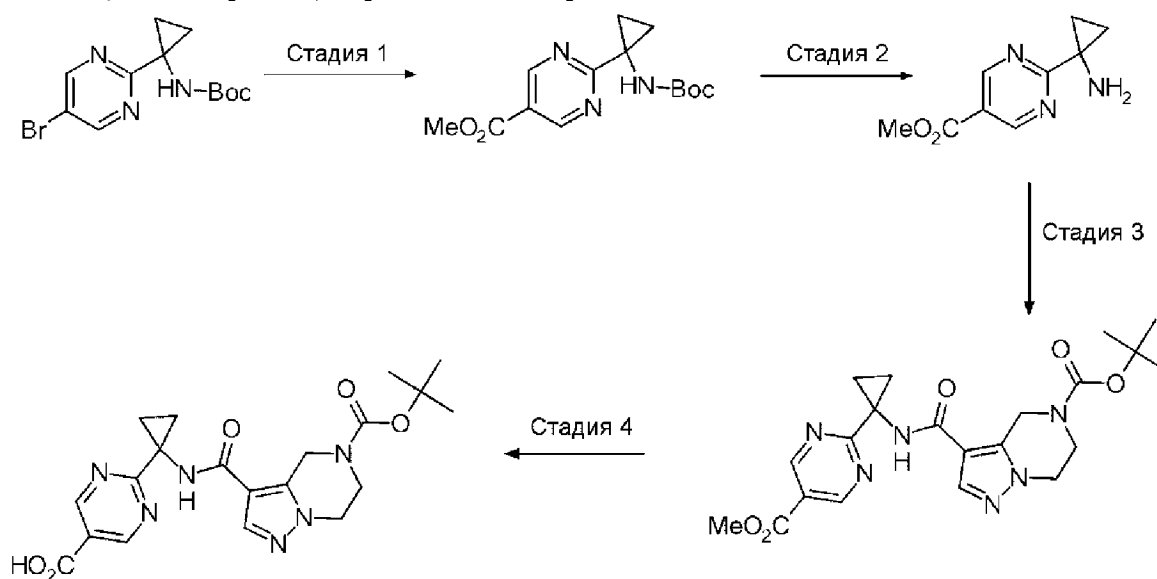
Стадия 1: К раствору дигидрохлорида 1-(5-бромпиридин-2-ил)циклопропан-1-аминия (600,65 мг, 2,1 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли 5-[(трет-бутоксикарбонил)-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоновую кислоту (561,34 мг, 2,1 ммоль), НАТУ (798,55 мг, 2,1 ммоль) и DIPEA (1,36 г, 10,51 ммоль, 1,83 мл, 5,0 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)Cl₂·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-бутокси)карбонил]-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-амидо}циклопропил)пиридин-3-карбоновой кислоты.

Синтез 2-(1-{5-[(трет-бутокси)карбонил]-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)Cl₂·ДХМ (3 мол.%) растворяли в метаноле (100 мл). Реакционную смесь нагревали при 120°C в сосуде

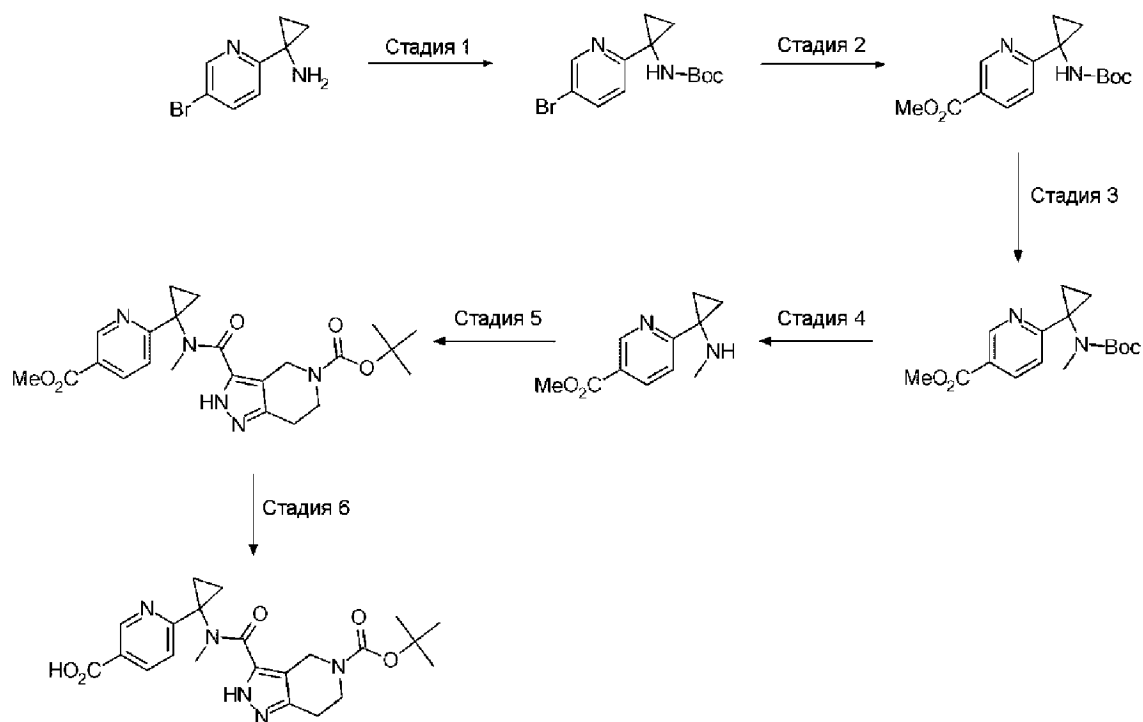
высокого давления под давлением СО 40 атм в течение 18 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. Растворитель удаляли в вакууме и добавляли воду (100 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и собирали продукт с помощью фильтрации. Твердое вещество промывали водой (100 мл) и сушили на воздухе с получением метил-2-(1-[(трет-бутокси)карбонил]аминоциклопропил)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-бутокси)карбонил]аминоциклопропил)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-бутокси)карбонил]-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]пиридин-3-илокси)метилиден]диметилазания (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 МеОН/ТГФ/Н₂О (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 1М NaHSO₄. 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) карбоилировали в MeOH (100 мл) при 130°C и под давлением CO 50 атм с комплексом Pd(dppf)Cl₂·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-бутоксикарбонил]-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 гидроксида натрия (106,92 мг, 4,46 ммоль) в сухом ДМФА (15 мл) по каплям добавляли раствор метил-6-(1-[(трет-бутоксикарбонил]-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-

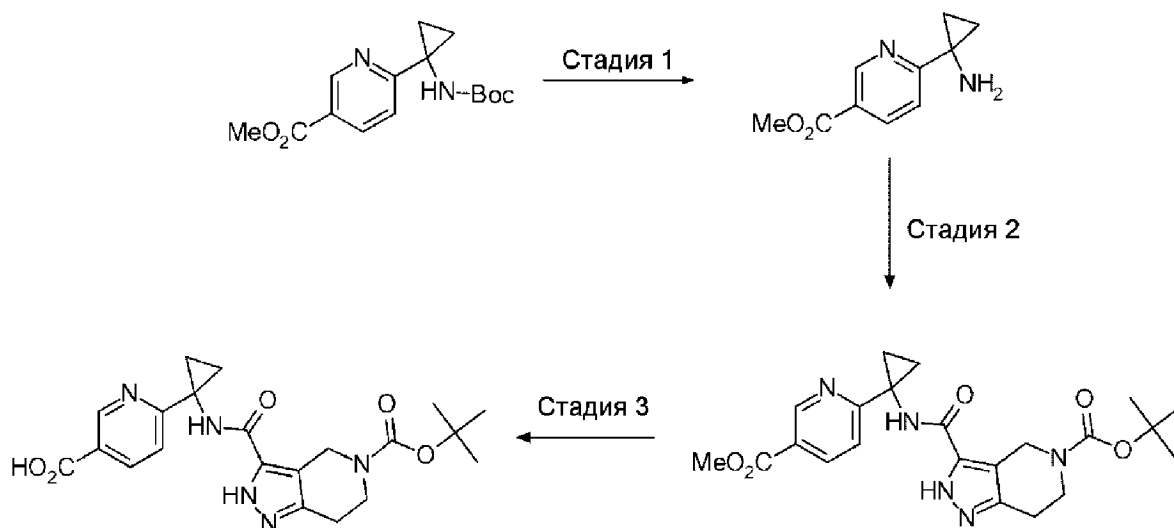
бутоксикарбонил]-(метил)аминоциклопропил)пиридин-3-карбоксилата (800,0 мг, 2,61 ммоль, выход 76,2%).

Стадия 4: К метил-6-(1-[(трет-бутоксикарбонил](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-Бутоксикарбонил]-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)метилен]диметилазаниа (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 H₂O (60 мл). Продукт собирали с помощью фильтрации, промывали H₂O (2×10 мл) и сушили на воздухе с получением метил-6-(1-Н-метил-5-[(трет-бутоксикарбонил]-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-Н-метил-5-[(трет-бутоксикарбонил]-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 NaHSO₄ (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-бутоксикарбонил]-1Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-амидо}циклопропил)пиридин-3-карбоновой кислоты

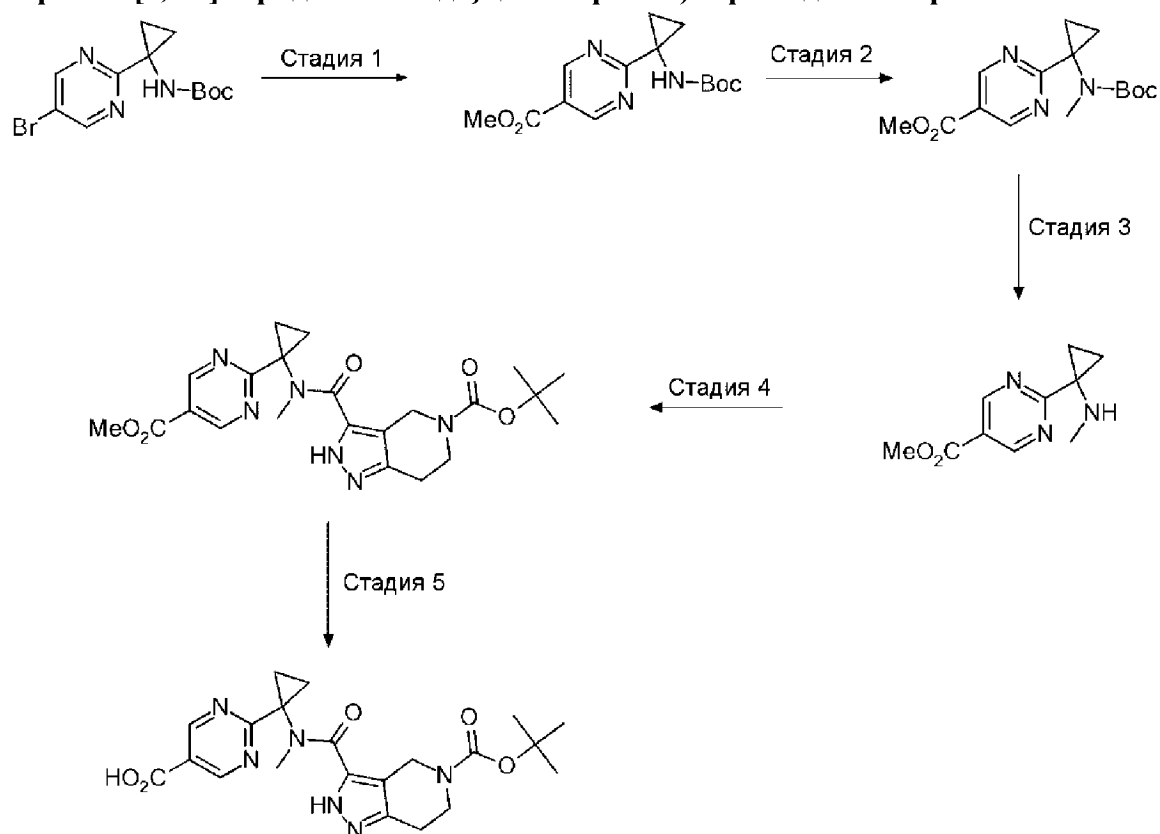


Стадия 1: К метил-6-(1-[(трет-бутоксикарбонил]-аминоциклопропил)пиридин-3-карбоксилату (2,0 г, 6,84 ммоль) добавляли 4М НСl в диоксане (50 мл, 200 ммоль). Полученную смесь перемешивали при кт в течение 12 часов, затем выпаривали досуха с получением дигидрохлорида метил-6-(1-аминоциклопропил)пиридин-3-карбоксилата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

Стадия 2: 5-[(трет-бутоксикарбонил]-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-бутоксикарбонил]-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-бутоксикарбонил]-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 NaHSO₄ (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-бутоксикарбонил]-1Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-амидо}циклопропил)пиридин-3-карбоновой кислоты.

Синтез 2-(1-{N-метил-5-[(трет-бутоксикарбонил]-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-амидо}циклопропил)пиримидин-5-карбоновая кислота



Стадия 1: Раствор трет-бутил-N-[1-(5-бромпиридин-2-ил)циклопропил]карбамата (3,0 г, 9,55 ммоль), комплекса $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{ДХМ}$ (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-бутоксикарбонил)аминоциклопропил)-пиримидин-5-карбоксилата (2,6 г, 8,86 ммоль, выход 92,8%).

Стадия 2: К охлаждаемому (водяная баня) раствору метил-2-(1-[(трет-бутоксикарбонил)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 солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и выпаривали с получением метил-2-(1-[(трет-бутоксикарбонил](метил)аминоциклопропил)пиримидин-5-карбоксилата (550,0 мг, 1,79 ммоль, выход 72,4%).

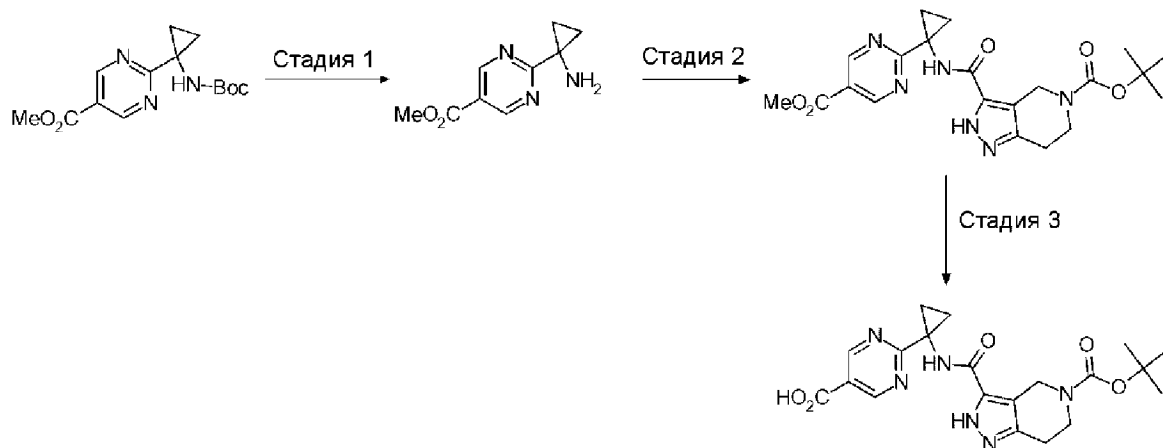
Стадия 3: К метил-2-(1-[(трет-бутоксикарбонил](метил)аминоциклопропил)пиримидин-5-карбоксилату (550,0 мг, 1,79 ммоль) добавляли 4М HCl в диоксане (15 мл, 60 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной

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-бутоксикарбонил)-1Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-с]пиримидин-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 солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ с получением метил-2-(1-*N*-метил-5-[(трет-бутоксикарбонил)-1Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-с]пиримидин-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-бутоксикарбонил)-1Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-с]пиримидин-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 NaHSO₄ и экстрагировали МТБЭ (2×10 мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия и выпаривали с получением 2-(1-*N*-метил-5-[(трет-бутоксикарбонил)-1Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-с]пиримидин-3-амидоциклопропил)пиримидин-5-карбоновой кислоты (60,0 мг, 135,6 мкмоль, выход 61,9%).

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



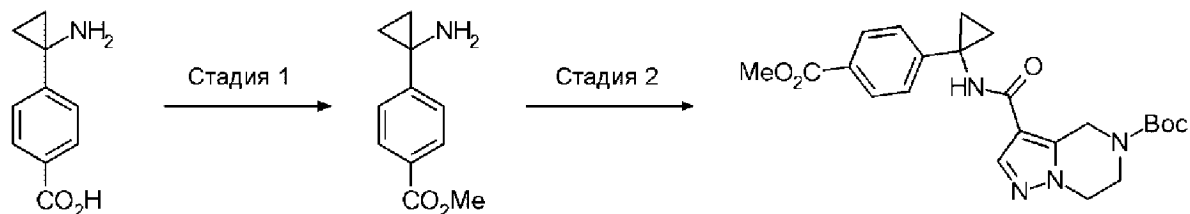
Стадия 1: К метил-2-(1-[(трет-бутоксикарбонил)аминоцикло-пропил)пиримидин-

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]пиримидин-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]пиримидин-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]пиримидин-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]пиримидин-3-амидо}циклопропил)пиримидин-5-карбоновой кислоты (36,0 мг, 84,03 мкмоль, выход 53,1%) в виде белого порошка.

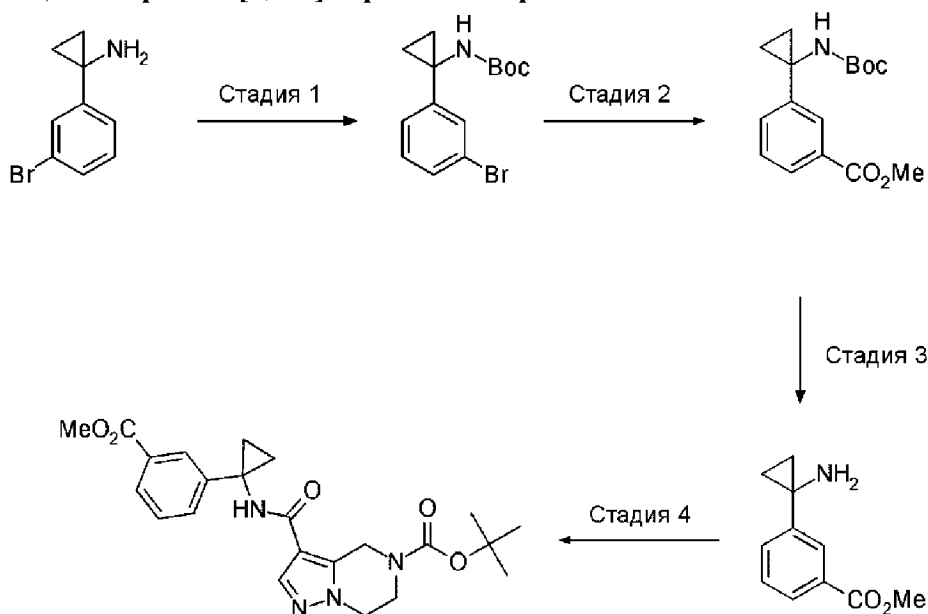
Синтез трет-бутил-3-(1-[4-(метоксикарбонил)фенил]цикло-пропилкарбамоил)-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксилата



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



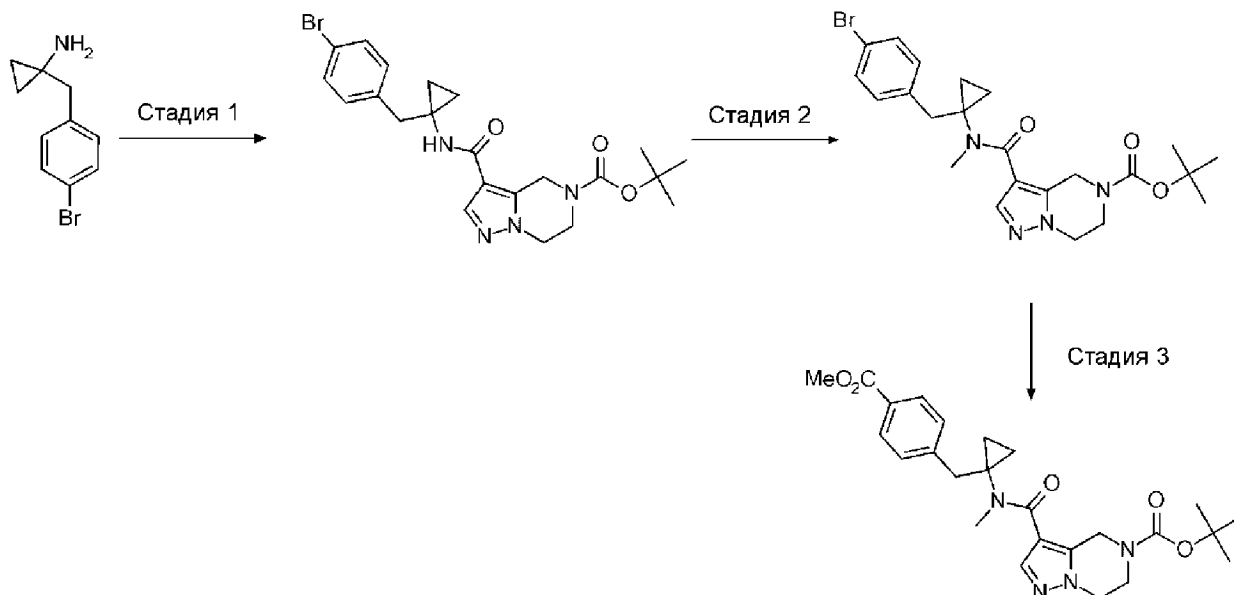
Стадия 1: К охлаждаемой (0°C) суспензии 1-(3-бромфенил)циклопропан-1-амина (2,0 г, 8,05 ммоль) в сухом ДХМ (15 мл) добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (1,76 г, 8,05 ммоль) и триэтиламин (977,02 мг, 9,66 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Добавляли воду (5 мл), 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)Cl₂·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-бутоксикарбонил)аминоциклопропил]бензоата (1,3 г, 4,46 ммоль, выход 63,3%) в виде коричневого масла.

Стадия 3: К раствору метил-3-(1-[(трет-бутоксикарбонил]аминоциклопропил)бензоата (1,3 г, 4,46 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли 4М 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-бутоксикарбонил)-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоновой кислоты (586,75 мг, 2,2 ммоль) в сухом ДМФА (5 мл) добавляли НАТУ (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. NaHCO₃ и соевым раствором, затем сушили над сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении с получением трет-бутил-3-(1-[3-(метоксикарбонил)-фенил]циклопропилкарбамоил)-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбоксилата (710,0 мг, 1,61 ммоль, выход 73,4%) в виде бесцветного твердого вещества.

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



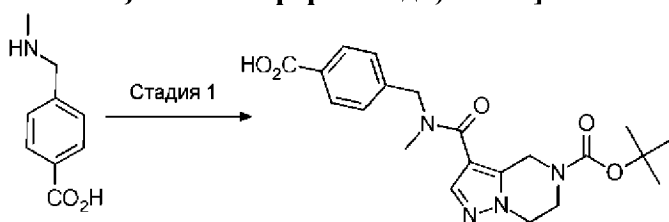
Стадия 1: К раствору 5-[(трет-бутоксикарбонил)-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоновой кислоты (1,12 г, 4,19 ммоль) и триэтиламина (963,2 мг, 9,52 ммоль, 1,33 мл, 2,5 эквив.) в сухом ДМФА (40 мл) добавляли гексафторфосфат (1Н-1,2,3-бензотриазол-1-илокси)трис(диметиламино)фосфония (1,85 г, 4,19 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 соевым 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]пиразин-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]пиразин-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 соевым 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]пиразин-5-карбоксилата (1,8 г, 3,68 ммоль, выход 87,4%).

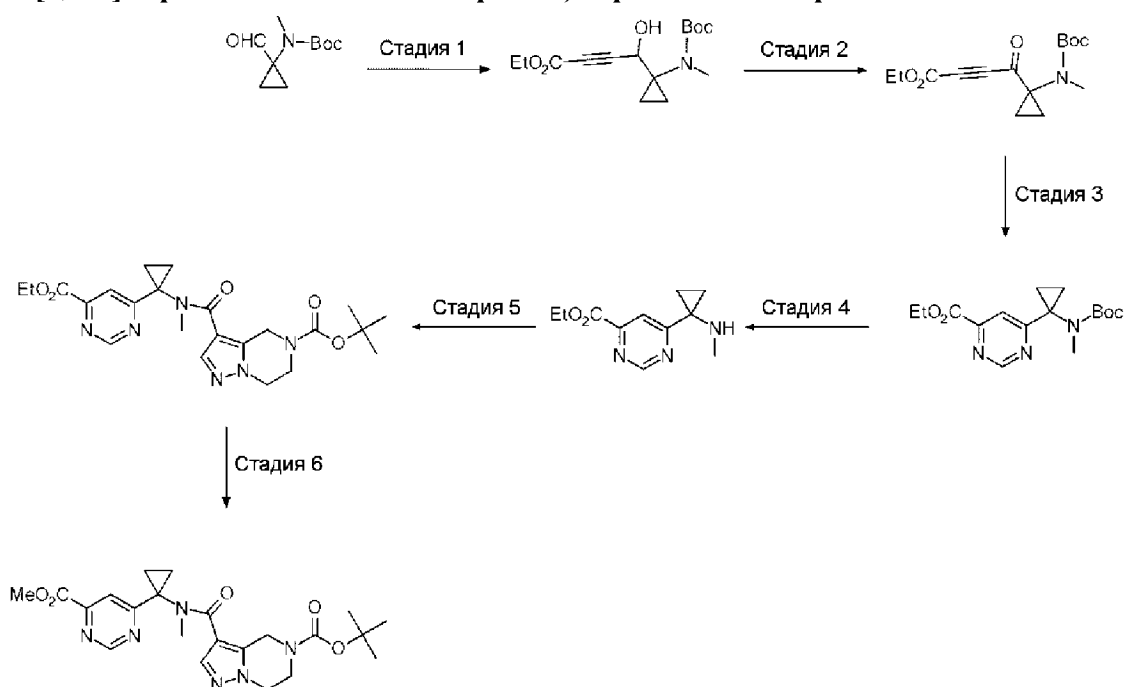
Стадия 3: Раствор трет-бутил-3-(1-[(4-бромфенил)метил]-циклопропил(метил)карбамоил)-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбоксилата (1,5 г, 3,06 ммоль), комплекса Pd(dppf)Cl₂·ДХМ (44,85 мг, 61,3 мкмоль) и триэтиламина (930,38 мг, 9,19 ммоль) в MeOH (100 мл) нагревали в течение ночи при 120°C в стальной 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]-метил]циклопропил(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-бутоксикарбонил]-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-ил}-N-метилформамидо)метил]бензойной кислоты



Стадия 1: 5-[(трет-Бутоксикарбонил)-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-бутоксикарбонил)-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-ил-N-метилформамидо)метил]бензойной кислоты (70,0 мг, 168,9 мкмоль, выход 31,7%).

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



Стадия 1: К охлаждаемому (-78°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°C , затем гасили добавлением раствора NH_4Cl (нас. водн., 150 мл). Полученную суспензию нагревали до комнатной температуры и разделяли слои. Водный слой экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили (сульфат натрия) и выпаривали с получением неочищенного этил-4-(1-[(трет-бутоксикарбонил]-(метил)аминоциклопропил)-4-гидроксипроп-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-бутоксикарбонил]-(метил)аминоциклопропил)-4-гидроксипроп-2-иноата (5,5 г, 18,5 ммоль) в сухом ДХМ (80 мл) добавляли 1,1-бис(ацетилокси)-3-оксо-3Н-1,2,4-бензотриазин-5(1Н)-ил-ацетат (7,85 г, 18,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь охлаждали при 0°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-бутоксикарбонил]-(метил)аминоциклопропил)-4-оксипроп-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-оксобут-2-иноата (4,67 г, 15,81 ммоль) в ацетонитриле (50 мл) и воде (кат.) добавляли ацетат метанимида (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 EtOAc (100 мл). Раствор промывали водой (2×30 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (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.

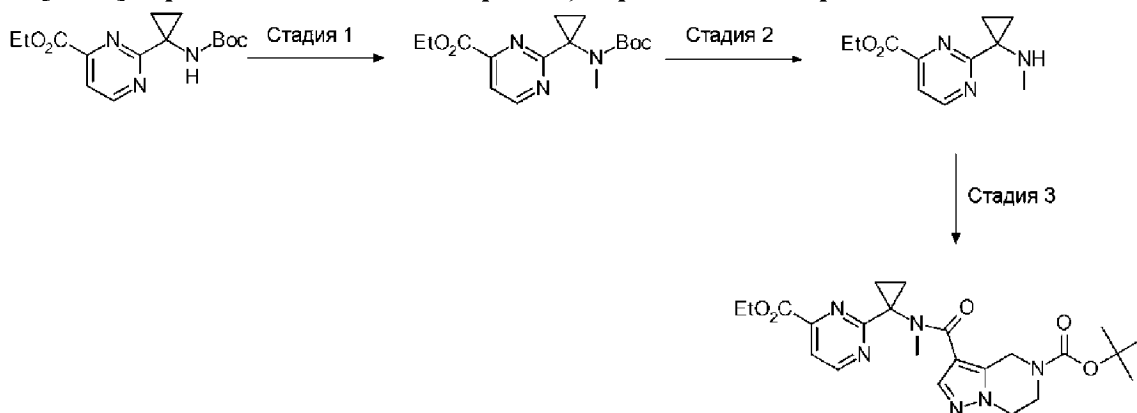
Стадия 4: К раствору этил-6-(1-[(трет-бутокси)карбонил]-(метил)аминоциклопропил)пиримидин-4-карбоксилата (1,3 г, 4,05 ммоль) в сухом ДХМ (10 мл) добавляли 4М HCl в диоксане (7,15 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 8 ч. Реакционную смесь выпаривали при пониженном давлении, 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]пиразин-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]пиразин-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]пиразин-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]пиразин-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**



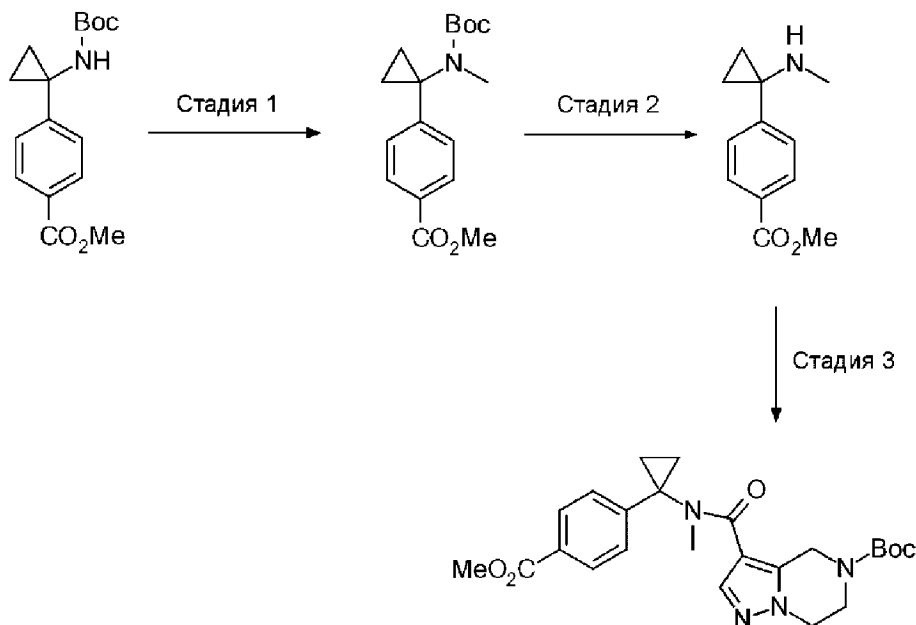
Стадия 1: К суспензии гидроксида натрия (170,42 мг, 7,1 ммоль) в сухом ДМФА (20 мл) одной порцией добавляли этил-2-(1-[(трет-бутокси)карбонил]аминоциклопропил)пиримидин-4-карбоксилат (1,0 г, 3,25 ммоль). Полученную смесь перемешивали, пока не прекращалось выделение газа (приблизительно 2 ч при комнатной 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]пирозин-3-карбоновой кислоты (622,02 мг, 2,33 ммоль) и HATU (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-бутоксикарбонил]-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 трет-бутил-3-((1-(4-(метоксикарбонил)фенил)циклопропил)(метил)карбамоил)-6,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиразин-5(4Н)-карбоксилата



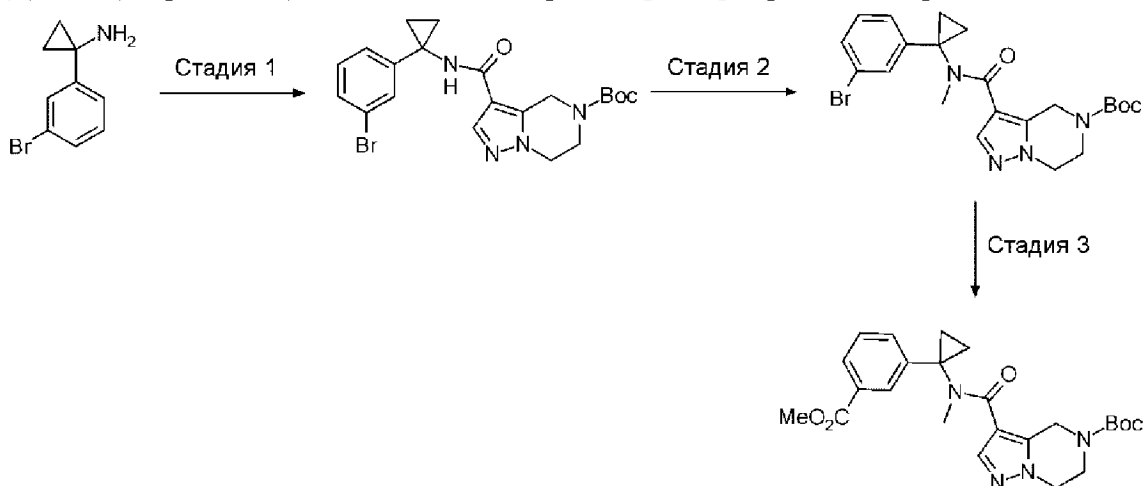
Стадия 1: К охлаждаемой (0°C) суспензии гидрида натрия (321,2 мг, 13,38 ммоль) в сухом ДМФА (15 мл) по каплям добавляли раствор 4-(1-[(трет-бутоксикарбонил)аминоциклопропил]бензоата (3,0 г, 10,3 ммоль) в сухом ДМФА (5 мл). Полученную смесь перемешивали, пока не прекращалось выделение газа, затем по каплям 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 (2×40 мл). Органические фазы объединяли, сушили над сульфатом натрия и выпаривали с получением метил-4-(1-[(трет-бутоксикарбонил)-(метил)аминоциклопропил]бензоата (3,0 г, 9,82 ммоль, выход 95,4%).

Стадия 2: К метил-4-(1-[(трет-бутоксикарбонил)-(метил)аминоциклопропил]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), НАТУ (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)-4Н,5Н,6Н,7Н-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)-4Н,5Н,6Н,7Н-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]циклопропил}(метил)карбамоил)-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбоксилата



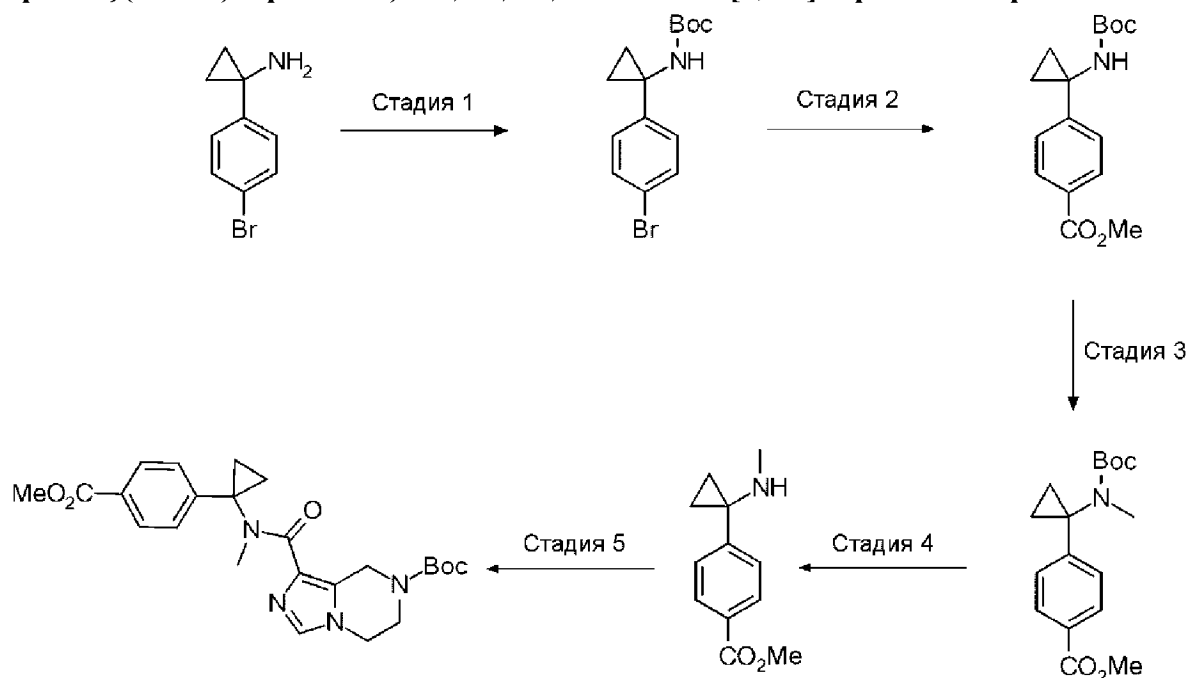
Стадия 1: К раствору 5-[(трет-бутоксикарбонил)]-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоновой кислоты (1,61 г, 6,03 ммоль) в сухом ДМФА (15 мл) добавляли НАТУ (2,29 г, 6,03 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 10 мин с последующим добавлением 1-(3-бромфенил)циклопропан-1-амин (1,5 г, 6,03 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)Cl₂·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-амин (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-бос-амино)-1-(4-бромфенил)циклопропанов (10,5 г, 33,63 ммоль) карбонилировали в MeOH (100 мл) при 130°C и давлении СО 50 атм при использовании комплекса Pd(dppf)Cl₂·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

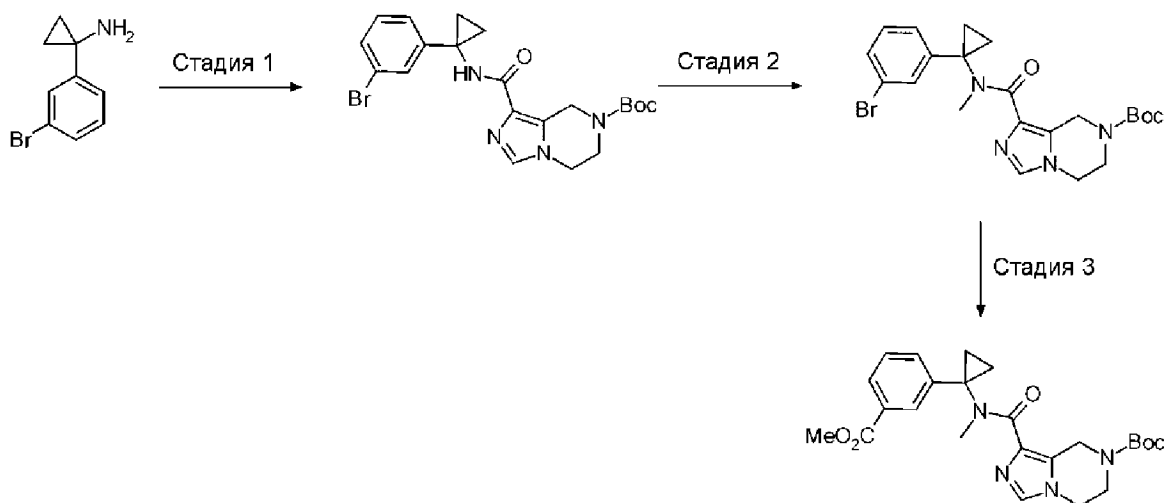
выпаривали с получением метил-4-(1-[(трет-бутокси)карбонил]аминоциклопропил)бензоата (9,5 г, 32,61 ммоль, выход 97%), который использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 3: К охлаждаемой (0°C) суспензии гидрида 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 NH_4Cl . Полученную смесь экстрагировали EtOAc (2×50 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 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), 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 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



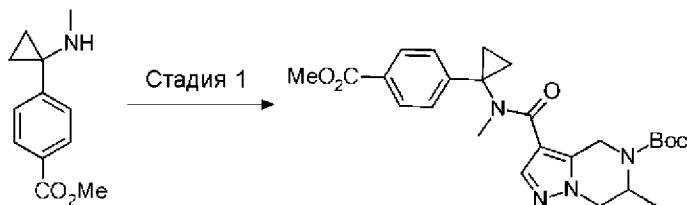
Стадия 1: К раствору 7-[(трет-бутоксикарбонил]-5Н,6Н,7Н,8Н-имидазо[1,5-а]пирозин-1-карбоновой кислоты (630,0 мг, 2,36 ммоль) в сухом ДМФА (5 мл) добавляли НАТУ (895,87 мг, 2,36 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин с последующим добавлением 1-(3-бромфенил)циклопропан-1-амин (585,61 мг, 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]пирозин-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]пирозин-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]пирозин-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]пирозин-7-карбоксилата (999,87 мг, 2,1 ммоль) в MeOH (50 мл) добавляли комплекс Pd(dppf)Cl₂·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

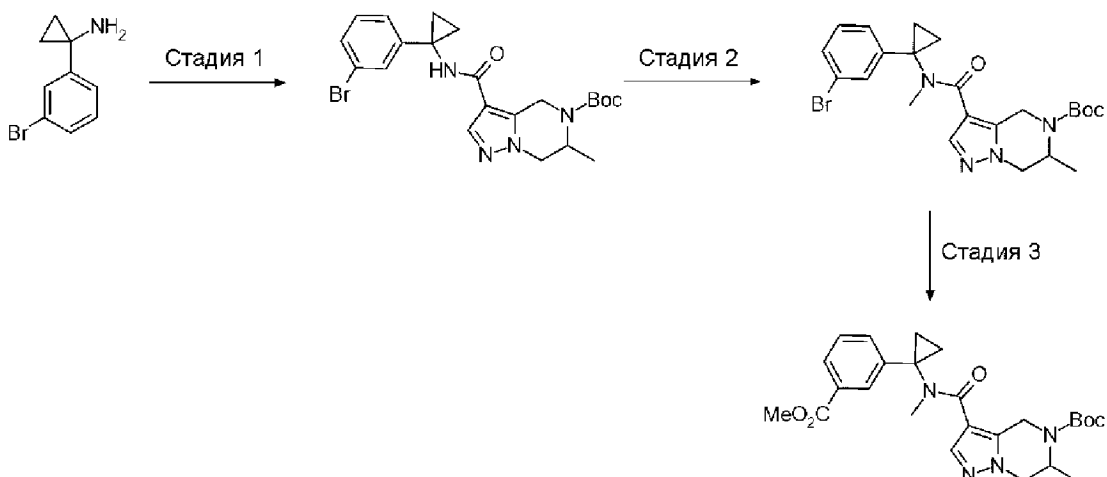
получением трет-бутил-1-(1-[3-(метоксикарбонил)фенил]циклопропил(метил)карбамоил)-5Н,6Н,7Н,8Н-имидазо[1,5-а]пирозин-7-карбоксилата (115,3 мг, 253,67 мкмоль, выход 12,1%) в виде коричневого твердого вещества.

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



Стадия 1: Гидрохлорид метил-4-[1-(метиламино)циклопропил]-бензоата (200,0 мг, 827,42 мкмоль), HATU (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]пирозин-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]пирозин-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]пирозин-5-карбоксилата



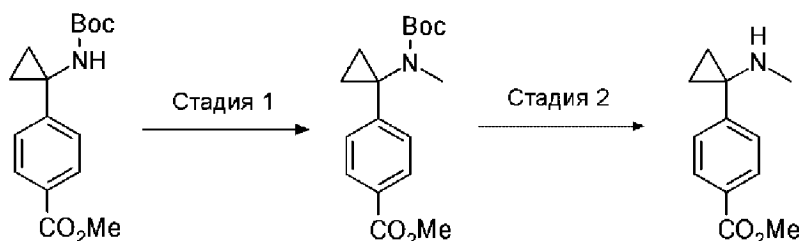
Стадия 1: К раствору 5-[(трет-бутоксикарбонил)-6-метил-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пирозин-3-карбоновой кислоты (690,0 мг, 2,45 ммоль) в сухом ДМФА (5 мл) добавляли HATU (932,62 мг, 2,45 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 10 мин, затем добавляли 1-(3-бромфенил)циклопропан-1-амин (609,63 мг, 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 соевым 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 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-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)Cl₂·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

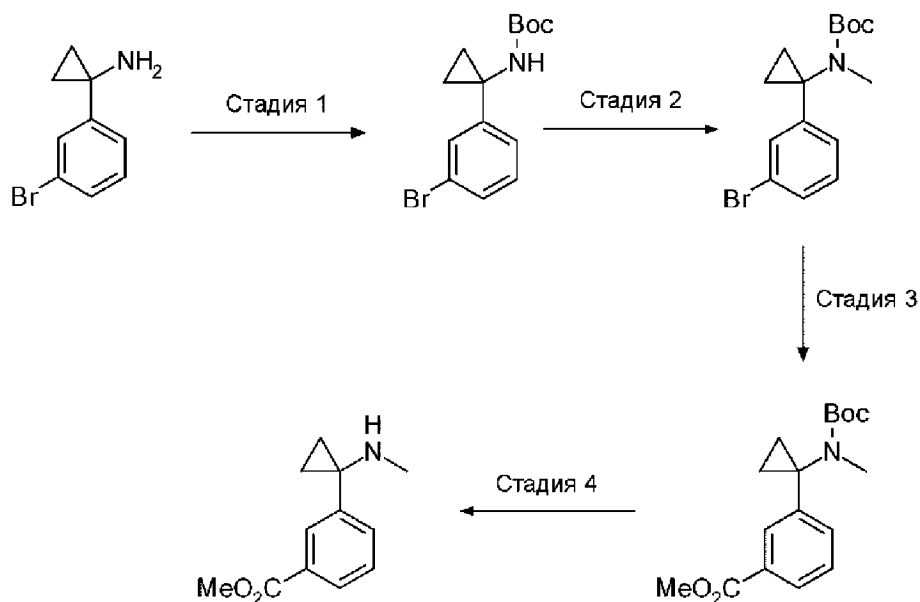


Стадия 1: К охлаждаемой (0°C) суспензии гидрида натрия (98,83 мг, 4,12 ммоль) в сухом ДМФА (10 мл) по каплям добавляли раствор метил-4-(1-[(трет-бутоксикарбонил)амино]циклопропил)-бензоата (1,0 г, 3,43 ммоль) в сухом ДМФА (5 мл). Полученную смесь перемешивали, пока не прекращалось выделение газа (прибл. 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_4Cl и экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия и выпаривали 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 (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°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.

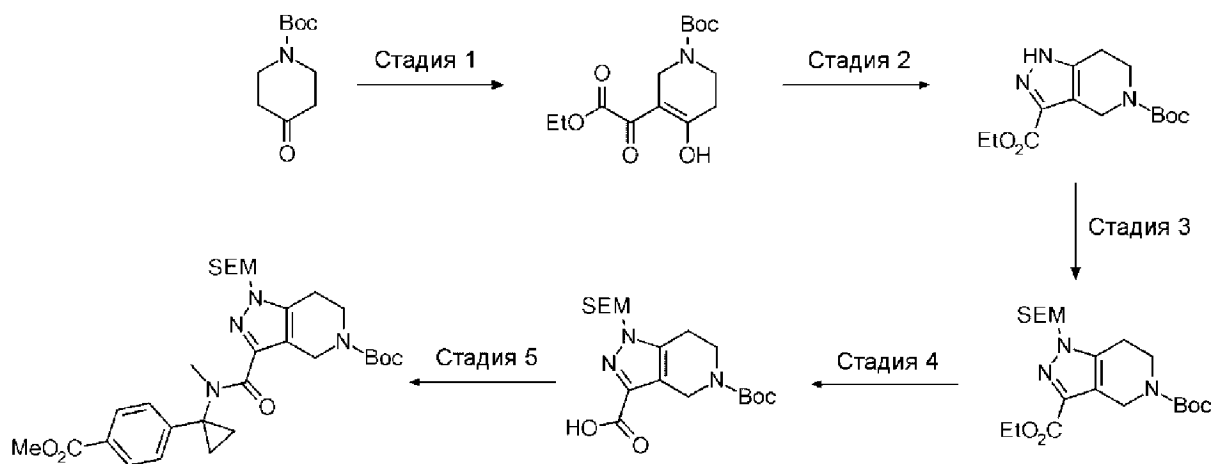
Стадия 2: К охлаждаемому (0°C) раствору трет-бутил-N-[1-(3-бромфенил)циклопропил]карбамата (4,8 г, 15,38 ммоль) в сухом ДМФА (30 мл) под атмосферой аргона порциями добавляли гидрид натрия (922,45 мг, 38,44 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 мин с последующим добавлением по каплям иодметана (4,36 г, 30,75 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение ночи. Смесь разбавляли насыщенным 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-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 Pd(dppf)Cl₂·ДХМ (1,08 г, 1,32 ммоль) и триэтиламин (1,6 г, 15,82 ммоль). Смесь карбонилировали при 135°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)амино]циклопропил)-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)амино]циклопропил)-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-бутил-3-({1-[4-(метоксикарбонил)фенил]циклопропил}(метил)карбамоил)-1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1H,4H,5H,6H,7H-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°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°C, после чего охлаждающую баню убирали. Когда смесь достигла температуры 0°C,

образовывалась желтая суспензия. Смесь вливали в 1М KHSO_4 (200 мл) и разделяли слои. Водную фазу экстрагировали EtOAc (2×100 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-тетрагидропиридин-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 NaHCO_3 и продукт экстрагировали EtOAc (3×100 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.

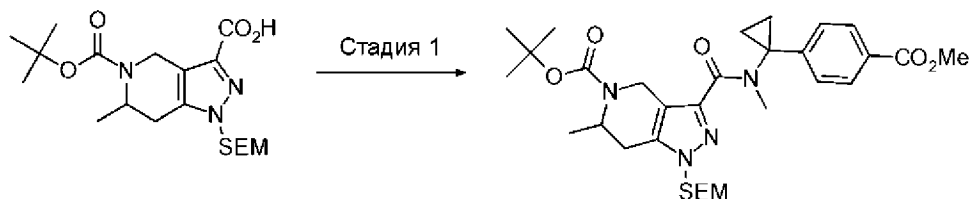
Стадия 3: К охлаждаемой (0°C) суспензии гидрида натрия (1,02 г, 42,38 ммоль) в сухом ТГФ (50 мл) под атмосферой аргона по каплям добавляли раствор 5-трет-бутил-3-этил-1Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,5-дикарбоксилата (5,01 г, 16,95 ммоль) в сухом ТГФ (20 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 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 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-

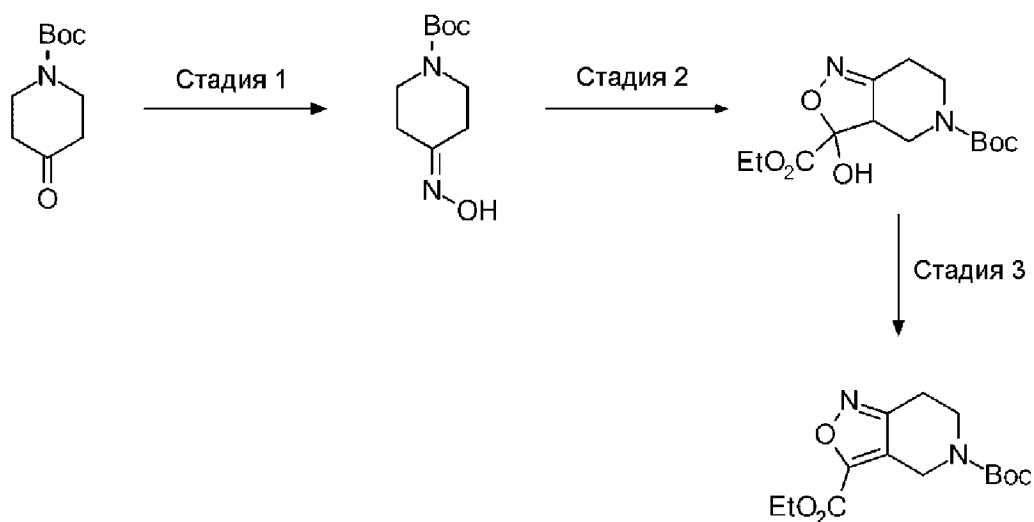
(триметилсилил)этокси]метил-1Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоновой кислоты (600,0 мг, 1,51 ммоль) в сухом ДМФА (5 мл) добавляли НАТУ (574,14 мг, 1,51 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин с последующим добавлением гидрохлорида метил-4-[1-(метиламино)циклопропил]бензоата (364,98 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]циклопропил)(метил)карбамоил)-6-метил-1-[2-(триметилсилил)этокси]-метил}-1Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилата



Стадия 1: 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]оксазоло[4,3-с]пиридин-3,5-дикарбоксилата



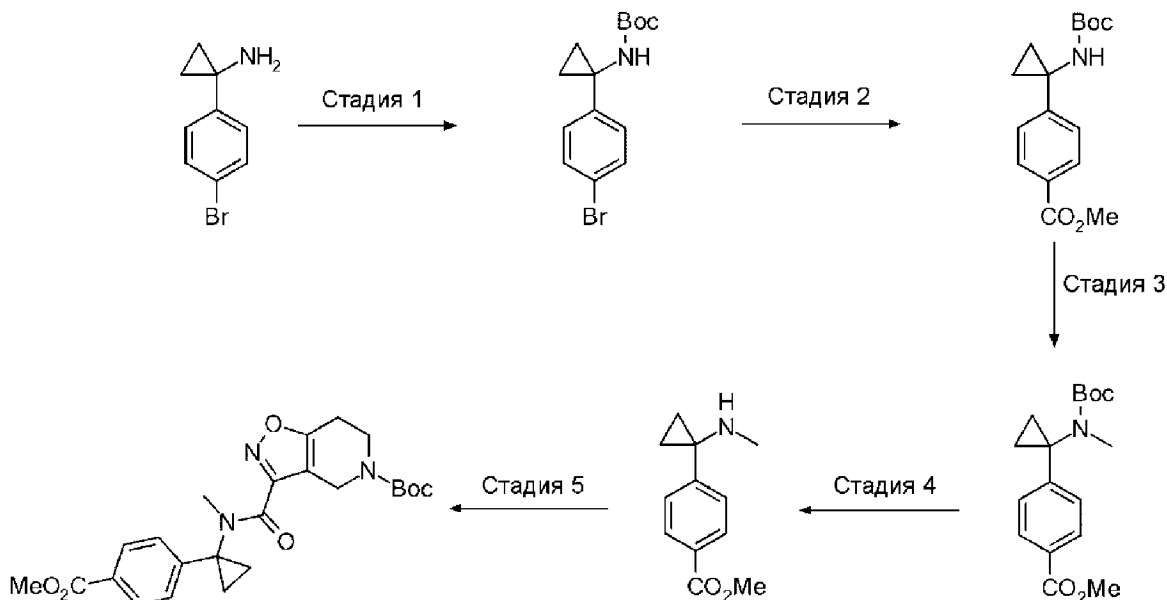
Стадия 1: К раствору гидрохлорида гидроксилamina (10,7 г, 153,95 ммоль) в этаноле (100 мл) и воде (25 мл) добавляли трет-бутил-4-оксопиперидин-1-карбоксилат (20,45 г, 102,64 ммоль) и ацетат калия (16,12 г, 164,22 ммоль). Белую суспензию перемешивали при нагревании с обраным холодильником в течение 3 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. NH_4Cl (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 убрали и перемешивали смесь в течение 1 ч. Раствор выпаривали при пониженном давлении, затем разбавляли EtOAc (100 мл) и промывали насыщенным водным NH_4Cl (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 трет-бутил-3-(1-[4-(метоксикарбонил)фенил]циклопропил(метил)карбамоил)-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,2]оксазоло[4,5-с]пиридин-5-карбоксилата



Стадия 1: К раствору 1-(4-бромфенил)циклопропан-1-аминa (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-бос-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)Cl₂·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-бутоксикарбонил)аминоциклопропил]бензоата (1,5 г, 5,15 ммоль, выход 80,4%), который использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

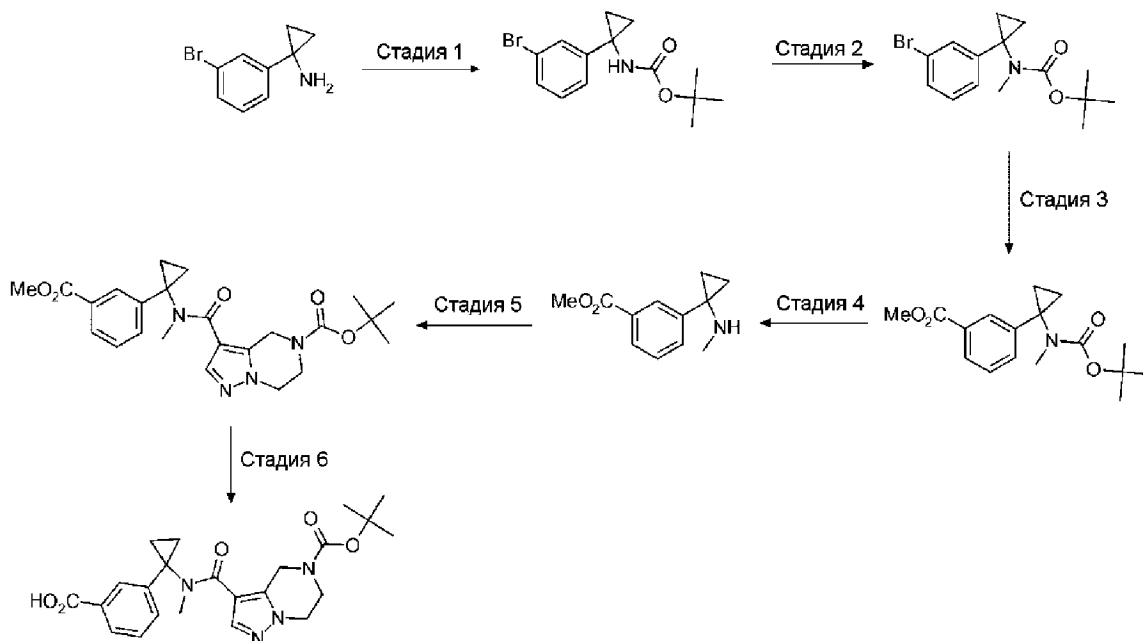
Стадия 3: К охлажденной (0°C) суспензии гидроксида натрия (148,24 мг, 6,18 ммоль) в сухом ДМФА (15 мл) по каплям добавляли раствор метил-4-(1-[(трет-бутоксикарбонил)аминоциклопропил]бензоата (1,5 г, 5,15 ммоль) в сухом ДМФА (5 мл). Полученную смесь перемешивали, пока не прекращалось выделение газа, после 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]пиразин-3-амидо}циклопропил)бензойной кислоты



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, 1,1 эквив.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, затем разбавляли водой (5 мл). Органическую фазу отделяли, промывали 10% водным раствором H₃PO₄ 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°C) суспензии гидрида 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°C. По каплям добавляли иодметан (752,4 мг, 5,3 ммоль, 330,0 мкл, 1,5 эквив.) и перемешивали реакцию смесь при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли насыщенным соевым раствором (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым 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 MeOH (30 мл) добавляли комплекс Pd(dppf)Cl₂·ДХМ (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°C и 40 атм в течение ночи. Полученную смесь охлаждали и выпаривали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан: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.

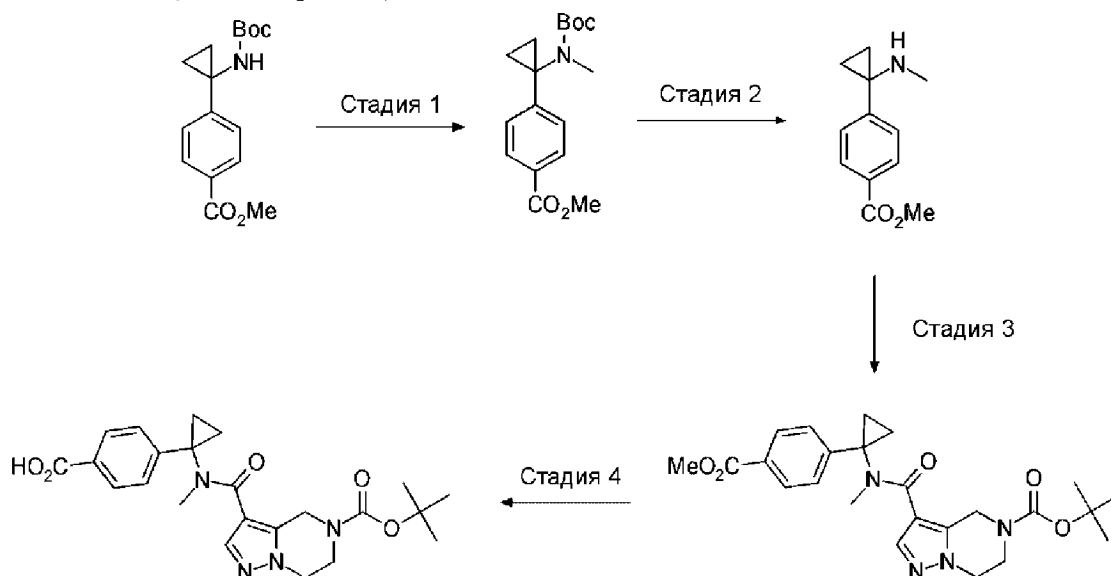
Стадия 4: К перемешиваемому раствору метил-3-(1-[(трет-бутоксикарбонил](метил)аминоциклопропил)бензоата (380,0 мг, 1,24 ммоль) в сухом ДХМ (5 мл) добавляли 4М HCl в диоксане (2 мл, 8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч, а затем выпаривали при пониженном давлении. 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-бутоксикарбонил)]-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоновой кислоты (210,94 мг, 789,21 мкмоль) в ДМФА (0,8 мл) добавляли HATU (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]пиразин-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/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-бутоксикарбонил)-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-амидо]циклопропил)бензойной кислоты (220,0 мг, 499,44 мкмоль, выход 84%) в виде желтого твердого вещества.

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



Стадия 1: К охлаждаемой (0°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%).

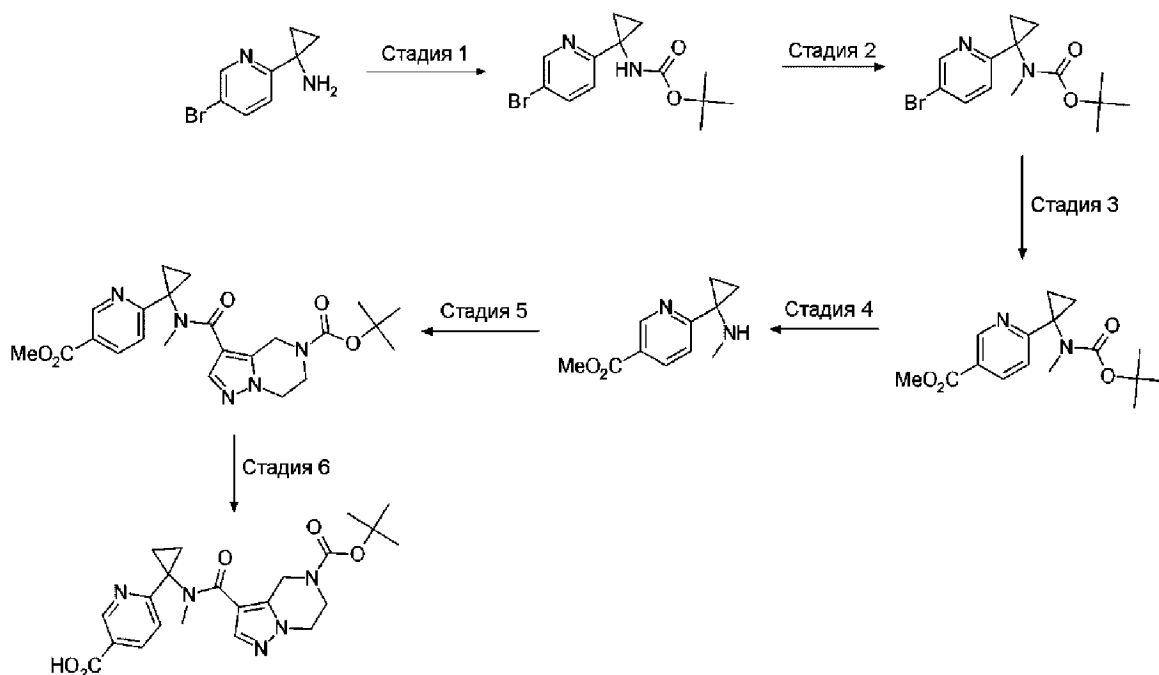
Стадия 2: К метил-4-(1-[(трет-бутоксикарбонил)(метил)-

аминоциклопропил)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-бутокси)карбонил]-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-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]пиразин-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-амин (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 солевым раствором (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым 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.

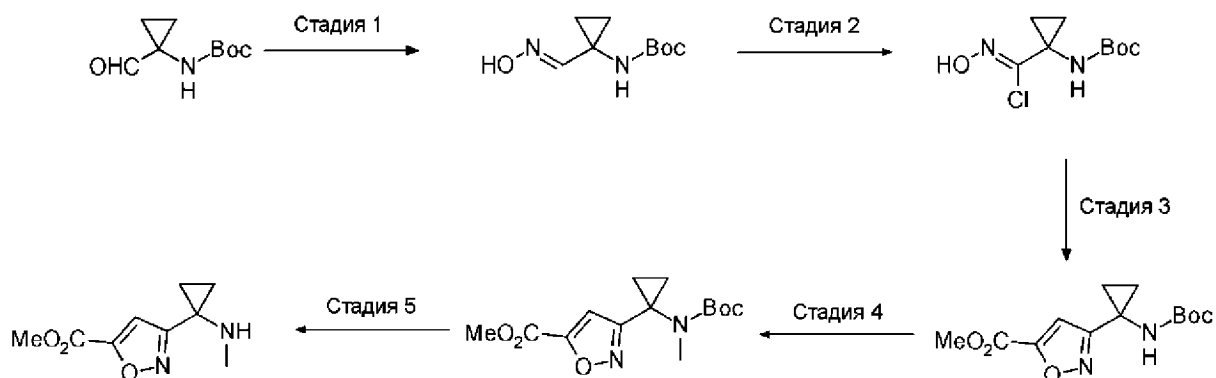
Стадия 4: К раствору метил-6-(1-[(трет-бутокси)карбонил](метил)аминоциклопропил)пиридин-3-карбоксилата (800,28 мг, 2,61 ммоль) в сухом ДХМ (5 мл) добавляли 4М HCl в диоксане (4,5 мл, 10 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Полученную смесь выпаривали при пониженном давлении. Полученное 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]пиразин-3-карбоновой кислоты (606,14 мг, 2,27 ммоль) в сухом ДМФА (3 мл) добавляли НАТУ (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]пиразин-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]пиразин-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]пиразин-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 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.

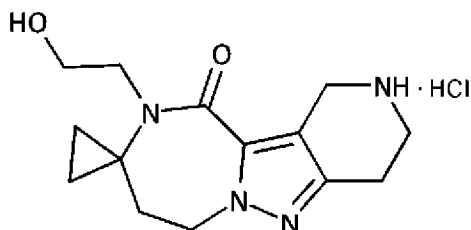
Стадия 3: Раствор, полученный в стадии 2, охлаждали (0°C), затем добавляли гидрат ацетата меди (II) (79,14 мг, 396,4 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин, затем добавляли метилпроп-2-иноат (399,92 мг, 4,76 ммоль) и гидрокарбонат натрия (499,5 мг, 5,95 ммоль). Смесь перемешивали в течение 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-бутоксикарбонил]-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-бутоксикарбонил]-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 НСl 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 13'-(2-гидроксиэтил)-4',8',9',13'-тетраазаспиро-[циклопропан-1,12'-трицикло[7.5.0.0^{2,7}]тетрадекан]-1',7'-диен-14'-она



Стадия 1: 5-(трет-бутоксикарбонил)-1-((2-(триметилсилил)-этокси)метил)-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоновую кислоту (0,272 г, 0,684 ммоль) и гидрохлорид 2-(1-((2-(бензилокси)этил)амино)циклопропил)этилбензоата (0,257 г, 0,684 ммоль) растворяли в пиридине (5 мл). Смесь охлаждали до -12°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 1М КНСО₄, соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и выпаривали в вакууме. Полученное коричневое 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-5Н-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-5Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилат (0,388 г, 0,540 ммоль) растворяли в 4М НСl 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-1Н-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-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамидо)-циклопропил)этилбензоата (0,303 г, 0,540 ммоль) суспендировали в дихлорметане (10 мл) и добавляли Et₃N (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 NH_4Cl 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-(бензилокси)этил)циклопропил)(2-(бензилокси)этил)карбамоил)-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилата в виде белой пены (0,165 г, выход 51%).

Стадия 4: Трет-бутил-3-((1-(2-(бензилокси)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 добавляли 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%).

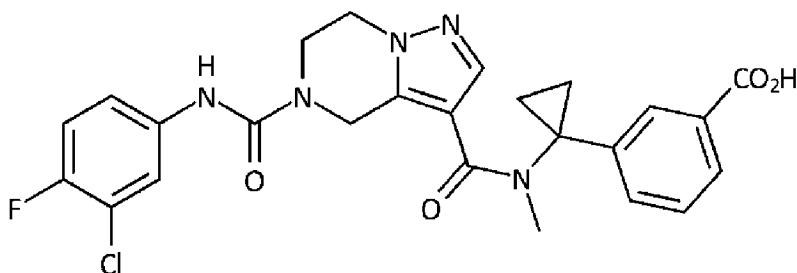
Стадия 6: Трет-бутил-10'-(2-(бензилокси)этил)-11'-оксо-3',4',7',8',10',11'-гексагидроспиро[циклопропан-1,9'-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин]-2'(1'Н)-карбоксилат (0,098 г, 0,210 ммоль) растворяли в EtOH (5 мл). К этому раствору добавляли палладий на угле (0,050 г, 0,047 ммоль) и переводили 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 НСl 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'Н)-она (25 мг, колич. выход).

Пример 1

3-(1-{N-метил-5-[(3-хлор-4-фторфенил)карбамоил]-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-амидо}циклопропил)бензойная кислота



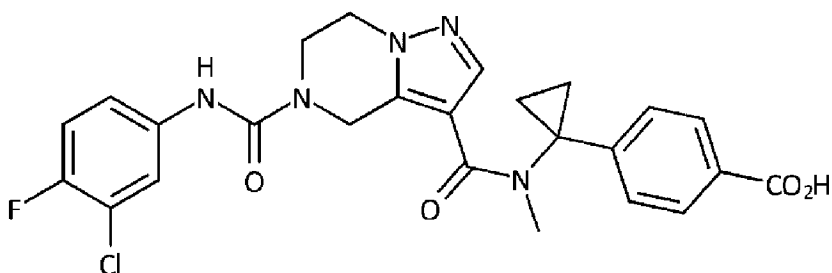
К раствору гидрохлорида 3-(1-(N-метил-4,5,6,7 тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоксамидо)циклопропил)-бензойной кислоты (0,0425 г, 0,113 ммоль) в диметилсульфоксиде (1 мл) добавляли 2 хлор-1-фтор-4-изоцианатобензол (0,018 мл, 0,147 ммоль) и триэтиламин (0,047 мл, 0,338 ммоль). Полученный раствор перемешивали при кт в течение 2 ч, затем добавляли дополнительную порцию триэтиламина (0,031 мл, 0,226 ммоль) и перемешивание продолжали при кт в течение 1 ч. Добавляли дополнительную порцию 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензол (0,014 мл, 0,113 ммоль) и триэтиламин (0,031 мл, 0,226 ммоль) и оставляли реакцию с перемешиванием на ночь. Реакционную смесь фильтровали и очищали непосредственно с помощью ВЭЖХ с получением целевого продукта (0,033 г, выход 57%).

Rt (Метод А) 2,59 мин, m/z 512/514 [M+H]⁺

¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,64-8,94 (м, 1Н), 7,95-7,57 (м, 3Н), 7,57-7,36 (м, 2Н), 7,36-7,14 (м, 2Н), 6,96 (с, 1Н), 5,11-4,74 (м, 2Н), 4,27-3,68 (м, 4Н), 3,14-2,96 (м, 3Н), 1,73-1,20 (м, 4Н) - протон COOH не наблюдали.

Пример 2

4-(1-{N-метил-5-[(3-хлор-4-фторфенил)карбамоил]-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-амидо}циклопропил)бензойная кислота



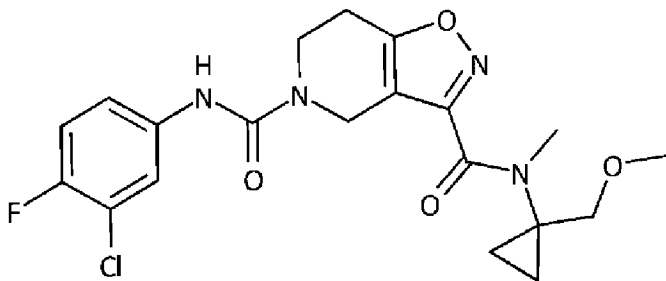
К раствору гидрохлорида 4-(1-(N-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоксамидо)циклопропил)-бензойной кислоты (0,048 г, 0,127 ммоль) в диметилсульфоксиде (1 мл) добавляли 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензол (0,021 мл, 0,166 ммоль) и триэтиламин (0,053 мл, 0,382 ммоль). Полученный раствор перемешивали при кт в течение 5 дней. Реакционную смесь фильтровали и очищали непосредственно с помощью ВЭЖХ с получением целевого продукта (0,010 г, выход 15%).

Rt (Метод А) 2,54 мин, m/z 512/514 $[M+H]^+$

1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,08 (с, 1H), 7,92 (д, $J=7,9$ Гц, 2H), 7,73 (дд, $J=6,8, 2,5$ Гц, 1H), 7,42 (ддд, $J=9,14,3, 2,5$ Гц, 1H), 7,31 (т, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,20-7,12 (м, 2H), 6,94 (с, 1H), 5,05-4,76 (м, 2H), 4,12 (с, 3H), 3,76 (с, 1H), 3,07 (с, 3H), 1,64 (д, $J=38,9$ Гц, 2H), 1,41 (с, 2H).

Пример 3

N5-(3-хлор-4-фторфенил)-N3-[1-(метоксиметил)циклопропил]-N3-метил-4H,5H,6H,7H-[1,2]оксазоло[4,5-с]пиридин-3,5-дикарбоксамид



Стадия 1: 5-(трет-бутоксикарбонил)-4,5,6,7-тетрагидроизоксазоло[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. Затем эту смесь добавляли в раствор 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-дигидроизоксазоло[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-дигидроизоксазоло[4,5-с]пиридин-5(4H)-карбоксилат (0,211 г, 0,577 ммоль) перемешивали в 4H соляной кислоте в диоксане (5 мл, 20,00 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Растворители выпаривали в вакууме. Остаток смывали

CH_2Cl_2 (дважды) с получением гидрохлорида N-(1-(метоксиметил)циклопропил)-N-метил-4,5,6,7-тетрагидроизоксазоло[4,5-с]пиридин-3-карбоксамида, который использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

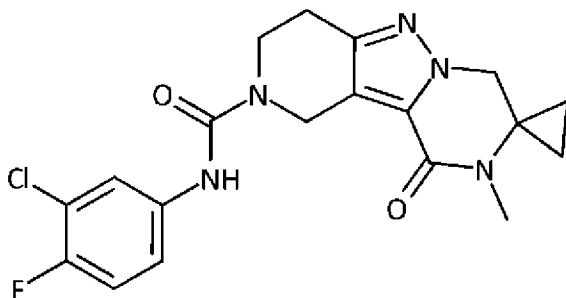
Стадия 3: К гидрохлориду N-(1-(метоксиметил)циклопропил)-N-метил-4,5,6,7-тетрагидроизоксазоло[4,5-с]пиридин-3-карбоксамида (0,035 г, 0,116 ммоль) в сухом N,N-диметилформамиде (1 мл) добавляли триэтиламин (0,081 мл, 0,580 ммоль) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензол (0,020 г, 0,116 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакцию останавливали водой (0,25 мл) и очищали непосредственно с помощью ВЭЖХ с получением N5-(3-хлор-4-фторфенил)-N3-(1-(метоксиметил)циклопропил)-N3-метил-6,7-дигидроизоксазоло[4,5-с]пиридин-3,5(4Н)-дикарбоксамида (0,044 г, 0,101 ммоль, выход 87%).

Rt (Метод А) 3,40 мин, m/z 437/439 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,01-8,90 (м, 1H), 7,72 (дд, $J=6,9, 2,6$ Гц, 1H), 7,41 (ддд, $J=9,2, 4,4, 2,5$ Гц, 1H), 7,30 (т, $J=9,1$ Гц, 1H), 4,49-4,36 (м, 2H), 3,89-3,73 (м, 2H), 3,30-3,16 (м, 4H), 3,09-3,04 (м, 2H), 2,95-2,88 (м, 2H), 0,98-0,69 (м, 4H).

Пример 4

N-(3-хлор-4-фторфенил)-4'-метил-3'-оксо-4',7',8',12'-тетраазаспиро[циклопропан-1,5'-трицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридекан]-1',8'-диен-12'-карбоксамид

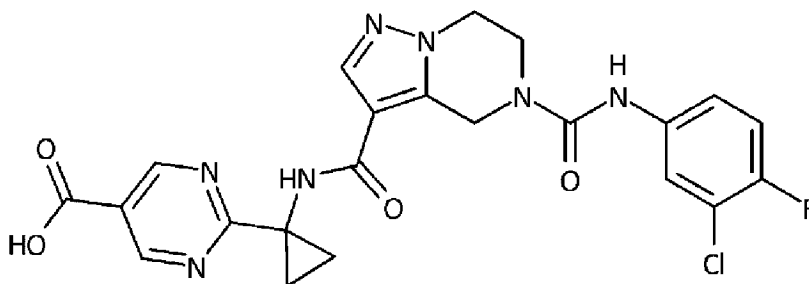


Rt (Метод А) 3,01 мин, m/z 404/406 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,92 (с, 1H), 7,69 (дд, $J=6,9, 2,6$ Гц, 1H), 7,39 (ддд, $J=9,1, 4,4, 2,6$ Гц, 1H), 7,27 (т, $J=9,1$ Гц, 1H), 4,66 (с, 2H), 4,19 (с, 2H), 3,73 (т, $J=5,8$ Гц, 2H), 2,77 (с, 3H), 2,71 (т, $J=5,8$ Гц, 2H), 1,21-1,14 (м, 2H), 0,93-0,86 (м, 2H).

Пример 5

2-(1-{5-[(3-хлор-4-фторфенил)карбамоил]-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пирозин-3-амидо}циклопропил)пиримидин-5-карбоновая кислота



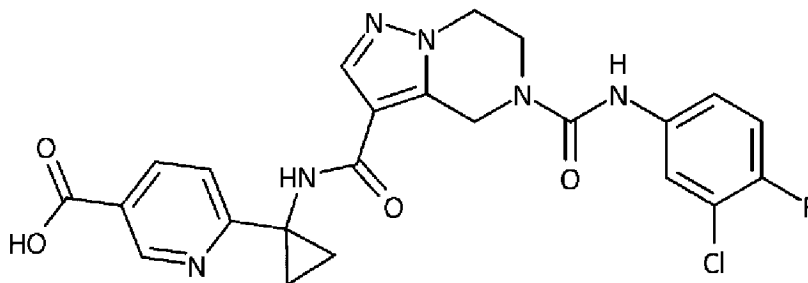
Rt (Метод А2) 2,59 мин, m/z 500/502 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,10-8,98 (м, 3H), 8,91 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,72 (дд,

$J=6,9, 2,6$ Гц, 1H), 7,44-7,36 (м, 1H), 7,34-6,92 (м, 1H), 4,94-4,82 (м, 2H), 4,23-4,12 (м, 2H), 4,00-3,86 (м, 2H), 1,72-1,60 (м, 2H), 1,42-1,30 (м, 2H).

Пример 6

6-(1-{5-[(3-хлор-4-фторфенил)карбамоил]-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пирозин-3-амидо}циклопропил)пиридин-3-карбоновая кислота

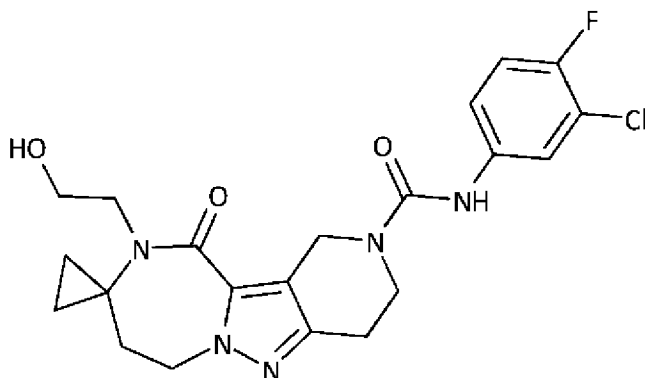


Rt (Метод А2) 2,61 мин, m/z 499/501 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,09 (с, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,89 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,16-8,06 (м, 2H), 7,72 (дд, $J=6,8, 2,7$ Гц, 1H), 7,45-7,35 (м, 2H), 7,30 (т, $J=9,1$ Гц, 1H), 4,97-4,86 (м, 2H), 4,25-4,14 (м, 2H), 4,00-3,88 (м, 2H), 1,65-1,50 (м, 2H), 1,34-1,22 (м, 2H).

Пример 7

N-(3-хлор-4-фторфенил)-13'-(2-гидроксиэтил)-14'-оксо-4',8',9',13'-тетраазаспиро[циклопропан-1,12'-трицикло[7.5.0.0^{2,7}]тетрадекан]-1',7'-диен-4'-карбоксамид

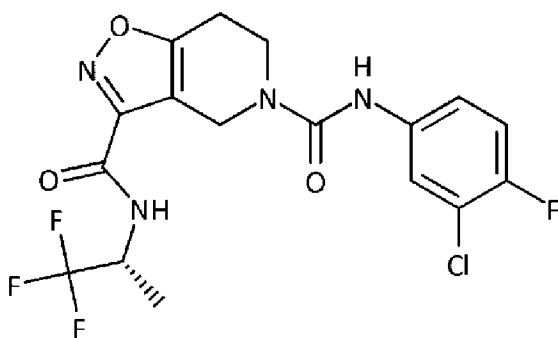


Rt 1,30 мин (Метод Н), m/z 448/450 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,84 (с, 1H), 7,74 (дд, $J=6,9, 2,6$ Гц, 1H), 7,46-7,39 (м, 1H), 7,29 (т, $J=9,1$ Гц, 1H), 4,90-4,83 (м, 1H), 4,55 (с, 2H), 4,35 (т, $J=6,8$ Гц, 2H), 3,73 (т, $J=5,7$ Гц, 2H), 3,67-3,59 (м, 2H), 3,54-3,43 (м, 2H), 2,71 (т, $J=5,8$ Гц, 2H), 2,19-1,98 (м, 2H), 0,85-0,69 (м, 2H), 0,59-0,46 (м, 2H).

Пример 8

N5-(3-хлор-4-фторфенил)-N3-[(2R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]-4H,5H,6H,7H-[1,2]оксазоло[4,5-с]пиридин-3,5-дикарбоксамид

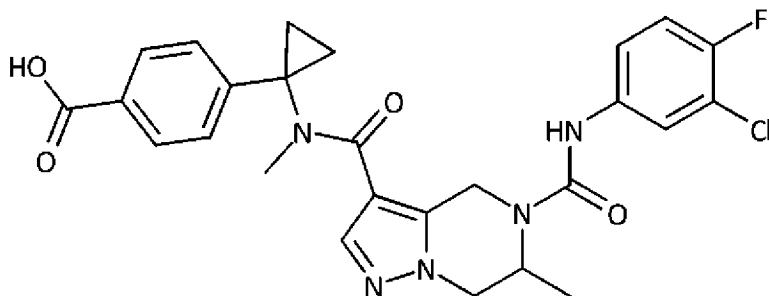


Rt 1,65 мин (Метод Н), m/z 435/437 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,58 (с, 1H), 9,02 (с, 1H), 7,76-7,69 (м, 1H), 7,45-7,38 (м, 1H), 7,34-7,27 (м, 1H), 4,86-4,69 (м, 3H), 3,83-3,69 (м, 2H), 2,96-2,85 (м, 2H), 1,37 (д, $J=7,1$ Гц, 3H).

Пример 9

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

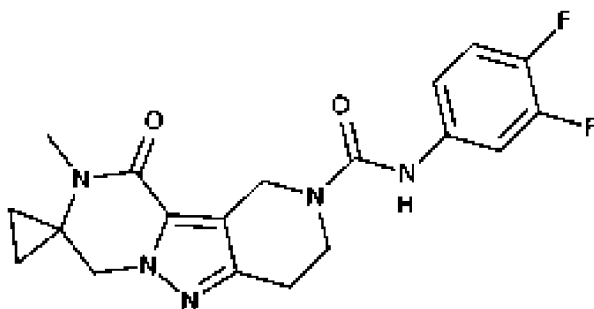


Rt 3,61 мин (Метод В2), m/z 526/528 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,03 (с, 1H), 7,97-7,84 (м, 2H), 7,74 (дд, $J=6,9$, 2,6 Гц, 1H), 7,47-7,39 (м, 1H), 7,31 (т, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,22-7,14 (м, 2H), 6,96 (д, $J=14,9$ Гц, 1H), 5,48-5,20 (м, 1H), 4,95-4,79 (м, 1H), 4,58-4,39 (м, 1H), 4,27-3,99 (м, 2H), 3,07 (с, 3H), 1,74-1,33 (м, 4H), 1,11 (д, $J=7,4$ Гц, 3H).

Пример 10

N-(3,4-дифторфенил)-4'-метил-3'-оксо-4',7',8',12'-тетраазаспиро[циклопропан-1,5'-трицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридекан]-1',8'-диен-12'-карбоксамид



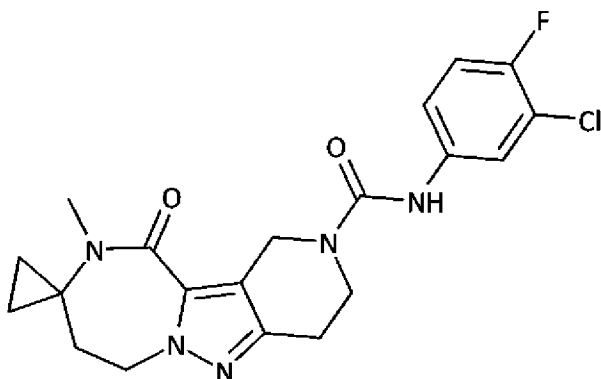
Rt 3,18 мин (Метод А2), m/z 388 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,95 (с, 1H), 7,60 (ддд, $J=13,7$, 7,6, 2,5 Гц, 1H), 7,35-7,19 (м, 2H), 4,67 (с, 2H), 4,21 (с, 2H), 3,74 (т, $J=5,8$ Гц, 2H), 2,79 (с, 3H), 2,73 (т, $J=5,8$ Гц,

2H), 1,24-1,15 (м, 2H), 0,96-0,85 (м, 2H).

Пример 11

N-(3-хлор-4-фторфенил)-13'-метил-14'-оксо-4',8',9',13'-тетраазаспиро[циклопропан-1,12'-трицикло[7.5.0.^{0.2.7}]тетрадекан]-1',7'-диен-4'-карбоксаимид

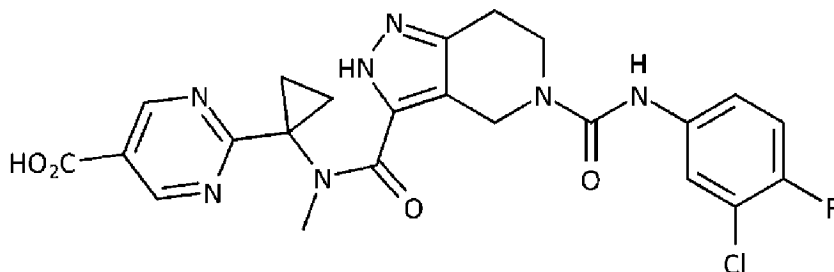


Rt 3,29 мин (Метод А2), m/z 418/420 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,83 (с, 1H), 7,73 (дд, J=6,9, 2,7 Гц, 1H), 7,42 (ддд, J=9,1, 4,4, 2,7 Гц, 1H), 7,29 (т, J=9,1 Гц, 1H), 4,55 (с, 2H), 4,31 (т, J=6,9 Гц, 2H), 3,73 (т, J=5,8 Гц, 2H), 2,94 (с, 3H), 2,70 (т, J=5,8 Гц, 2H), 2,16-2,06 (м, 2H), 0,79-0,73 (м, 2H), 0,54-0,48 (м, 2H).

Пример 12

2-(1-{N-метил-5-[(3-хлор-4-фторфенил)карбамоил]-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-амидо}циклопропил)-пиримидин-5-карбоновая кислота

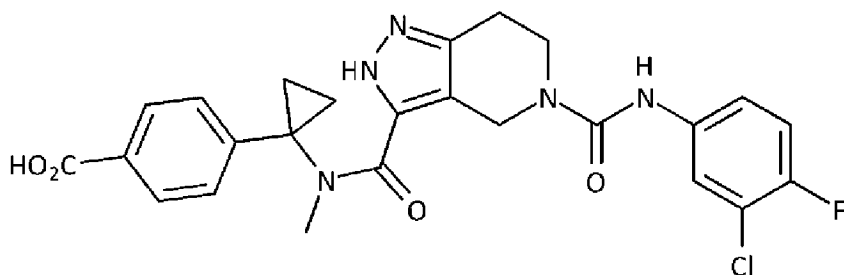


Rt 2,64 мин (Метод А2), m/z 514/516 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,18-12,50 (м, 1H), 9,08 (с, 2H), 8,86 (д, J=12,2 Гц, 1H), 7,72 (дд, J=7,0, 2,6 Гц, 1H), 7,46-7,35 (м, 1H), 7,32-7,23 (м, 1H), 4,69-4,42 (м, 2H), 3,90-3,78 (м, 1H), 3,78-3,64 (м, 1H), 3,54-3,04 (м, 3H), 2,79-2,71 (м, 1H), 2,70-2,59 (м, 1H), 1,96-1,67 (м, 1H), 1,66-1,58 (м, 1H), 1,57-1,48 (м, 1H), 1,46-1,27 (м, 1H) - протон карбоновой кислоты не наблюдали.

Пример 13

4-(1-{N-метил-5-[(3-хлор-4-фторфенил)карбамоил]-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-амидо}циклопропил)-бензойная кислота

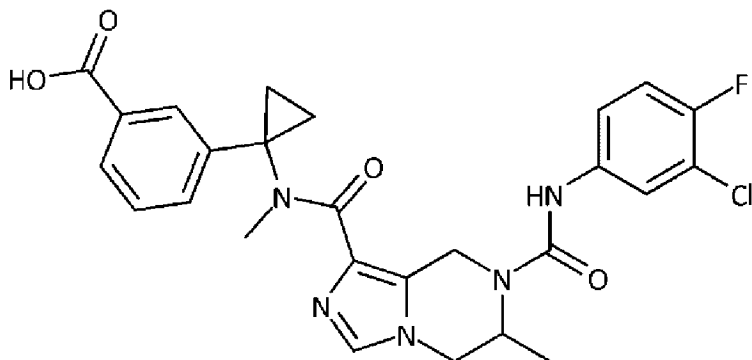


Rt 2,71 мин (Метод А2), m/z 512/514 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,51-12,50 (м, 1H), 9,05-8,75 (м, 1H), 7,84 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,73 (дд, $J=6,8, 2,6$ Гц, 1H), 7,46-7,37 (м, 1H), 7,28 (т, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,20-7,07 (м, 2H), 4,70-4,44 (м, 2H), 3,93-3,68 (м, 2H), 3,07 (с, 3H), 2,80-2,61 (м, 2H), 1,52-1,26 (м, 4H) - протон карбоновой кислоты не наблюдали.

Пример 14

3-(1-{N-метил-7-[(3-хлор-4-фторфенил)карбамоил]-6-метил-5H,6H,7H,8H-имидазо[1,5-а]пиразин-1-амидо}циклопропил)бензойная кислота

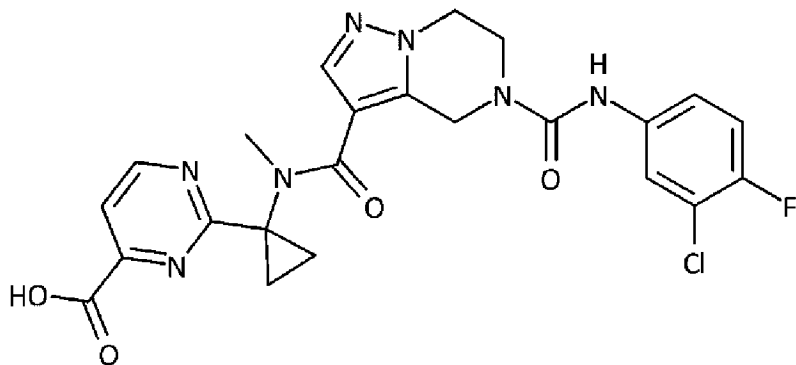


Rt 3,65 мин (Метод В2), m/z 526/528 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,25-9,04 (м, 1H), 7,86-7,71 (м, 2H), 7,65 (с, 1H), 7,53-7,37 (м, 2H), 7,31 (т, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,23-7,12 (м, 1H), 7,09-6,92 (м, 1H), 5,54-5,19 (м, 1H), 5,02-4,78 (м, 1H), 4,62-4,37 (м, 1H), 4,32-3,96 (м, 2H), 3,07 (с, 3H), 1,63-1,30 (м, 4H), 1,14-1,05 (м, 3H).

Пример 15

2-(1-{N-метил-5-[(3-хлор-4-фторфенил)карбамоил]-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-амидо}циклопропил)-пиримидин-4-карбоновая кислота

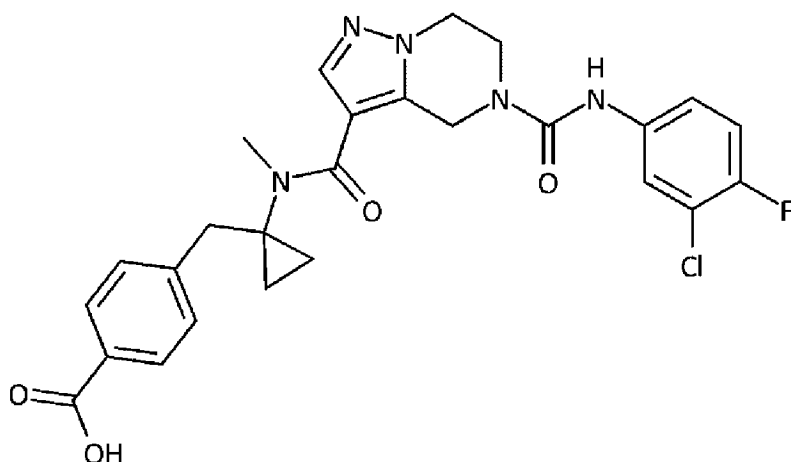


Rt 2,63 мин (Метод А2), m/z 514/516 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,23 (с, 1H), 8,89-8,65 (м, 1H), 7,85-7,40 (м, 3H), 7,41-6,95 (м, 2H), 6,88 (с, 1H), 5,38-4,80 (м, 2H), 4,23-3,73 (м, 4H), 3,20-3,05 (м, 3H), 1,96-1,32 (м, 4H) - наблюдали смесь конформеров.

Пример 16

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

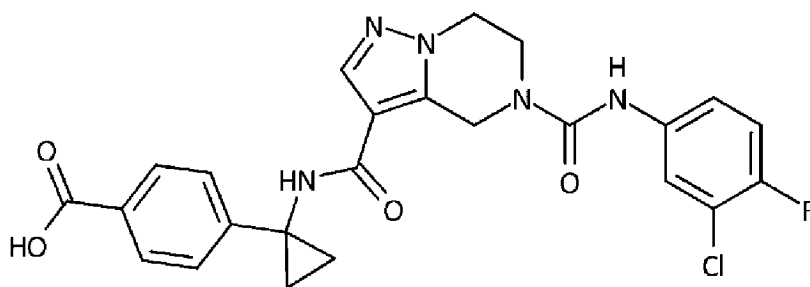


Rt 2,79 мин (Метод А2), m/z 526/528 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,14 (с, 1H), 7,84 (д, $J=7,8$ Гц, 2H), 7,79-7,60 (м, 2H), 7,48-7,38 (м, 1H), 7,38-7,24 (м, 3H), 4,97-4,82 (м, 2H), 4,26-4,10 (м, 2H), 4,10-3,80 (м, 2H), 2,71-2,57 (м, 3H), 2,54 (с, 1H), 0,84 (с, 4H).

Пример 17

4-(1-{5-[(3-хлор-4-фторфенил)карбамоил]-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-амидо}циклопропил)бензойная кислота

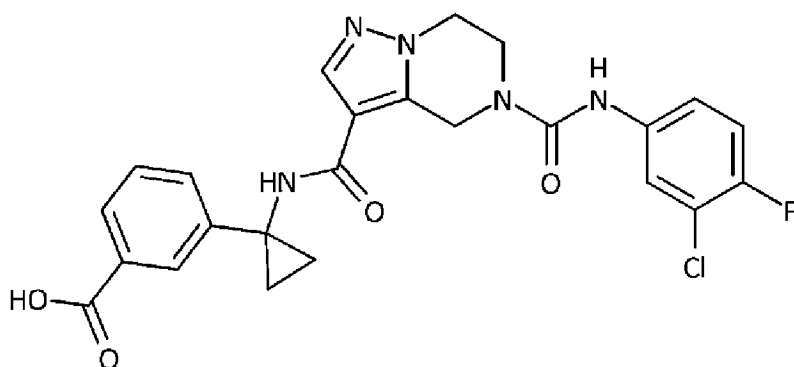


Rt 2,71 мин (Метод А2), m/z 498/500 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,69-11,76 (м, 1H), 9,07 (с, 1H), 8,89 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,83 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,72 (дд, $J=6,9, 2,6$ Гц, 1H), 7,44-7,37 (м, 1H), 7,30 (т, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,25 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 4,90 (с, 2H), 4,18 (т, $J=5,3$ Гц, 2H), 3,93 (т, $J=5,4$ Гц, 2H), 1,38-1,27 (м, 4H).

Пример 18

3-(1-{5-[(3-хлор-4-фторфенил)карбамоил]-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-амидо}циклопропил)бензойная кислота

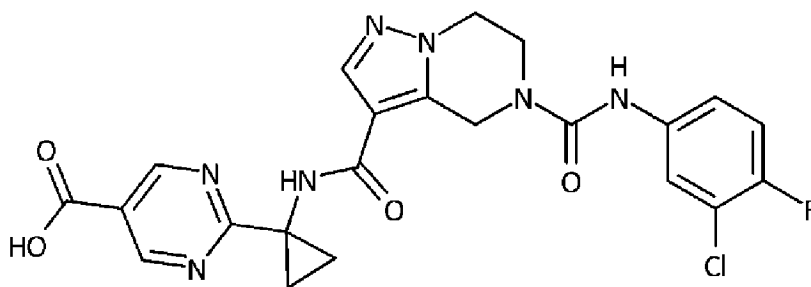


Rt 3,48 мин (Метод В2), m/z 498/500 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,11 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,72 (дд, $J=6,6, 2,7$ Гц, 2H), 7,45-7,39 (м, 1H), 7,39-7,33 (м, 2H), 7,30 (т, $J=9,1$ Гц, 1H), 4,90 (с, 2H), 4,17 (т, $J=5,3$ Гц, 2H), 3,93 (т, $J=5,4$ Гц, 2H), 1,32-1,18 (м, 4H). Один сигнал (1H) совпадает с сигналом воды.

Пример 19

2-(1-{5-[(3-хлор-4-фторфенил)карбамоил]-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-амидо}циклопропил)пиримидин-5-карбоновая кислота

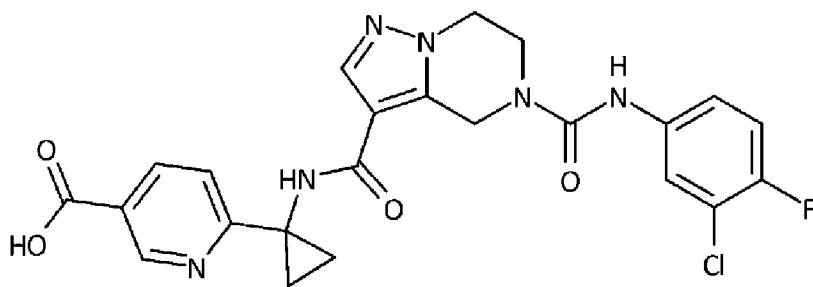


Rt 2,59 мин (Метод А2), m/z 500/502 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,10-8,98 (м, 3H), 8,91 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,72 (дд, $J=6,9, 2,6$ Гц, 1H), 7,44-7,36 (м, 1H), 7,34-6,92 (м, 1H), 4,94-4,82 (м, 2H), 4,23-4,12 (м, 2H), 4,00-3,86 (м, 2H), 1,72-1,60 (м, 2H), 1,42-1,30 (м, 2H).

Пример 20

6-(1-{5-[(3-хлор-4-фторфенил)карбамоил]-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-амидо}циклопропил)пиридин-3-карбоновая кислота



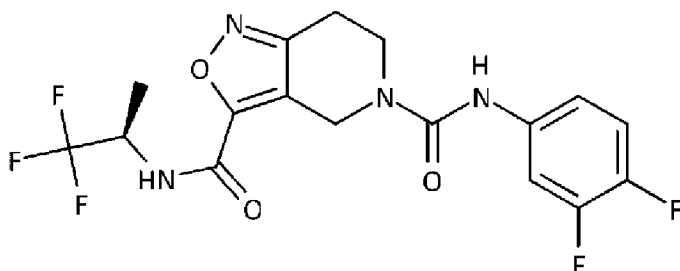
Rt 2,61 мин (Метод А2), m/z 499/501 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,09 (с, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,89 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,16-8,06 (м, 2H), 7,72 (дд, $J=6,8, 2,7$ Гц, 1H), 7,45-7,35 (м, 2H), 7,30 (т, $J=9,1$ Гц, 1H), 4,97-

4,86 (м, 2H), 4,25-4,14 (м, 2H), 4,00-3,88 (м, 2H), 1,65-1,50 (м, 2H), 1,34-1,22 (м, 2H).

Пример 21

N5-(3,4-дифторфенил)-N3-[(2R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]-4H,5H,6H,7H-[1,2]оксазоло[4,3-с]пиридин-3,5-дикарбоксамид

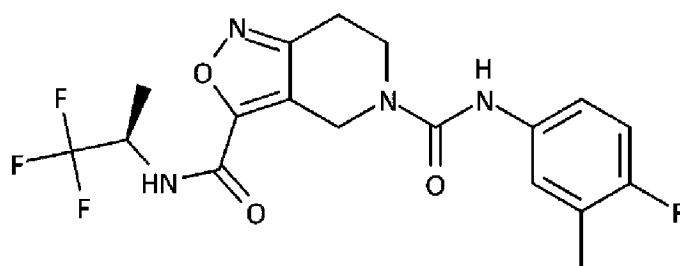


Rt 1,59 мин (Метод H) m/z 417 [M-H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,58 (д, J=8,6 Гц, 1H), 9,03 (с, 1H), 7,64-7,54 (м, 1H), 7,36-7,19 (м, 2H), 4,87-4,68 (м, 3H), 3,83-3,70 (м, 2H), 2,90 (т, J=5,9 Гц, 2H), 1,37 (д, J=7,1 Гц, 3H).

Пример 22

N5-(4-фтор-3-метилфенил)-N3-[(2R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]-4H,5H,6H,7H-[1,2]оксазоло[4,3-с]пиридин-3,5-дикарбоксамид

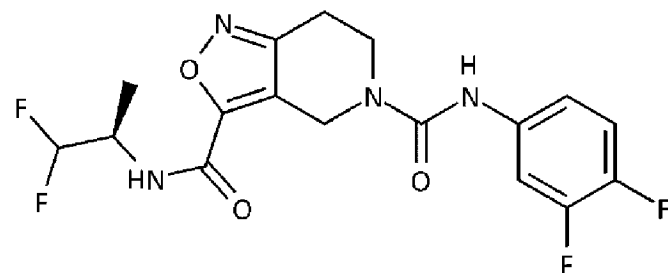


Rt 1,59 мин (Метод H) m/z 413 [M-H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,56 (д, J=8,5 Гц, 1H), 8,79 (с, 1H), 7,36-7,18 (м, 2H), 7,04-6,93 (м, 1H), 4,85-4,64 (м, 3H), 3,83-3,63 (м, 2H), 2,89 (т, J=5,8 Гц, 2H), 2,18 (с, 3H), 1,37 (д, J=7,1 Гц, 3H).

Пример 23

N5-(3,4-дифторфенил)-N3-[(2R)-1,1-дифторпропан-2-ил]-4H,5H,6H,7H-[1,2]оксазоло[4,3-с]пиридин-3,5-дикарбоксамид



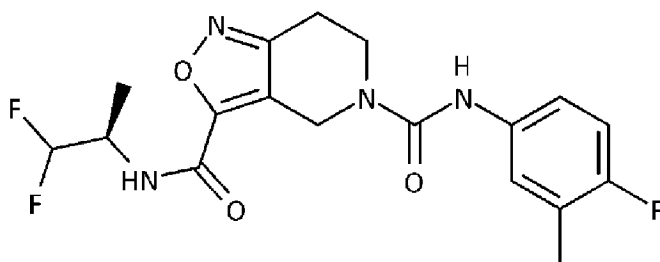
Rt 1,51 мин (Метод H) m/z 399 [M-H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,22 (д, J=8,5 Гц, 1H), 9,02 (с, 1H), 7,65-7,54 (м, 1H), 7,36-7,18 (м, 2H), 6,01 (тд, J=56,0, 4,1 Гц, 1H), 4,73 (с, 2H), 4,44-4,27 (м, 1H), 3,81-3,71 (м,

2H), 2,90 (т, J=5,9 Гц, 2H), 1,24 (д, J=7,0 Гц, 3H).

Пример 24

N3-[(2R)-1,1-дифторпропан-2-ил]-N5-(4-фтор-3-метилфенил)-4H,5H,6H,7H
[1,2]оксазоло[4,3-с]пиридин-3,5-дикарбоксамид

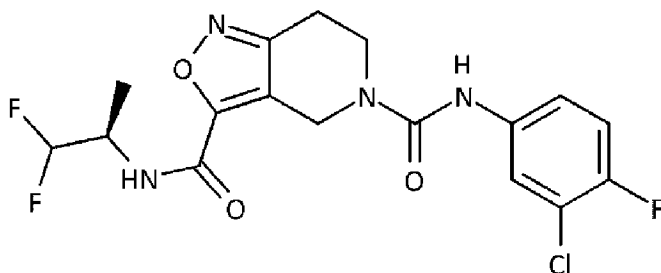


Rt 1,51 мин (Метод Н) m/z 395 [M-H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,21 (д, J=8,5 Гц, 1H), 8,78 (с, 1H), 7,36-7,30 (м, 1H), 7,28-7,21 (м, 1H), 7,00 (т, J=9,2 Гц, 1H), 6,01 (тд, J=55,9, 4,1 Гц, 1H), 4,72 (с, 2H), 4,42-4,27 (м, 1H), 3,78-3,71 (м, 2H), 2,89 (т, J=5,8 Гц, 2H), 2,21-2,15 (м, 3H), 1,23 (д, J=7,0 Гц, 3H).

Пример 25

N5-(3-хлор-4-фторфенил)-N3-[(2R)-1,1-дифторпропан-2-ил]-4H,5H,6H,7H-
[1,2]оксазоло[4,3-с]пиридин-3,5-дикарбоксамид

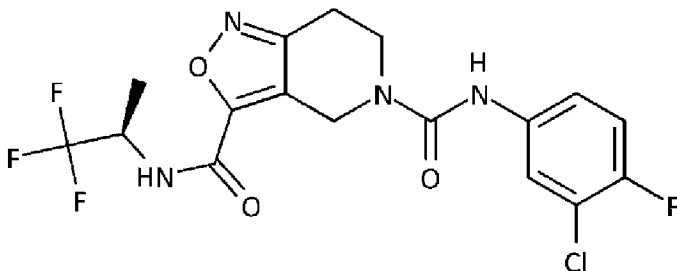


Rt 1,58 мин (Метод Н) m/z 415/417 [M-H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,22 (д, J=8,4 Гц, 1H), 9,01 (с, 1H), 7,75-7,69 (м, 1H), 7,44-7,37 (м, 1H), 7,30 (т, J=9,1 Гц, 1H), 6,01 (тд, J=56,0, 4,1 Гц, 1H), 4,73 (с, 2H), 4,43-4,28 (м, 1H), 3,80-3,71 (м, 2H), 2,90 (т, J=5,8 Гц, 2H), 1,24 (д, J=7,0 Гц, 3H).

Пример 26

N5-(3-хлор-4-фторфенил)-N3-[(2R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]-4H,5H,6H,7H-
[1,2]оксазоло[4,3-с]пиридин-3,5-дикарбоксамид



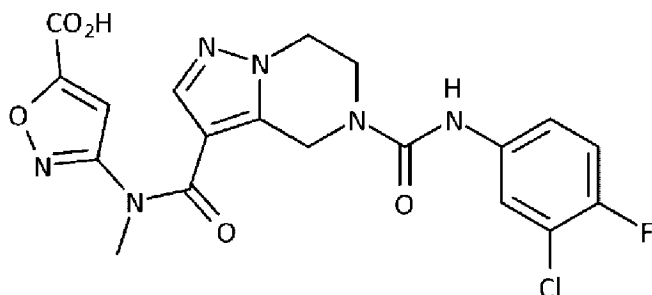
Rt 1,66 мин (Метод Н) m/z 433/435 [M-H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,58 (д, J=7,8 Гц, 1H), 9,02 (с, 1H), 7,73 (дд, J=6,9, 2,6 Гц, 1H), 7,45-7,38 (м, 1H), 7,34-7,26 (м, 1H), 4,87-4,68 (м, 3H), 3,84-3,68 (м, 2H), 2,91 (т,

$J=5,8$ Гц, 2H), 1,37 (д, $J=7,1$ Гц, 3H).

Пример 27

3-(1-{N-метил-5-[(3-хлор-4-фторфенил)карбамоил]-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-амидо}циклопропил)-1,2-оксазол-5-карбоновая кислота

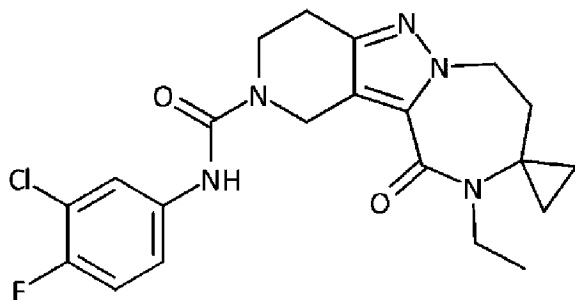


Rt 2,64 мин (Метод А2) m/z 503/505 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,09 (с, 1H), 7,73 (дд, $J=6,8$, 2,6 Гц, 1H), 7,48-7,36 (м, 1H), 7,36-6,94 (м, 2H), 6,43 (с, 1H), 5,00-4,72 (м, 2H), 4,24-3,69 (м, 4H), 3,08 (с, 3H), 1,75-1,19 (м, 4H).

Пример 28

N-(3-хлор-4-фторфенил)-13'-этил-14'-оксо-4',8',9',13'-тетраазаспиро[циклопропан-1,12'-трицикло[7.5.0. $0^{2,7}$]тетрадекан]-1',7'-диен-4'-карбоксамид

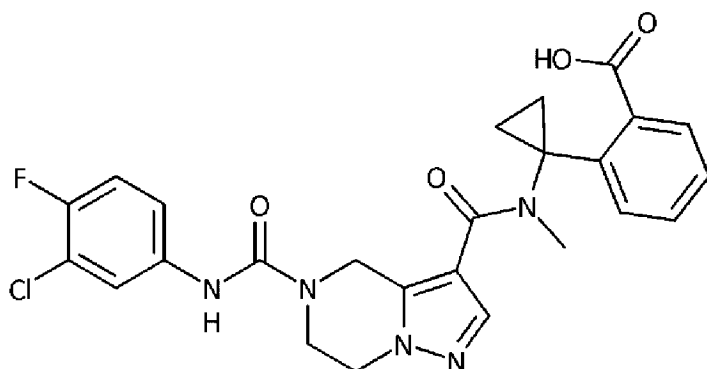


Rt 3,45 мин (Метод А2) m/z 432/434 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,84 (с, 1H), 7,73 (дд, $J=6,9$, 2,6 Гц, 1H), 7,42 (ддд, $J=9,0$, 4,3, 2,7 Гц, 1H), 7,29 (т, $J=9,1$ Гц, 1H), 4,55 (с, 2H), 4,33 (т, $J=6,9$ Гц, 2H), 3,73 (т, $J=5,7$ Гц, 2H), 3,50-3,40 (м, 2H), 2,70 (т, $J=5,8$ Гц, 2H), 2,15-2,03 (м, 2H), 1,23 (т, $J=7,2$ Гц, 3H), 0,82-0,73 (м, 2H), 0,58-0,48 (м, 2H).

Пример 29

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

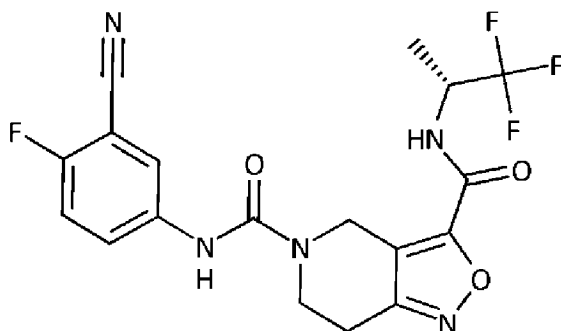


Rt 2,64 мин (Метод А2) m/z 512/514 $[M+H]^+$.

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,22 (с, 1H), 8,21-6,95 (м, 8H), 4,89-4,74 (м, 2H), 4,20-4,04 (м, 2H), 3,99-3,82 (м, 2H), 3,20 (с, 3H), 1,70-1,01 (м, 4H).

Пример 30

N5-(3-циано-4-фторфенил)-N3-[(2R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]-4H,5H,6H,7H-[1,2]оксазоло[4,3-с]пиридин-3,5-дикарбоксамид

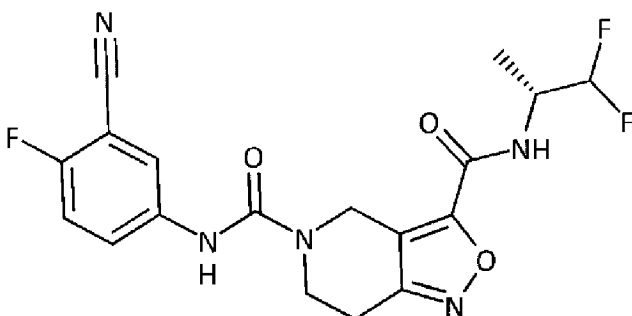


Rt 1,57 мин (Метод J) m/z 426 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,58 (с, 1H), 9,18 (с, 1H), 7,97-7,89 (м, 1H), 7,82-7,73 (м, 1H), 7,44 (т, $J=9,1$ Гц, 1H), 4,87-4,68 (м, 3H), 3,85-3,70 (м, 2H), 2,91 (т, $J=5,8$ Гц, 2H), 1,37 (д, $J=7,0$ Гц, 3H).

Пример 31

N5-(3-циано-4-фторфенил)-N3-[(2R)-1,1-дифторпропан-2-ил]-4H,5H,6H,7H-[1,2]оксазоло[4,3-с]пиридин-3,5-дикарбоксамид



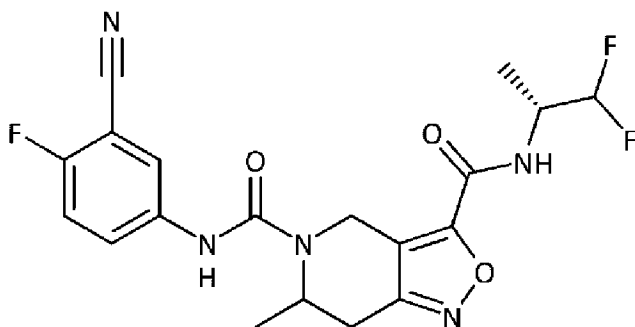
Rt 1,49 мин (Метод J) m/z 408 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,28-9,14 (м, 2H), 7,96-7,90 (м, 1H), 7,82-7,74 (м, 1H), 7,44 (т, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,01 (тд, $J=56,0$, 4,1 Гц, 1H), 4,75 (с, 2H), 4,43-4,26 (м, 1H), 3,77 (т,

$J=5,9$ Гц, 2H), 2,91 (т, $J=5,9$ Гц, 2H), 1,24 (д, $J=7,0$ Гц, 3H).

Пример 32

N5-(3-циано-4-фторфенил)-N3-[(2R)-1,1-дифторпропан-2-ил]-6-метил-4Н,5Н,6Н,7Н [1,2]оксазоло[4,3-с]пиридин-3,5-дикарбоксамид

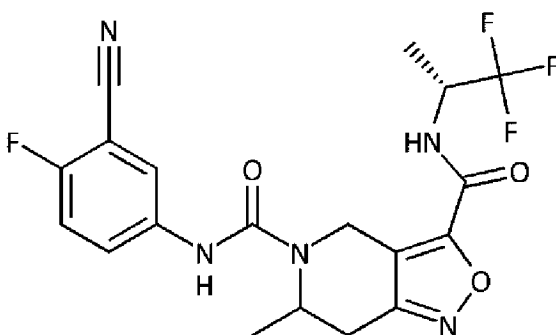


Rt 1,52 мин (Метод Н) m/z 422 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,61-8,75 (м, 2H), 7,93 (дд, $J=5,8$, 2,8 Гц, 1H), 7,81-7,74 (м, 1H), 7,44 (т, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,19-5,85 (м, 1H), 5,23-5,13 (м, 1H), 4,95-4,85 (м, 1H), 4,44-4,29 (м, 1H), 4,29-4,20 (м, 1H), 3,00 (дд, $J=16,5$, 5,7 Гц, 1H), 2,86 (д, $J=16,4$ Гц, 1H), 1,28-1,21 (м, 3H), 1,14-1,07 (м, 3H).

Пример 33

N5-(3-циано-4-фторфенил)-6-метил-N3-[(2R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,2]оксазоло[4,3-с]пиридин-3,5-дикарбоксамид

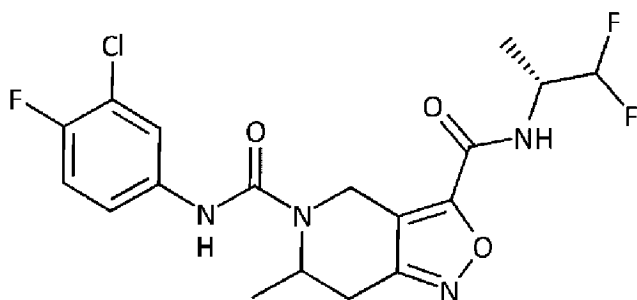


Rt 1,60 мин (Метод Н) m/z 440 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,59 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 7,93 (дд, $J=5,8$, 2,7 Гц, 1H), 7,82-7,74 (м, 1H), 7,44 (т, $J=9,1$ Гц, 1H), 5,23-5,12 (м, 1H), 4,95-4,86 (м, 1H), 4,86-4,75 (м, 1H), 4,31-4,21 (м, 1H), 3,01 (дд, $J=16,5$, 5,7 Гц, 1H), 2,87 (д, $J=16,5$ Гц, 1H), 1,42-1,34 (м, 3H), 1,15-1,06 (м, 3H).

Пример 34

N5-(3-хлор-4-фторфенил)-N3-[(2R)-1,1-дифторпропан-2-ил]-6-метил-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,2]оксазоло[4,3-с]пиридин-3,5-дикарбоксамид

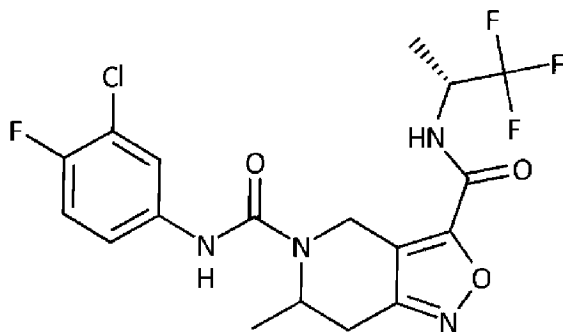


Rt 1,68 мин (Метод J) m/z 431/433 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,23 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 8,98 (с, 1H), 7,73 (дд, $J=6,9$, 2,6 Гц, 1H), 7,44-7,37 (м, 1H), 7,30 (т, $J=9,1$ Гц, 1H), 6,19-5,84 (м, 1H), 5,21-5,11 (м, 1H), 4,93-4,83 (м, 1H), 4,45-4,28 (м, 1H), 4,28-4,18 (м, 1H), 2,99 (дд, $J=16,5$, 5,6 Гц, 1H), 2,85 (д, $J=16,4$ Гц, 1H), 1,29-1,20 (м, 3H), 1,14-1,04 (м, 3H).

Пример 35

N5-(3-хлор-4-фторфенил)-6-метил-N3-[(2R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]-4H,5H,6H,7H-[1,2]оксазоло[4,3-с]пиридин-3,5-дикарбоксамид

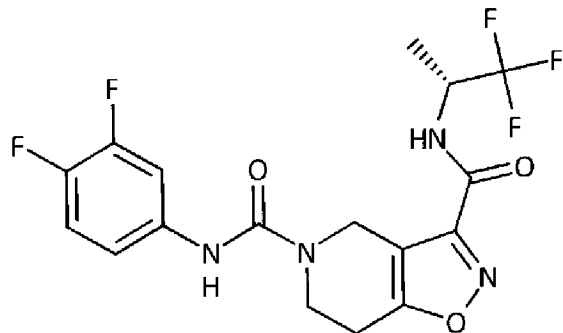


Rt 1,72 мин (Метод H) m/z 449/451 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,58 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 7,73 (дд, $J=6,9$, 2,6 Гц, 1H), 7,46-7,37 (м, 1H), 7,30 (т, $J=9,1$ Гц, 1H), 5,22-5,11 (м, 1H), 4,96-4,70 (м, 2H), 4,29-4,19 (м, 1H), 3,00 (дд, $J=16,5$, 5,7 Гц, 1H), 2,85 (д, $J=16,4$ Гц, 1H), 1,41-1,34 (м, 3H), 1,16-0,99 (м, 3H).

Пример 36

N5-(3,4-дифторфенил)-N3-[(2R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]-4H,5H,6H,7H-[1,2]оксазоло[4,5-с]пиридин-3,5-дикарбоксамид



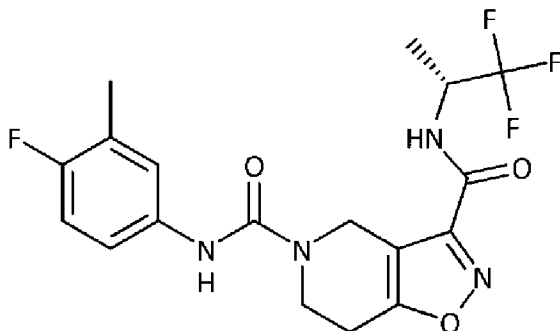
Rt 3,76 мин (Метод A2) m/z 419 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,46 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 9,02 (с, 1H), 7,59 (ддд, $J=13,7$,

7,5, 2,6 Гц, 1H), 7,38-7,15 (м, 2H), 4,91-4,70 (м, 1H), 4,57 (с, 2H), 3,91-3,64 (м, 2H), 3,03-2,84 (м, 2H), 1,37 (д, J=7,0 Гц, 3H).

Пример 37

N5-(4-фтор-3-метилфенил)-N3-[(2R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]-4H,5H,6H,7H-[1,2]оксазоло[4,5-с]пиридин-3,5-дикарбоксамид

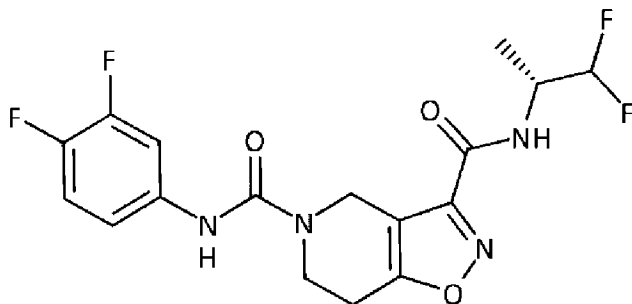


Rt 3,74 мин (Метод А2) m/z 415 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,45 (с, 1H), 8,77 (с, 1H), 7,44-7,16 (м, 2H), 7,00 (т, J=9,2 Гц, 1H), 4,81 (h, J=7,6 Гц, 1H), 4,56 (с, 2H), 3,78 (QT, J=13,8, 5,6 Гц, 2H), 2,92 (т, J=5,7 Гц, 2H), 2,26-2,14 (м, 3H), 1,37 (д, J=7,0 Гц, 3H).

Пример 38

N5-(3,4-дифторфенил)-N3-[(2R)-1,1-дифторпропан-2-ил]-4H,5H,6H,7H-[1,2]оксазоло[4,5-с]пиридин-3,5-дикарбоксамид

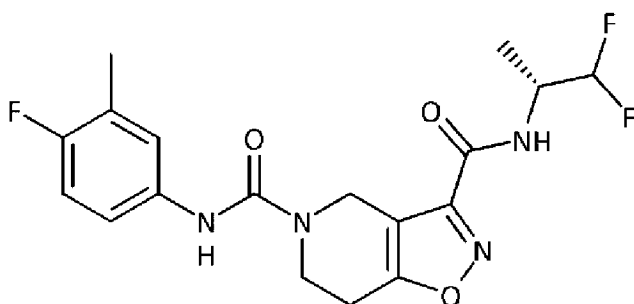


Rt 3,60 мин (Метод А2) m/z 401 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,14-8,93 (м, 2H), 7,66-7,51 (м, 1H), 7,38-7,17 (м, 2H), 6,01 (дт, J=56,2, 4,3 Гц, 1H), 4,57 (с, 2H), 4,45-4,26 (м, 1H), 3,88-3,68 (м, 2H), 3,00-2,85 (м, 2H), 1,23 (д, J=6,9 Гц, 3H).

Пример 39

N3-[(2R)-1,1-дифторпропан-2-ил]-N5-(4-фтор-3-метилфенил)-4H,5H,6H,7H-[1,2]оксазоло[4,5-с]пиридин-3,5-дикарбоксамид

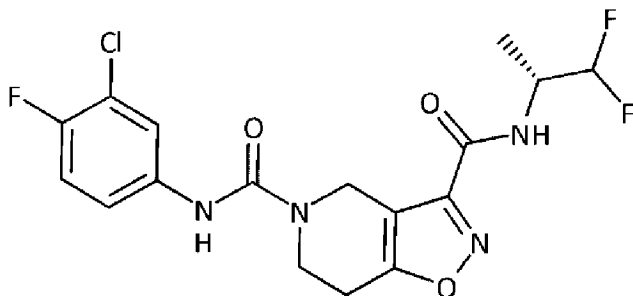


Rt 3,58 мин (Метод А2) m/z 397 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,05 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 8,77 (с, 1H), 7,33 (дд, $J=7,1$, 2,7 Гц, 1H), 7,24 (ддд, $J=7,7$, 4,5, 2,8 Гц, 1H), 7,00 (т, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,01 (тд, $J=56,1$, 4,3 Гц, 1H), 4,56 (с, 2H), 4,45-4,28 (м, 1H), 3,78 (q, $J=5,5$ Гц, 2H), 2,92 (т, $J=5,7$ Гц, 2H), 2,18 (с, 3H), 1,23 (д, $J=7,0$ Гц, 3H).

Пример 40

N5-(3-хлор-4-фторфенил)-N3-[(2R)-1,1-дифторпропан-2-ил]-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,2]оксазоло[4,5-с]пиридин-3,5-дикарбоксамид

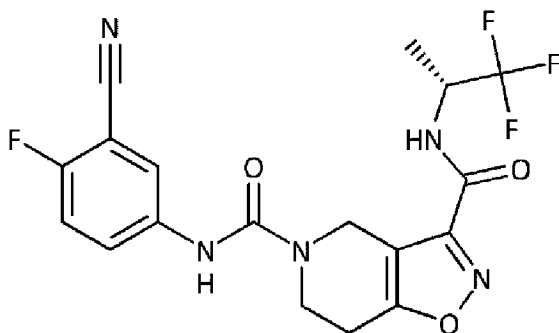


Rt 3,72 мин (Метод А2) m/z 417/419 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,11-8,94 (м, 2H), 7,72 (дд, $J=6,9$, 2,6 Гц, 1H), 7,46-7,36 (м, 1H), 7,30 (т, $J=9,1$ Гц, 1H), 6,01 (дт, $J=56,1$, 4,3 Гц, 1H), 4,58 (с, 2H), 4,45-4,26 (м, 1H), 3,85-3,68 (м, 2H), 2,99-2,84 (м, 2H), 1,23 (д, $J=6,9$ Гц, 3H).

Пример 41

N5-(3-циано-4-фторфенил)-N3-[(2R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,2]оксазоло[4,5-с]пиридин-3,5-дикарбоксамид



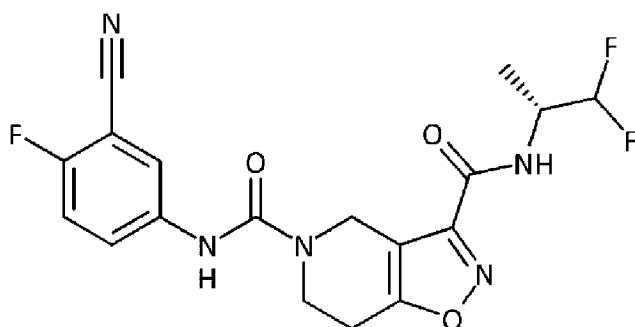
Rt 1,63 мин (Метод J) m/z 426 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,47 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 9,17 (с, 1H), 7,93 (дд, $J=5,7$, 2,8 Гц, 1H), 7,81-7,73 (м, 1H), 7,44 (т, $J=9,2$ Гц, 1H), 4,89-4,71 (м, 1H), 4,59 (с, 2H), 3,94-3,68 (м,

2H), 3,04-2,85 (м, 2H), 1,37 (д, J=7,0 Гц, 3H).

Пример 42

N5-(3-циано-4-фторфенил)-N3-[(2R)-1,1-дифторпропан-2-ил]-4H,5H,6H,7H-[1,2]оксазоло[4,5-с]пиридин-3,5-дикарбоксамид

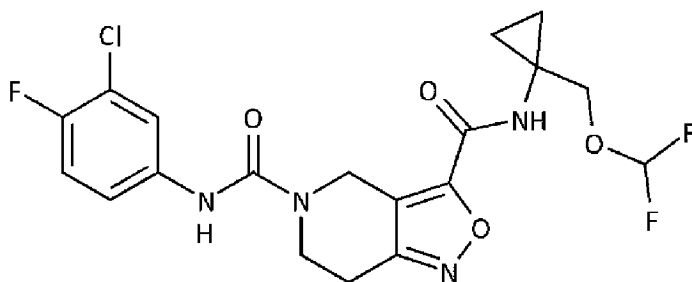


Rt 3,51 мин (Метод A2) m/z 408 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,16 (с, 1H), 9,06 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,95-7,89 (м, 1H), 7,81-7,74 (м, 1H), 7,44 (т, J=9,1 Гц, 1H), 6,01 (дт, J=56,1, 4,4 Гц, 1H), 4,59 (с, 2H), 4,45-4,26 (м, 1H), 3,85-3,75 (м, 2H), 2,98-2,90 (м, 2H), 1,23 (д, J=7,0 Гц, 3H).

Пример 43

N5-(3-хлор-4-фторфенил)-N3-{1-[(дифторметокси)метил]цикло-пропил}-4H,5H,6H,7H-[1,2]оксазоло[4,3-с]пиридин-3,5-дикарбоксамид



Rt 1,62 мин (Метод H) m/z [M+H] 459/461

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,41-9,18 (м, 1H), 9,12-8,84 (м, 1H), 7,73 (дд, J=6,9, 2,6 Гц, 1H), 7,45-7,37 (м, 1H), 7,30 (т, J=9,1 Гц, 1H), 6,69 (т, J=76,1 Гц, 1H), 4,72 (с, 2H), 3,96 (с, 2H), 3,75 (т, J=5,8 Гц, 2H), 2,88 (т, J=5,8 Гц, 2H), 0,94-0,84 (м, 4H).

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

Биохимический анализ сборки капсида

Скрининг на активность эффектора сборки проводили на основе анализа тушения флуоресценции, описанного в публикации Zlotnick et al. (2007). Кор-белок с усеченным С-концом, содержащий 149 аминокислот N-концевого домена сборки, слитый с уникальным остатком цистеина в положении 150, экспрессировали в E.coli с использованием системы экспрессии pET (Merck Chemicals, Darmstadt). Очистку димерного кор-белка проводили с помощью последовательности стадий эксклюзионной хроматографии. В кратком изложении, осадок клеток из 1 л культуры BL21 (DE3) Rosetta2, экспрессирующей

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

Непосредственно перед мечением кор-белок восстанавливали путем добавления свежеприготовленного DTT в конечной концентрации 20 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, pH 7,5. Для мечения 1,6 мг/мл кор-белка инкубировали при 4°C в темноте в течение ночи с BODIPY-FL малеимидом (Invitrogen, Karlsruhe) в конечной концентрации 1 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 мМ HEPES pH 7,5 и 1,0-2,0 мкМ меченого кор-белка. Каждое соединение для скрининга добавляли в 8 разных концентрациях, используя 0,5-логарифмическое серийное разведение, начиная с конечной концентрации 100 мкМ, 31,6 мкМ или 10 мкМ. В любом случае концентрация ДМСО во всем микротитровальном планшете составляла 0,5%. Реакцию сборки инициировали введением NaCl до конечной концентрации 300 мкМ, который запускает процесс сборки примерно до 25% от максимального потушенного сигнала. Через 6 мин после начала реакции сигнал флуоресценции измеряли при использовании планшетного анализатора Clariostar (BMG Labtech, Ortenberg) при возбуждении 477 нм и эмиссии 525 нм. В качестве 100% и 0% контроля сборки использовали буфер HEPES, содержащий 2,5 М и 0 М NaCl. Эксперименты проводили трижды в тройной повторности. Значения EC50 вычисляли

методом нелинейного регрессионного анализа при использовании программы Graph Pad Prism 6 (GraphPad Software, La Jolla, USA).

Определение ДНК ВГВ в супернатантах клеток НерAD38

Активность против ВГВ исследовали в стабильно трансфицированной линии клеток НерAD38, которые, как было описано, секретируют высокие уровни частиц вирионов ВГВ (Ladner et al., 1997). Вкратце, клетки НерAD38 культивировали при 37°C, 5% CO₂ и 95% влажности в 200 мкл поддерживающей среды, которая представляла собой модифицированную по Дульбекко среду Игла/питательную смесь F-12 (Gibco, Karlsruhe), 10% фетальной бычьей сыворотки (PAN Biotech Aidenbach) с добавкой 50 мкг/мл пенициллина/стрептомицина (Gibco, Karlsruhe), 2 мМ L-глутамин (PAN Biotech, Aidenbach), 400 мкг/мл G418 (AppliChem, Darmstadt) и 0,3 мкг/мл тетрациклина. Клетки пересеивали один раз в неделю в соотношении 1:5, но обычно пассировали не больше десяти раз. Для анализа 60000 клеток сеяли в поддерживающую среду без тетрациклина в каждую лунку 96-луночного планшета и обрабатывали тестируемым соединением в серийных полулогарифмических разведениях. Чтобы свести к минимуму краевые эффекты, внешние 36 лунок планшета не использовали, а заполняли аналитической средой. В каждом аналитическом планшете было выделено шесть лунок для контроля вируса (необработанные клетки НерAD38) и шесть лунок для контроля клеток (клетки НерAD38, обработанные 0,3 мкг/мл тетрациклина), соответственно. Кроме того, в каждом эксперименте подготавливали один набор планшетов с контрольными ингибиторами, такими как BAY 41-4109, энтекавир и ламивудин, вместо соединений, тестируемых в скрининге. Как правило, эксперименты проводили трижды в тройной повторности. В 6 день ДНК ВГВ из 100 мкл профильтрованного супернатанта культуры клеток (фильтровальный планшет AcroPrep Advance 96, с 0,45 мкМ мембраной Supor, PALL GmbH, Dreieich) автоматически очищали на приборе MagNa Pure LC при использовании набора MagNA Pure 96 DNA and Viral NA Small Volume Kit (Roche Diagnostics, Mannheim) согласно инструкциям производителя. Значения EC₅₀ вычисляли из относительного числа копий ДНК ВГВ. В кратком изложении, 5 мкл из 100 мкл элюата, содержащего ДНК ВГВ, подвергали ПЦР при использовании набора PCR LC480 Probes Master Kit (Roche) вместе с 1 мкМ антисмыслового праймера tgcagaggtgaagcgaagtgcaca, 0,5 мкМ смыслового праймера gacgtcctttgtgtacgtccc, 0,3 мкМ зондов Hybprobe acggggcgcacctctctttacgcgg-FL и LC640-ctccccgtctgtgcctctctcatctgc-PH (TIB Mol Biol, Berlin) до конечного объема 12,5 мкл. ПЦР проводили на системе ПЦР в реальном времени Light Cycler 480 (Roche Diagnostics, Mannheim) при использовании следующего протокола: предварительное инкубирование в течение 1 мин при 95°C, амплификация: 40 циклов × (10 сек при 95°C, 50 сек при 60°C, 1 сек при 70°C), охлаждение в течение 10 сек при 40°C. Вирусную нагрузку оценивали количественно по известным стандартам с использованием плазмидной ДНК ВГВ pCH-9/3091 (Nassal et al., 1990, Cell 63: 1357-1363) и программы LightCycler 480 SW 1.5 (Roche Diagnostics, Mannheim), и вычисляли значения EC₅₀ с помощью нелинейной регрессии при использовании GraphPad Prism 6 (GraphPad Software Inc., La Jolla, USA).

Анализ жизнеспособности клетки

При помощи анализа жизнеспособности с аламаровым синим оценивали цитотоксичность в клетках HepAD38 в присутствии 0,3 мкг/мл тетрациклина, который блокирует экспрессию генома ВГВ. Условия анализа и расположение проб в планшетах были аналогичны анализу против ВГВ, но при этом использовали другие контроли. В каждом аналитическом планшете шесть лунок, содержащих необработанные клетки HepAD38, использовали в качестве 100% контроля жизнеспособности, и шесть лунок, заполненных только аналитической средой, использовали в качестве контроля 0% жизнеспособности. Кроме того, серию концентраций циклогексимида в геометрической прогрессии, начиная с конечной аналитической концентрации 60 мкМ, использовали в каждом эксперименте в качестве положительного контроля. После шести дней инкубирования в каждую лунку аналитического планшета добавляли реагент для определения жизнеспособности клеток Alamar Blue Presto (ThermoFisher, Dreieich) в разведении 1/11. После инкубирования в течение 30-45 мин при 37°C сигнал флуоресценции, пропорциональный количеству живых клеток, считывали с помощью планшетного анализатора Tecan Spectrafluor Plus с фильтром возбуждения 550 нм и фильтром эмиссии 595 нм соответственно. Данные нормализовали в процентах от необработанного контроля (100% жизнеспособности) и среды для анализа (0% жизнеспособности), после чего значения CC₅₀ вычисляли при использовании нелинейной регрессии и GraphPad Prism 6.0 (GraphPad Software, La Jolla, USA). Средние значения EC₅₀ и CC₅₀ использовали для вычисления индекса селективности ($SI = CC_{50}/EC_{50}$) для каждого тестируемого соединения.

Модели эффективности in vivo

Исследования ВГВ и доклинические испытания противовирусных средств ограничены узким видовым и тканевым тропизмом вируса, малочисленностью доступных моделей инфекции и ограничениями, связанными с использованием шимпанзе, единственных животных, полностью восприимчивых к инфекции ВГВ. Альтернативные модели на животных основаны на использовании гепаднавирусов, родственных ВГВ, при этом различные противовирусные соединения исследовали на сурках, инфицированных вирусом гепатита сурков (WHV), или на утках, инфицированных вирусом гепатита В уток (DNHBV), или на тупайях, инфицированных ВГВ шерстистой обезьяны (WM-HBV) (см. обзор Dandri et al., 2017, Best Pract Res Clin Gastroenterol 31, 273-279). Однако использование суррогатных вирусов накладывает ряд ограничений. Например, гомология последовательностей между наиболее отдаленно родственными DNHBV и HBV составляет всего около 40%, и именно поэтому модификаторы сборки кор-белка семейства НАР оказались неактивными в отношении DNHBV и WHV, но эффективно подавляли ВГВ (Campagna et al., 2013, J Virol. 87, 6931-6942). Мыши не являются перmissive хозяевами ВГВ, однако большие усилия были приложены к разработке моделей репликации и инфицирования ВГВ на мышах, такие как создание трансгенных мышей, чувствительных к ВГВ человека (ВГВ 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 НерAD38"). Каждая группа лечения состояла из пяти самцов и пяти самок животных возрастом примерно 10 недель с титром 10^7 - 10^8 вирионов в мл сыворотки. Соединения приготавливали в виде суспензии в подходящем растворителе, таком как 2% ДМСО/98% тилозы (0,5% метилцеллюлозы/99,5% PBS) или 50% ПЭГ400, и вводили животным перорально один - три раза/день в течение 10-дневного периода. Растворитель служил в качестве отрицательного контроля, тогда как 1 мкг/кг энтекавира в подходящем носителе являлся положительным контролем. Кровь получали путем ретробульбарной пункции при использовании испарителя изофлурана. Для сбора терминальной пункции сердца, крови или органов, через шесть часов после последней обработки мышам делали анестезию изофлураном и затем умерщвляли под воздействием CO₂. 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 N₂. Все образцы хранили при -80°C до следующего использования. Вирусную ДНК выделяли из 50 мкл плазмы или 25 мг ткани печени и элюировали 50 мкл буфера AE (плазма) при использовании набора DNeasy 96 Blood & Tissue Kit (Qiagen, Hilden) или 320 мкл буфера AE (ткань печени) при использовании набора DNeasy Tissue Kit (Qiagen, Hilden) в соответствии с инструкциями производителя. Элюированную вирусную ДНК подвергали кПЦР при использовании набора LightCycler

480 Probes Master PCR (Roche, Mannheim) в соответствии с инструкциями производителя для определения количества копий ВГВ. Используемые ВГВ-специфические праймеры включали прямой праймер 5'-CTG TAC CAA ACC TTC GGA CGG-3', обратный праймер 5'-AGG AGA AAC GGG CTG AGG C-3' и FAM-меченный зонд FAM-CCA TCA TCC TGG GCT TTC GGA AAA TT-BBQ. Один образец реакции ПЦР общим объемом 20 мкл содержал 5 мкл элюата ДНК и 15 мкл мастер-смеси (включающей 0,3 мкМ прямого праймера, 0,3 мкМ обратного праймера, 0,15 мкМ FAM-меченного зонда). кПЦР выполняли на Roche LightCycler1480 при использовании следующего протокола: предварительное инкубирование в течение 1 мин при 95°C, амплификация: (10 сек при 95°C, 50 сек при 60°C, 1 сек при 70°C) ×45 циклов, охлаждение 10 сек при 40°C. Стандартные кривые строили, как описано выше. Все образцы тестировали в двух экземплярах. Предел обнаружения анализа составляет ~50 копий ДНК ВГВ (при использовании стандартов от 250 до $2,5 \times 10^7$ копий). Результаты выражены в виде числа копий ДНК ВГВ/10 мкл плазмы или числа копий ДНК ВГВ/100 нг суммарной ДНК печени (нормализованной по отрицательному контролю).

В многочисленных исследованиях было показано, что не только трансгенные мыши являются подходящей моделью для подтверждения противовирусной активности новых химических соединений *in vivo*, и использование гидродинамической инъекции геномов ВГВ мышам, как и использование иммунодефицитных химерных мышей с человеческой 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

Пример	Активность сборки
Пример 1	А
Пример 2	А
Пример 3	А
Пример 4	А

Пример 5	A
Пример 6	A
Пример 7	A
Пример 8	A
Пример 10	A
Пример 11	A
Пример 12	A
Пример 13	A
Пример 14	A
Пример 15	A
Пример 16	A
Пример 17	A
Пример 18	A
Пример 19	B
Пример 20	B
Пример 21	A
Пример 22	A
Пример 23	A
Пример 24	A
Пример 25	A
Пример 26	A
Пример 27	A

Пример 28	A
Пример 29	A

Таблица 2: Анализ репликации ВГВ

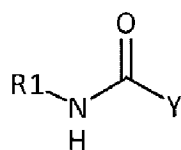
В Таблице 2 "+++" означает $EC_{50} < 1$ мкМ; "++" означает $1 \text{ мкМ} < EC_{50} < 10$ мкМ; "+" означает $EC_{50} < 100$ мкМ

Пример	Активность клеток
Пример 1	+++
Пример 2	+++
Пример 3	+++
Пример 4	+++
Пример 5	+++
Пример 6	+++
Пример 8	+++
Пример 9	+++
Пример 10	+++
Пример 11	+++
Пример 12	++
Пример 13	+
Пример 14	+++
Пример 15	++
Пример 16	+++
Пример 17	+
Пример 18	++

Пример 27	+++
Пример 28	+++
Пример 29	+++

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I:

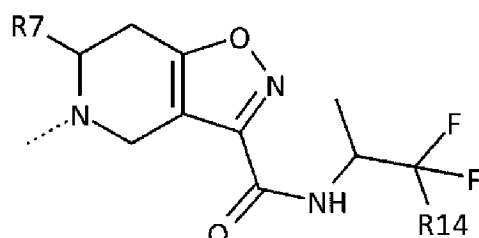
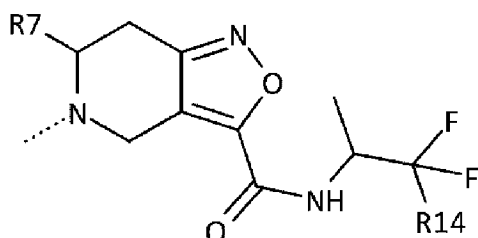
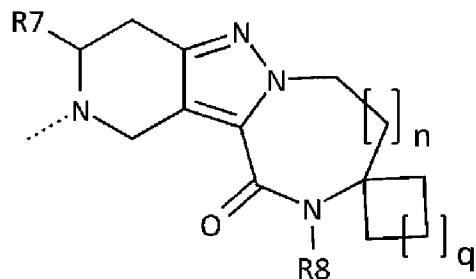
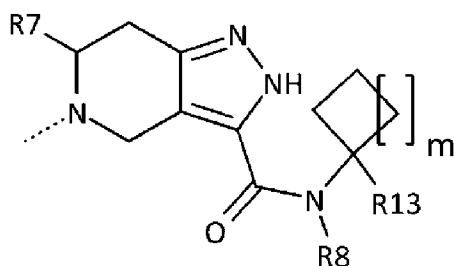
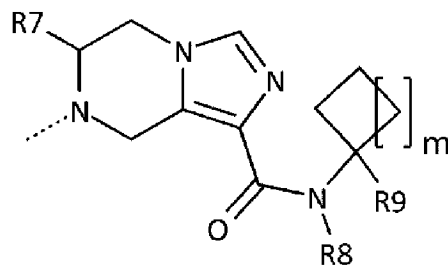
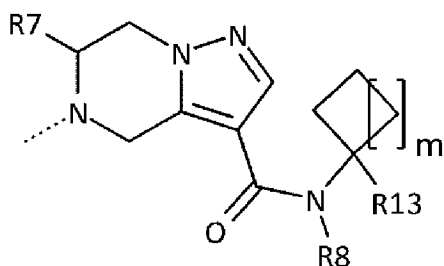
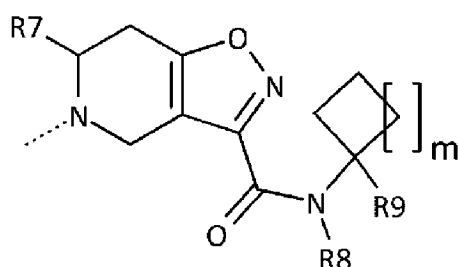
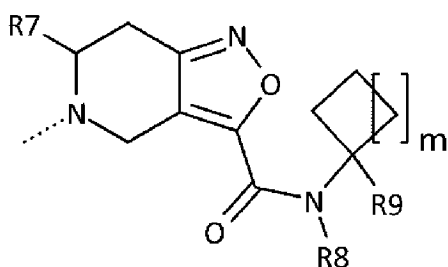


I

в котором

- R1 представляет собой фенил или пиридил, предпочтительно фенил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкилом, CF₂CH₃, циклопропил и циано

- Y выбран из группы, включающей:



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

- R8 выбран из группы, включающей H, метил, CD₃, 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, $\text{CH}_2\text{O-R5}$ и $\text{CH}_2\text{-O-C(O)-C6-арил}$, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из C1-C4-алкила, OH, OCHF_2 , OCF_3 , карбокси, галогена и циано

- R5 выбран из группы, включающей H, C1-C4-алкил, C3-C5-циклоалкил, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, фенил, карбоксифенил или CHF_2

- R8 и R9 необязательно соединены с образованием кольцевой спироциклической системы, состоящей из 2 или 3 C3-C7 колец, которые необязательно замещены 1, 2 или 3 группами, выбранными из OH, OCHF_2 , OCF_3 карбокси, галогена и циано

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

- R14 представляет собой H или F

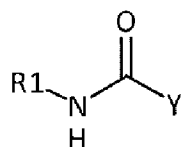
- m равно 0 или 1

- 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 приемлемой соли, или пролекарство соединения Формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

2. Соединение Формулы I по п.1 или 2:

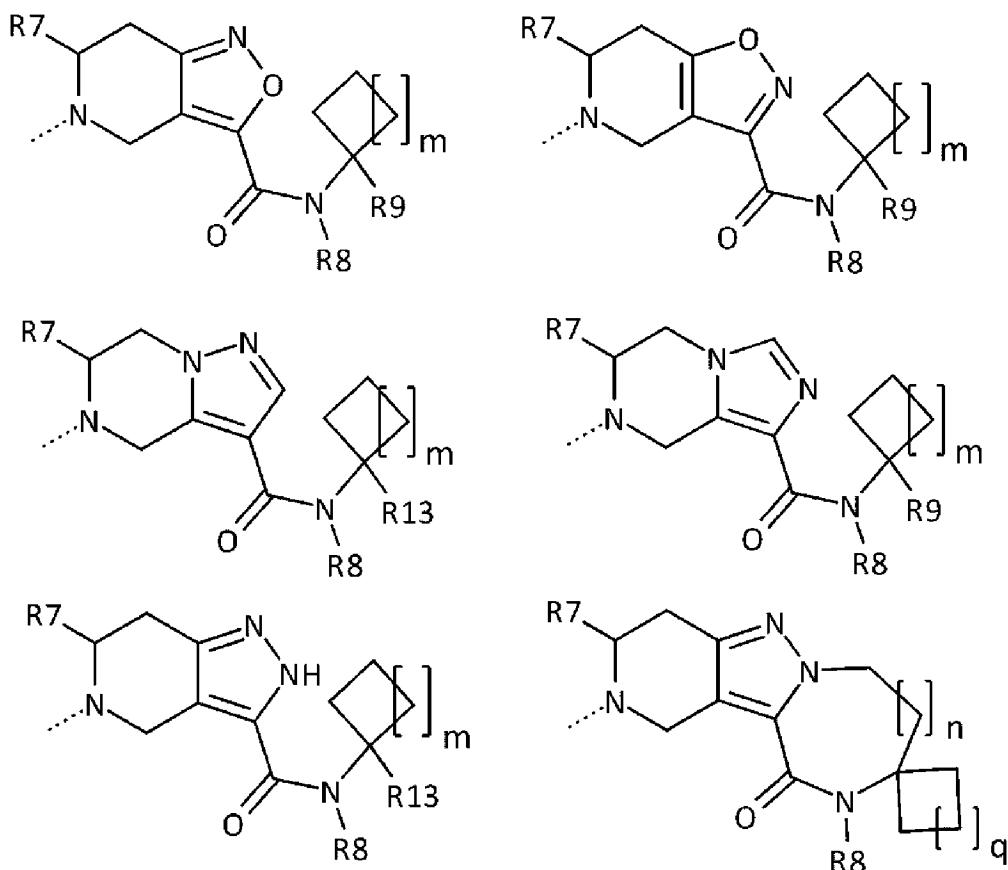


I

в котором

- R1 представляет собой фенил или пиридил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF_3 , CF_2H , C1-C4-алкилом, CF_2CH_3 , циклопропилом и циано

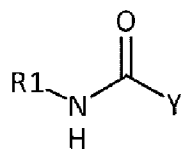
- Y выбран из группы, включающей:



- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил
- R8 выбран из группы, включающей H, метил, CD₃, 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, CH₂O-R5 и CH₂-O-C(O)-C6-арил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из C1-C4-алкила, OH, OCHF₂, OCF₃, карбокси, галогена и циано
- R5 выбран из группы, включающей H, C1-C4-алкил, C3-C5-циклоалкил, CH₂CH₂CH₂OH, CH₂CH₂OH, фенил, карбоксифенил или CHF₂
- R8 и R9 необязательно соединены с образованием кольцевой спироциклической системы, состоящей из 2 или 3 C3-C7 колец, которые необязательно замещены 1, 2 или 3 группами, выбранными из OH, OCHF₂, OCF₃ карбокси, галогена и циано
- R13 выбран из группы, включающей CH₂-O-CH₂CH₂CH₂OH, CH₂-O-CH₂CH₂OH, CH₂-O-C6-арил, CH₂-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 группы C1-C4-алкила 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 приемлемой соли, или пролекарство соединения Формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

3. Соединение Формулы I по п.1 или 2:

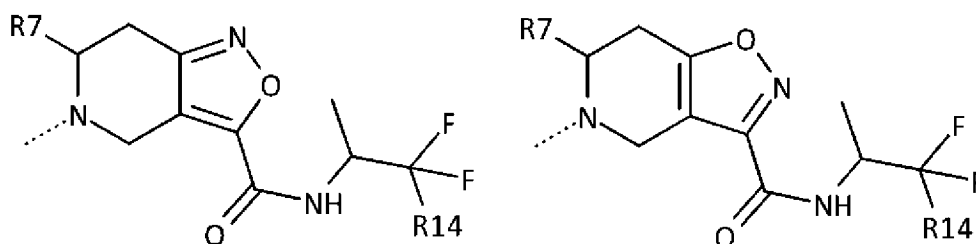


I

в котором

- R1 представляет собой фенил или пиридил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкилом, CF₂CH₃, циклопропил и циано

- Y выбран из группы, включающей:



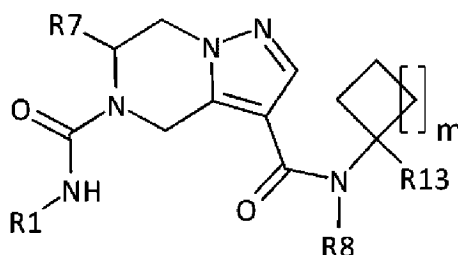
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил

- R8 выбран из группы, включающей H, метил, CD₃, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил

- 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 приемлемой соли, или пролекарство соединения Формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

4. Соединение Формулы I по п.1 или 2, которое является соединением Формулы IIa:



IIa

в котором

- R1 представляет собой фенил или пиридил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкилом, CF₂CH₃, циклопропилом и циано

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

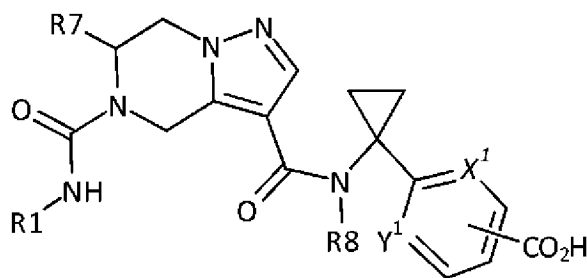
- R8 выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил

- R13 выбран из группы, включающей CH₂-O-CH₂CH₂CH₂OH, CH₂-O-CH₂CH₂OH, CH₂-O-C₆-арил, CH₂-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 группы C1-C4-алкила и галогена

- m равно 0 или 1,

или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват соединения Формулы IIa или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарство соединения IIa или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

5. Соединение Формулы I по любому из пп.1, 2 или 4, которое является соединением Формулы IIc:



IIc

в котором

- R1 представляет собой фенил или пиридил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкилом, CF₂CH₃, циклопропилом и циано

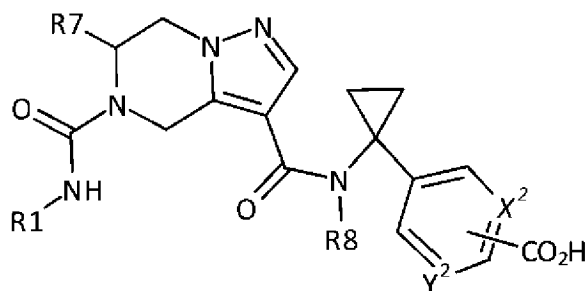
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил

- R8 выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил

- X¹ и Y¹ независимо выбраны из CH и N,

или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват соединения Формулы IIc или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарство соединения IIc или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

6. Соединение Формулы I по любому из пп.1, 2 или 4, которое является соединением Формулы IId:

**IIId**

в котором

- R1 представляет собой фенил или пиридил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкилом, CF₂CH₃, циклопропилом и циано

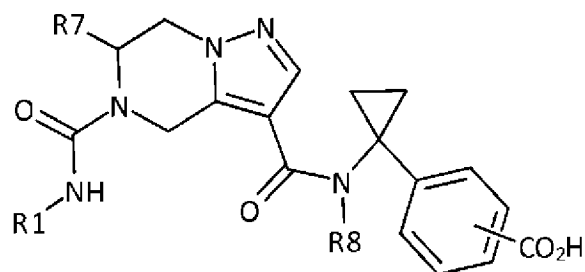
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил

- R8 выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил

- X² и Y² независимо выбраны из CH и N,

или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват соединения Формулы IIId или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарство соединения IIId или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

7. Соединение Формулы I по любому из пп.1, 2 или 4-6, которое является соединением Формулы IIb:

**IIb**

в котором

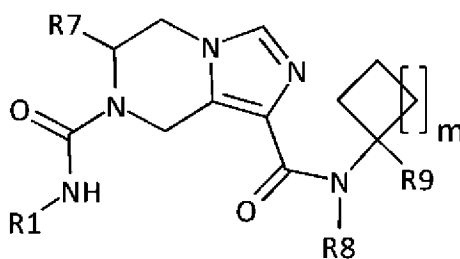
- R1 представляет собой фенил или пиридил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкилом, CF₂CH₃, циклопропилом и циано

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

- R8 выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил,

или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват соединения Формулы IIb или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарство соединения IIb или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

8. Соединение Формулы I по п.1 или 2, которое является соединением Формулы IIIa:

**IIIa**

в котором

- R1 представляет собой фенил или пиридил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкилом, CF₂CH₃, циклопропил и циано

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

- R8 выбран из группы, включающей H, метил, 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, CH₂O-R5 и CH₂-O-C(O)-C6-арил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из C1-C4-алкила, OH, OCHF₂, OCF₃, карбокси и галогена

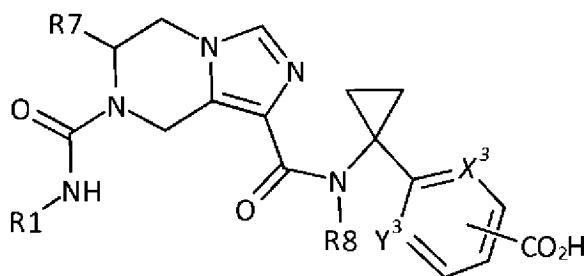
- R5 выбран из группы, включающей H, C1-C4-алкил, C3-C5-циклоалкил, CH₂CH₂CH₂OH, CH₂CH₂OH, фенил, карбоксифенил или CHF₂

- R8 и R9 необязательно соединены с образованием кольцевой спироциклической системы, состоящей из 2 или 3 C3-C7 колец, которые необязательно замещены 1, 2 или 3 группами, выбранными из OH, OCHF₂, OCF₃ карбокси и галогена

- m равно 0 или 1,

или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват соединения Формулы IIIa или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарство соединения IIIa или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

9. Соединение Формулы I по любому из пп.1, 2 или 8, которое является соединением Формулы IIIc:

**IIIc**

в котором

- R1 представляет собой фенил или пиридил, который необязательно замещен

один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкилом, CF₂CH₃, циклопропилом и циано

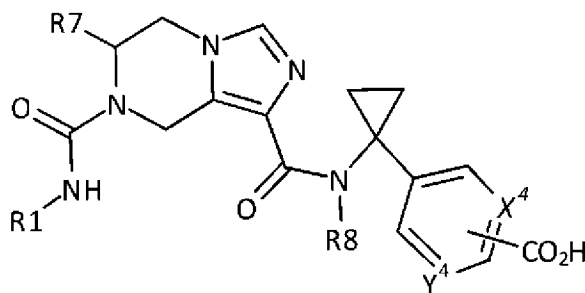
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил

- R8 выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил

- X³ и Y³ независимо выбраны из CH и N,

или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват соединения Формулы IIIc или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарство соединения IIIc или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

10. Соединение Формулы I по любому из пп.1, 2 или 8, которое является соединением Формулы IIId:



IIIId

в котором

- R1 представляет собой фенил или пиридил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкилом, CF₂CH₃, циклопропилом и циано

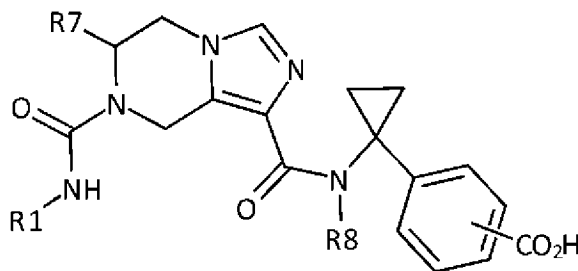
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил

- R8 выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил

- X⁴ и Y⁴ независимо выбраны из CH и N,

или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват соединения Формулы IIId или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарство соединения IIId или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

11. Соединение Формулы I по любому из пп.1, 2 или 8-10, которое является соединением Формулы IIIb:



IIIb

в котором

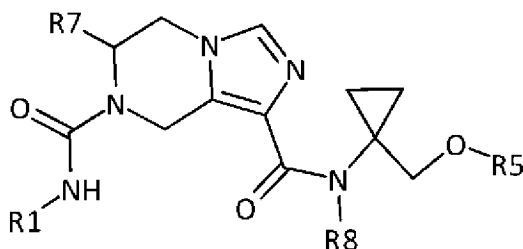
- R1 представляет собой фенил или пиридил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкилом, CF₂CH₃, циклопропил и циано

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

- R8 выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил,

или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват соединения Формулы IIIb или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарство соединения IIIb или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

12. Соединение Формулы I по любому из пп.1, 2 или 8, которое является соединением Формулы IIIe



IIIe

в котором

- R1 представляет собой фенил или пиридил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкилом, CF₂CH₃, циклопропил и циано

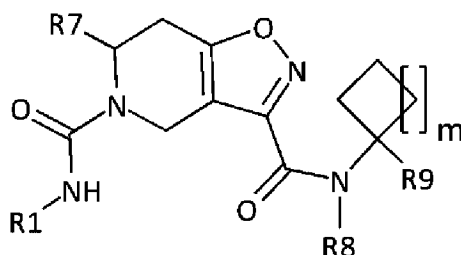
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил

- R8 выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил

- R5 выбран из группы, включающей H, C1-C4-алкил, C3-C5-циклоалкил, CH₂CH₂CH₂OH, CH₂CH₂OH, фенил, карбоксифенил или CHF₂,

или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват соединения Формулы IIIe или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарство соединения IIIe или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

13. Соединение Формулы I по п.1 или 2, которое является соединением Формулы IVa:



IVa

в котором

- R1 представляет собой фенил или пиридил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкилом, CF₂CH₃, циклопропил и циано

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

- R8 выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил

- R9 выбран из группы, включающей H, C1-C4-алкил, фенил, пиридил, пиримидинил, пиазинил, пиридазинил, триазинил, оксазолил, изоксазолил, имидазолил, пиразолил, и CH₂O-R5, который необязательно замещен 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из C1-C4-алкила, карбокси и галогена

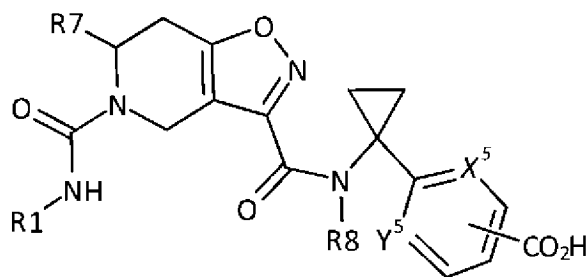
- R8 и R9 необязательно соединены с образованием кольцевой спироциклической системы, состоящей из 2 или 3 C3-C7 колец, которые необязательно замещены 1, 2 или 3 группами, выбранными из OH, галогена, карбокси и циано

- R5 выбран из группы, включающей H, C1-C4-алкил, CH₂CH₂CH₂OH, CH₂CH₂OH, фенил, карбоксифенил или CHF₂

- m равно 0 или 1,

или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват соединения Формулы IVa или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарство соединения IVa или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

14. Соединение Формулы I по любому из пп.1, 2 или 13, которое является соединением Формулы IVc:



IVc

в котором

- R1 представляет собой фенил или пиридил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкилом, CF₂CH₃, циклопропил и циано

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

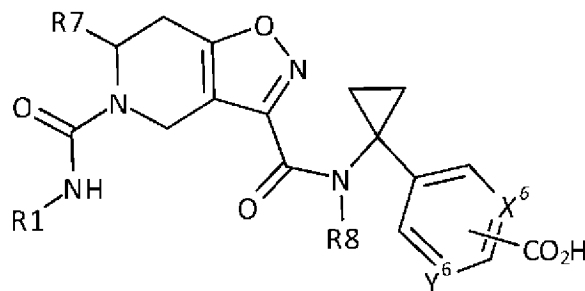
- R8 выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил

- X⁵ и Y⁵ независимо выбраны из CH и N,

или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват соединения Формулы IVc или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарство соединения IVc или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

15. Соединение Формулы I по любому из пп.1, 2 или 13, которое является

соединением Формулы IVd:



IVd

в котором

- R1 представляет собой фенил или пиридил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкилом, CF₂CH₃, циклопропилем и циано

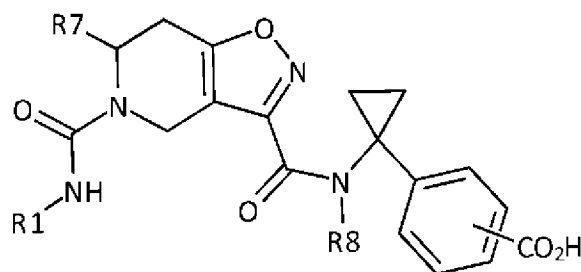
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил

- R8 выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил

- X⁶ и Y⁶ независимо выбраны из CH и N,

или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват соединения Формулы IVd или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарство соединения IVd или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

16. Соединение Формулы I по любому из пп.1, 2 или 13-15, которое является соединением Формулы IVb:



IVb

в котором

- R1 представляет собой фенил или пиридил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкилом, CF₂CH₃, циклопропилем и циано

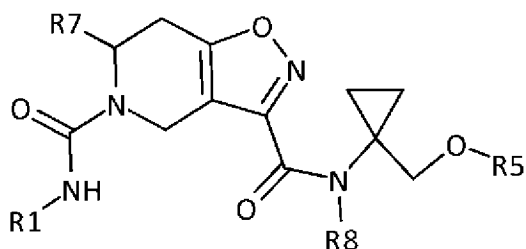
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил

- R8 выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил,

или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват соединения Формулы IVb или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарство соединения IVb или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

17. Соединение Формулы I по любому из пп.1, 2 или 13, которое является

соединением Формулы IVe:



IVe

в котором

- R1 представляет собой фенил или пиридил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкилом, CF₂CH₃, циклопропилом и циано

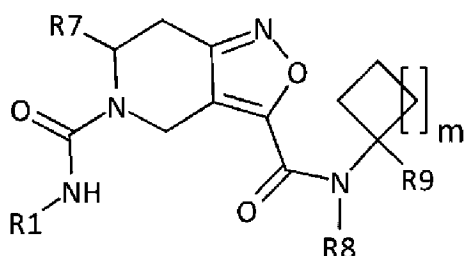
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил

- R8 выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил

- R5 выбран из группы, включающей H, C1-C4-алкил, CH₂CH₂CH₂OH, CH₂CH₂OH, фенил, карбоксифенил или CHF₂,

или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват соединения Формулы IVe или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарство соединения IVe или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

18. Соединение Формулы I по п.1 или 2, которое является соединением Формулы Va:



Va

в котором

- R1 представляет собой фенил или пиридил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкилом, CF₂CH₃, циклопропилом и циано

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

- R8 выбран из группы, включающей H, метил, 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, пирозолил, CH₂O-R5 и CH₂-O-C(O)-C6-арил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из C1-C4-алкила, OH, OCHF₂, OCF₃,

карбоксии и галогена

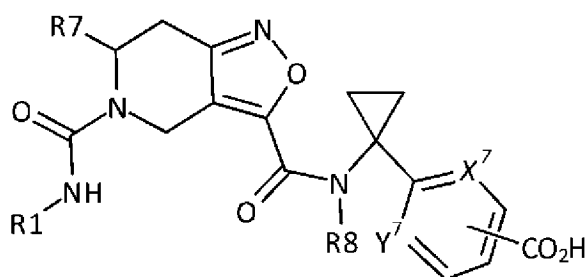
- R5 выбран из группы, включающей H, C1-C4-алкил, C3-C5-циклоалкил, CH₂CH₂CH₂OH, CH₂CH₂OH, фенил, карбоксифенил или CHF₂

- R8 и R9 необязательно соединены с образованием кольцевой спироциклической системы, состоящей из 2 или 3 C3-C7 колец, которые необязательно замещены 1, 2 или 3 группами, выбранными из OH, OCHF₂, OCF₃ карбоксии и галогена

- m равно 0 или 1,

или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват соединения Формулы Va или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарство соединения Va или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

19. Соединение Формулы I по любому из пп.1, 2 или 18, которое является соединением Формулы Vc:



Vc

в котором

- R1 представляет собой фенил или пиридил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкилом, CF₂CH₃, циклопропилом и циано

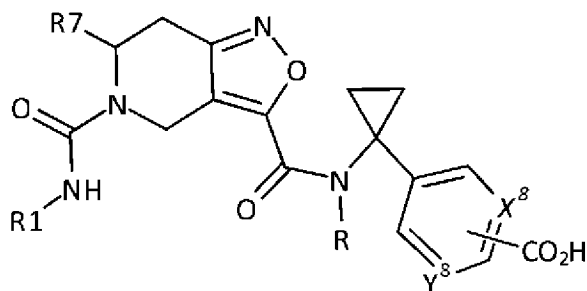
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил

- R8 выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил

- X⁷ и Y⁷ независимо выбраны из CH и N,

или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват соединения Формулы Vc или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарство соединения Vc или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

20. Соединение Формулы I по любому из пп.1, 2 или 18, которое является соединением Формулы Vd:



Vd

в котором

- R1 представляет собой фенил или пиридил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкилом, CF₂CH₃, циклопропилом и циано

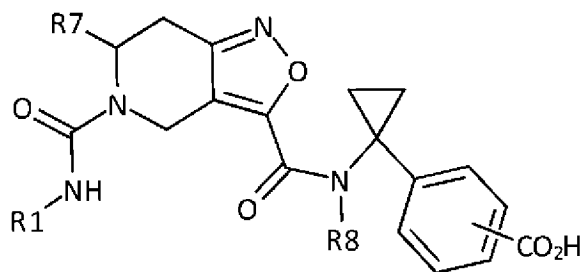
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил

- R8 выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил

- X⁸ и Y⁸ независимо выбраны из CH и N,

или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват соединения Формулы Vd или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарство соединения Vd или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

21. Соединение Формулы I по любому из пп.1, 2 или 18-20, которое является соединением Формулы Vb:



Vb

в котором

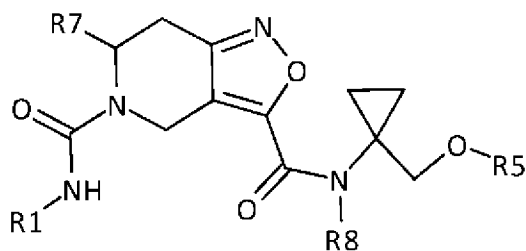
- R1 представляет собой фенил или пиридил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкилом, CF₂CH₃, циклопропилом и циано

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

- R8 выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил,

или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват соединения Формулы Vb или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарство соединения Vb или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

22. Соединение Формулы I по любому из пп.1, 2 или 18, которое является соединением Формулы Ve:



Ve

в котором

- R1 представляет собой фенил или пиридил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкилом, CF₂CH₃, циклопропил и циано

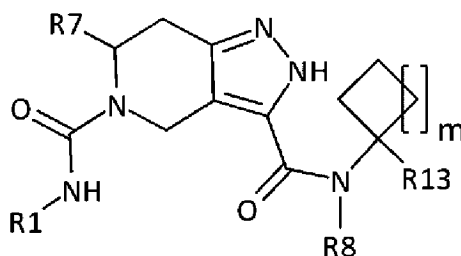
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил

- R8 выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил

- R5 выбран из группы, включающей H, C1-C4-алкил, C3-C5-циклоалкил, CH₂CH₂CH₂OH, CH₂CH₂OH, фенил, карбоксифенил или CHF₂,

или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват соединения Формулы Ve или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарство соединения Ve или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

23. Соединение Формулы I по п.1 или 2, которое является соединением Формулы VIa:



VIa

в котором

- R1 представляет собой фенил или пиридил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкилом, CF₂CH₃, циклопропил и циано

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

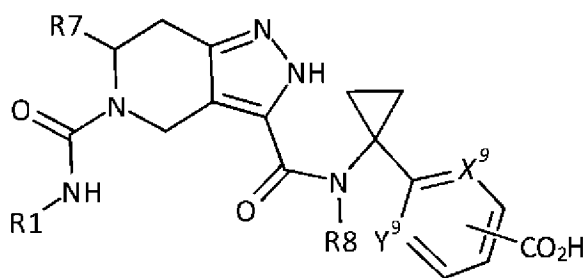
- R8 выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил

- R13 выбран из группы, включающей CH₂-O-CH₂CH₂CH₂OH, CH₂-O-CH₂CH₂OH, CH₂-O-C₆-арил, CH₂-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 группы C1-C4-алкила и галогена

- m равно 0 или 1,

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.

24. Соединение Формулы I по любому из пп.1, 2 или 23, которое является соединением Формулы VIc:

**VIc**

в котором

- R1 представляет собой фенил или пиридил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкилом, CF₂CH₃, циклопропил и циано

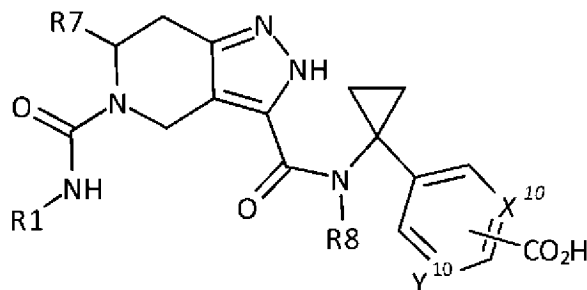
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил

- R8 выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил

- X⁹ и Y⁹ независимо выбраны из CH и N,

или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват соединения Формулы VIc или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарство соединения VIc или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

25. Соединение Формулы I по любому из пп.1, 2 или 23, которое является соединением Формулы VIId:

**VIId**

в котором

- R1 представляет собой фенил или пиридил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкилом, CF₂CH₃, циклопропил и циано

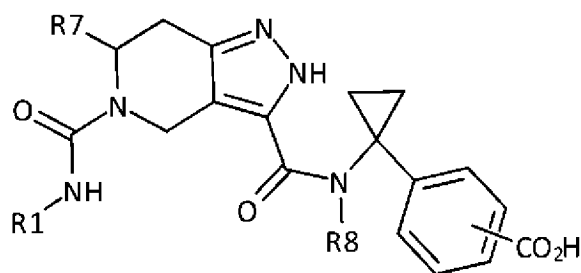
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил

- R8 выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил

- X¹⁰ и Y¹⁰ независимо выбраны из CH и N,

или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват соединения Формулы VIId или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарство соединения VIId или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

26. Соединение Формулы I по любому из пп.1, 2 или 23-25, которое является соединением Формулы VIb:



VIb

в котором

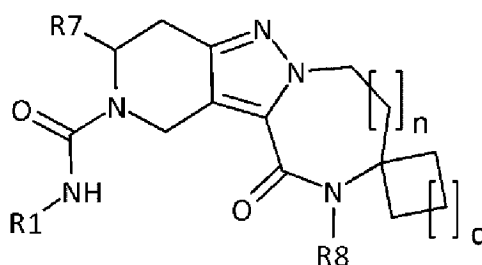
- R1 представляет собой фенил или пиридил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкилом, CF₂CH₃, циклопропилом и циано

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

- R8 выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил,

или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват соединения Формулы VIb или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарство соединения VIb или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

27. Соединение Формулы I по п.1 или 2, которое является соединением Формулы VII:



VII

в котором

- R1 представляет собой фенил или пиридил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкилом, CF₂CH₃, циклопропилом и циано

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

- R8 выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил

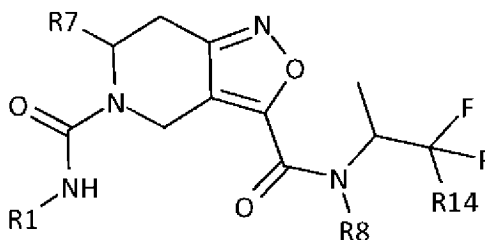
- q равно 0 или 1

- n равно 0, 1 или 2,

или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват соединения Формулы VII или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарство соединения Формулы VII

или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

28. Соединение Формулы I по п.1 или 3, которое является соединением Формулы IX:



IX

в котором

- R1 представляет собой фенил или пиридил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкилом, CF₂CH₃, циклопропил и циано

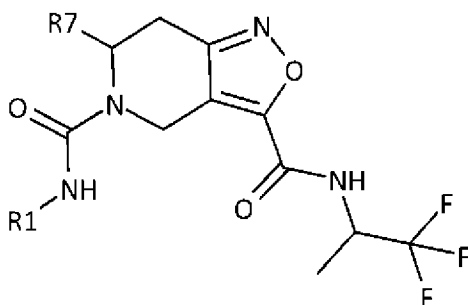
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил

- R8 выбран из группы, включающей H, метил, CD₃, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил

- R14 представляет собой H или F,

или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват соединения Формулы IX или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарство соединения Формулы IX или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

29. Соединение Формулы I по любому из пп.1, 3 или 28, которое является соединением Формулы IXb:



IXb

в котором

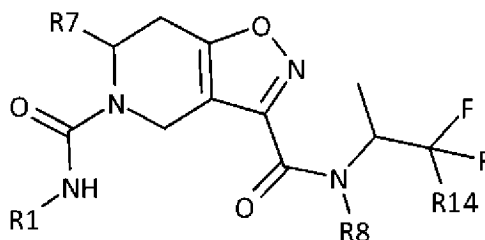
- R1 представляет собой фенил или пиридил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкилом, CF₂CH₃, циклопропил и циано

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

или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват соединения Формулы IXb или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарство соединения IXb или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

30. Соединение Формулы I по п.1 или 3, которое является соединением Формулы

X:



X

в котором

- R1 представляет собой фенил или пиридил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкилом, CF₂CH₃, циклопропилом и циано

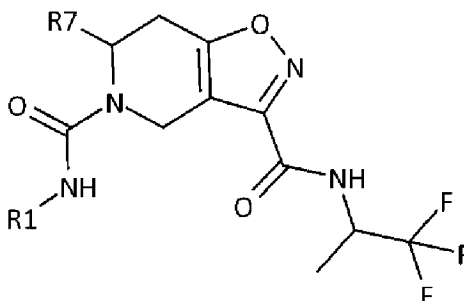
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил

- R8 выбран из группы, включающей H, метил, CD₃, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил

- R14 представляет собой H или F

или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват соединения Формулы X или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарство соединения Формулы X или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

31. Соединение Формулы I по любому из пп.1, 3 или 30, которое является соединением Формулы Xb:



Xb

в котором

- R1 представляет собой фенил или пиридил, который необязательно замещен один, два или три раза H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкилом, CF₂CH₃, циклопропилом и циано

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

или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват соединения Формулы Xb или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарство соединения Формулы Xb или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

32. Соединение Формулы I по любому из пп.1-31

или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват соединения Формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарство соединения Формулы I или его

фармацевтически приемлемой соли или сольвата,

где пролекарство выбрано из группы, состоящей из сложных эфиров и амидов, предпочтительно алкиловых сложных эфиров жирных кислот.

33. Соединение по любому из пп.1-32 или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват или гидрат указанного соединения или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарство указанного соединения или его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата или гидрата, для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у субъекта.

34. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-32 или его фармацевтически приемлемую соль, или сольват или гидрат указанного соединения или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарство указанного соединения или его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата или гидрата, вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

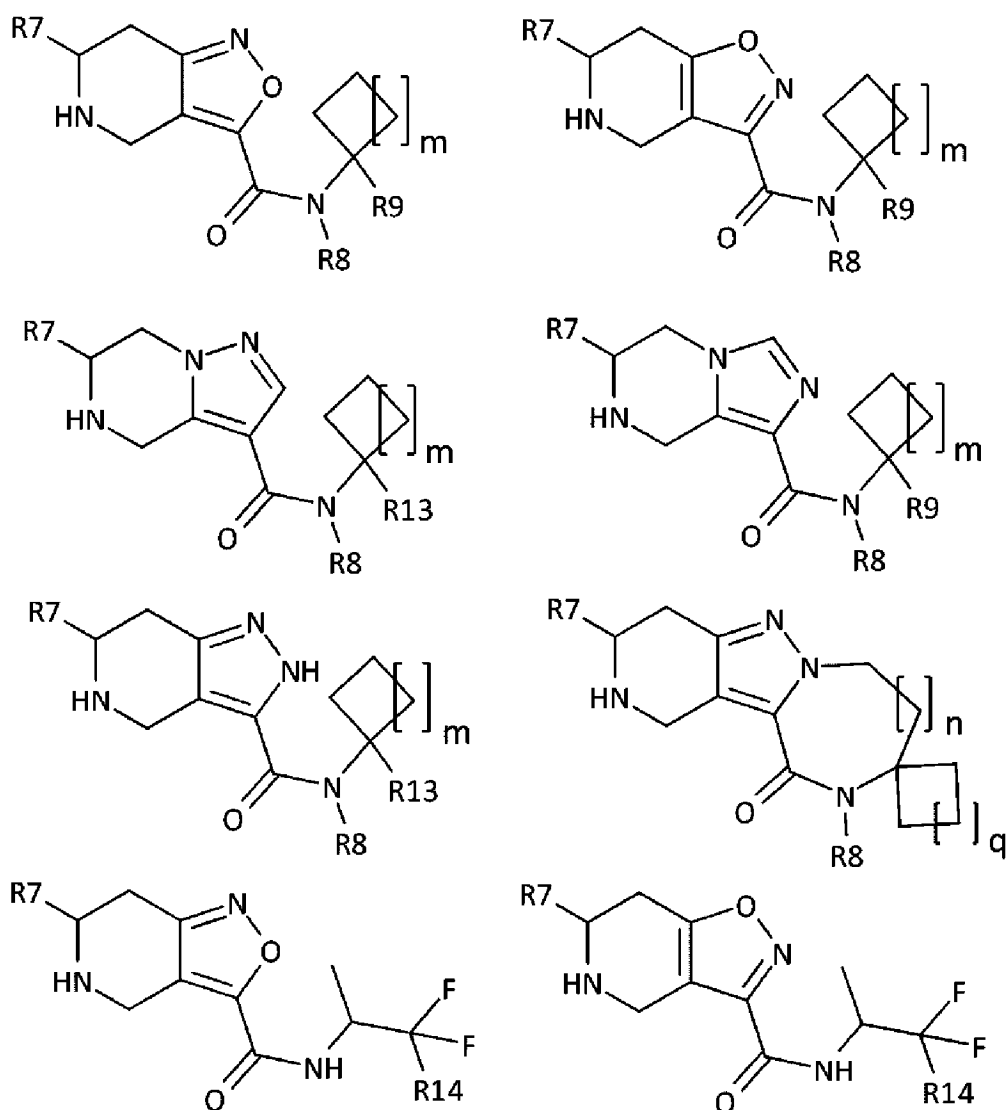
35. Способ лечения инфекции вируса гепатита В у нуждающегося в этом индивидуума, включающий введение такому индивидууму терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-32 или его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата или гидрата указанного соединения или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарства указанного соединения или его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата или гидрата.

36. Способ получения соединения Формулы I, как определено в п.1, путем взаимодействия соединения Формулы VIII:



VIII

в котором R1 имеет значение, определенное в п.1, с соединением, выбранным из группы, включающей:



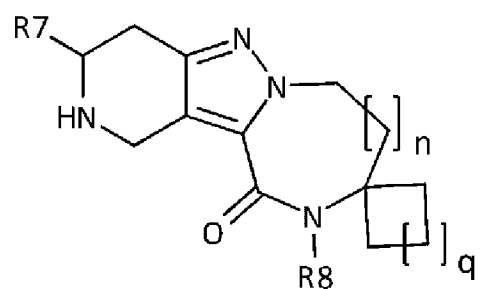
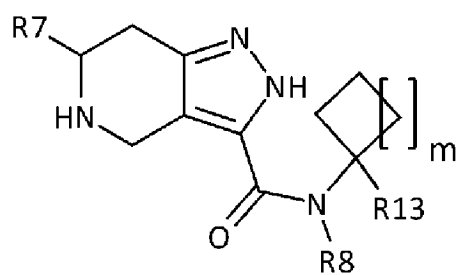
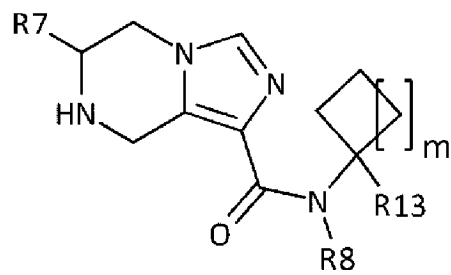
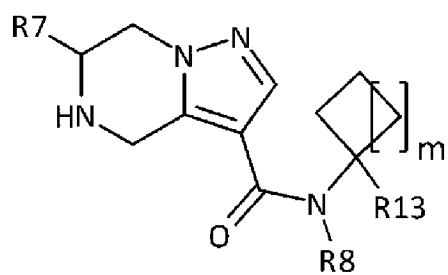
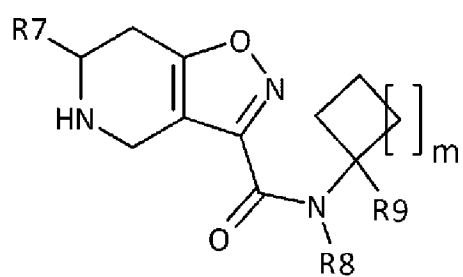
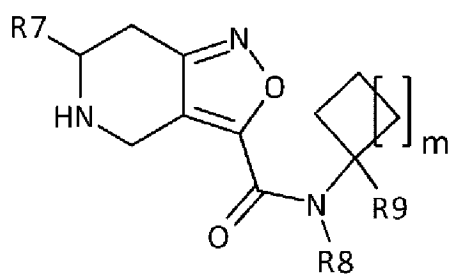
в котором R7, R8, R9, R13, R14, m, n и q имеют значения, определенные в п.1.

37. Способ получения соединения Формулы I по п.36, где соединение Формулы VIII:



VIII

в котором R1 имеет значение, определенное в п.2, реагирует с соединением, выбранным из группы, включающей:



в котором R7, R8, R9, R13, m, n и q имеют значения, определенные в п.2.

По доверенности