

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202192969** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2022.02.01

(51) Int. Cl. *C07D 403/06* (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2020.04.29

(54) **НОВЫЕ ОКСАЛИЛПИПЕРАЗИНЫ, АКТИВНЫЕ ПРОТИВ ВИРУСА ГЕПАТИТА В (ВГВ)**

(31) 19172008.5; 19172402.0

(32) 2019.04.30; 2019.05.02

(33) EP

(86) PCT/EP2020/061920

(87) WO 2020/221811 2020.11.05

(71) Заявитель:

АЙКУРИС ГМБХ УНД КО. КГ (DE)

(72) Изобретатель:

Бонсманн Зузанне, Дональд Аластэр,
Урбан Андреас, Голднер Томас (DE),
Перикас Брондо Микель Анхель,
Барриос Эстер Альса (ES), Детта
Елена, Раймонд Джастин (DE)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

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

202192969

A1

A1

202192969

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-571415EA/022

НОВЫЕ ОКСАЛИЛПИПЕРАЗИНЫ, 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 аналоги нуклеозидов/ингибиторами вирусной полимеразы), причем резистентность к лекарственным средствам, низкая эффективность и плохая переносимость ограничивают их действие.

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

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

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

КБ ВГВ также регулирует синтез вирусной ДНК посредством состояния

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Компания Arbutus Biopharma раскрыла серию бензамидов для терапии ВГВ (WO2018/052967, WO2018/172852). Также раскрыты композиции и применение подобных соединений в комбинации с ингибитором СYP3A (WO2019/046287).

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

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

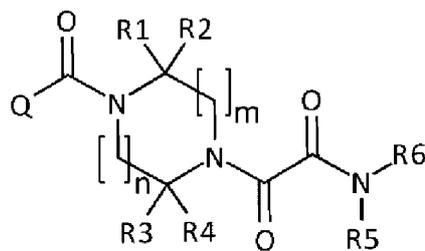
Проблемы, с которыми могут столкнуться противовирусные средства прямого действия против ВГВ, включают токсичность, мутагенность, недостаточную селективность, низкую эффективность, низкую биодоступность, низкую растворимость и

сложность синтеза. Таким образом, существует потребность в дополнительных ингибиторах для лечения, облегчения или профилактики ВГВ, которые могут преодолевать по меньшей мере один из таких недостатков или которые обладают дополнительными преимуществами, такими как повышенная эффективность или расширенное окно безопасности.

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

Сущность изобретения

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



I

в котором

- R1, R2, R3 и R4, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, D и C1-C6-алкил

- R5 и R6 независимо выбраны из группы, включающей H, C6-арил, C3-C5-гетероарил, C1-C6-алкил, C2-C6-алкинил, C1-C6-галогеналкил, C3-C7-циклоалкил, C3-C7-гетероциклоалкил, C2-C6-гидроксиалкил, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкил, C1-C2-алкил-C3-C5-циклоалкил, C1-C2-алкил-C3-C5-гетероарил и C1-C2-алкил-C3-C5-гетероциклоалкил, необязательно замещенные 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, фенила, карбоксифенила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-алкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-гидроксиалкила, C1-C4-алкокси, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкила, C(=O)NH₂, C(=O)N(H)CH₃ и карбокси

- R5 и R6 необязательно соединены с образованием C4-C8-гетероциклического кольца

n равно 0, 1 или 2

m равно 0, 1 или 2

- Q представляет собой индол-2-ил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 группами, независимо выбранными из H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкила, CF₂CH₃, циклопропила, циано и нитро; или

индолизин-2-ил, необязательно замещенный 1, 2, 3, 4, 5 или 6 группами, независимо выбранными из H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкила, CF₂CH₃, циклопропила, циано, C2-C5-алкенила и нитро,

где каждый гетероарил и гетероциклоалкил имеет 1 или 2 гетероатома, каждый из которых независимо выбран из N, O и S, для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у субъекта

В одном варианте осуществления объектом изобретения является соединение Формулы I, в котором R1, R2, R3 и R4, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, D и C1-C6-алкил

- R5 и R6 независимо выбраны из группы, включающей H, C6-арил, C3-C5-гетероарил, C1-C6-алкил, C2-C6-алкинил, C1-C6-галогеналкил, C3-C7-циклоалкил, C3-C7-гетероциклоалкил, C2-C6-гидроксиалкил, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкил, C1-C2-алкил-C3-C5-циклоалкил, C1-C2-алкил-C3-C5-гетероарил и C1-C2-алкил-C3-C5-гетероциклоалкил, необязательно замещенные 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, фенила, карбоксифенила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-алкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-гидроксиалкила, C1-C4-алкокси, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкила, C(=O)NH₂, C(=O)N(H)CH₃ и карбокси

- R5 и R6 необязательно соединены с образованием C4-C8-гетероциклильного кольца

n равно 0, 1 или 2

m равно 0, 1 или 2

- Q представляет собой индол-2-ил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 группами, независимо выбранными из H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкила, CF₂CH₃, циклопропила, циано и нитро; где каждый гетероарил и гетероциклоалкил имеет 1 или 2 гетероатома, каждый из которых независимо выбран из N, O и S, для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у субъекта.

В одном варианте осуществления объектом изобретения является соединение Формулы I, в котором R1, R2, R3 и R4, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, D и C1-C6-алкил

- R5 и R6 независимо выбраны из группы, включающей H, C6-арил, C1-C6-алкил, C2-C6-алкинил, C1-C6-галогеналкил, C3-C7-циклоалкил, C3-C7-гетероциклоалкил, C2-C6-гидроксиалкил, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкил, C1-C2-алкил-C3-C5-циклоалкил, C1-C2-алкил-C3-C5-гетероарил и C1-C2-алкил-C3-C5-гетероциклоалкил, необязательно замещенные 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-алкила, C1-C6-гидроксиалкила, C1-C4-алкокси, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкила, C(=O)NH₂ и C(=O)N(H)CH₃

- R5 и R6 необязательно соединены с образованием C4-C8-гетероциклильного кольца

n равно 0, 1 или 2

m равно 0, 1 или 2

- Q представляет собой индол-2-ил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 группами, независимо выбранными из H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкила, CF₂CH₃, циклопропила, циано и нитро; или

индолизин-2-ил, необязательно замещенный 1, 2, 3, 4, 5 или 6 группами, независимо выбранными из H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкила, CF₂CH₃, циклопропила, циано, C2-C5-алкенила и нитро,

где каждый гетероарил и гетероциклоалкил имеет 1 или 2 гетероатома, каждый из которых независимо выбран из N, O и S, для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у субъекта.

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

- R1, R2, R3 и R4, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, D и C1-C6-алкил

- R5 и R6 независимо выбраны из группы, включающей H, C6-арил, C1-C6-алкил, C2-C6-алкинил, C1-C6-галогеналкил, C3-C7-циклоалкил, C3-C7-гетероциклоалкил, C2-C6-гидроксиалкил, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкил, C1-C2-алкил-C3-C5-циклоалкил, C1-C2-алкил-C3-C5-гетероарил и C1-C2-алкил-C3-C5-гетероциклоалкил, необязательно замещенные 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-алкила, C1-C6-гидроксиалкила, C1-C4-алкокси, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкила, C(=O)NH₂ и C(=O)N(H)CH₃

- R5 и R6 необязательно соединены с образованием C4-C8-гетероциклического кольца

n равно 0, 1 или 2

m равно 0, 1 или 2

- Q представляет собой индол-2-ил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 группами, независимо выбранными из H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкила, CF₂CH₃, циклопропила, циано и нитро; где каждый гетероарил и гетероциклоалкил имеет 1 или 2 гетероатома, каждый из которых независимо выбран из N, O и S, для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у субъекта.

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

- R1, R2, R3 и R4, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, D и C1-C6-алкил

- R5 и R6 независимо выбраны из группы, включающей H, C6-арил, C3-C5-гетероарил, C1-C6-алкил, C1-C6-галогеналкил, C3-C6-циклоалкил, C3-C7-гетероциклоалкил, C2-C6-гидроксиалкил, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкил, C1-C2-алкил-C3-C5-циклоалкил и C1-C2-алкил-C3-C5-гетероциклоалкил, необязательно замещенные 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, фенила, карбоксифенила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-алкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-гидроксиалкила, C(=O)N(H)CH₃ и карбокси.

- R5 и R6 необязательно соединены с образованием C4-C8-гетероциклического кольца

n равно 0, 1 или 2

m равно 0, 1 или 2

- Q представляет собой индол-2-ил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 группами, независимо выбранными из H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкила, CF₂CH₃, циклопропила, циано и нитро; или

индолизин-2-ил, необязательно замещенный 1, 2, 3, 4, 5 или 6 группами, независимо выбранными из H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкила, CF₂CH₃, циклопропила, циано, C2-C5-алкенила и нитро,

где каждый гетероарил и гетероциклоалкил имеет 1 или 2 гетероатома, каждый из которых независимо выбран из N, O и S, для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у субъекта.

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

- R1, R2, R3 и R4, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, D и C1-C6-алкил

- R5 и R6 независимо выбраны из группы, включающей H, C6-арил, C3-C5-гетероарил, C1-C6-алкил, C1-C6-галогеналкил, C3-C6-циклоалкил, C3-C7-гетероциклоалкил, C2-C6-гидроксиалкил, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкил, C1-C2-алкил-C3-C5-циклоалкил и C1-C2-алкил-C3-C5-гетероциклоалкил, необязательно замещенные 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, фенила, карбоксифенила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-алкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-гидроксиалкила, C(=O)N(H)CH₃ и карбокси.

- R5 и R6 необязательно соединены с образованием C4-C8-гетероциклического кольца

n равно 0, 1 или 2

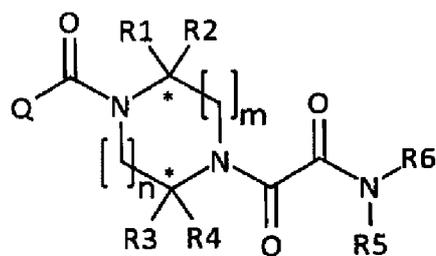
m равно 0, 1 или 2

- Q представляет собой индол-2-ил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 группами, независимо выбранными из H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкила, CF₂CH₃, циклопропила, циано и нитро; или

индолизин-2-ил, необязательно замещенный 1, 2, 3, 4, 5 или 6 группами, независимо выбранными из H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкила, CF₂CH₃, циклопропила, циано, C2-C5-алкенила и нитро,

где каждый гетероарил и гетероциклоалкил имеет 1 или 2 гетероатома, каждый из которых независимо выбран из N, O и S, для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у субъекта.

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



I

в котором

- R1, R2, R3 и R4, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, D и C1-C6-алкил

- R5 и R6 независимо выбраны из группы, включающей H, C6-арил, C3-C5-гетероарил, C1-C6-алкил, C1-C6-галогеналкил, C3-C6-циклоалкил, C3-C7-гетероциклоалкил, C2-C6-гидроксиалкил, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкил, C1-C2-алкил-C3-C5-циклоалкил и C1-C2-алкил-C3-C5-гетероциклоалкил, необязательно замещенные 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, фенила, карбоксифенила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-алкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-гидроксиалкила, C(=O)N(H)CH₃ и карбокси.

- R5 и R6 необязательно соединены с образованием C4-C8-гетероциклильного кольца

n равно 0, 1 или 2

m равно 0, 1 или 2

- Q представляет собой индол-2-ил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 группами, независимо выбранными из H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкила, CF₂CH₃, циклопропила, циано и нитро; или

индолизин-2-ил, необязательно замещенный 1, 2, 3, 4, 5 или 6 группами, независимо выбранными из H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкила, CF₂CH₃, циклопропила, циано, C2-C5-алкенила и нитро,

где каждый гетероарил и гетероциклоалкил имеет 1 или 2 гетероатома, каждый из которых независимо выбран из N, O и S, для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у субъекта.

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.

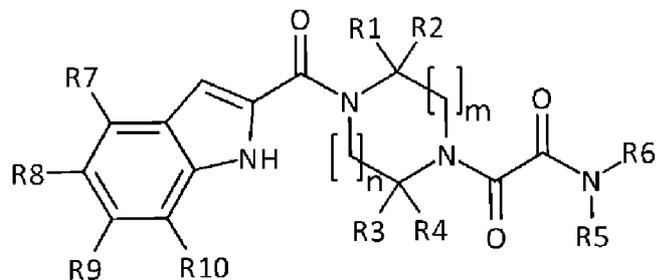
Одним из вариантов осуществления изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая соединение Формулы I или его фармацевтически приемлемую соль согласно настоящему изобретению, вместе с фармацевтически приемлемым носителем, для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у субъекта.

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

фармацевтически приемлемой соли согласно настоящему изобретению.

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

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



II

в котором

- R1, R2, R3 и R4, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, D и C1-C6-алкил

- R5 и R6 независимо выбраны из группы, включающей H, C6-арил, C3-C5-гетероарил, C1-C6-алкил, C2-C6-алкинил, C1-C6-галогеналкил, C3-C7-циклоалкил, C3-C7-гетероциклоалкил, C2-C6-гидроксиалкил, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкил, C1-C2-алкил-C3-C5-циклоалкил, C1-C2-алкил-C3-C5-гетероарил и C1-C2-алкил-C3-C5-гетероциклоалкил, необязательно замещенные 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, фенила, карбоксифенила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-алкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-гидроксиалкила, C1-C4-алкокси, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкила, C(=O)NH₂, C(=O)N(H)CH₃ и карбокси

- R5 и R6 необязательно соединены с образованием C4-C8-гетероциклильного кольца

n равно 0, 1 или 2

m равно 0, 1 или 2

- R7, R8, R9 и R10 независимо выбраны из группы, включающей H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкил, CF₂CH₃, циклопропил и циано,

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

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

- R1, R2, R3 и R4, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, D и C1-C6-алкил

- R5 и R6 независимо выбраны из группы, включающей H, C6-арил, C3-C5-гетероарил, C1-C6-алкил, C2-C6-алкинил, C1-C6-галогеналкил, C3-C7-циклоалкил, C3-C7-

гетероциклоалкил, С2-С6-гидроксиалкил, С1-С6-алкил-О-С1-С6-алкил, С1-С2-алкил-С3-С5-циклоалкил, С1-С2-алкил-С3-С5-гетероарил и С1-С2-алкил-С3-С5-гетероциклоалкил, необязательно замещенные 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из ОН, галогена, фенила, карбоксифенила, С3-С7-гетероциклоалкила, С1-С6-алкила, С1-С6-галогеналкила, С1-С6-гидроксиалкила, С1-С4-алкокси, С1-С6-алкил-О-С1-С6-алкила, С(=О)NH₂, С(=О)N(Н)СН₃ и карбокси

- R5 и R6 необязательно соединены с образованием С4-С8-гетероциклильного кольца

n равно 0, 1 или 2

m равно 0, 1 или 2

- R7, R8, R9 и R10 независимо выбраны из группы, включающей Н, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, С1-С4-алкил, CF₂СН₃, циклопропил и циано,

где каждый гетероарил и гетероциклоалкил имеет 1 или 2 гетероатома, каждый из которых независимо выбран из N, O и S, для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у субъекта.

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

- R1, R2, R3 и R4, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей Н, D и С1-С6-алкил

- R5 и R6 независимо выбраны из группы, включающей Н, С6-арил, С3-С5-гетероарил, С1-С6-алкил, С1-С6-галогеналкил, С3-С6-циклоалкил, С3-С7-гетероциклоалкил, С2-С6-гидроксиалкил, С1-С6-алкил-О-С1-С6-алкил, С1-С2-алкил-С3-С5-циклоалкил и С1-С2-алкил-С3-С5-гетероциклоалкил, необязательно замещенные 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из ОН, галогена, фенила, карбоксифенила, С3-С7-гетероциклоалкила, С1-С6-алкила, С1-С6-галогеналкила, С1-С6-гидроксиалкила, С(=О)N(Н)СН₃ и карбокси

- R5 и R6 необязательно соединены с образованием С4-С8-гетероциклильного кольца

n равно 0, 1 или 2

m равно 0, 1 или 2

- R7, R8, R9 и R10 независимо выбраны из группы, включающей Н, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, С1-С4-алкил, CF₂СН₃, циклопропил и циано,

где каждый гетероарил и гетероциклоалкил имеет 1 или 2 гетероатома, каждый из которых независимо выбран из N, O и S, для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у субъекта.

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

- R1, R2, R3 и R4, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей Н, D и С1-С6-алкил

- R5 и R6 независимо выбраны из группы, включающей Н, С6-арил, С1-С6-алкил,

C2-C6-алкинил, C1-C6-галогеналкил, C3-C7-циклоалкил, C3-C7-гетероциклоалкил, C2-C6-гидроксиалкил, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкил, C1-C2-алкил-C3-C5-циклоалкил, C1-C2-алкил-C3-C5-гетероарил и C1-C2-алкил-C3-C5-гетероциклоалкил, необязательно замещенные 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-алкила, C1-C6-гидроксиалкила, C1-C4-алкокси, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкила, C(=O)NH₂ и C(=O)N(H)CH₃

- R5 и R6 необязательно соединены с образованием C4-C8-гетероциклильного кольца

n равно 0, 1 или 2

m равно 0, 1 или 2

- R7, R8, R9 и R10 независимо выбраны из группы, включающей H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкил, CF₂CH₃, циклопропил и циано,

где каждый гетероарил и гетероциклоалкил имеет 1 или 2 гетероатома, каждый из которых независимо выбран из N, O и S, для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у субъекта.

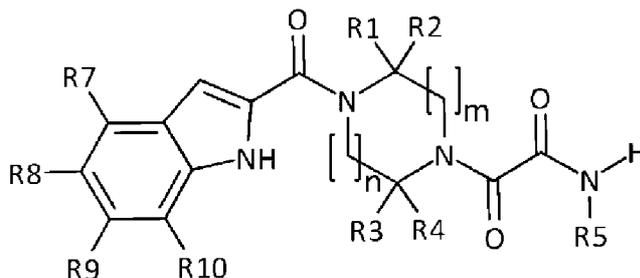
Одним из вариантов осуществления изобретения является соединение Формулы II или его фармацевтически приемлемая соль согласно изобретению для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у субъекта.

Одним из вариантов осуществления изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая соединение Формулы II или его фармацевтически приемлемую соль согласно настоящему изобретению, вместе с фармацевтически приемлемым носителем, для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у субъекта.

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

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

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



IIa

в котором

- R1, R2, R3 и R4, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, D и C1-C6-алкил

- R5 выбран из группы, включающей H, C6-арил, C3-C5-гетероарил, C1-C6-алкил, C2-C6-алкинил, C1-C6-галогеналкил, C3-C7-циклоалкил, C3-C7-гетероциклоалкил, C2-C6-гидроксиалкил, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкил, C1-C2-алкил-C3-C5-циклоалкил, C1-C2-алкил-C3-C5-гетероарил и C1-C2-алкил-C3-C5-гетероциклоалкил, необязательно замещенные 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, фенила, карбоксифенила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-алкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-гидроксиалкила, C1-C4-алкокси, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкила, C(=O)NH₂, C(=O)N(H)CH₃ и карбокси

n равно 0, 1 или 2

m равно 0, 1 или 2

- R7, R8, R9 и R10 независимо выбраны из группы, включающей H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкил, CF₂CH₃, циклопропил и циано,

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

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

- R1, R2, R3 и R4, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, D и C1-C6-алкил

- R5 выбран из группы, включающей H, C6-арил, C3-C5-гетероарил, C1-C6-алкил, C2-C6-алкинил, C1-C6-галогеналкил, C3-C7-циклоалкил, C3-C7-гетероциклоалкил, C2-C6-гидроксиалкил, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкил, C1-C2-алкил-C3-C5-циклоалкил, C1-C2-алкил-C3-C5-гетероарил и C1-C2-алкил-C3-C5-гетероциклоалкил, необязательно замещенные 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, фенила, карбоксифенила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-алкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-гидроксиалкила, C1-C4-алкокси, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкила, C(=O)NH₂, C(=O)N(H)CH₃ и карбокси

n равно 0, 1 или 2

m равно 0, 1 или 2

- R7, R8, R9 и R10 независимо выбраны из группы, включающей H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкил, CF₂CH₃, циклопропил и циано,

где каждый гетероарил и гетероциклоалкил имеет 1 или 2 гетероатома, каждый из которых независимо выбран из N, O и S, для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у субъекта.

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

- R1, R2, R3 и R4, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, D и C1-C6-алкил

- R5 выбран из группы, включающей H, C6-арил, C3-C5-гетероарил, C1-C6-алкил, C1-C6-галогеналкил, C3-C6-циклоалкил, C3-C7-гетероциклоалкил, C2-C6-гидроксиалкил, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкил, C1-C2-алкил-C3-C5-циклоалкил и C1-C2-алкил-C3-C5-гетероциклоалкил, необязательно замещенные 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, фенила, карбоксифенила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-алкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-гидроксиалкила, C(=O)N(H)CH₃ и карбокси

n равно 0, 1 или 2

m равно 0, 1 или 2

- R7, R8, R9 и R10 независимо выбраны из группы, включающей H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкил, CF₂CH₃, циклопропил и циано,

где каждый гетероарил и гетероциклоалкил имеет 1 или 2 гетероатома, каждый из которых независимо выбран из N, O и S, для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у субъекта.

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

- R1, R2, R3 и R4, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, D и C1-C6-алкил

- R5 выбран из группы, включающей H, C6-арил, C1-C6-алкил, C2-C6-алкинил, C1-C6-галогеналкил, C3-C7-циклоалкил, C3-C7-гетероциклоалкил, C2-C6-гидроксиалкил, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкил, C1-C2-алкил-C3-C5-циклоалкил, C1-C2-алкил-C3-C5-гетероарил и C1-C2-алкил-C3-C5-гетероциклоалкил, необязательно замещенные 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-алкила, C1-C6-гидроксиалкила, C1-C4-алкокси, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкила, C(=O)NH₂ и C(=O)N(H)CH₃

n равно 0, 1 или 2

m равно 0, 1 или 2

- R7, R8, R9 и R10 независимо выбраны из группы, включающей H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкил, CF₂CH₃, циклопропил и циано,

где каждый гетероарил и гетероциклоалкил имеет 1 или 2 гетероатома, каждый из которых независимо выбран из N, O и S, для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у субъекта.

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

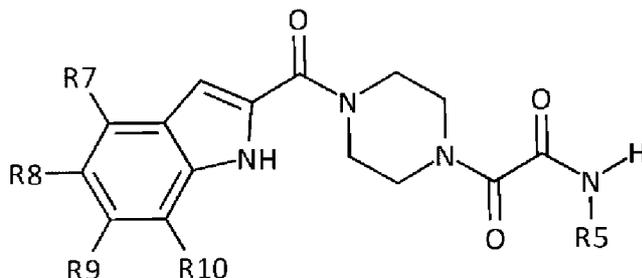
Одним из вариантов осуществления изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая соединение Формулы IIa или его фармацевтически приемлемую соль согласно настоящему изобретению, вместе с фармацевтически приемлемым носителем, для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у субъекта.

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

- R5 выбран из группы, включающей H, C6-арил, C3-C5-гетероарил, C1-C6-алкил, C2-C6-алкинил, C1-C6-галогеналкил, C3-C7-циклоалкил, C3-C7-гетероциклоалкил, C2-C6-гидроксиалкил, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкил, C1-C2-алкил-C3-C5-циклоалкил, C1-C2-алкил-C3-C5-гетероарил и C1-C2-алкил-C3-C5-гетероциклоалкил, необязательно замещенные 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, фенила, карбоксифенила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-алкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-гидроксиалкила, C1-C4-алкокси, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкила, C(=O)NH₂, C(=O)N(H)CH₃ и карбокси

- R7, R8, R9 и R10 независимо выбраны из группы, включающей H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкил, CF₂CH₃, циклопропил и циано,

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

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

- R5 выбран из группы, включающей H, C6-арил, C3-C5-гетероарил, C1-C6-алкил, C2-C6-алкинил, C1-C6-галогеналкил, C3-C7-циклоалкил, C3-C7-гетероциклоалкил, C2-C6-гидроксиалкил, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкил, C1-C2-алкил-C3-C5-циклоалкил, C1-C2-алкил-C3-C5-гетероарил и C1-C2-алкил-C3-C5-гетероциклоалкил, необязательно замещенные 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, фенила, карбоксифенила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-алкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-гидроксиалкила, C1-C4-алкокси, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкила, C(=O)NH₂, C(=O)N(H)CH₃ и карбокси

- R7, R8, R9 и R10 независимо выбраны из группы, включающей H, D, F, Cl, Br, I,

CF₃, CF₂H, C1-C4-алкил, CF₂CH₃, циклопропил и циано,

где каждый гетероарил и гетероциклоалкил имеет 1 или 2 гетероатома, каждый из которых независимо выбран из N, O и S, для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у субъекта.

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

- R5 выбран из группы, включающей H, C6-арил, C3-C5-гетероарил, C1-C6-алкил, C1-C6-галогеналкил, C3-C6-циклоалкил, C3-C7-гетероциклоалкил, C2-C6-гидроксиалкил, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкил, C1-C2-алкил-C3-C5-циклоалкил и C1-C2-алкил-C3-C5-гетероциклоалкил, необязательно замещенные 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, фенила, карбоксифенила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-алкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-гидроксиалкила, C(=O)N(H)CH₃ и карбокси.

- R7, R8, R9 и R10 независимо выбраны из группы, включающей H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкил, CF₂CH₃, циклопропил и циано,

где каждый гетероарил и гетероциклоалкил имеет 1 или 2 гетероатома, каждый из которых независимо выбран из N, O и S, для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у субъекта.

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

- R5 выбран из группы, включающей H, C6-арил, C1-C6-алкил, C2-C6-алкинил, C1-C6-галогеналкил, C3-C7-циклоалкил, C3-C7-гетероциклоалкил, C2-C6-гидроксиалкил, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкил, C1-C2-алкил-C3-C5-циклоалкил, C1-C2-алкил-C3-C5-гетероарил и C1-C2-алкил-C3-C5-гетероциклоалкил, необязательно замещенные 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-алкила, C1-C6-гидроксиалкила, C1-C4-алкокси, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкила, C(=O)NH₂ и C(=O)N(H)CH₃,

- R7, R8, R9 и R10 независимо выбраны из группы, включающей H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкил, CF₂CH₃, циклопропил и циано,

где каждый гетероарил и гетероциклоалкил имеет 1 или 2 гетероатома, каждый из которых независимо выбран из N, O и S, для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у субъекта.

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.

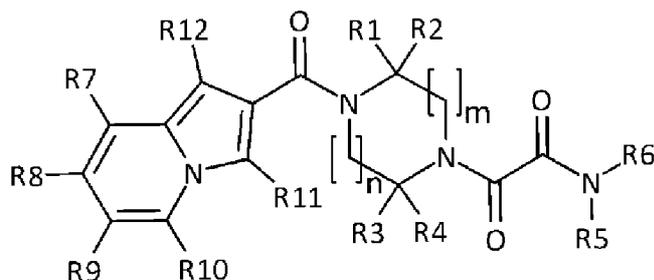
Одним из вариантов осуществления изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая соединение Формулы IIb или его фармацевтически приемлемую соль согласно настоящему изобретению, вместе с фармацевтически приемлемым носителем, для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у субъекта.

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



III

в котором

- R1, R2, R3 и R4, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, D и C1-C6-алкил

- R5 и R6 независимо выбраны из группы, включающей H, C6-арил, C3-C5-гетероарил, C1-C6-алкил, C1-C6-галогеналкил, C3-C6-циклоалкил, C3-C7-гетероциклоалкил, C2-C6-гидроксиалкил, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкил, C1-C2-алкил-C3-C5-циклоалкил и C1-C2-алкил-C3-C5-гетероциклоалкил, необязательно замещенные 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, фенила, карбоксифенила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-алкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-гидроксиалкила, C(=O)N(H)CH₃ и карбокси.

- R5 и R6 необязательно соединены с образованием C4-C8-гетероциклильного кольца

n равно 0, 1 или 2

m равно 0, 1 или 2

- R7, R8, R9 и R10 независимо выбраны из группы, включающей H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкил, CF₂CH₃, циклопропил и циано

- R11 и R12 независимо выбраны из группы, включающей H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкил, C2-C5-алкенил, CF₂CH₃, циклопропил, циано и нитро,

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

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

- R1, R2, R3 и R4, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, D и C1-C6-алкил

- R5 и R6 независимо выбраны из группы, включающей H, C6-арил, C3-C5-гетероарил, C1-C6-алкил, C1-C6-галогеналкил, C3-C6-циклоалкил, C3-C7-гетероциклоалкил, C2-C6-гидроксиалкил, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкил, C1-C2-алкил-C3-C5-циклоалкил и C1-C2-алкил-C3-C5-гетероциклоалкил, необязательно замещенные 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, фенила, карбоксифенила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-алкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-гидроксиалкила, C(=O)N(H)CH₃ и карбокси.

- R5 и R6 необязательно соединены с образованием C4-C8-гетероциклического кольца

n равно 0, 1 или 2

m равно 0, 1 или 2

- R7, R8, R9 и R10 независимо выбраны из группы, включающей H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкил, CF₂CH₃, циклопропил и циано

- R11 и R12 независимо выбраны из группы, включающей H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкил, C2-C5-алкенил, CF₂CH₃, циклопропил, циано и нитро,

где каждый гетероарил и гетероциклоалкил имеет 1 или 2 гетероатома, каждый из которых независимо выбран из N, O и S, для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у субъекта.

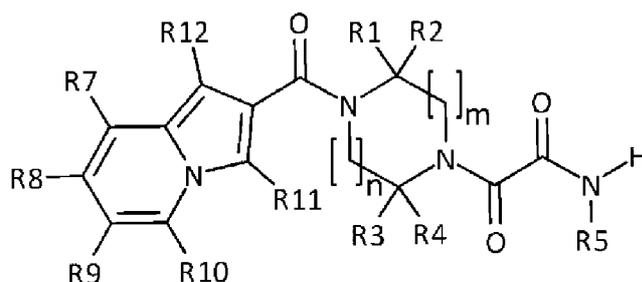
Одним из вариантов осуществления изобретения является соединение Формулы III или его фармацевтически приемлемая соль согласно изобретению для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у субъекта.

Одним из вариантов осуществления изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая соединение Формулы III или его фармацевтически приемлемую соль согласно настоящему изобретению, вместе с фармацевтически приемлемым носителем, для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у субъекта.

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 или его фармацевтически приемлемой соли согласно настоящему изобретению.

Другим вариантом осуществления изобретения является соединение Формулы III 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, R2, R3 и R4, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, D и C1-C6-алкил

- R5 выбран из группы, включающей H, C6-арил, C3-C5-гетероарил, C1-C6-алкил, C1-C6-галогеналкил, C3-C6-циклоалкил, C3-C7-гетероциклоалкил, C2-C6-гидроксиалкил, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкил, C1-C2-алкил-C3-C5-циклоалкил и C1-C2-алкил-C3-C5-гетероциклоалкил, необязательно замещенные 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, фенила, карбоксифенила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-алкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-гидроксиалкила, C(=O)N(H)CH₃ и карбокси

n равно 0, 1 или 2

m равно 0, 1 или 2

- R7, R8, R9 и R10 независимо выбраны из группы, включающей H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкил, CF₂CH₃, циклопропил и циано

- R11 и R12 независимо выбраны из группы, включающей H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкил, C2-C5-алкенил, CF₂CH₃, циклопропил, циано и нитро,

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

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

- R1, R2, R3 и R4, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, D и C1-C6-алкил

- R5 выбран из группы, включающей H, C6-арил, C3-C5-гетероарил, C1-C6-алкил, C1-C6-галогеналкил, C3-C6-циклоалкил, C3-C7-гетероциклоалкил, C2-C6-гидроксиалкил, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкил, C1-C2-алкил-C3-C5-циклоалкил и C1-C2-алкил-C3-C5-гетероциклоалкил, необязательно замещенные 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, фенила, карбоксифенила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-алкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-гидроксиалкила, C(=O)N(H)CH₃ и карбокси

n равно 0, 1 или 2

m равно 0, 1 или 2

- R7, R8, R9 и R10 независимо выбраны из группы, включающей H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкил, CF₂CH₃, циклопропил и циано

- R11 и R12 независимо выбраны из группы, включающей H, D, F, Cl, Br, I, CF₃,

CF₂H, C1-C4-алкил, C2-C5-алкенил, CF₂CH₃, циклопропил, циано и нитро, где каждый гетероарил и гетероциклоалкил имеет 1 или 2 гетероатома, каждый из которых независимо выбран из N, O и S, для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у субъекта.

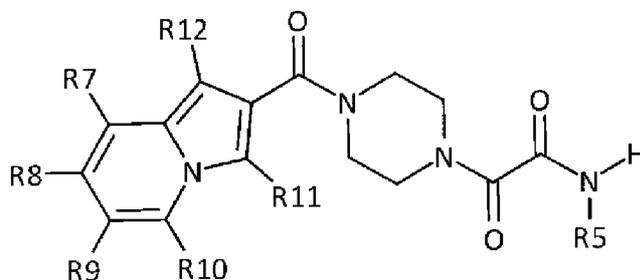
Одним из вариантов осуществления изобретения является соединение Формулы Ша или его фармацевтически приемлемая соль согласно изобретению для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у субъекта.

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, для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у субъекта.

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

- R5 выбран из группы, включающей H, C6-арил, C3-C5-гетероарил, C1-C6-алкил, C1-C6-галогеналкил, C3-C6-циклоалкил, C3-C7-гетероциклоалкил, C2-C6-гидроксиалкил, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкил, C1-C2-алкил-C3-C5-циклоалкил и C1-C2-алкил-C3-C5-гетероциклоалкил, необязательно замещенные 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, фенила, карбоксифенила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-алкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-гидроксиалкила, C(=O)N(H)CH₃ и карбокси

- R7, R8, R9 и R10 независимо выбраны из группы, включающей H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкил, CF₂CH₃, циклопропил и циано

- R11 и R12 независимо выбраны из группы, включающей H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкил, C2-C5-алкенил, CF₂CH₃, циклопропил, циано и нитро,

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

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

- R5 выбран из группы, включающей H, C6-арил, C3-C5-гетероарил, C1-C6-алкил, C1-C6-галогеналкил, C3-C6-циклоалкил, C3-C7-гетероциклоалкил, C2-C6-гидроксиалкил, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкил, C1-C2-алкил-C3-C5-циклоалкил и C1-C2-алкил-C3-C5-гетероциклоалкил, необязательно замещенные 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, фенила, карбоксифенила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-алкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-гидроксиалкила, C(=O)N(H)CH₃ и карбокси

- R7, R8, R9 и R10 независимо выбраны из группы, включающей H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкил, CF₂CH₃, циклопропил и циано

- R11 и R12 независимо выбраны из группы, включающей H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкил, C2-C5-алкенил, CF₂CH₃, циклопропил, циано и нитро,

где каждый гетероарил и гетероциклоалкил имеет 1 или 2 гетероатома, каждый из которых независимо выбран из N, O и S, для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у субъекта.

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

Одним из вариантов осуществления изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая соединение Формулы IIIb или его фармацевтически приемлемую соль согласно настоящему изобретению, вместе с фармацевтически приемлемым носителем, для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у субъекта.

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.

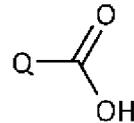
Другим вариантом осуществления изобретения является соединение Формулы IIIb или его фармацевтически приемлемая соль согласно изобретению для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у нуждающегося в этом субъекта.

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

содержащая соединение Формулы I, II, IIIa, IIIb, III, IIIa, IIIb 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, для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у субъекта.

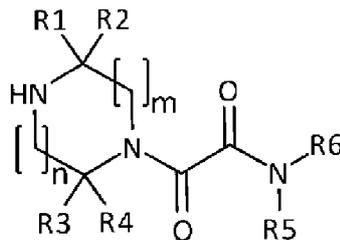
Объектом настоящего изобретения также является способ лечения инфекции ВГВ у нуждающегося в этом индивидуума, включающий введение такому индивидууму терапевтически эффективного количества соединения Формулы I, II, IIIa, IIIb, III, IIIa, IIIb или его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата или гидрата 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 IV:



IV

в котором Q имеет определенное выше значение, с соединением Формулы V:



V

в котором

- R1, R2, R3 и R4, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, D и C1-C6-алкил

- R5 и R6 независимо выбраны из группы, включающей H, C6-арил, C3-C5-гетероарил, C1-C6-алкил, C2-C6-алкинил, C1-C6-галогеналкил, C3-C7-циклоалкил, C3-C7-гетероциклоалкил, C2-C6-гидроксиалкил, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкил, C1-C2-алкил-C3-C5-циклоалкил, C1-C2-алкил-C3-C5-гетероарил и C1-C2-алкил-C3-C5-гетероциклоалкил, необязательно замещенные 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, фенила, карбоксифенила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-алкила, C1-

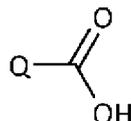
С6-галогеналкила, С1-С6-гидроксиалкила, С1-С4-алкокси, С1-С6-алкил-О-С1-С6-алкила, С(=О)NH₂, С(=О)N(Н)СН₃ и карбокси

- R5 и R6 необязательно соединены с образованием С4-С8-гетероциклильного кольца

n равно 0, 1 или 2

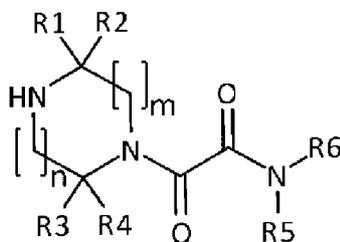
m равно 0, 1 или 2.

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



IV

в котором Q имеет определенное выше значение, с соединением Формулы V



V

в котором

- R1, R2, R3 и R4, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, D и С1-С6-алкил

- R5 и R6 независимо выбраны из группы, включающей H, С6-арил, С3-С5-гетероарил, С1-С6-алкил, С1-С6-галогеналкил, С3-С6-циклоалкил, С3-С7-гетероциклоалкил, С2-С6-гидроксиалкил, С1-С6-алкил-О-С1-С6-алкил, С1-С2-алкил-С3-С5-циклоалкил и С1-С2-алкил-С3-С5-гетероциклоалкил, необязательно замещенные 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из ОН, галогена, фенила, карбоксифенила, С3-С7-гетероциклоалкила, С1-С6-алкила, С1-С6-галогеналкила, С1-С6-гидроксиалкила, С(=О)N(Н)СН₃ и карбокси

- R5 и R6 необязательно соединены с образованием С4-С8-гетероциклильного кольца

n равно 0, 1 или 2

m равно 0, 1 или 2.

Определения

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

обширной группы.

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

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

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

При использовании в настоящем документе термин "лечение" определен как применение или введение терапевтического средства, т.е. соединения изобретения (отдельно или в комбинации с другим фармацевтическим средством), пациенту или применение или введение терапевтического средства в ткань или клеточную линию (например, для диагностики или применений *ex vivo*), выделенную у пациента, который имеет инфекцию ВГВ, симптом инфекции ВГВ или вероятность развития инфекции ВГВ, с целью излечения, лечения, уменьшения тяжести, облегчения, изменения течения, устранения, снижения, улучшения или воздействия на инфекцию ВГВ, симптомы инфекции ВГВ или вероятность развития инфекции ВГВ. Такое лечение может быть специально адаптировано или изменено на основе знания, полученного из области фармакогеномики.

При использовании в настоящем документе термин "предупредить" 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-пентинил, 3-пентинил, 4-пентинил, 2-гексинил, 3-гексинил, 4-гексинил и 5-гексинил. Во избежание неопределенности следует уточнить, что в случаях, когда в группе присутствуют две алкинильных группы, они могут быть одинаковыми или разными.

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

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

При использовании в настоящем документе термин "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 $C\equiv N$.

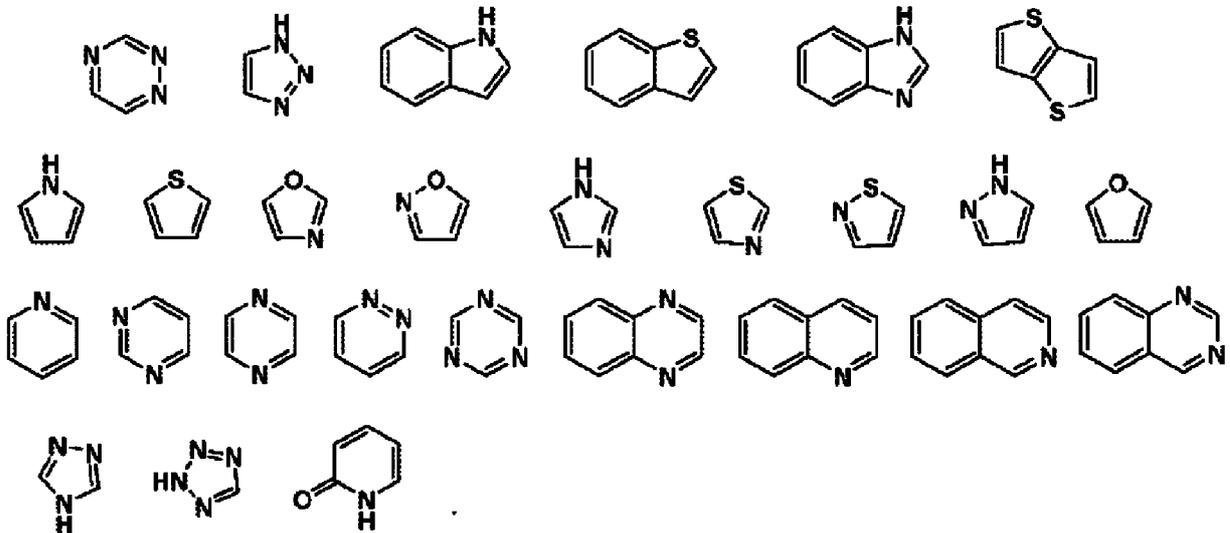
При использовании в настоящем документе термин "нитро", отдельно или в качестве части другого заместителя, означает, если не указано иное, группу формулы NO_2 .

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, как правило, является указанной фенильной группой, замещенной указанной карбоксигруппой.

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), который содержит от одного до четырех гетероатомов в кольце, каждый из которых независимо выбран из кислорода, серы и азота. 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, пиразинил, пиримидинил (включая, например, 2- и 4-пиримидинил), пиридазинил, тиенил, фурил, пирролил (включая, например, 2-пирролил), имидазолил, тиазолил-оксазолил, пиразолил (включая, например, 3- и 5-пиразолил), изотиазолил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, 1,3,4-триазолил, тетразолил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,3,4-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-нафтиридинил, 1,4-бензодиоксанил, кумарин, дигидрокумарин, 1,5-нафтиридинил, бензофурил (включая, например, 3-, 4-, 5-, 6- и 7-бензофурил), 2,3-дигидробензофурил, 1,2-бензизоксазолил-бензотиенил (включая, например, 3-, 4-, 5-, 6- и 7-бензотиенил), бензоксазолил, бензотиазолил (включая, например, 2-бензотиазолил и 5-бензотиазолил), пуринил, бензимидазолил (включая, например, 2-бензимидазолил), бензотриазолил, тиоксантинил, карбазолил, карболинил, акридинил, пирролизидинил и хинолизидинил.

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

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

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

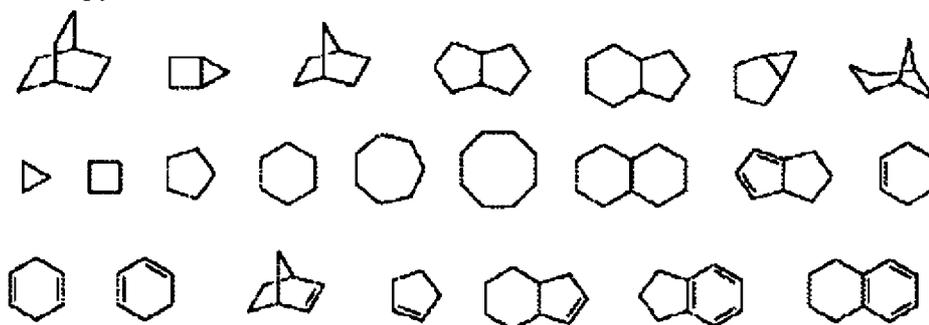
При использовании в настоящем документе C1-C4-карбоксиалкильная группа представляет собой указанную C1-C4 алкильную группу, замещенную карбоксильной группой.

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 "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 (С3-С10-циклоалкил), группы, содержащие 3-8 атомов в кольце (С3-С8-циклоалкил), группы, содержащие 3-7 атомов в кольце (С3-С7-циклоалкил), и группы, содержащие 3-6 атомов в кольце (С3-С6-циклоалкил). Иллюстративные примеры циклоалкильных групп включают, без ограничения, следующие группы:

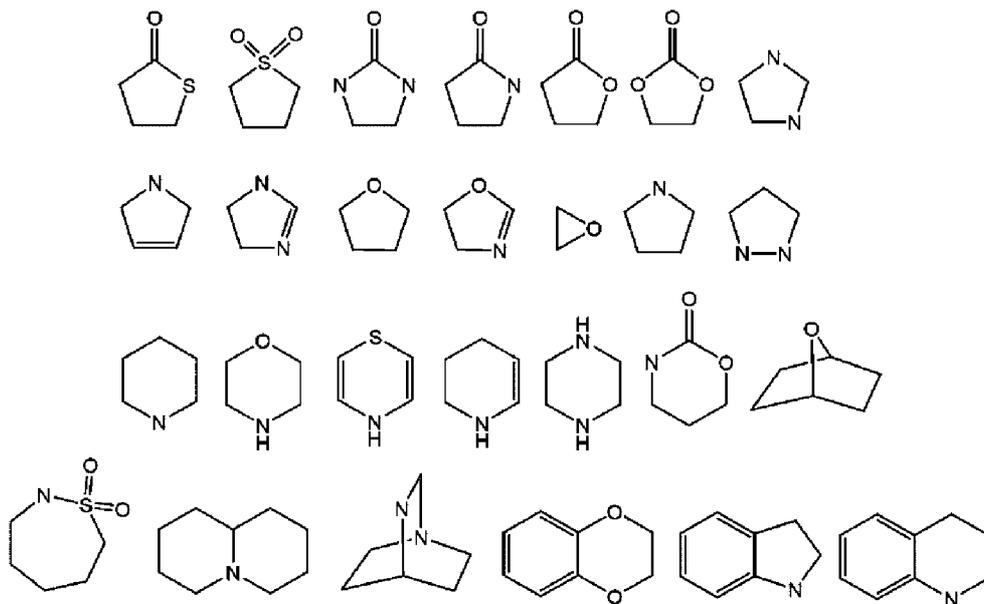


Моноциклические циклоалкилы включают, без ограничения перечисленными, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. Бициклические циклоалкилы включают, без ограничения перечисленными, тетрагидронафтил, инданил и тетрагидропентален. Полициклические циклоалкилы включают адамантин 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 другом 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 третьем 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-гетероциклическая группа указывает на количество атомов углерода, содержащихся в гетероциклической группе без включения количества гетероатомов. Например, C2-C8-гетероциклическая группа 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, тетрагидрооксазин, 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, пиазолидин, имидазолин, диоксолан, сульфолан, 2,3-дигидрофуран, 2,5-дигидрофуран, тетрагидрофуран, тиофан, пиперидин, 1,2,3,6-тетрагидропирдин-1,4-дигидропирдин, пиперазин, тетрагидрооксазин, тиоморфолин, пиран, 2,3-дигидропиран, тетрагидропиран, 1,4-диоксан, 1,3-диоксан, 1,3-диоксолан, гомопиперазин, гомопиперидин, 1,3-диоксепан, 4,7-дигидро-1,3-диоксепин и гексаметиленоксид. Термины "С3-С7-гетероциклоалкил" включают, без ограничения, тетрагидрофуран-2-ил, тетрагидрофуран-3-ил, 3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил, 3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил, тетрагидропиран-4-ил, тетрагидропиран-3-ил, тетрагидропиран-2-ил и азетидин-3-ил.

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

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

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

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

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

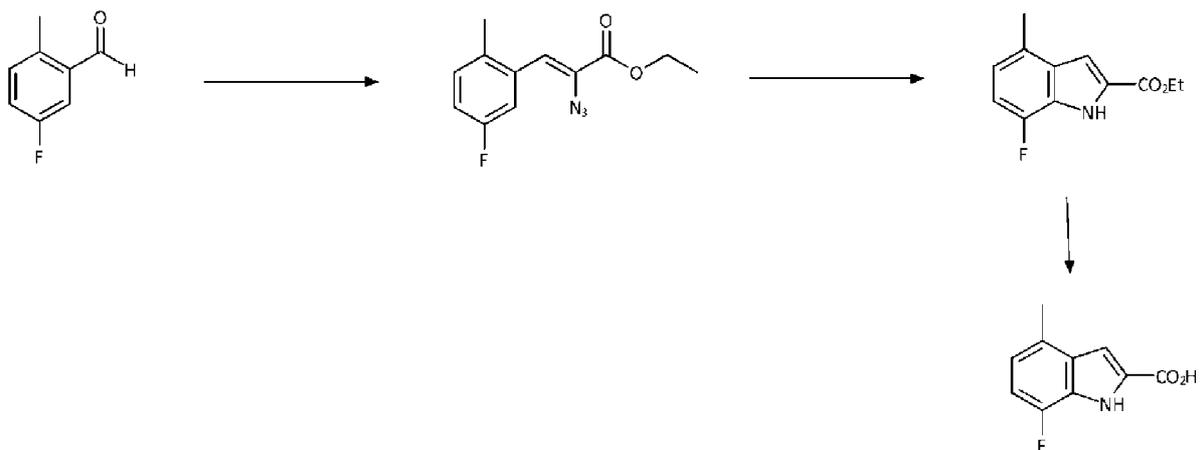


Схема 1: Индолы из винилазидов

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

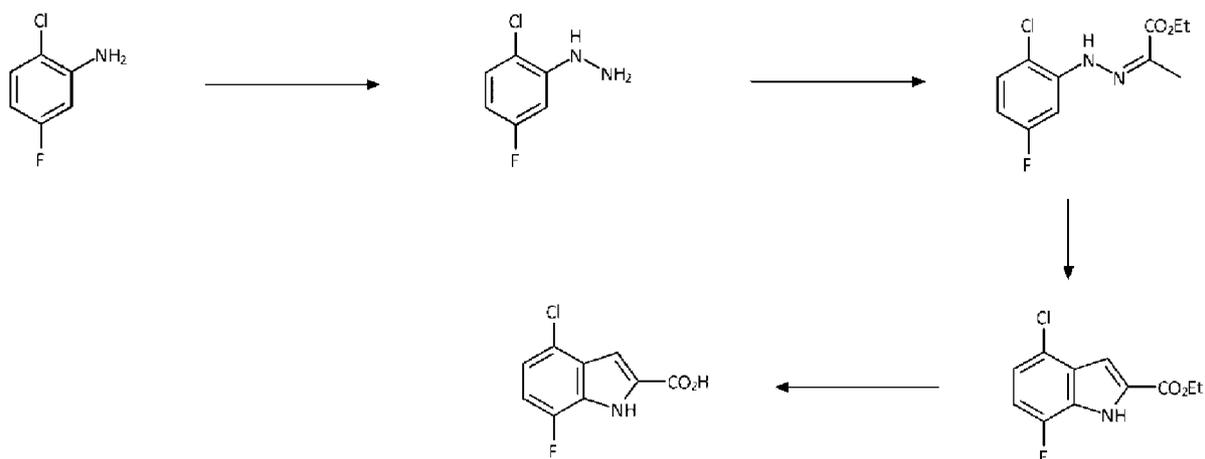


Схема 2: Синтез индолов по Фишеру

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

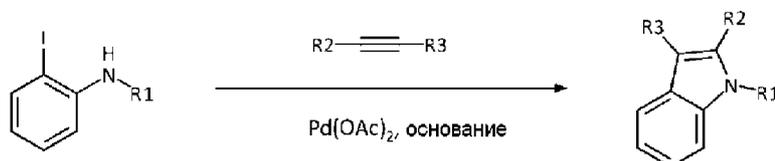


Схема 3: Получение индолов путем циклизации алкинов

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

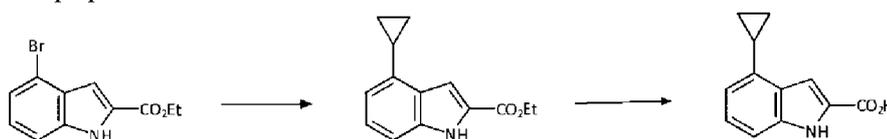


Схема 4: Катализируемая палладием функционализация галогенированных индолов

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

Необходимые замещенные индолизин-2-карбоновые кислоты могут быть получены различными способами, основные используемые пути представлены на Схемах 5-7. Квалифицированному химику будет очевидно, что существуют другие методики, которые также позволят получить такие промежуточные соединения.

Замещенные индолизин-2-карбоновые кислоты могут быть получены в реакции Мориты-Бейлиса-Хиллмана с соответствующим образом замещенными пиридин-2-карбальдегидами, как показано на Схеме 5.

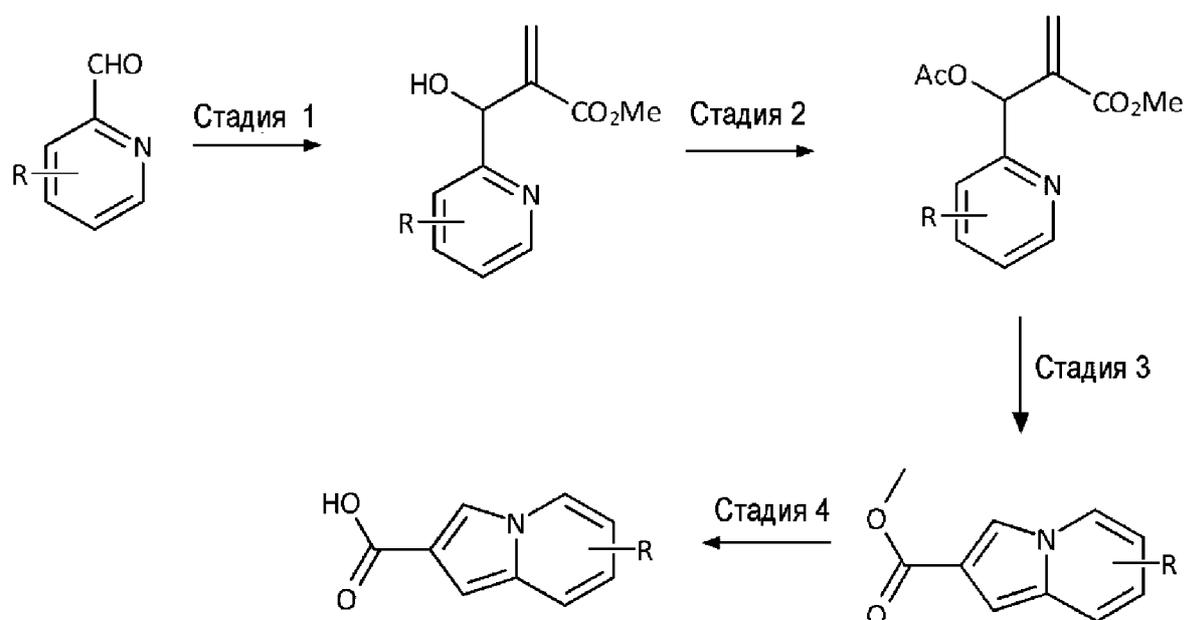


Схема 5: Синтез Мориты-Бейлиса-Хиллмана индолизин-2-карбоновых кислот

В Стадии 1 Схемы 5 соответствующим образом функционализированный пиридин-2-карбальдегид подвергают реакции с метилпроп-2-еноатом (метилакрилатом) и третичным амином, например, 1,4-дизабицикло[2.2.2]октаном (DABCO), с получением аддукта Мориты-Бейлиса-Хиллмана. Затем в Стадии 2 этот аддукт подвергают ацилированию, например, уксусным ангидридом, с получением сложного эфира, который затем циклизируют при нагревании в Стадии 3, с получением сложного эфира индолизин-2-карбоновой кислоты. Гидролиз сложного эфира в Стадии 4, например, водным гидроксидом натрия, дает требуемую индолизин-2-карбоновую кислоту.

Замещенные индолизин-2-карбоновые кислоты также могут быть получены в реакции Чичибабина при использовании соответствующим образом функционализированных 2-метил-пиридинов (2-пиколинов), как показано на Схеме 6.

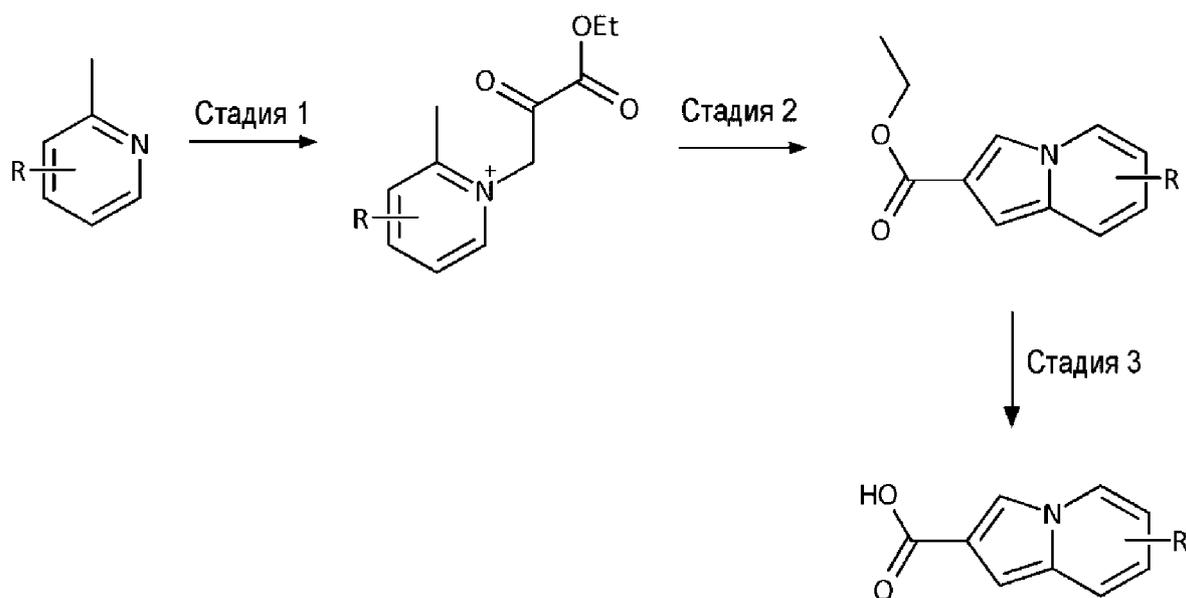


Схема 6: Синтез индолизин-2-карбоновых кислот по Чичибабину

В Стадии 1 Схемы 6 соответствующим образом функционализированный 2-метил-пиридин (пиколин) подвергают реакции со сложным эфиром бромпирииноградной кислоты, например, этилбромпируватом (как изображено) или трет-бутил-3-бром-2-оксопропионатом, с получением соли пиридиния. Затем этот аддукт циклизируют в основных условиях в Стадии 2, например, карбонатом цезия, с получением сложного эфира индолизина. Гидролиз сложного эфира карбоновой кислоты в Стадии 3, например, водным гидроксидом натрия, дает требуемую индолизин-2-карбоновую кислоту.

Замещенные индолизин-2-карбоновые кислоты также могут быть получены путем дальнейшей функционализации замещенного индолизина, как показано на Схеме 7.

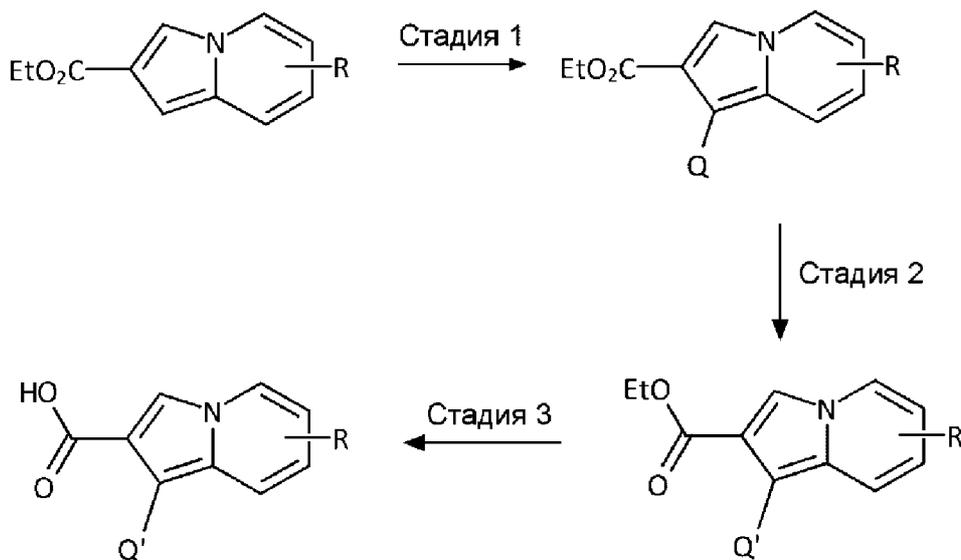


Схема 7: Функционализация индолизин-2-карбоновых кислот

В Стадии 1 Схемы 7 соответствующим образом функционализированный индолизин подвергают реакции с формирующим или галогенирующим агентом, например, N-бром-сукцинимидом или бромом, с получением замещенного индолизина. Затем этот аддукт может быть дополнительно функционализирован с помощью способов, известных в данной области, в Стадии 2, например, металлирования-гашения, катализируемой палладием реакции кросс-сочетания или реакции Виттига. Гидролиз сложного эфира карбоновой кислоты в Стадии 3, например, водным гидроксидом натрия, дает индолизин-2-карбоновую кислоту.

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

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

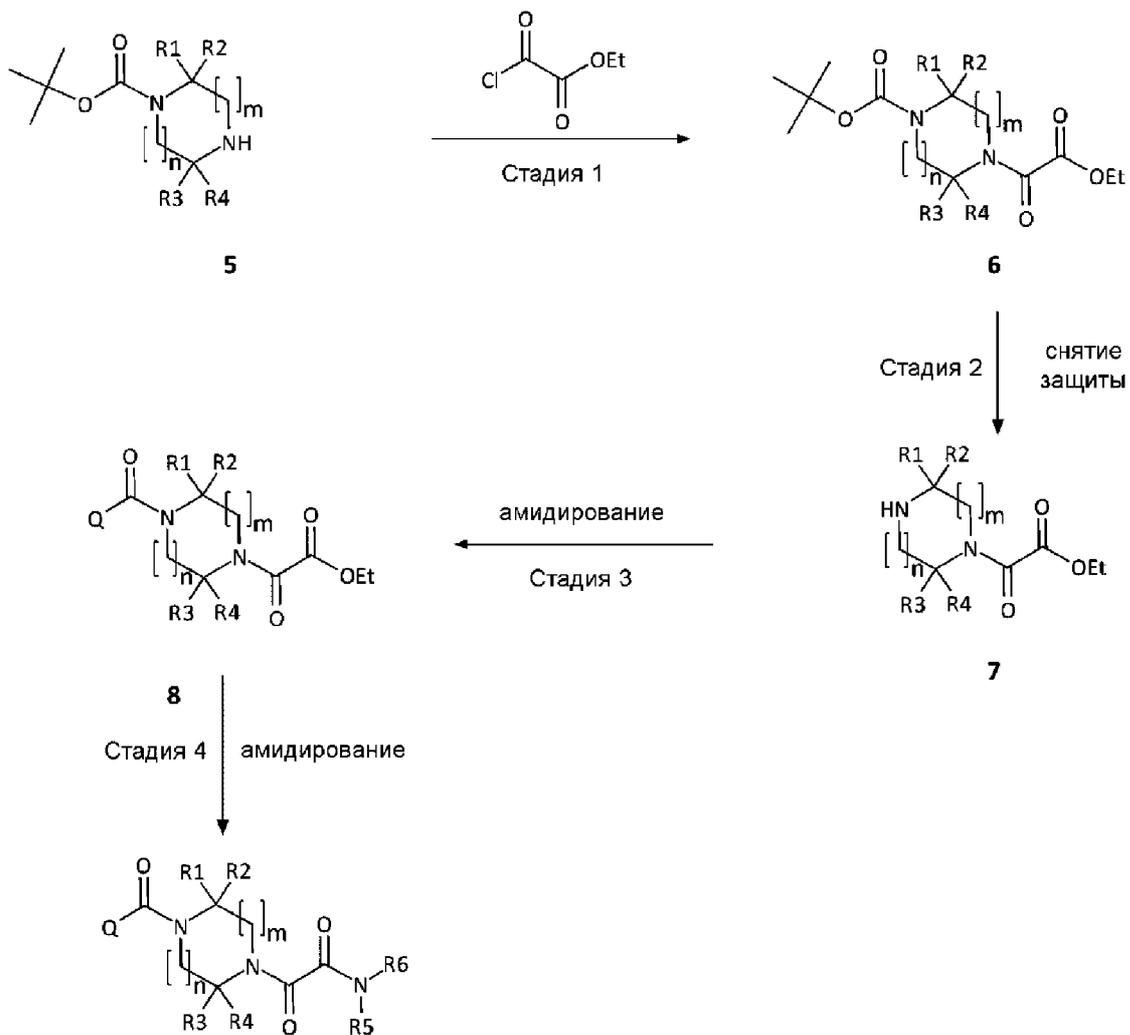


Схема 9: Синтез соединений Формулы I

Соединение 5, описанное на Схеме 9, в Стадии 1 подвергают ацилированию этилхлороксоацетатом (J. Med. Chem. 60(16) стр. 6942-6990) с получением соединения с общей структурой 6. Снятие защитной группы азота (A. Isidro-Llobet et al., Chem. Rev., 2009, 109, 2455-2504), изображенной, но без ограничения, как Вос, например, при использовании HCl, дает амин 7. Сочетание амида в Стадии 3 методами, известными в литературе (A. El-Faham, F. Albericio, Chem. Rev. 2011, 111, 6557-6602), например, при использовании NATU, дает соединения структуры 8. Аминолиз сложного эфира, изображенного, но без ограничения, как этиловый сложный эфир, дает соединение Формулы I.

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

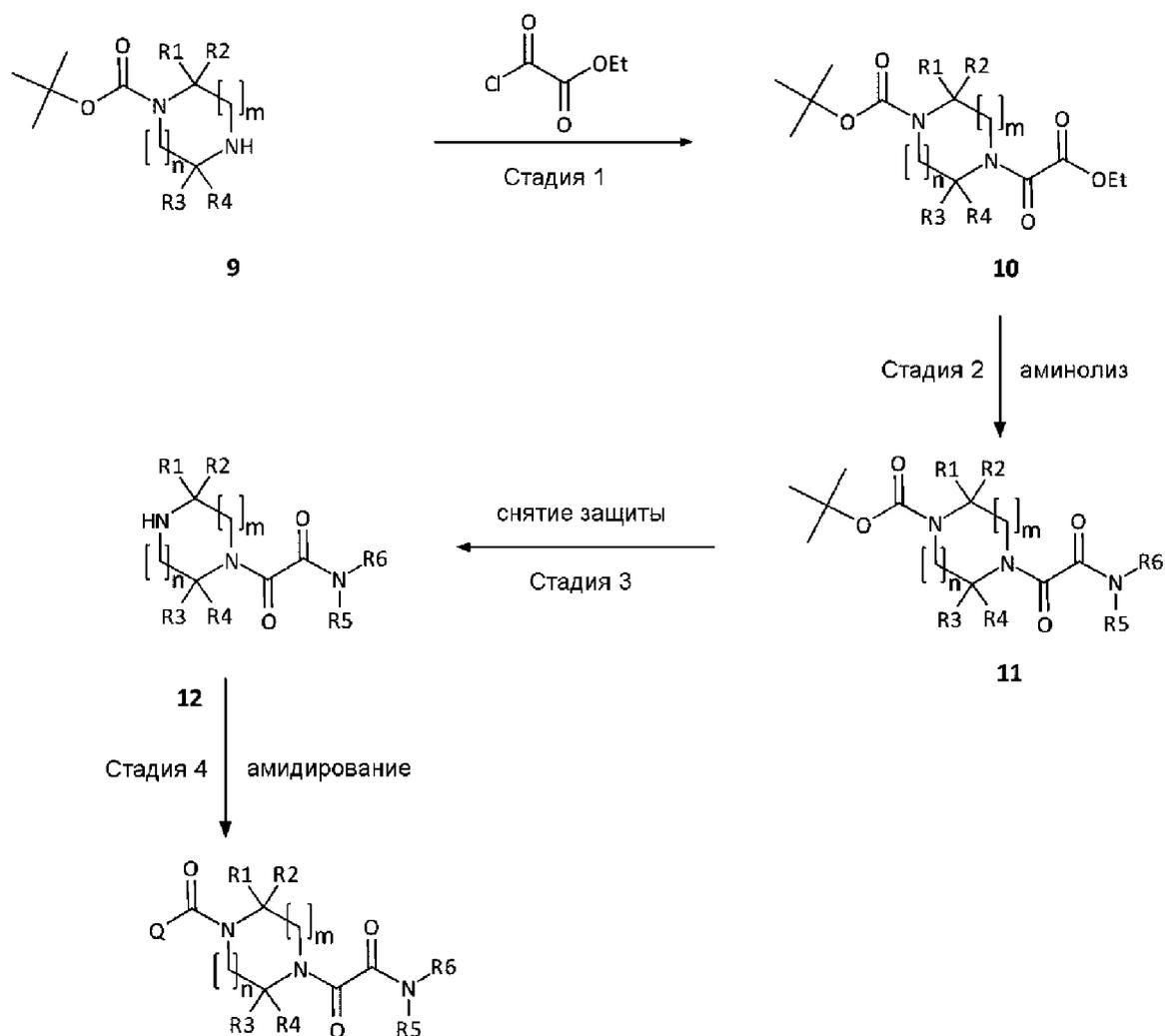


Схема 10: Синтез соединений Формулы I

Соединение 9, описанное на Схеме 10, в Стадии 1 подвергают ацилированию этилхлороксоацетатом (J. Med. Chem. 60(16) стр. 6942-6990) с получением соединения с общей структурой 10. Аминолиз сложного эфира, изображенного, но без ограничения, как этиловый сложный эфир, дает соединения структуры 11. Снятие защитной группы азота (A. Isidro-Llobet et al., Chem. Rev., 2009, 109, 2455-2504), изображенной, но без ограничения, как Вос, например, при использовании HCl, дает амин 12. Сочетание амида в Стадии 5 методами, известными в литературе (A. El-Faham, F. Albericio, Chem. Rev. 2011, 111, 6557-6602), например, при использовании NATU, дает соединения Формулы I.

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

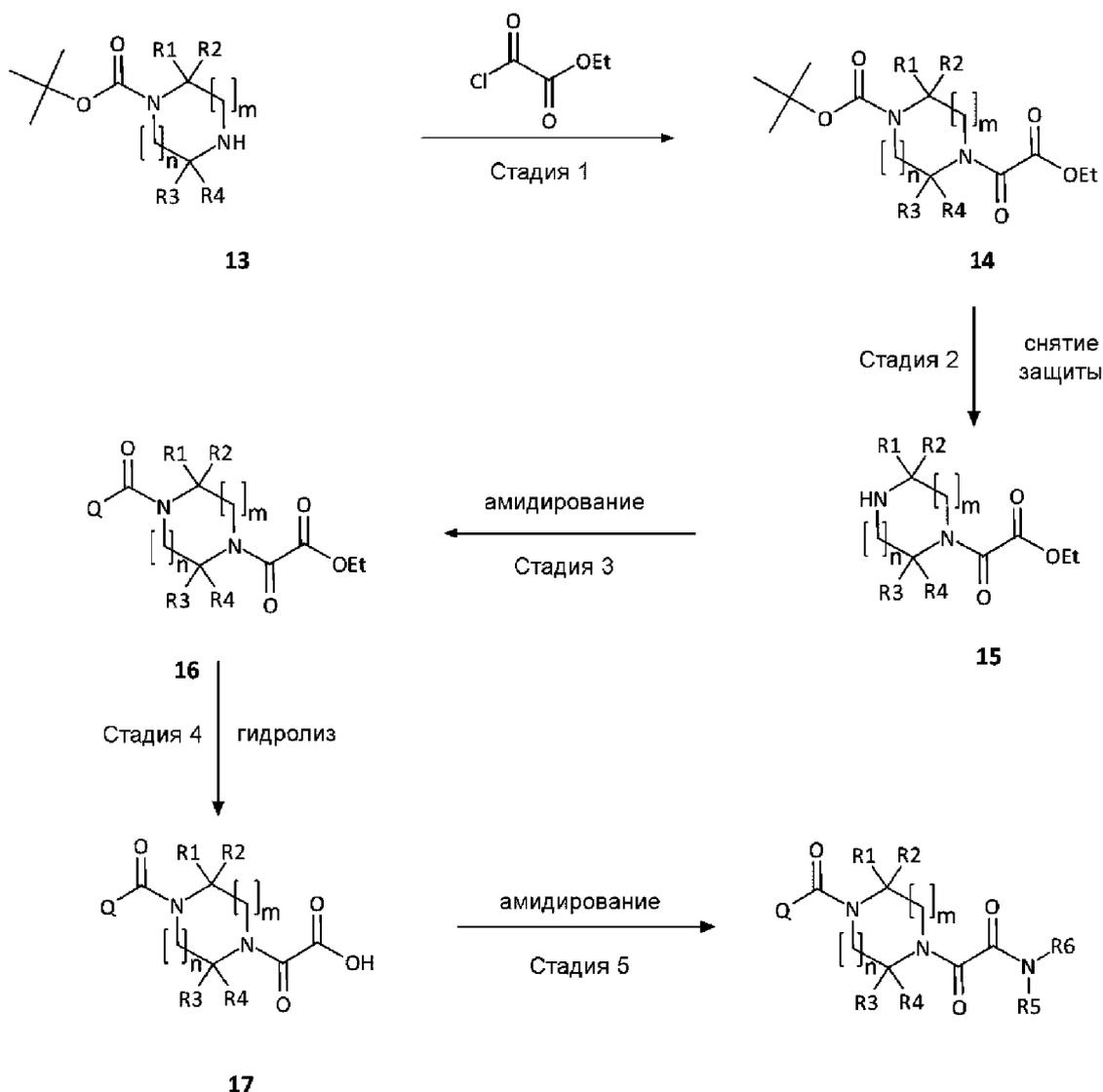


Схема 11: Синтез соединений Формулы I

Соединение 13, описанное на Схеме 11, в Стадии 1 подвергали ацилированию этилхлороксоацетатом (J. Med. Chem. 60(16) стр. 6942-6990) с получением соединения с общей структурой 14. Снятие защитной группы азота (A. Isidro-Llobet et al., Chem. Rev., 2009, 109, 2455-2504), изображенной, но без ограничения, как Вос, например, при использовании HCl, дает амин 15. Сочетание амида в Стадии 3 методами, известными в литературе (A. El-Faham, F. Albericio, Chem. Rev. 2011, 111, 6557-6602), например, при использовании NATU, дает соединения структуры 16. Гидролиз сложного эфира, изображенного, но без ограничения, как этиловый сложный эфир, например, водным гидроксидом натрия, дает карбоновую кислоту общей структуры 17. Сочетание амида в Стадии 5 методами, известными в литературе (A. El-Faham, F. Albericio, Chem. Rev. 2011, 111, 6557-6602), например, при использовании NATU, дает соединения Формулы I.

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

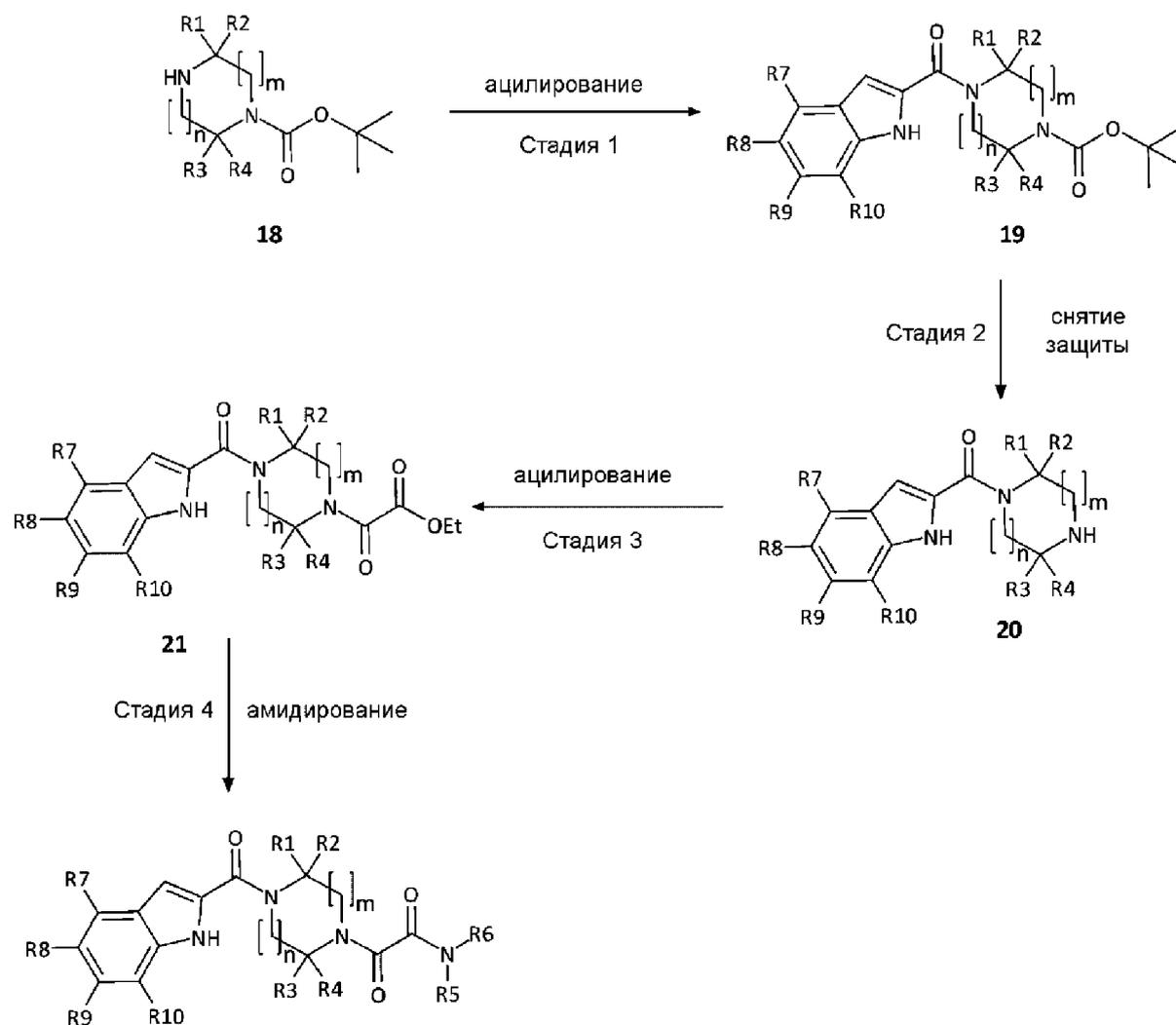


Схема 12: Синтез соединений Формулы II

Соединение 18, описанное на Схеме 12, в Стадии 1 подвергают ацилирование методами, известными в литературе (A. El-Faham, F. Albericio, Chem. Rev. 2011, 111, 6557-6602), например, при использовании NATU, с получением соединений структуры 19. Снятие защитной группы азота (A. Isidro-Llobet et al., Chem. Rev., 2009, 109, 2455-2504), изображенной, но без ограничения, как Boc, например, при использовании HCl, дает амин 20. Ацилирование этилхлороксоацетатом (J. Med. Chem. 60(16) стр. 6942-6990) в Стадии 3 дает соединения структуры 21. Аминолиз сложного эфира, изображенного, но без ограничения, как этиловый сложный эфир, дает соединение Формулы II.

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

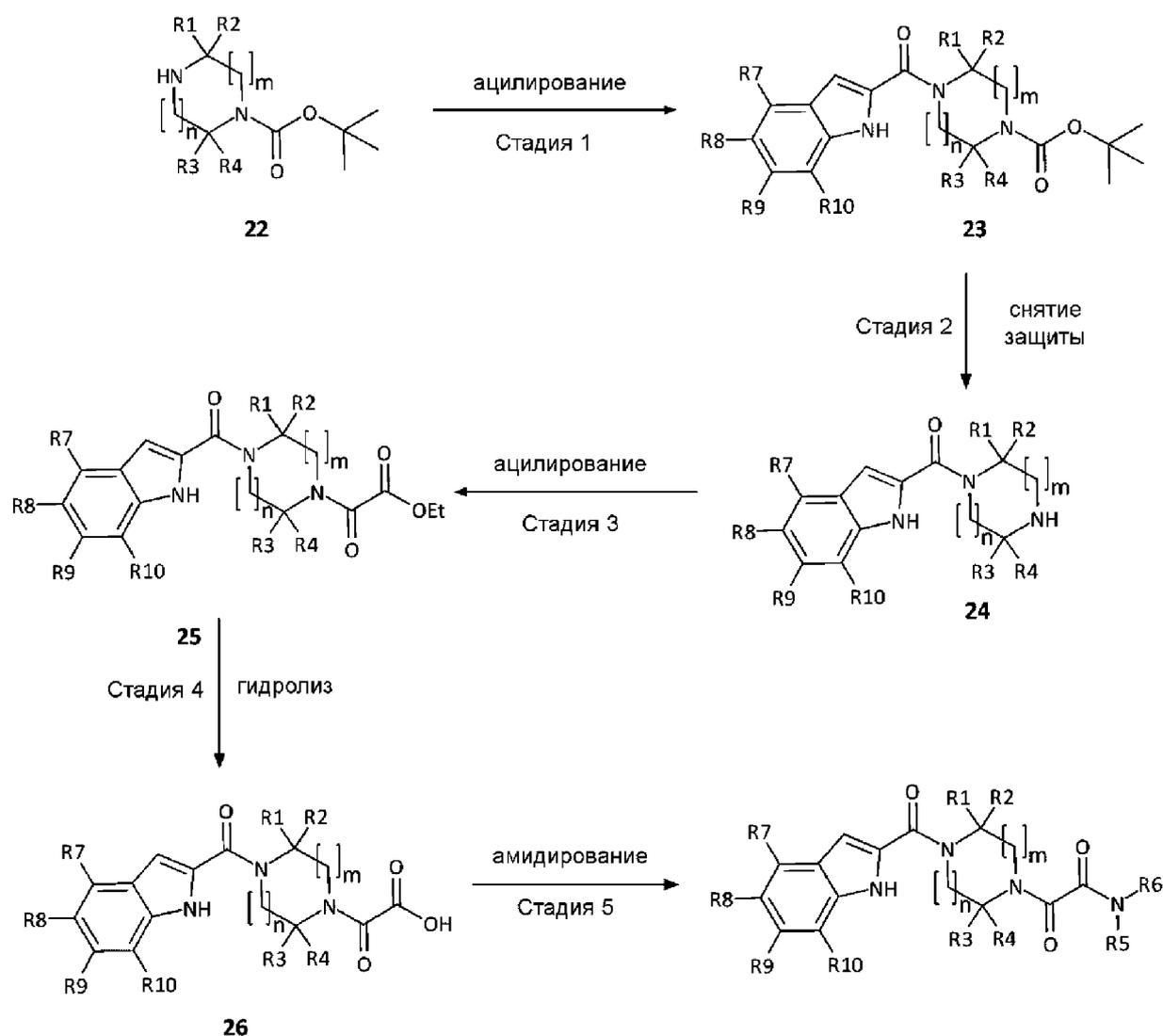


Схема 13: Синтез соединений Формулы II

Соединение 22, описанное на Схеме 13, в Стадии 1 подвергают ацилированию методами, известными в литературе (A. El-Faham, F. Albericio, Chem. Rev. 2011, 111, 6557-6602), например, при использовании NATU, с получением соединений структуры 23. Снятие защитной группы азота (A. Isidro-Llobet et al., Chem. Rev., 2009, 109, 2455-2504), изображенной, но без ограничения, как Boc, например, при использовании HCl, дает амин 24. Ацилирование этилхлороксоацетатом (J. Med. Chem. 60(16) стр. 6942-6990) в Стадии 3 дает соединения структуры 25. Гидролиз сложного эфира, изображенного, но без ограничения, как этиловый сложный эфир, например, водным гидроксидом натрия, дает кислоту структуры 26, которая затем может быть амидирована методами, известными в литературе (A. El-Faham, F. Albericio, Chem. Rev. 2011, 111, 6557-6602), например, при использовании NATU, с получением соединений Формулы II.

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

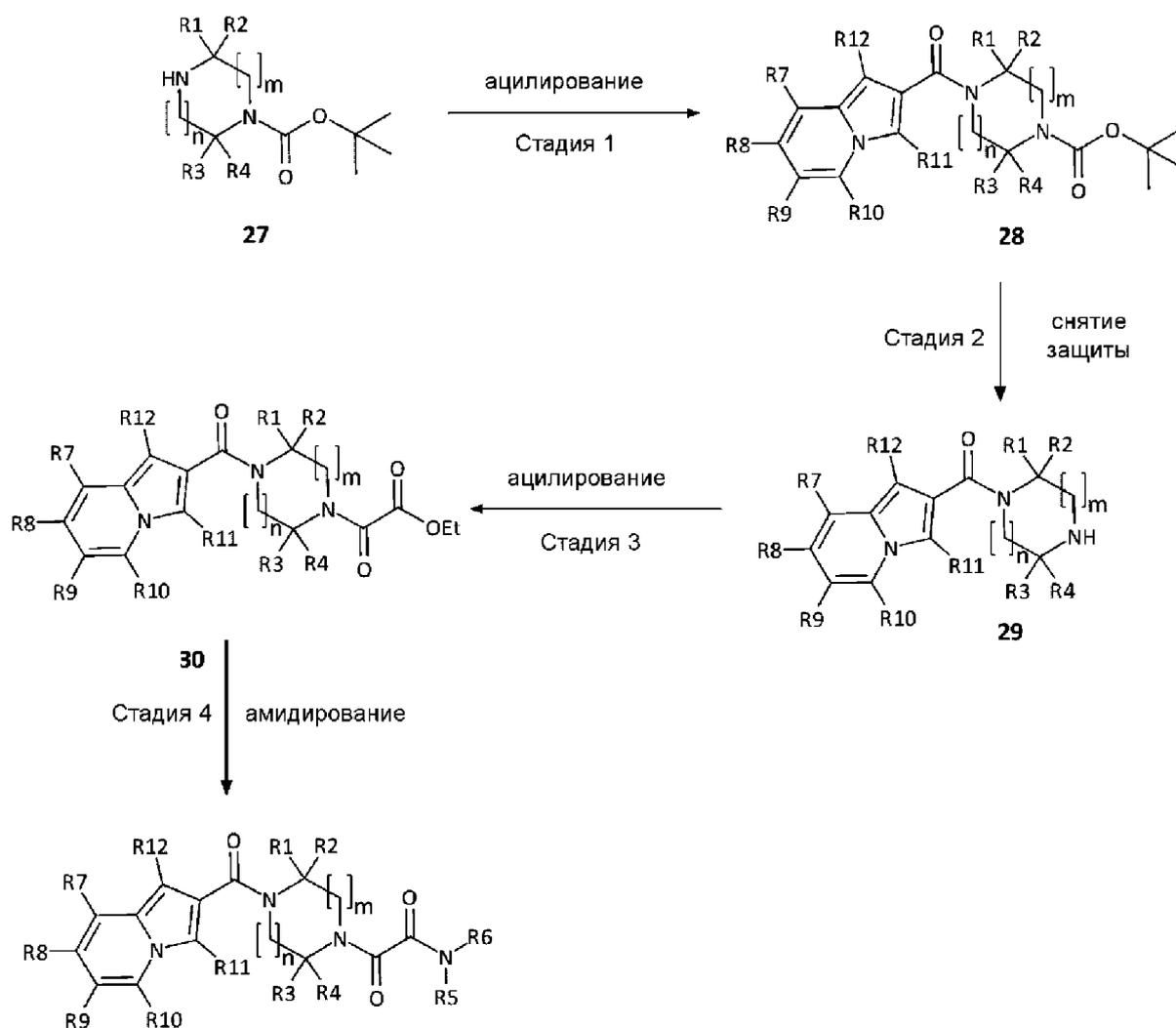


Схема 14: Синтез соединений Формулы III

Соединение 27, описанное на Схеме 14, в Стадии 1 подвергают ацилированию методами, известными в литературе (A. El-Faham, F. Albericio, Chem. Rev. 2011, 111, 6557-6602), например, при использовании NATU, с получением соединений структуры 28. Снятие защитной группы азота (A. Isidro-Llobet et al., Chem. Rev., 2009, 109, 2455-2504), изображенной, но без ограничения, как Boc, например, при использовании HCl, дает амин 29. Ацилирование этилхлороксоацетатом (J. Med. Chem. 60(16) стр. 6942-6990) в Стадии 3 дает соединения структуры 30. Аминолиз сложного эфира, изображенного, но без ограничения, как этиловый сложный эфир, дает соединение Формулы III.

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

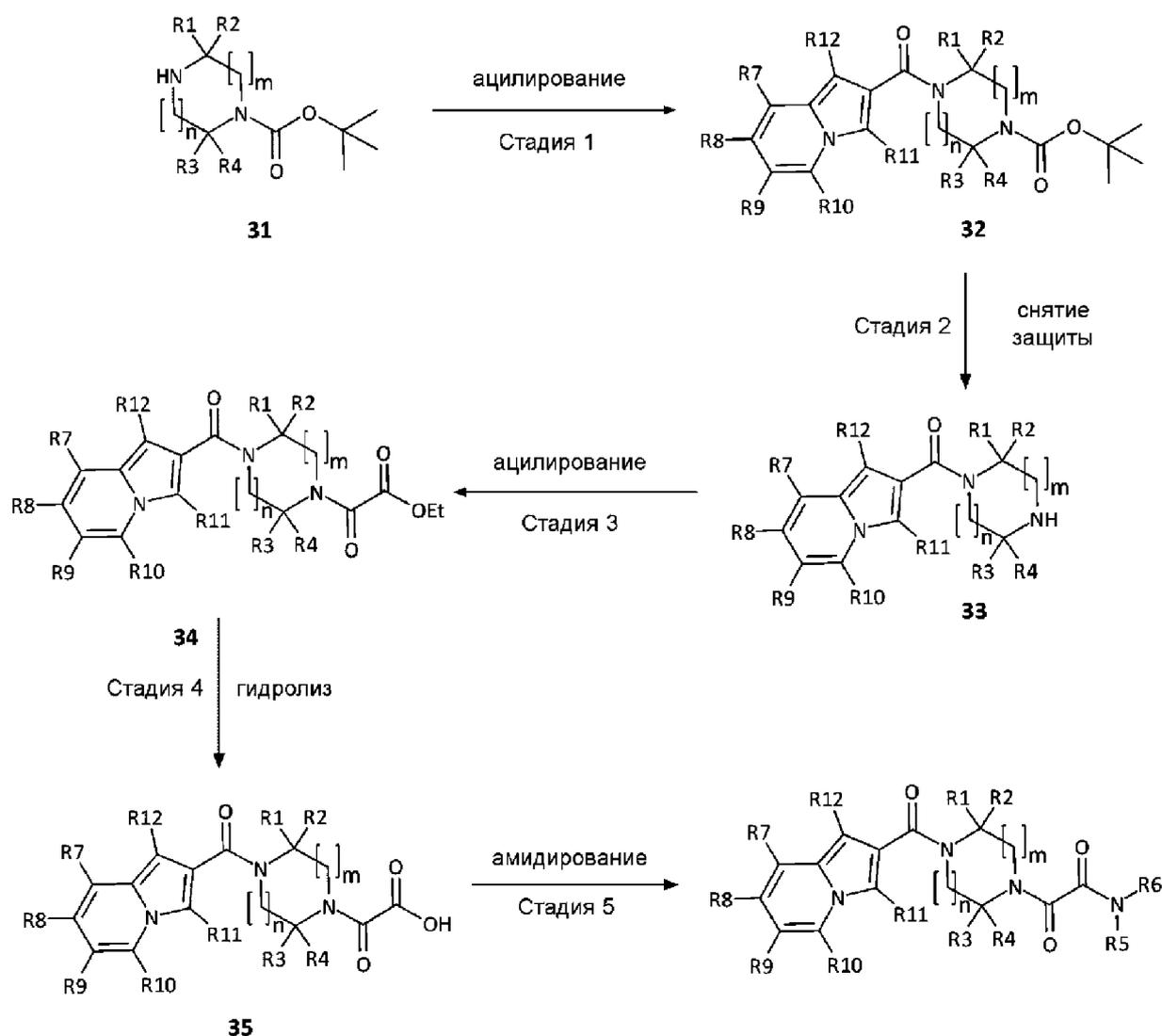


Схема 15: Синтез соединений Формулы III

Соединение 31, описанное на Схеме 15, в Стадии 1 подвергают ацилированию методами, известными в литературе (A. El-Faham, F. Albericio, Chem. Rev. 2011, 111, 6557-6602), например, при использовании NATU, с получением соединений структуры 32. Снятие защитной группы азота (A. Isidro-Llobet et al., Chem. Rev., 2009, 109, 2455-2504), изображенной, но без ограничения, как Boc, например, при использовании HCl, дает амин 33. Ацилирование этилхлороксоацетатом (J. Med. Chem. 60(16) стр. 6942-6990) в Стадии 3 дает соединения структуры 34. Гидролиз сложного эфира, изображенного, но без ограничения, как этиловый сложный эфир, например, водным гидроксидом натрия, дает кислоту структуры 35, которая затем может быть амидирована методами, известными в литературе (A. El-Faham, F. Albericio, Chem. Rev. 2011, 111, 6557-6602), например, при использовании NATU, с получением соединений Формулы III.

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)

Вос - трет-бутоксикарбонил

BnOH - бензиловый спирт

n-BuLi - *n*-бутиллитий

m-BuLi - трет-бутиллитий

C - нуклеиновое основание ДНК цитозин

CC₅₀ - полумаксимальная цитотоксическая концентрация

CO₂ - диоксид углерода

CuCN - цианид меди (I)

DABCO - 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан

ДХЭ - дихлорэтан

ДХМ - дихлорметан

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

DIPEA - диизопропилэтиламин

DIPE - диизопропиловый эфир

DMAP - 4-диметиламинопиридин

DMF - N,N-диметилформамид

DMP - периодинан Десса-Мартина

DMCO - диметилсульфоксид

ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота

DPPA - дифенилфосфорилазид

DTT - дитиотреитол

EC₅₀ - полумаксимальная эффективная концентрация

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

Et₂O - диэтиловый эфир

EtOAc - этилацетат

EtOH - этанол

FL - 5'-конец, меченный флуоресцеином

NEt₃ - триэтиламин

ELS - Испарительное светорассеяние

г - грамм(ы)

G - нуклеиновое основание ДНК гуанин

ВГВ - вирус гепатита В

HATU - гексафторфосфат 2-(1H-7-азабензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония

HCl - соляная кислота

HEPES - 4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновая кислота

HOAt - 1-гидрокси-7-азабензотриазол

HOBT - 1-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)
MTBE - метил-трет-бутиловый эфир
N₂ - азот
Na₂CO₃ - карбонат натрия
NaHCO₃ - гидрокарбонат натрия
Na₂SO₄ - сульфат натрия
NdeI - рестрикционный фермент, который распознает сайты CA[^]TATG
NEt₃ - триэтиламин
NaNH - 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-толуолсульфоная кислота
Rt - время удерживания
кт - комнатная температура
нас. - насыщенный водный раствор
ДСН - додецилсульфат натрия
SI - индекс селективности (=CC₅₀/EC₅₀)
СТАВ - триацетоксиборогидрид натрия
Т - нуклеиновое основание ДНК тимин

ТВАФ - тетрабутиламмонийфторид

ТЭА - триэтиламин

ТФУ - трифторуксусная кислота

ТГФ - тетрагидрофуран

ТСХ - тонкослойная хроматография

Трис - трис(гидроксиметил)-аминометан

XhoI - рестрикционный фермент, который распознает 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, спектрометра Bruker Advance, работающего на частоте 400 МГц, 300 МГц или 500 МГц (¹H) и 100 МГц ¹³C {¹H}, в CDCl₃ или ДМСО-d₆ при комнатной температуре, либо с использованием спектрометра Bruker DRX500, оснащенного 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-ДМСО). Химические сдвиги приведены в миллионных долях (м.д.) относительно тетраметилсилан (ТМ), который использовали в качестве внутреннего стандарта. Исходные материалы и реагенты были приобретены в Sigma-Aldrich, Alfa Aesar, Acros и Fluorochem и использовались в том виде, в каком они были поставлены, если не указано иное. Реакции контролировали с помощью тонкослойной хроматографии (ТСХ) на предварительно покрытых пластинах с подложкой из алюминия. Продукты визуализировали с помощью УФ-излучения (254 нм) и/или при окраске реактивом Эрлиха.

Эксперименты в непрерывном потоке проводили при использовании VarianTec R2+R4. Анализ ВЭЖХ проводили на системе ВЭЖХ Agilent. Очистку с помощью флэш-хроматографии проводили при использовании силикагеля 60 меш и предварительно набитых колонок.

Идентификация соединений - ВЭЖХ/МС

Для многих соединений спектры ЖХМС регистрировали с помощью следующих аналитических методов.

Метод А

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

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

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

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

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

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

Метод В

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

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

Элюент А - 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле

Элюент В - 0,1% муравьиной кислоты в воде

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

Метод В2

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

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

Элюент А - 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле

Элюент В - 0,1% муравьиной кислоты в воде

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

Метод С

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

Поток - 1 мл/минута, 35 градусов Цельсия

Элюент А - 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле

Элюент В - 0,1% муравьиной кислоты в воде

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

Метод D

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

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

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

Элюент В - 10 мМ бикарбоната аммония в воде рН=9,0

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

Метод E

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

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

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

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

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

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 мМ 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

Метод K

Колонка - Luna 3u 100A C18(2) 100×2,0 мм

Поток - 0,5 мл/мин

Элюент А - H₂O

Элюент В - MeCN

Линейный градиент - 0-3 минуты от 95 до 50% воды; 3-13 мин от 50 до 5% воды

Метод L

Колонка - Zorbax Eclipse C18 100×4,6 мм, 3,5 мкм

Поток - 1 мл/мин

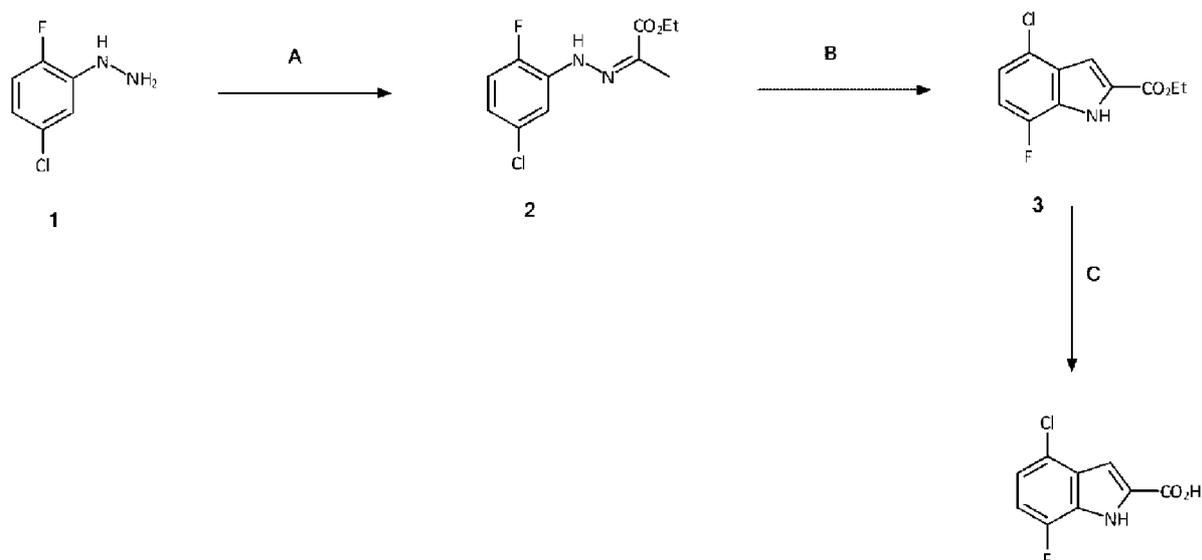
Элюент А - H₂O

Элюент В - MeOH

Линейный градиент 50% MeOH до 100% за 10 с, выдерживание 5

Синтез индол-2-карбоновых кислот

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



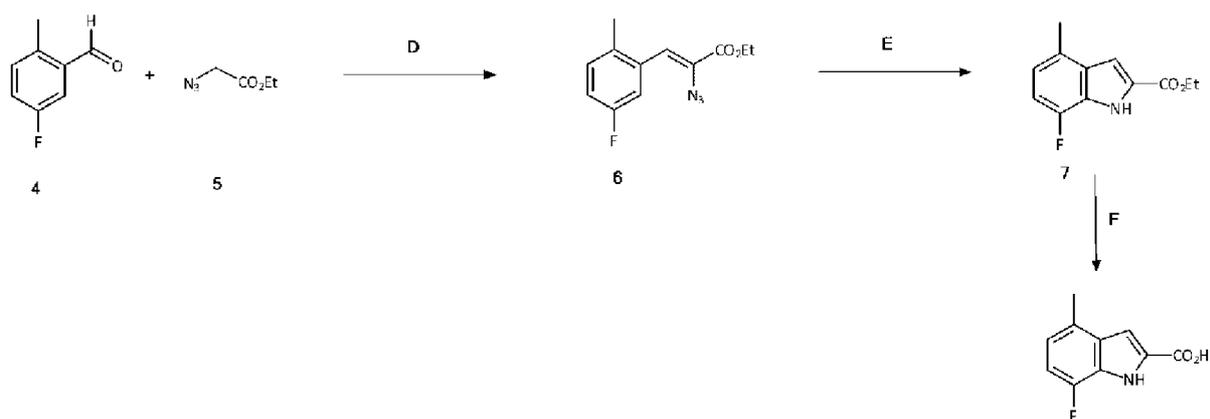
Стадия А: Смесь соединения 1·HCl (17,0 г, 86,2 ммоль), ацетата натрия (7,10 г, 86,6 ммоль) и этилпирувата (10,0 г, 86,1 ммоль) в этаноле (100 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч, охлаждали до кт и разбавляли водой (100 мл). Образовавшийся осадок собирали с помощью фильтрации и сушили с получением 20,0 г (77,3 ммоль, 90%) соединения 2 в виде смеси цис- и транс-изомеров.

Стадия В: Смесь соединения 2 (20,0 г, 77,3 ммоль), полученного в предыдущей стадии, и $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (50,0 г, 352 ммоль) в уксусной кислоте (125 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 18 ч и выпаривали при пониженном давлении. Остаток смешивали с водой (100 мл) и экстрагировали МТБЭ (2×50 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением 3,00 г (12,4 ммоль, 16%) соединения 3.

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

Rt (Метод G) 1,24 мин, m/z 212 [M-H]⁻

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



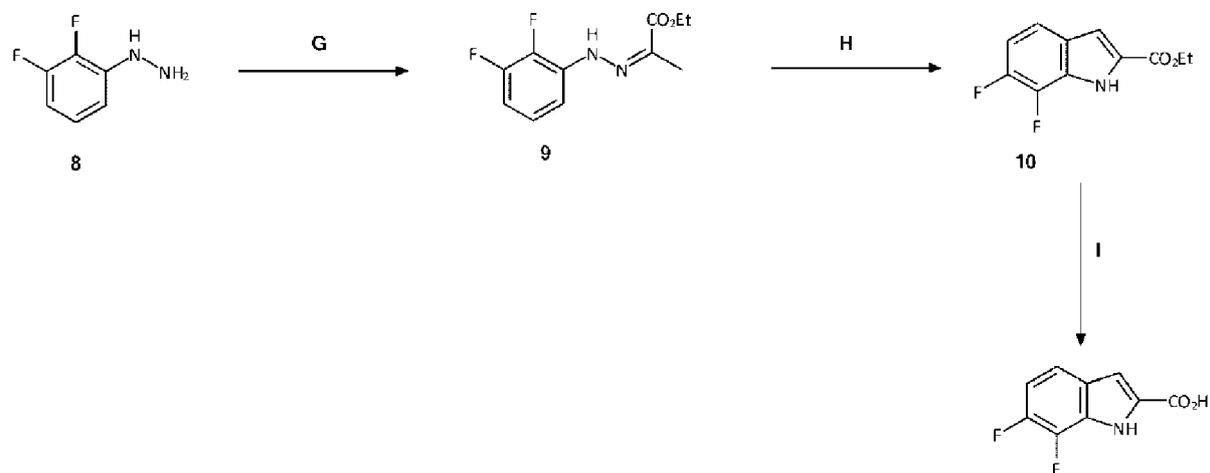
Стадия D: К раствору метилата натрия (21,6 г, 400 ммоль) в метаноле (300 мл) при -10°C по каплям добавляли раствор соединения 4 (26,4 г, 183 ммоль) и соединения 5 (59,0 г, 457 ммоль) в метаноле (100 мл). Реакционную массу перемешивали в течение 3 ч, поддерживая температуру ниже 5°C , а затем гасили водой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

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

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

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

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



Стадия G: Смесь соединения 8 (5,00 г, 34,7 ммоль), уксусной кислоты (1 мл) и

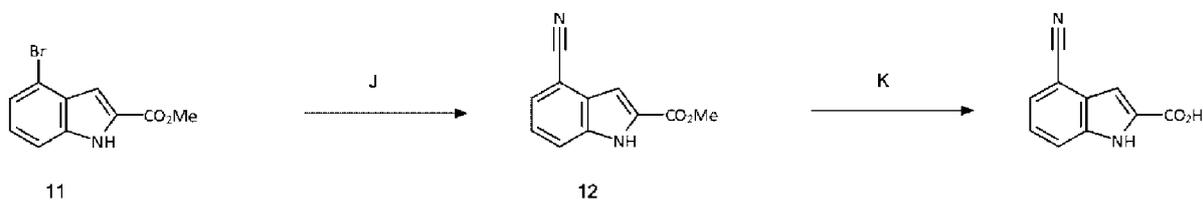
этилпирувата (5,00 г, 43,1 ммоль) в этаноле (20 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч, охлаждали до кт и разбавляли водой (20 мл). Образовавшийся осадок собирали с помощью фильтрации и сушили с получением 5,50 г (22,7 ммоль, 66%) соединения 9 в виде смеси цис- и транс-изомеров.

Стадия Н: Смесь соединения 9 (5,50 г, 22,7 ммоль), полученного в предыдущей стадии, и $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (10,0 г, 70,5 ммоль) в уксусной кислоте (25 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 18 ч и выпаривали при пониженном давлении. Остаток смешивали с водой (30 мл) и экстрагировали МТБЭ (2×30 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением 0,460 г (2,04 ммоль, 9%) соединения 10.

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

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

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

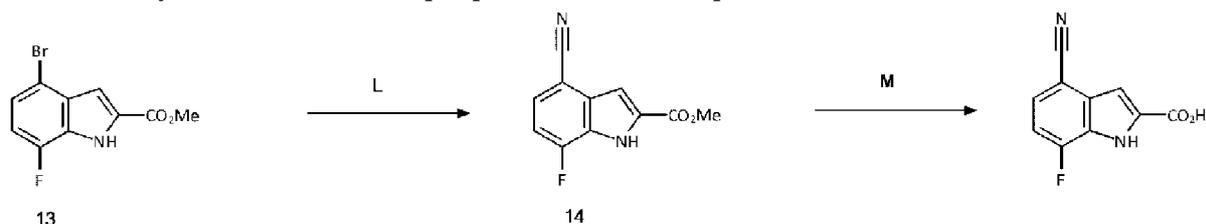


Стадия J: К перемешиваемому раствору соединения 11 (5,00 г, 19,7 ммоль) в ДМФА (50 мл) добавляли CuCN (3,00 г, 33,5 ммоль). Смесь перемешивали в течение 4 ч при 150°C . Затем смесь охлаждали до кт и добавляли вода (100 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (4×100 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (50 мл) и насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении с получением 2,50 г (12,5 ммоль, 63%) соединения 12, достаточно чистого для следующей стадии.

Стадия K: К раствору соединения 12 (2,50 г, 12,5 ммоль) в этаноле (30 мл) добавляли $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0,600 г, 13,0 ммоль). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 10 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении, а остаток разбавляли водой (50 мл). Водный слой подкисляли до pH 6 10% водн. соляной кислотой и собирали образовавшийся осадок с помощью фильтрации. Остаток промывали водой и сушили в вакууме с получением 1,20 г (6,45 ммоль, 52%) 4-циано-1H-индол-2-карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества.

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

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

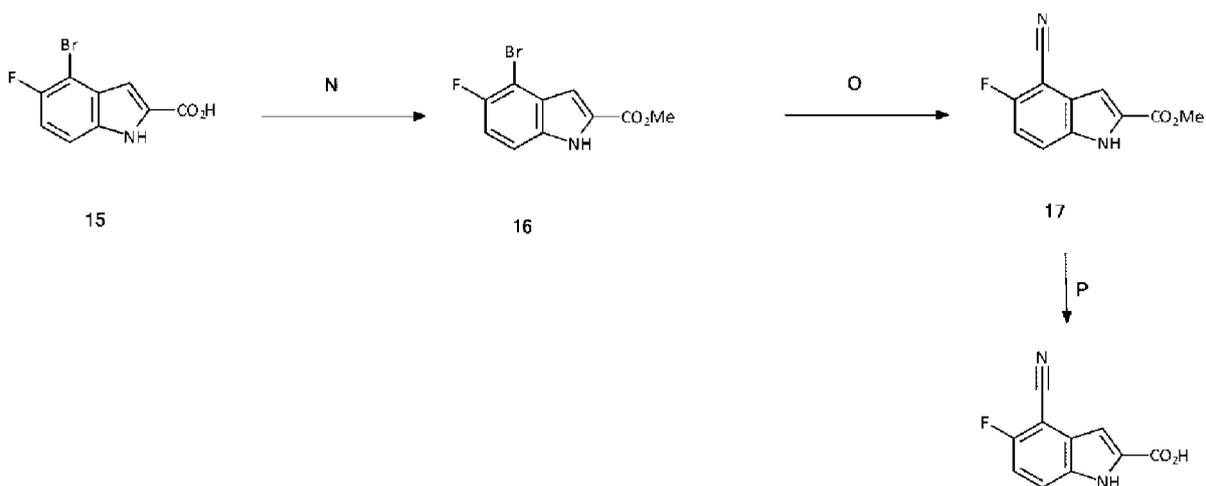


Стадия L: К перемешиваемому раствору соединения 13 (5,00 г, 18,4 ммоль) в ДМФА (50 мл) добавляли CuCN (2,80 г, 31,2 ммоль). Смесь перемешивали в течение 4 ч при 150°C. Затем смесь охлаждали до кт и добавляли воду (100 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (4×100 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (50 мл) и насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄ и выпаривали при пониженном давлении с получением 1,50 г (6,87 ммоль, 37%) соединения 14, достаточно чистого для следующей стадии.

Стадия M: К раствору соединения 14 (1,50 г, 6,87 ммоль) в этаноле (20 мл) добавляли LiOH·H₂O (0,400 г, 9,53 ммоль). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 10 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении, а остаток разбавляли водой (40 мл). Водный слой подкисляли до pH 6,0 10% водн. соляной кислотой и собирали осадок с помощью фильтрации. Остаток промывали водой и сушили в вакууме с получением 0,400 г (1,95 ммоль, 28%) 4-циано-7-фтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества.

Rt (Метод G) 1,02 мин, m/z 203 [M-H]⁻

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



Стадия N: К раствору соединения 15 (5,00 г, 19,4 ммоль) в ДМФА (50 мл) добавляли NaHCO₃ (1,59 г, 18,9 ммоль) и иодметан (3 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при кт, затем разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром (3×50 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄ и выпаривали при пониженном давлении с получением 4,90 г (18,0 ммоль, 90%) соединения 16 в виде белого твердого вещества.

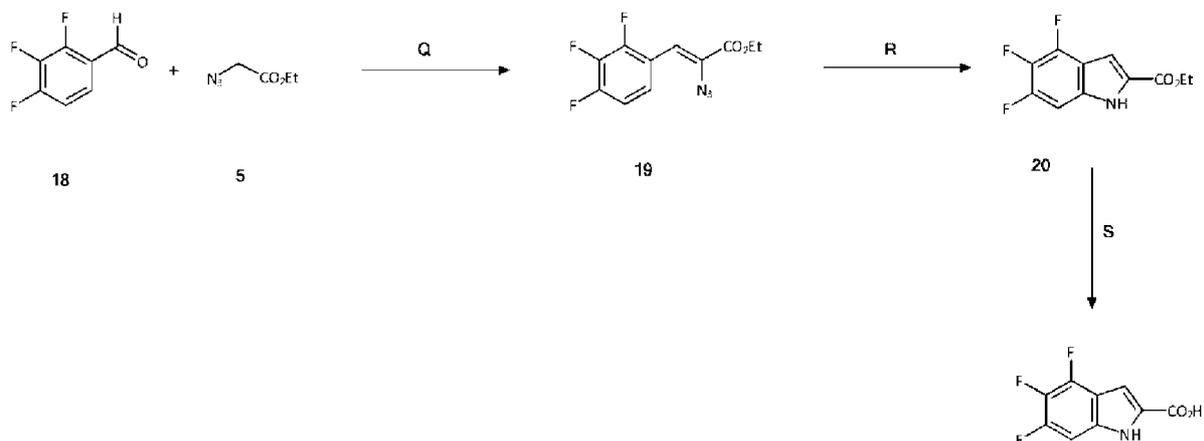
Стадия O: К перемешиваемому раствору соединения 16 (4,80 г, 17,6 ммоль) в

ДМФА (50 мл) добавляли CuCN (2,70 г, 30,1 ммоль). Смесь перемешивали в течение 4 ч при 150°C. Затем смесь охлаждали до кт и добавляли воду (100 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (4×100 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (50 мл) и насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄ и выпаривали при пониженном давлении с получением 1,40 г (6,42 ммоль, 36%) соединения 17, достаточно чистого для следующей стадии.

Стадия Р: К раствору соединения 17 (1,40 г, 6,42 ммоль) в этаноле (20 мл) добавляли LiOH·H₂O (0,350 г, 8,34 ммоль). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 10 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении, а остаток разбавляли водой (30 мл). Водный слой подкисляли до pH 6,0 10% водн. соляной кислотой, а осадок собирали с помощью фильтрации. Остаток промывали водой и сушили в вакууме с получением 0,500 г (2,45 ммоль, 38%) 4-циано-5-фтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества.

Rt (Метод G) 1,10 мин, m/z 203 [M-H]⁻

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



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

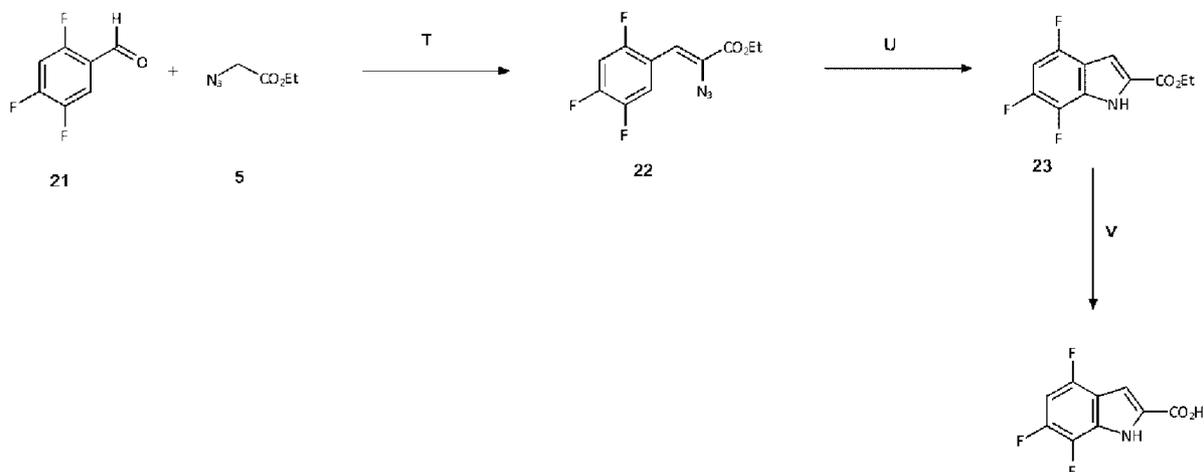
Стадия R: Раствор соединения 19, полученного в предыдущей стадии (12,0 г, 46,7 ммоль), в ксилоле (250 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч под атмосферой аргона, а затем выпаривали при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывали из смеси гексана-этилацетата (60:40) с получением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

Стадия S: К раствору соединения 20 (7,00 г, 30,5 ммоль) в этаноле (50 мл) добавляли водный 2N раствор гидроксида натрия (18 мл). Смесь перемешивали в течение 2 ч при 60°C. Растворитель выпаривали, а остаток подкисляли до pH 5-6 водной соляной

кислотой. Образовавшийся в результате осадок собирали с помощью фильтрации, промывали водой и сушили с получением 5,00 г (23,2 ммоль, 76%) 4,5,6-трифтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты.

^1H -ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) 7,17 (1H, с), 7,22 (1H, дд), 12,3 (1H, шс), 13,3 (1H, шс)

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



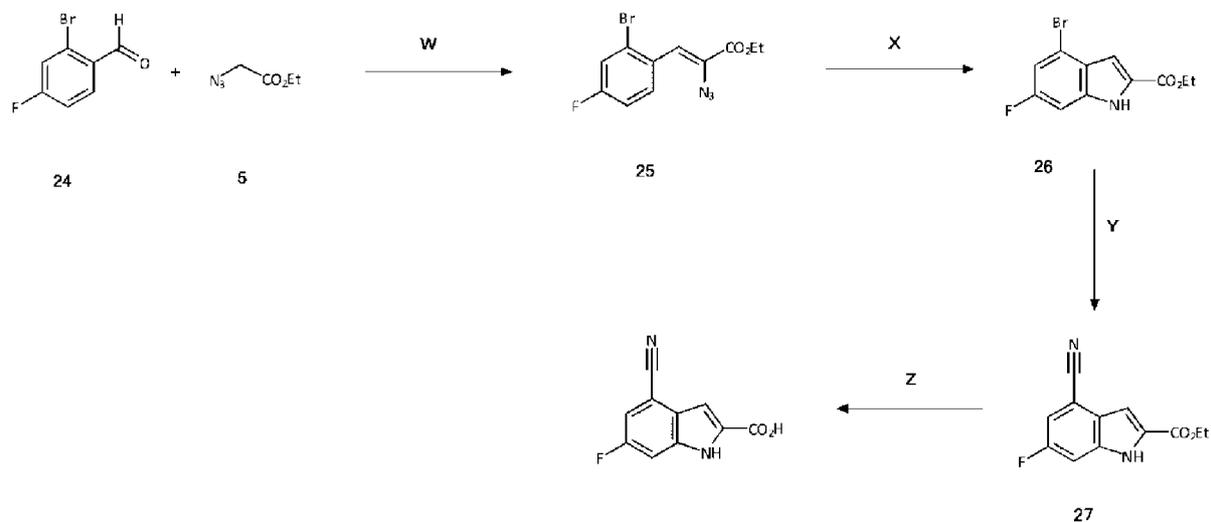
Стадия Т: К раствору метилата натрия (23,0 г, 426 ммоль) в метаноле (200 мл) при -10°C по каплям добавляли раствор соединения 21 (15,0 г, 90,3 ммоль) и соединения 5 (26,0 г, 201 ммоль) в метаноле (100 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч, поддерживая температуру ниже 5°C , а затем гасили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

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

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

Rt (Метод G) 1,16 мин, m/z 214 $[\text{M}-\text{H}]^-$

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



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

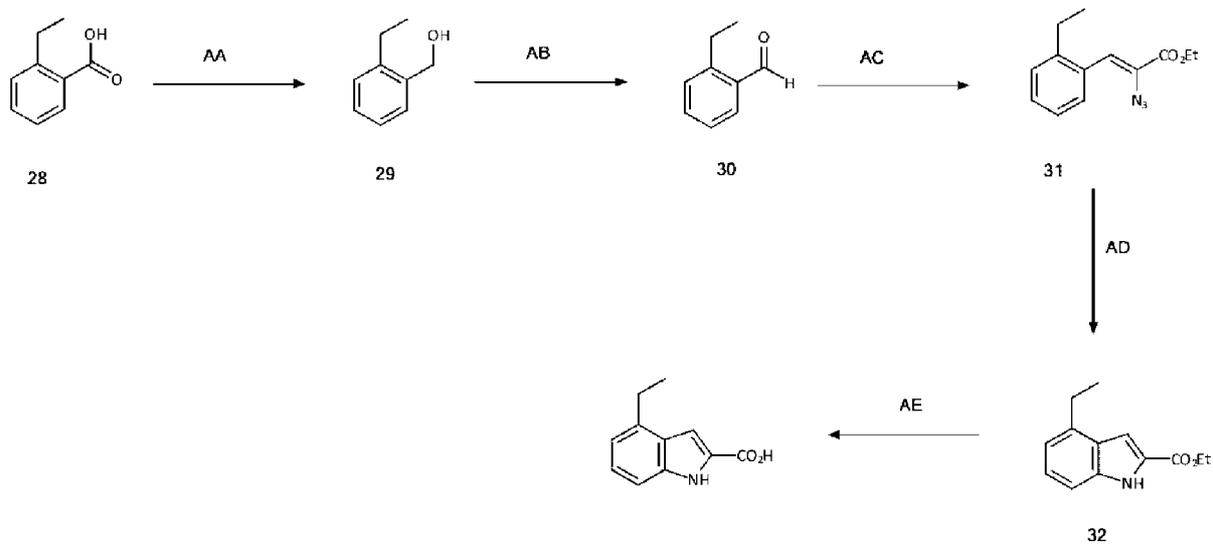
Стадия X: Раствор соединения 25, полученного в предыдущей стадии (35,0 г, 111 ммоль), в ксилоле (250 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч под атмосферой аргона, а затем выпаривали при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывали из смеси гексана-этилацетата (60:40), с получением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

Стадия Y: К перемешиваемому раствору соединения 26 (11,0 г, 38,4 ммоль) в ДМФА (20 мл) добавляли CuCN (6,60 г, 73,7 ммоль). Смесь перемешивали в течение 4 ч при 150°C . Затем смесь охлаждали до кт и добавляли воду (70 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (4×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (50 мл) и насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении с получением 2,40 г (10,3 ммоль, 27%) соединения 27, достаточно чистого для следующей стадии.

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

Rt (Метод G) 1,06 мин, m/z 203 [M-H]⁻

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



Стадия AA: Раствор соединения 28 (70,0 г, 466 ммоль) в сухом ТГФ (500 мл) обрабатывали 10 М раствором NH_3 в ТГФ (53 мл, 53,0 ммоль NH_3) при 0°C . Реакционную массу перемешивали при кт в течение 24 ч, после чего медленно добавляли метанол (150 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 45 мин и выпаривали при пониженном давлении с получением 55,0 г (404 ммоль, 87%) соединения 29, достаточно чистого для следующей стадии.

Стадия AB: К охлаждаемому (0°C) раствору соединения 29 (55,0 г, 404 ммоль) в CH_2Cl_2 (400 мл) порциями добавляли периодиан Десса-Мартина (177 г, 417 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч при кт, реакционную смесь гасили насыщенным водным $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (300 мл) и насыщенным водным NaHCO_3 (500 мл). Смесь экстрагировали CH_2Cl_2 (3×300 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и выпаривали с получением 51,0 г неочищенного соединения 30 в виде желтого твердого вещества.

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

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

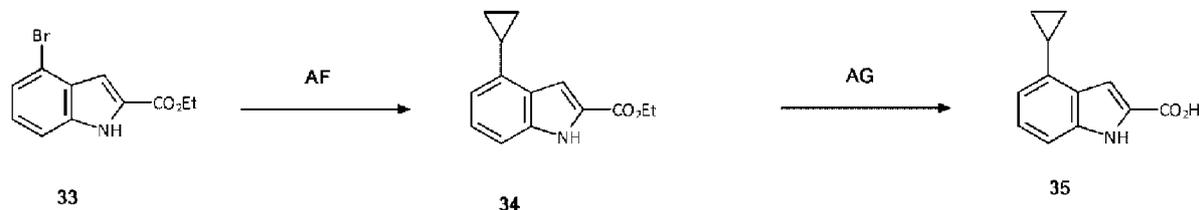
Стадия AE: К раствору соединения 32 (21,0 г, 103 ммоль) в этаноле (200 мл) добавляли водный 2Н раствор гидроксида натрия (47 мл). Смесь перемешивали в течение 2 ч при 60°C . Смесь выпаривали при пониженном давлении, а остаток подкисляли до pH

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

Rt (Метод G) 1,20 мин, m/z 188 [M-H]⁻

¹H-ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 1,25 (т, 3H), 2,88 (к, 2H), 6,86 (1H, д), 7,08-7,20 (2H, м), 7,26 (1H, д), 11,7 (1H, шс), 12,9 (1H, шс)

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

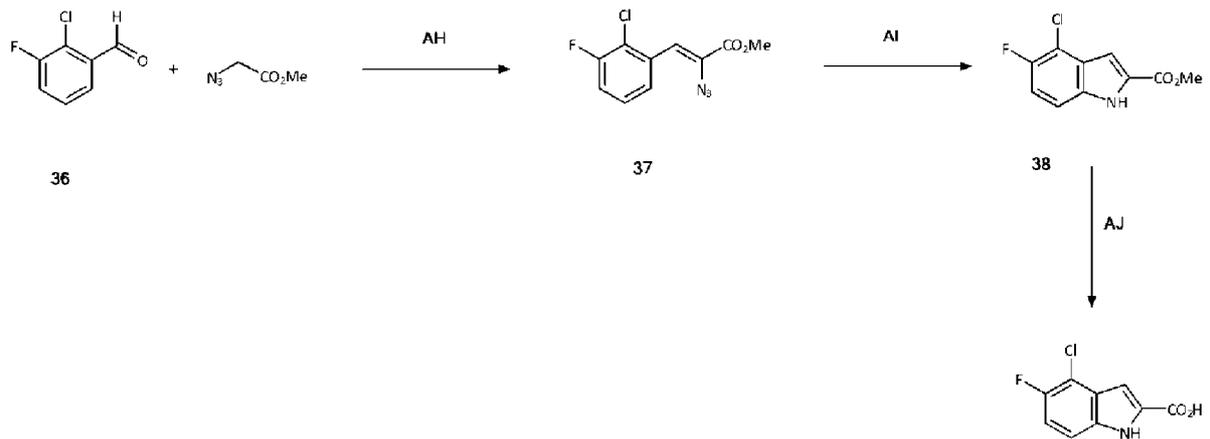


Стадия AF: К дегазированной суспензии соединения 33 (2,00 г, 7,80 ммоль), циклопропилбороновой кислоты (0,754 г, 8,78 ммоль), K_3PO_4 (5,02 г, 23,6 ммоль), трициклогексилфосфина (0,189 г, 0,675 ммоль) и воды (2,0 мл) в толуоле (60,0 мл) добавляли ацетат палладия (II) (0,076 г, 0,340 ммоль). Реакционную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

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

Rt (Метод G) 1,17 мин, m/z 200 [M-H]⁻

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



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

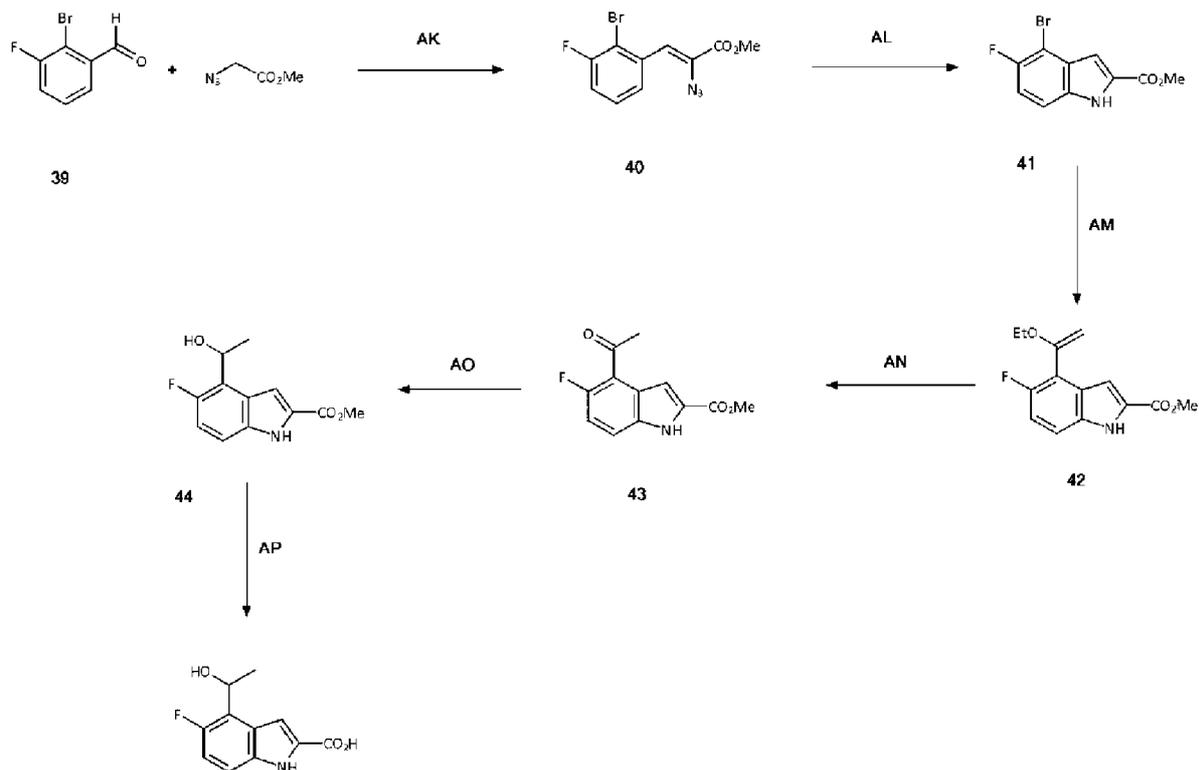
Стадия АІ: Раствор соединения 37 (19,4 г, 76,0 ммоль) в ксилоле (250 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч под атмосферой аргона, а затем выпаривали при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывали из гексана-этилацетата (50:50) с получением 9,00 г (39,5 ммоль, 52%) соединения 38.

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

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

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

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



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

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

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

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

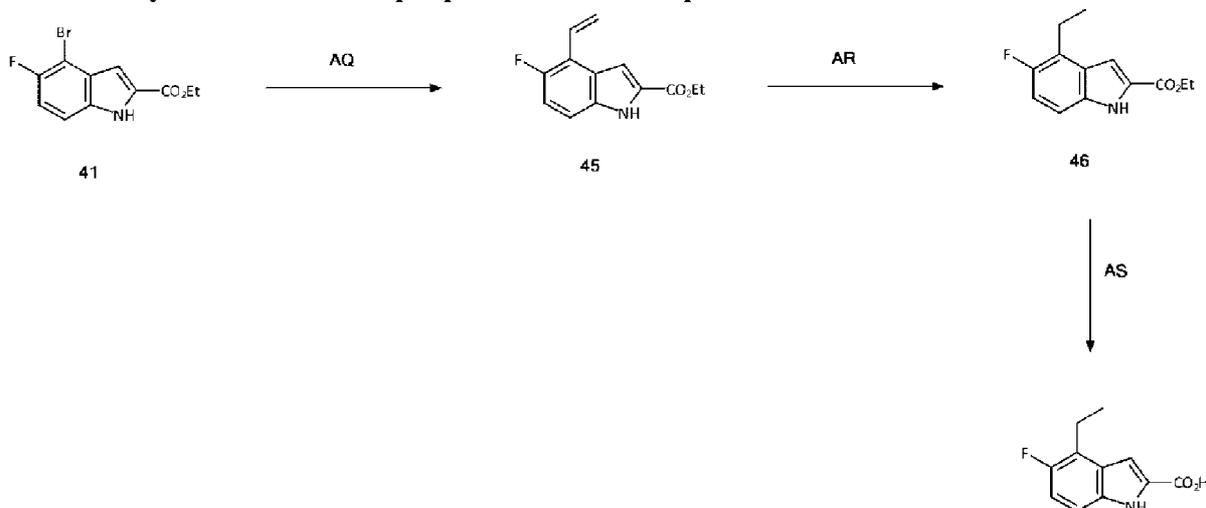
этилацетатом и водой. Органический экстракт промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Остаток растирали с 5% эфиром в изогексане и сушили с получением 1,80 г (7,65 ммоль, 84%) соединения 43 в виде белого твердого вещества.

Стадия АО: Суспензию соединения 43 (1,70 г, 7,23 ммоль) и NaBH_4 (2,50 г, 66,1 ммоль) в этаноле (13 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат выпаривали при пониженном давлении, а остаток растворяли в этилацетате. Раствор промывали 1Н соляной кислотой и насыщенным соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении с получением 1,60 г (6,74 ммоль, 93%) соединения 44 в виде бесцветного масла.

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

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

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



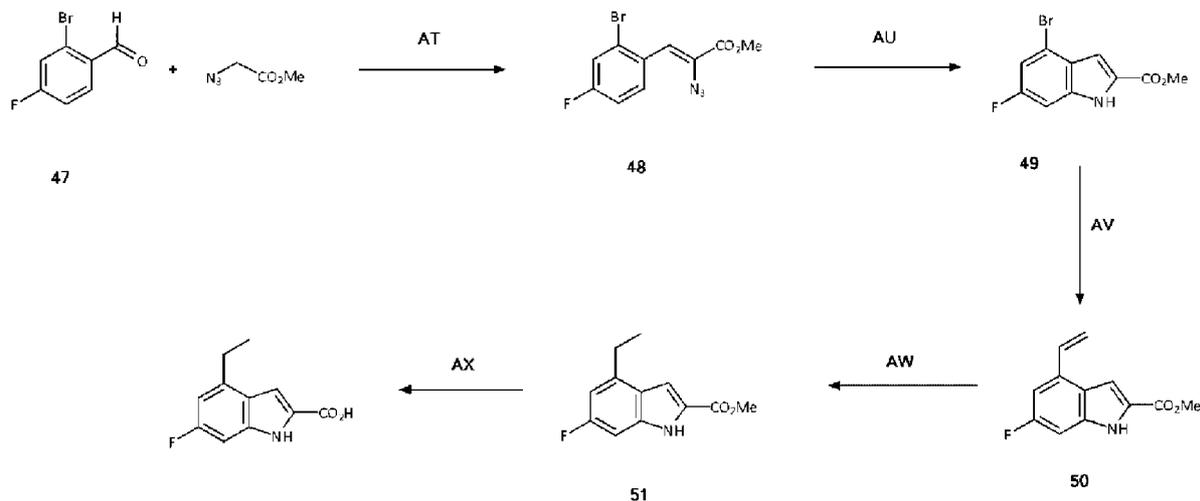
Стадия АQ: К нагреваемому (90°C) раствору соединения 41 (4,00 г, 14,7 ммоль) в безводном ДМФА под азотом (10 мл) добавляли три-н-бутил(винил)олово (3,60 г, 11,4 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0,301 г, 0,757 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 1 ч. Затем смесь охлаждали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

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

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

Rt (Метод G) 1,33 мин, m/z 206 [M-H]⁻

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



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

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

Стадия AV: К нагреваемому (90°C) раствору соединения 49 (4,00 г, 14,7 ммоль) в безводном ДМФА под азотом (10 мл) добавляли три-н-бутил(винил)олово (3,60 г, 11,4 ммоль) и Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,301 г, 0,757 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 1 ч. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (60-80% этилацетат в гексане) с получением 2,00 г (9,12 ммоль, 62%) соединения 50 в виде желтого твердого вещества.

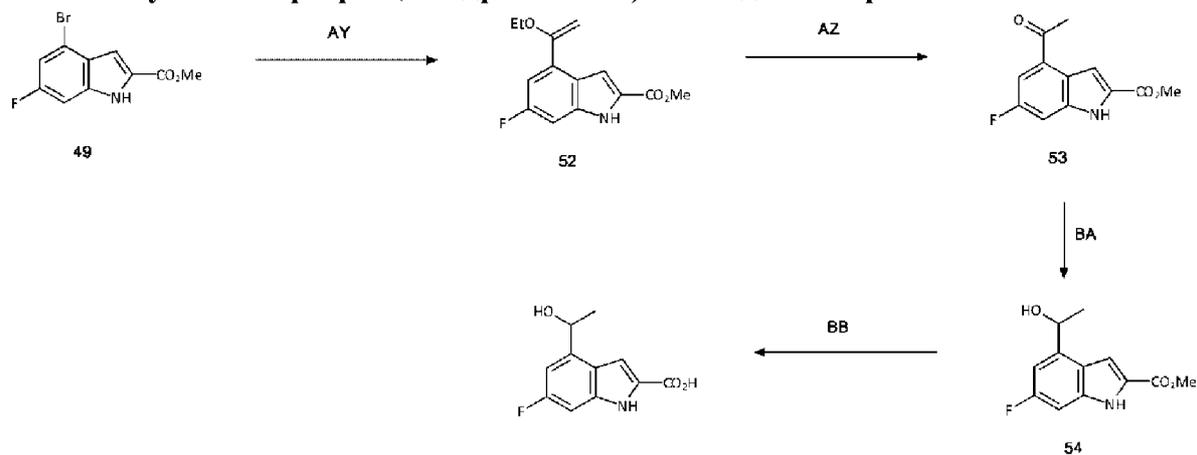
Стадия AW: Смесь соединения 50 (1,50 г, 6,84 ммоль) и Pd/C (0,300 г, 10% по весу) в метаноле (20 мл) перемешивали под атмосферой водорода при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь фильтровали и выпаривали с получением 1,40 г (6,33

ммоль, 93%) соединения 51.

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

Rt (Метод G) 1,29 мин, m/z 206 [M-H]⁻

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



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

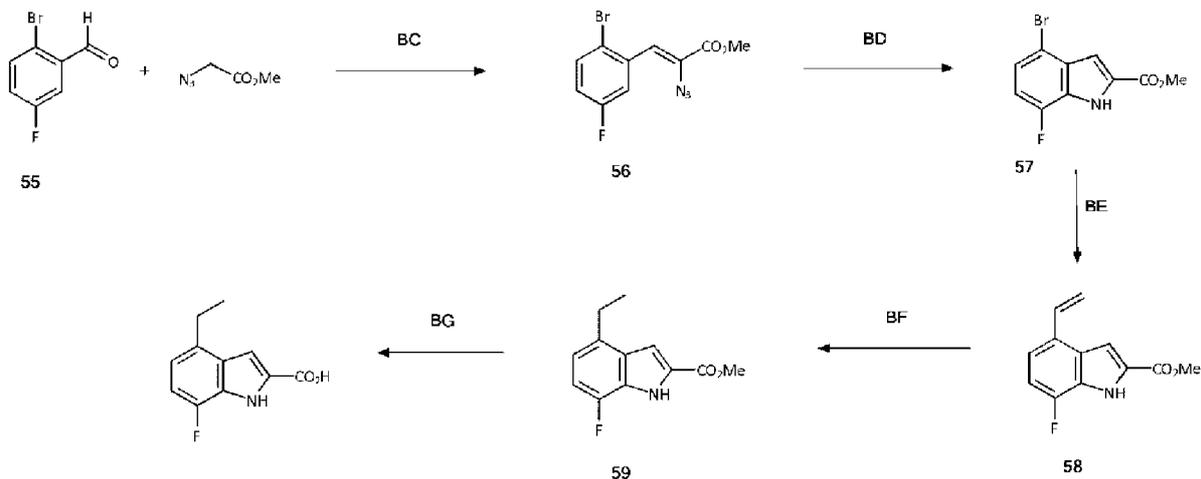
Стадия AZ: К раствору соединения 52 (2,10 г, 7,98 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) добавляли 2М соляную кислоту (15 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь выпаривали при пониженном давлении, а остаток делили между этилацетатом и водой. Органический экстракт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

Стадия ВА: Суспензию соединения 53 (1,70 г, 7,23 ммоль) и NaBH₄ (2,50 г, 66,1 ммоль) в этаноле (13 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч, охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат выпаривали при пониженном давлении, а остаток растворяли в этилацетате. Раствор промывали 1Н соляной кислотой и насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и выпаривали при пониженном давлении с получением 1,60 г (6,74 ммоль, 93%) соединения 54 в виде бесцветного масла.

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

Rt (Метод G) 1,00 мин, m/z 222 [M-H]⁻

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



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

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

Стадия VE: К нагреваемому (90°C) раствору соединения 57 (4,00 г, 14,7 ммоль) в безводном ДМФА под азотом (10 мл) добавляли три-н-бутил(винил)олово (3,60 г, 11,4 ммоль) и Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,301 г, 0,757 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (60-80% EtOAc в гексане). Объединенные фракции, содержащие продукт, выпаривали, промывали водой (3×100 мл), сушили над Na₂SO₄ и выпаривали с получением 1,80 г (8,21 ммоль, 56%) соединения 58 в виде желтого твердого вещества.

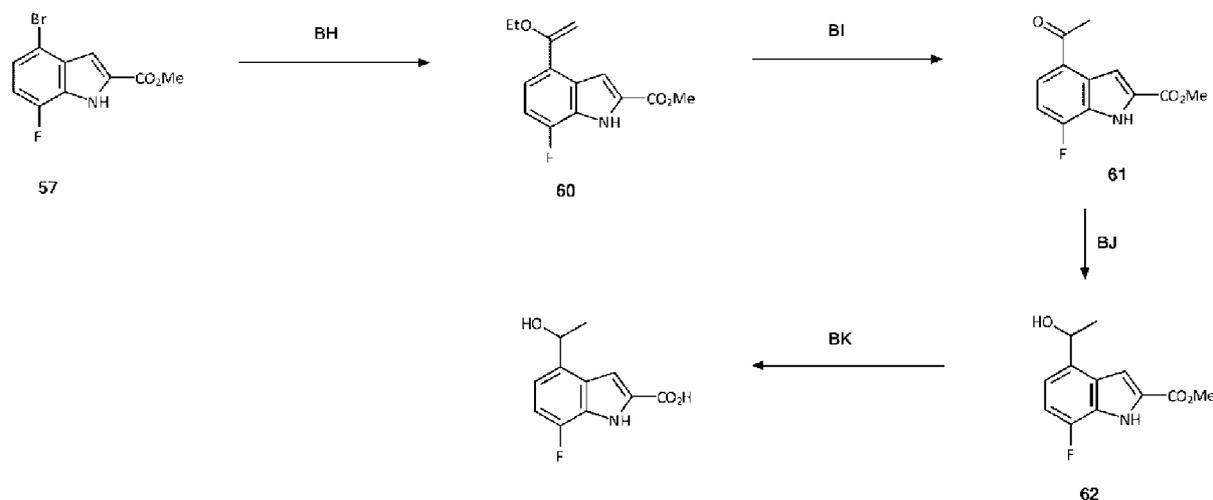
Стадия VF: Смесь соединения 58 (1,50 г, 6,84 ммоль) и Pd/C (0,300 г, 10% по весу)

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

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

Rt (Метод G) 1,27 мин, m/z 206 [M-H]⁻

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



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

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

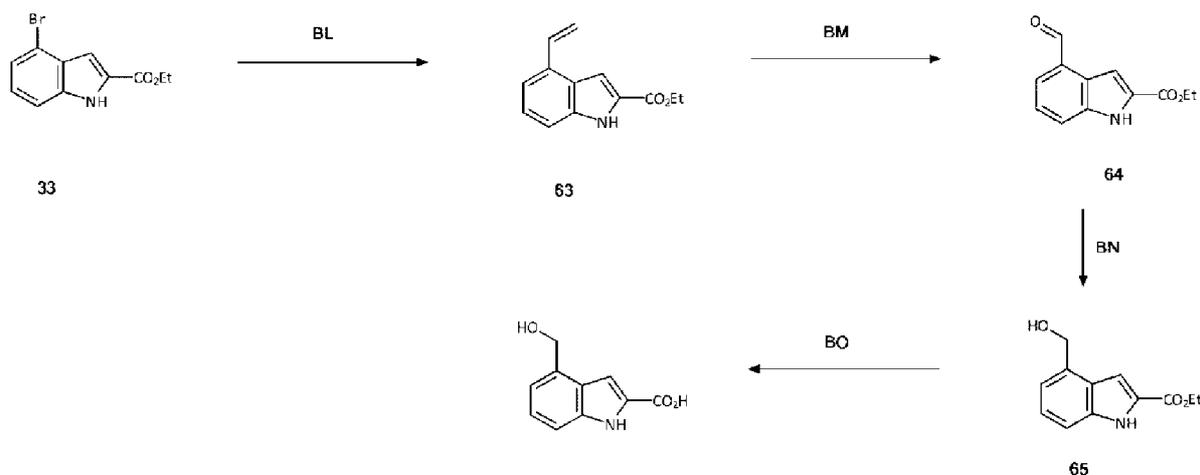
Стадия ВJ: Суспензию соединения 61 (1,70 г, 7,23 ммоль) и NaBH₄ (2,50 г, 66,1 ммоль) в этаноле (13 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч, охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат выпаривали при пониженном давлении, а остаток растворяли в этилацетате. Раствор промывали 1Н соляной кислотой и

насыщенным соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении с получением 1,50 г (6,32 ммоль, 87%) соединения 62 в виде бесцветного масла.

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

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

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



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

Стадия VM: К смеси соединения 63 (2,50 г, 12,4 ммоль), ацетона (200 мл) и воды (40 мл) добавляли OsO_4 (0,100 г, 0,393 ммоль) и NaIO_4 (13,4 г, 62,6 ммоль). Реакцию перемешивали в течение 10 ч при комнатной температуре. Ацетон выпаривали, а оставшийся водный раствор экстрагировали дихлорметаном. Органический слой промывали насыщенным раствором NaHCO_3 (2×50 мл) и насыщенным соевым раствором (2×50 мл), сушили над Na_2SO_4 , и выпаривали при пониженном давлении с получением 1,50 г (7,40 ммоль, 60%) соединения 64.

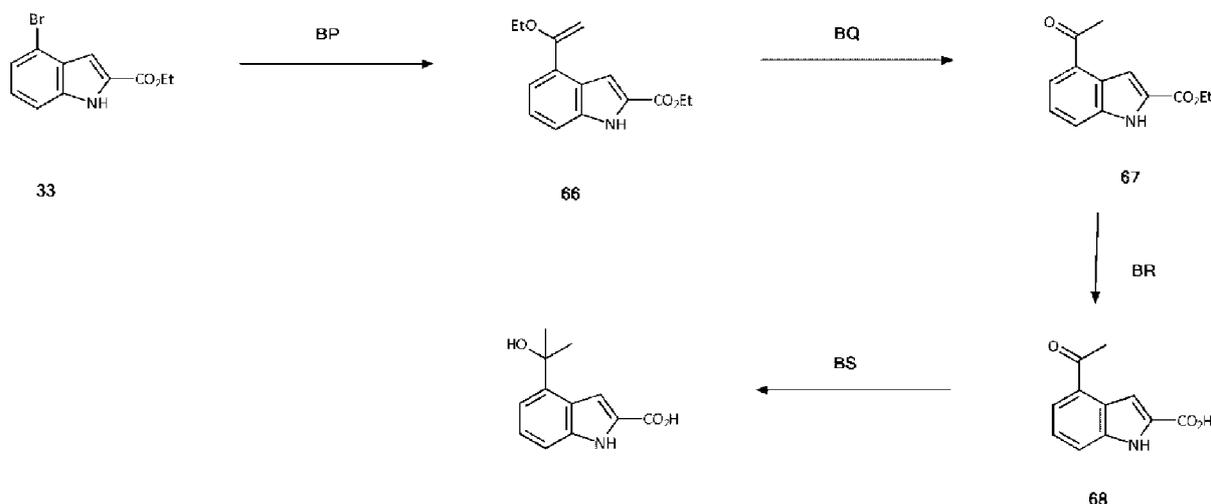
Стадия VN: К охлаждаемому (0°C) раствору соединения 64 (1,50 г, 7,38 ммоль) в смеси ТГФ/метанола (100 мл) добавляли NaBH_4 (0,491 г, 13,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре. Затем смесь охлаждали до 0°C , обрабатывали 2Н соляной кислотой (40 мл) и выпаривали. Остаток экстрагировали этилацетатом. Органический экстракт промывали водой, сушили над Na_2SO_4 и

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

Стадия ВО: К раствору соединения 65, полученного в предыдущей стадии (1,00 г, 4,87 ммоль), в ТГФ (50 мл) добавляли водный 1Н LiOH (9 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 48 ч при комнатной температуре, затем выпаривали и разбавляли водным 1Н NaHSO₄ (9 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом. Органический экстракт сушили над Na₂SO₄ и выпаривали при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывали из МТБЭ с получением 0,250 г (1,30 ммоль, 27%) целевого соединения 4-(гидроксиметил)-1Н-индол-2-карбоновой кислоты.

Rt (Метод G) 0,98 мин, m/z 190 [M-H]⁻

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



Стадии ВР и ВQ: К дегазированному раствору соединения 33 (1,00 г, 3,94 ммоль) и трибутил-(1-этоксивинил)станнана (1,58 г, 4,37 ммоль) в ДМФА (25 мл) под аргоном добавляли дихлорид бис(трифенилфосфино)палладия (II) (0,100 г, 0,142 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре, пока ТСХ не показала, что реакция прошла полностью (приблизительно 7 дней). Смесь выпаривали при пониженном давлении, а остаток делили между этилацетатом и водой. Органический слой фильтровали через слой силикагеля, сушили над MgSO₄ и выпаривали при пониженном давлении. Полученное в результате черное масло растворяли в метаноле (100 мл), обрабатывали 5Н соляной кислотой (100 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь выпаривали, а остаток растворяли в этилацетате. Раствор промывали водой, сушили над Na₂SO₄ и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением 0,500 г (2,30 ммоль, 58%) соединения 67.

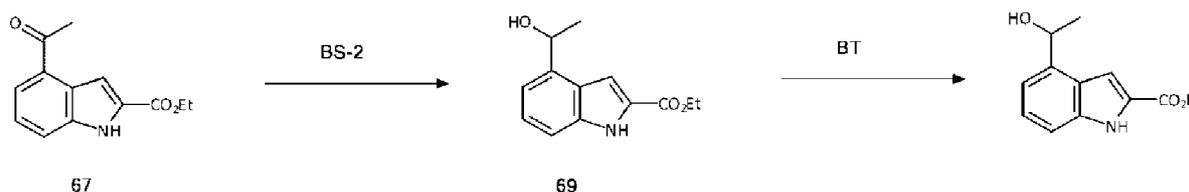
Стадия BR: К раствору соединения 67 (1,00 г, 4,60 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли 1Н водный LiOH (7 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 48 ч при комнатной температуре, затем выпаривали при пониженном давлении и разбавляли водным 1Н NaHSO₄ (7 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом. Органический экстракт сушили над MgSO₄ и выпаривали при пониженном давлении. Остаток

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

Стадия BS: К охлаждаемому (0°C) раствору соединения 68 (0,900 г, 4,43 ммоль) в ТГФ (50 мл) под аргоном добавляли 1Н раствор MeMgCl (16 мл) в гексане. Полученную смесь перемешивали в течение 48 ч при комнатной температуре. Смесь осторожно гасили 1Н NaHSO₄ и экстрагировали этилацетатом. Органический экстракт сушили над Na₂SO₄ и выпаривали при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывали из МТБЭ с получением 0,250 г (1,14 ммоль, 26%) целевого соединения 4-(2-гидроксипропан-2-ил)-1Н-индол-2-карбоновой кислоты.

Rt (Метод G) 0,99 мин, m/z 202 [M-H]⁻

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

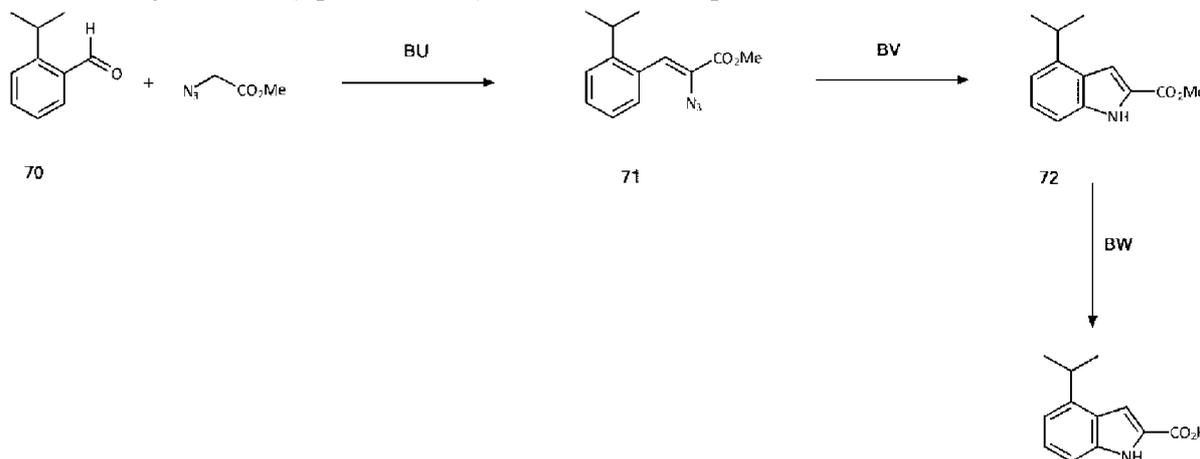


Стадия BS-2: К охлаждаемому (0°C) раствору соединения 67 (1,00 г, 4,60 ммоль) в смеси ТГФ/метанола (50 мл) добавляли NaBH₄ (0,385 г, 10,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре. Смесь охлаждали до 0°C, обрабатывали 2Н соляной кислотой (20 мл) и выпаривали. Остаток экстрагировали этилацетатом. Органический экстракт промывали водой, сушили над Na₂SO₄ и выпаривали при пониженном давлении с получением 0,800 г (3,65 ммоль, 79%) соединения 69, достаточно чистого для следующей стадии.

Стадия BT: К раствору соединения 69, полученного в предыдущей стадии (0,800 г, 3,65 ммоль), в ТГФ (50 мл) добавляли 1Н водный LiOH (6 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 48 ч при комнатной температуре, затем выпаривали и разбавляли водным 1Н NaHSO₄ (6 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом. Органический экстракт сушили над MgSO₄ и выпаривали при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывали из МТБЭ с получением 0,300 г (1,46 ммоль, 40%) целевого соединения 4-(1-гидроксиэтил)-1Н-индол-2-карбоновой кислоты.

Rt (Метод G) 0,82 мин, m/z 204 [M-H]⁻

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



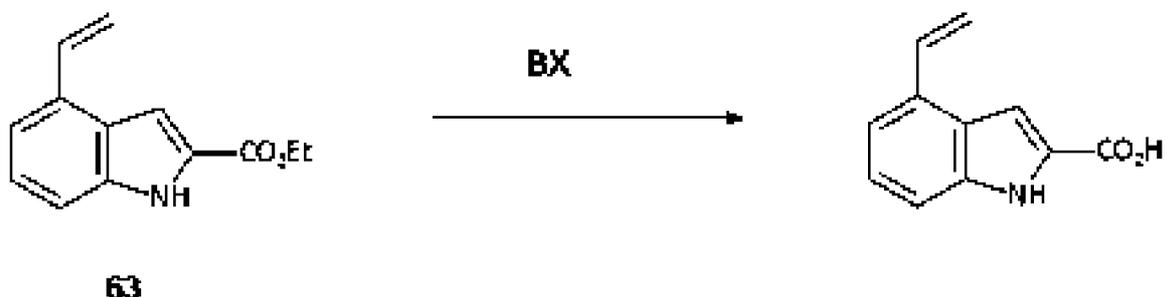
Стадия ВU: К раствору метилата натрия (10,0 г, 185 ммоль) в метаноле (150 мл) при -10°C по каплям добавляли раствор соединения 70 (15,0 г, 101 ммоль) и метилазиоацетата (12,0 г, 104 ммоль) в метаноле (100 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч, поддерживая температуру ниже 5°C , затем гасили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

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

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

Rt (Метод G) 1,32 мин, m/z 202 [M-H]⁻

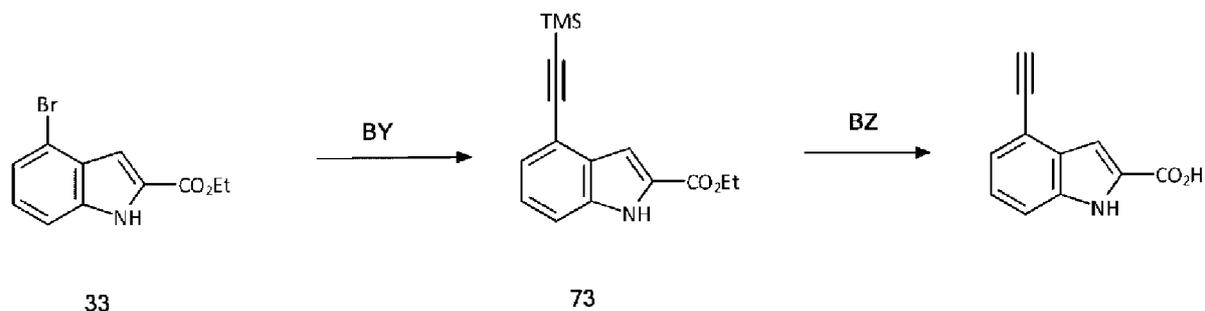
Получение 4-винил-1H-индол-2-карбоновой кислоты



Стадия ВХ: К раствору соединения 63 (0,900 г, 4,47 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли 1Н водный LiOH (8 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 48 ч при комнатной температуре, затем выпаривали при пониженном давлении и разбавляли водным 1Н NaHSO₄ (8 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом. Органический экстракт сушили над MgSO₄ и выпаривали при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывали из МТБЭ с получением 0,500 г (2,67 ммоль, 59%) целевого соединения 4-винил-1H-индол-2-карбоновой кислоты.

Rt (Метод G) 1,14 мин, m/z 186 [M-H]⁻

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

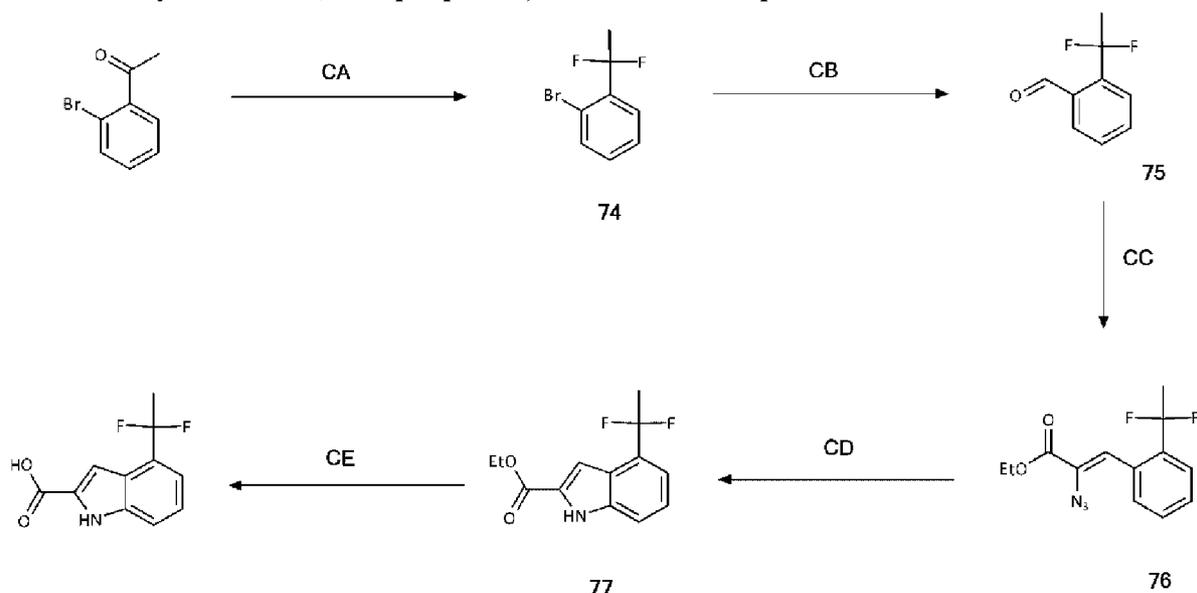


Стадия ВУ: К раствору соединения 33 (1,00 г, 3,94 ммоль) в ТГФ (50 мл) под аргоном добавляли ТМС-ацетилен (0,68 мл, 4,80 ммоль), CuI (0,076 г, 0,399 ммоль), триэтиламин (2,80 мл, 20,0 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (0,100 г, 0,137 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C, пока ТСХ не показала, что реакция прошла полностью (приблизительно 5 дней). Смесь выпаривали при пониженном давлении, а остаток растворяли в этилацетате. Раствор промывали водой, сушили над Na₂SO₄ и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением 0,600 г (2,14 ммоль, 56%) соединения 73.

Стадия ВZ: К раствору соединения 73 (0,840 г, 3,10 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли 1Н водный LiOH (7 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 48 ч при комнатной температуре, затем выпаривали при пониженном давлении и разбавляли водным 1Н NaHSO₄ (7 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом. Органический экстракт сушили над MgSO₄ и выпаривали при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывали из МТБЭ с получением 0,400 г (2,17 ммоль, 70%) целевого соединения 4-этинил-1H-индол-2-карбоновой кислоты.

Rt (Метод G) 1,12 мин, m/z 184 [M-H]⁻

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



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

Затем реакционную смесь вливали в насыщенный водный NaHCO_3 (1000 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×500 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением 16,8 г (76,0 ммоль, 12%) соединения 74.

Стадия СВ: К охлаждаемому (-85°C) раствору соединения 74 (16,8 г, 76,0 ммоль) в ТГФ (300 мл) под Ar в течение 30 мин добавляли 2,5М раствор $n\text{-BuLi}$ в гексанах (36,5 мл, 91,5 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при -85°C . Затем добавляли ДМФА (8,80 мл, 114 ммоль) (поддерживая температуру ниже -80°C) и перемешивали реакцию еще 45 мин. Реакцию останавливали насыщенным водным NH_4Cl (100 мл) и разбавляли водой (600 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (2×500 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении с получением 12,5 г (73,6 ммоль, 97%) соединения 75 (достаточно чистого для следующей стадии).

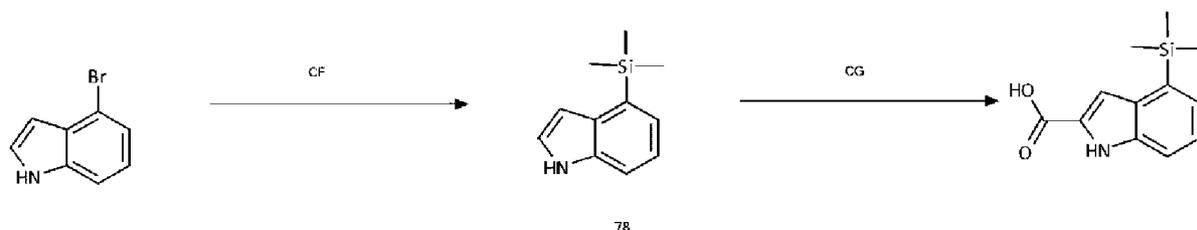
Стадия СС: К охлаждаемой (-30°C) смеси соединения 75 (12,5 г, 73,5 ммоль), этанола (500 мл) и этилазиоацетата (28,5 г, 221 ммоль) порциями добавляли свежеприготовленный раствор метилата натрия (полученный путем смешивания Na (5,00 г, 217 ммоль) и метанола (100 мл)) под Ar (поддерживая температуру ниже -25°C). Реакционную смесь нагревали до 15°C и перемешивали в течение 12 ч. Полученную смесь вливали в насыщенный водный NH_4Cl (2500 мл) и перемешивали в течение 20 мин. Осадок собирали с помощью фильтрации, промывали водой и сушили с получением 10,0 г (35,6 ммоль, 51%) соединения 76.

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

Стадия СЕ: К раствору соединения 77 (1,53 г, 6,04 ммоль) в ТГФ/воде 9:1 смесь (100 мл) добавляли $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0,590 г, 14,1 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при кт. Летучие вещества выпаривали, а остаток смешивали с водой (50 мл) и 1Н соляной кислотой (10 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением 0,340 г (1,33 ммоль, 24%) 4-(1,1-дифторэтил)-1Н-индол-2-карбоновой кислоты.

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

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

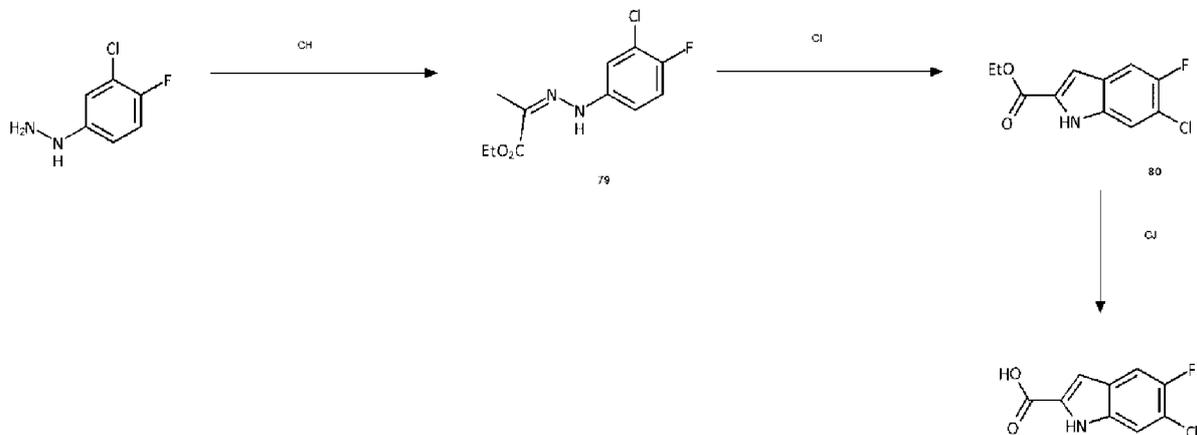


Стадия CF: К охлаждаемому (-78°C) раствору 4-бром-1H-индола (5,00 г, 25,5 ммоль) в ТГФ (100 мл) под Ag добавляли 2,5М раствор n-BuLi в гексанах (23 мл, 57,5 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин. Добавляли TMSCl (16 мл, 126 ммоль) и нагревали реакционную смесь до комнатной температуры. Через 1 ч смесь разбавляли МТБЭ (250 мл), промывали водой (2×200 мл) и насыщенным соевым раствором (200 мл), затем сушили над Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении. Остаток нагревали с обратным холодильником в метаноле (100 мл) в течение 1 ч. Затем растворитель выпаривали с получением 3,60 г (19,0 ммоль, 74%) соединения 78.

Стадия CG: К охлаждаемому (-78°C) раствору соединения 78 (1,50 г, 7,92 ммоль) в ТГФ (50 мл) под Ag добавляли 2,5М раствор n-BuLi в гексанах (3,8 мл, 9,5 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 20 мин. Затем через смесь пропускали CO_2 (2 л) в течение 10 мин и нагревали реакционную смесь до комнатной температуры. Летучие вещества выпаривали, а остаток растворяли в ТГФ (50 мл). Раствор охлаждали до -78°C и добавляли 1,7М, раствор t-BuLi (5,6 мл, 9,50 ммоль). Смесь нагревали до -30°C , затем снова охлаждали до -78°C . Через раствор пропускали CO_2 (2 л) в течение 10 мин. Полученный раствор оставляли медленно нагреться до кт, после чего выпаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в воде (50 мл), промывали МТБЭ (2×50 мл), затем подкисляли до pH 4 и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Органический экстракт промывали водой (2×50 мл) и насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт промывали гексаном и сушили с получением 1,24 г (5,31 ммоль, 67%) целевого соединения 4-(триметилсилил)-1H-индол-2-карбоновой кислоты.

Rt (Метод G) 1,47 мин, m/z 232 [M-H]⁻

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



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

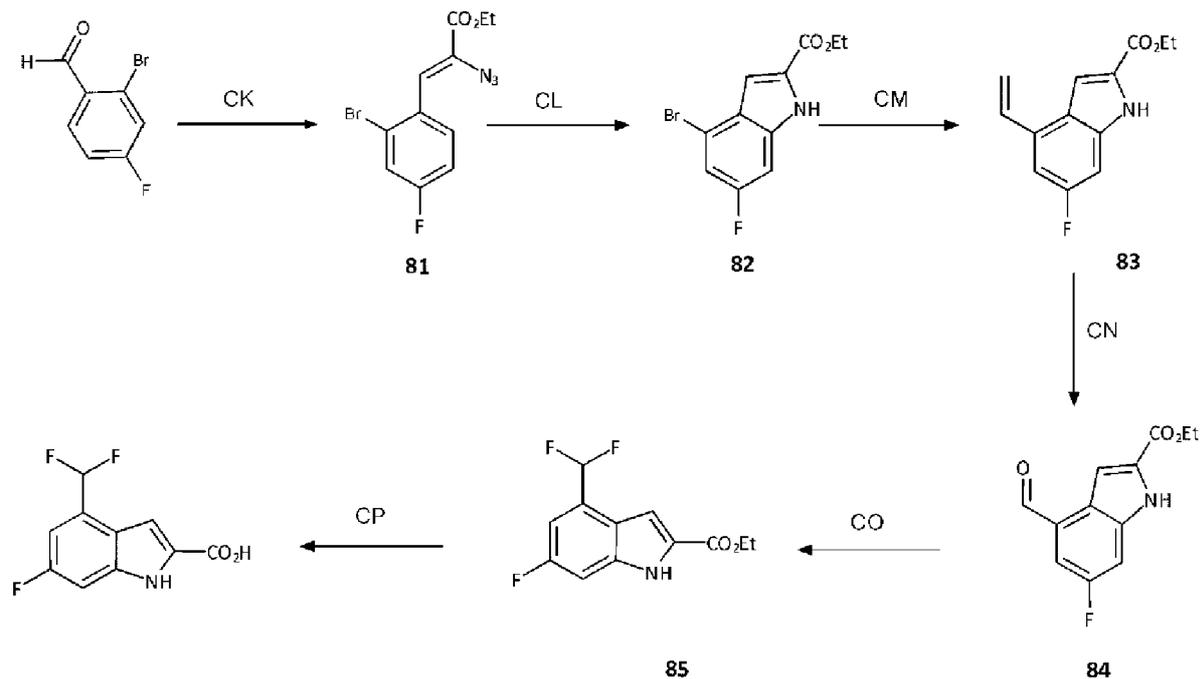
этаноле (200 мл) добавляли этилпириват (58,0 г, 499 ммоль). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч, затем выпаривали при пониженном давлении и разбавляли водой (300 мл). Твердое вещество собирали с помощью фильтрации, затем сушили с получением 122 г (472 ммоль, 95%) соединения 79.

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

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

Rt (Метод G) 1,23 мин, m/z 212 [M-H]⁻

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



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

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

Стадия CM: К нагреваемому (90°C) раствору соединения 82 (14,7 ммоль) в безводном ДМФА (10 мл) под азотом добавляли три-н-бутил(винил)олово (3,60 г, 11,4 ммоль) и Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,301 г, 0,757 ммоль) и перемешивали полученную смесь при 90°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (60-80% этилацетата в гексане). Объединенные фракции продукта выпаривали, промывали водой (3×100 мл), сушили над Na₂SO₄ и выпаривали при пониженном давлении с получением соединения 83 в виде желтого твердого вещества (выход 60%).

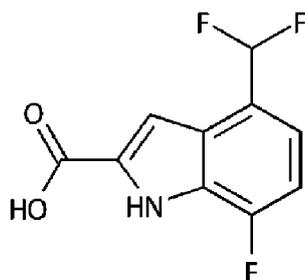
Стадия CN: К смеси соединения 83 (12,4 ммоль) ацетон (200 мл) и воды (40 мл) добавляли OsO₄ (0,100 г, 0,393 ммоль) и NaIO₄ (13,4 г, 62,6 ммоль) и перемешивали реакцию в течение 10 ч при комнатной температуре. Ацетон выпаривали и экстрагировали водный раствор дихлорметаном. Объединенный органический слой промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (2×50 мл) и насыщенным солевым раствором (2×50 мл), сушили над Na₂SO₄ и выпаривали при пониженном давлении с получением соединения 84 (выход 33%).

Стадия CO: К раствору соединения 84 (11,0 ммоль) в дихлорметане (50 мл) добавляли Morph-DAST (4,10 мл, 33,6 ммоль). Полученную смесь перемешивали, пока ЯМР алиquotы не показал, что реакция прошла полностью (2-5 дней). Реакционную смесь по каплям добавляли в холодный насыщенный раствор NaHCO₃ (1000 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над MgSO₄ и выпаривали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения 85 в виде желтого твердого вещества (выход 48%).

Стадия CP: К раствору соединения 85 (4,50 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли 1Н водный LiOH (8 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 48 ч при комнатной температуре, затем выпаривали при пониженном давлении и разбавляли водным 1Н NaHSO₄ (8 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органический экстракт сушили над MgSO₄ и выпаривали при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывали из МТБЭ с получением 4-(дифторметил)-6-фтор-1Н-индол-2-карбоновой кислоты (87%).

Rt (Метод G) 1,22 мин, m/z 228 [M-H]⁻

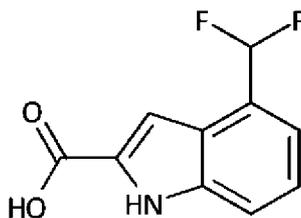
Получение 4-(дифторметил)-7-фтор-1Н-индол-2-карбоновой кислоты



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

Rt (Метод G) 1,13 мин, m/z 228 [M-H]⁻

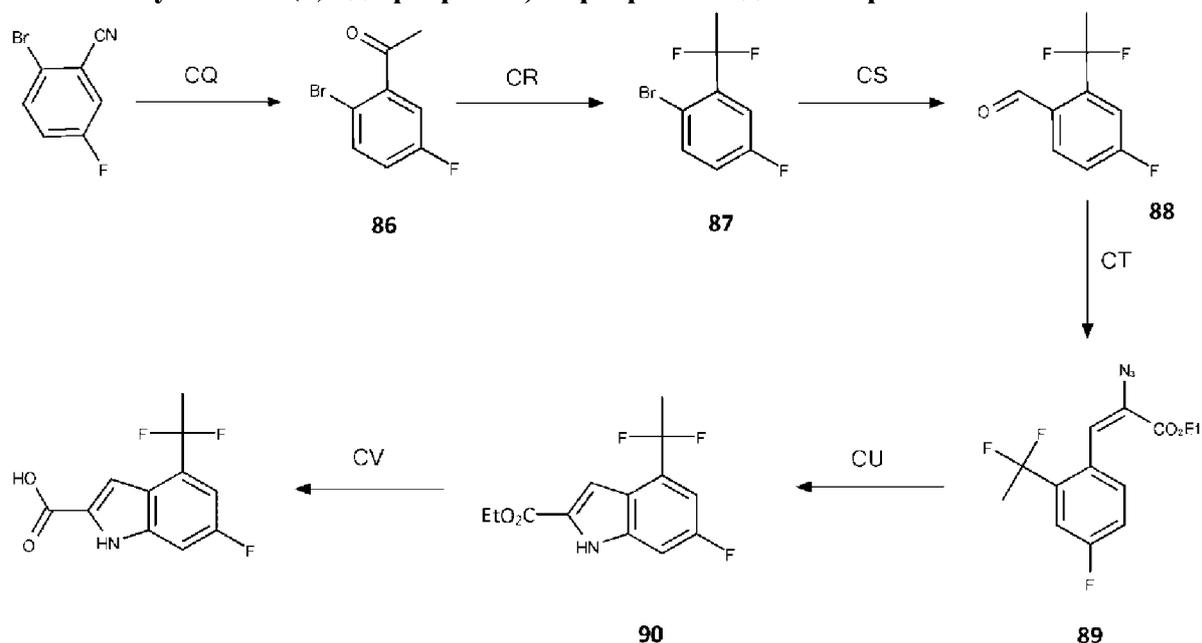
Получение 4-(дифторметил)-1H-индол-2-карбоновой кислоты



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

Rt (Метод G) 1,17 мин, m/z 210 [M-H]⁻

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



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

этилацетатом, сушили над $MgSO_4$ и выпаривали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (гептан/дихлорметан) с получением 4,88 г (21,9 ммоль, 45%) соединения 86 в виде розового масла.

Стадия CR: К раствору соединения 86 (110 ммоль) в дихлорметане (50 мл) при комнатной температуре добавляли Morph-DAST (41 мл, 336 ммоль) и несколько капель воды. Полученную смесь перемешивали в течение 48 дней при комнатной температуре; каждые 7 дней добавляли дополнительную порцию Morph-DAST (41 мл, 336 ммоль). После окончания реакции смесь по каплям осторожно добавляли в холодный насыщенный водный р-р $NaHCO_3$. Продукт экстрагировали этилацетатом, органический экстракт сушили над $MgSO_4$ и выпаривали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением 87 в виде бесцветной жидкости (выход 37%).

Стадия CS: К охлаждаемому ($-80^\circ C$) раствору соединения 87 (21,0 ммоль) в ТГФ (150 мл) медленно добавляли 2,5М раствор $n-BuLi$ в гексанах (10,0 мл, 25,0 ммоль $n-BuLi$). Смесь перемешивали в течение 1 ч, затем добавляли ДМФА (2,62 мл, 33,8 ммоль) и перемешивали смесь еще 1 ч. Реакцию останавливали насыщенным водным NH_4Cl (250 мл) и экстрагировали Et_2O (3×150 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан 1:9) с получением соединения 88 (выход 52%).

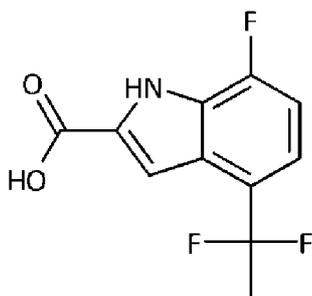
Стадия СТ: К раствору метилата натрия (50,0 г, 926 ммоль) в метаноле (300 мл) при $-10^\circ C$ по каплям добавляли раствор соединения 88 (222 ммоль) и метилазидацетата (59,0 г, 457 ммоль) в метаноле (100 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч, поддерживая температуру ниже $5^\circ C$, затем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

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

Стадия СВ: К раствору соединения 90 (4,40 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли 1Н водный $LiOH$ (8 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 48 ч при комнатной температуре, затем выпаривали при пониженном давлении и разбавляли 1Н водным $NaHSO_4$ (8 мл). Полученный остаток экстрагировали этилацетатом. Органический экстракт сушили над $MgSO_4$ и выпаривали при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывали из МТБЭ с получением целевого соединения 4-(1,1-дифторэтил)-6-фтор-1Н-индол-2-карбоновой кислоты (выход 95%).

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

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

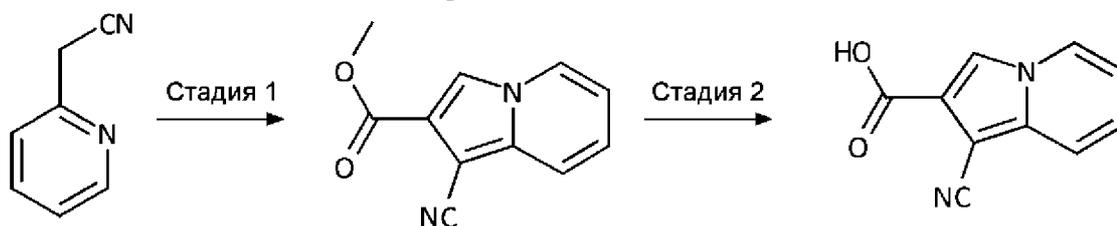


Получали, как описано для 4-(1,1-дифторэтил)-6-фтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты, начиная с 2-бром-4-фторацетофенона (общий выход 3,6%).

Rt (Метод G) 1,23 мин, m/z 242 [M-H]⁻

Синтез индолизин-2-карбоновых кислот

Синтез 1-цианоиндолизин-2-карбоновой кислоты



Стадия 1: этил-1-цианоиндолизин-2-карбоксилат

2-(Пиридин-2-ил)ацетонитрил (2,42 г, 20,51 ммоль) и этил-3-бром-2-оксопропаноат (2,0 г, 10,26 ммоль) смешивали в ацетоне (50 мл) и нагревали с обратным холодильником в течение 5 ч. Смесь охлаждали, образовавшийся осадок удаляли и выпаривали фильтрат. Остаток растирали с водой (50 мл), перемешивали в течение 1 ч и собирали продукт с помощью фильтрации с получением этил-1-цианоиндолизин-2-карбоксилата (1,9 г, 8,87 ммоль, выход 86,5%) в виде коричневого твердого вещества.

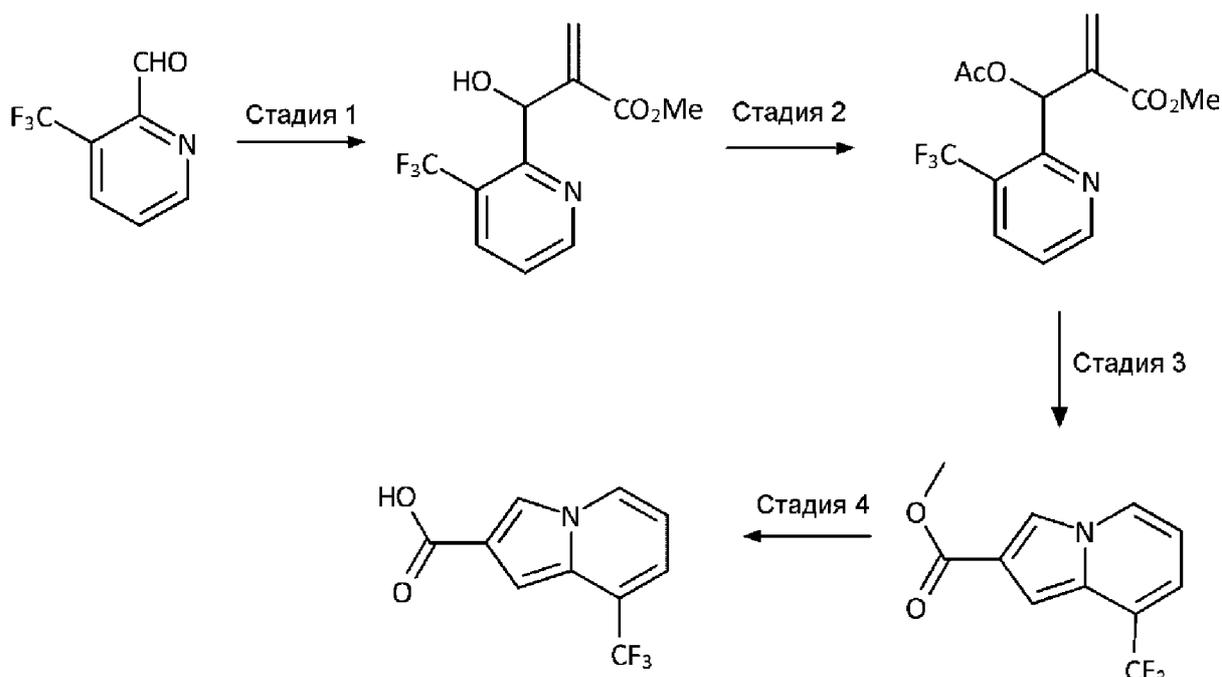
Стадия 2: 1-цианоиндолизин-2-карбоновая кислота

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

Rt (Метод G) 1,29 мин, m/z 215 [M+H]⁺

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

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



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

К раствору 3-(трифторметил)пиридин-2-карбальдегида (5,1 г, 29,12 ммоль) и метилпроп-2-еноата (7,52 г, 87,37 ммоль, 7,92 мл) в диоксане/Н₂О (1/1 об/об, 150 мл) добавляли 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан (3,27 г, 29,12 ммоль). Полученную смесь перемешивали при кт в течение ночи. Реакционную смесь затем разбавляли 500 мл Н₂О и экстрагировали МТБЭ (300 мл). Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и выпаривали при пониженном давлении с получением метил-2-гидрокси[3-(трифторметил)пиридин-2-ил]метилпроп-2-еноата (6,1 г, 23,35 ммоль, выход 80,2%) в виде коричневого масла.

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

Метил-2-гидрокси[3-(трифторметил)пиридин-2-ил]метилпроп-2-еноат (5,9 г, 22,59 ммоль) растворяли в уксусном ангидриде (57,65 г, 564,75 ммоль, 53,38 мл) и нагревали при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь выпаривали при пониженном давлении, остаток растирали с МТБЭ (80 мл) и гасили раствор 50 мл насыщ. водн. NaHCO₃. Органическую фазу отделяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и выпаривали при пониженном давлении с получением 6 г коричневой жидкости, которая представляла собой смесь ~1/1 метил-2-[(ацетилокси)[3-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил]проп-2-еноата (6,0 г, чистота 50,0%, 9,89 ммоль, выход 43,8%) и циклизованного индолизина, как показала ¹Н ЯМР. Эту смесь использовали в следующей Стадии без дополнительной очистки.

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

Раствор метил-2-[(ацетилокси)[3-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил]проп-2-еноата (6,0 г, 19,79 ммоль) в 100 мл ксилола нагревали с обратным холодильником в течение ночи. После охлаждения до кт реакционную смесь разбавляли МТБЭ (200 мл) и

промывали Na_2CO_3 , насыщенным соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении с получением метил-8-(трифторметил)индолизин-2-карбоксилата (4,67 г, 19,2 ммоль, выход 97%) в виде почти белого кристаллического вещества.

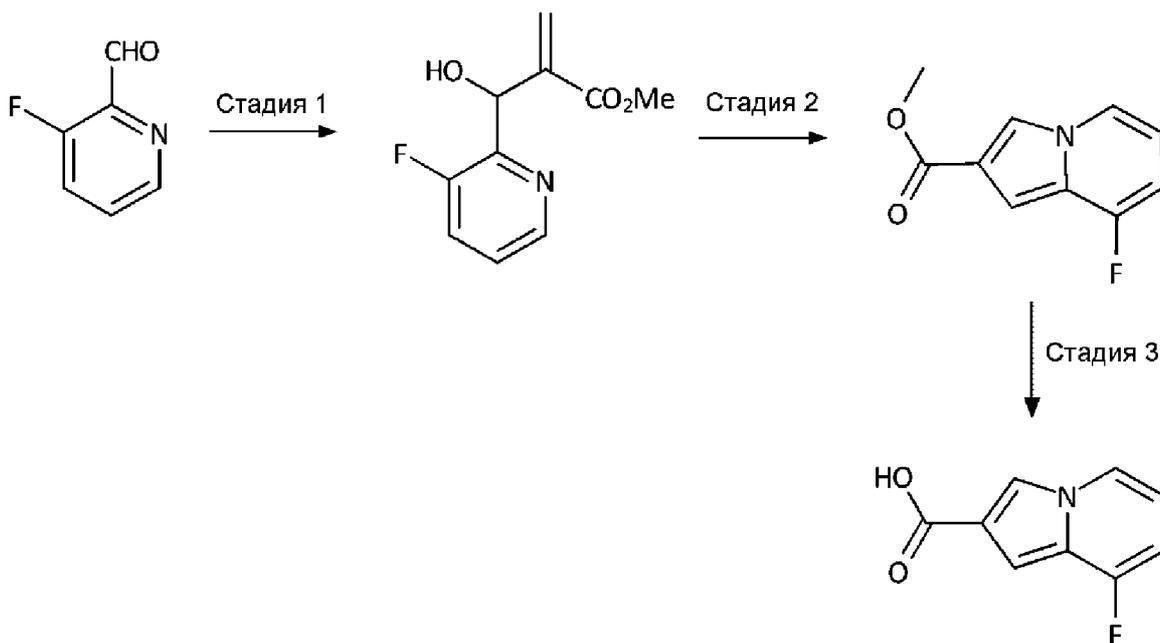
Стадия 4: 8-(трифторметил)индолизин-2-карбоновая кислота

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

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

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

Синтез 8-фториндолизин-2-карбоновой кислоты



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

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

масла.

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

Смесь метил-2-[(3-фторпиридин-2-ил)(гидрокси)метил]проп-2-еноата (430,34 мг, 2,04 ммоль) и уксусного ангидрида (5,4 г, 52,9 ммоль, 5,0 мл) нагревали при 100°C в течение 1 ч, затем при 140°C в течение 4 ч, затем охлаждали и выпаривали. Остаток растворяли в EtOAc и промывали смесь насыщ. водн. NaHCO₃, сушили над Na₂SO₄ и выпаривали. Остаток очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (гексан-EtOAc 3:2) с получением метил-8-фториндолизин-2-карбоксилата (260,0 мг, 1,35 ммоль, выход 50,4%) в виде желтого твердого вещества.

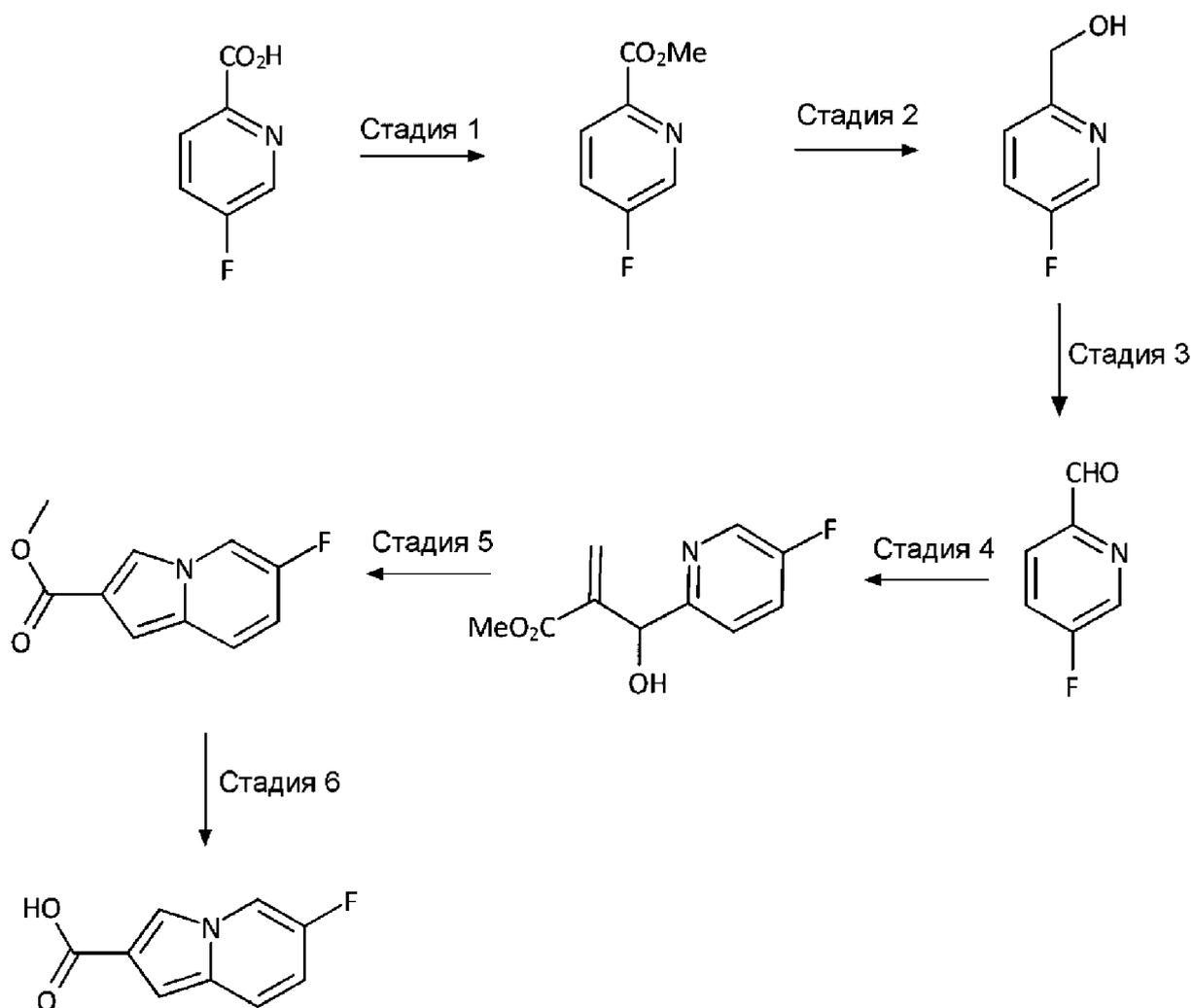
Стадия 3: 8-фториндолизин-2-карбоновая кислота

К раствору метил-8-фториндолизин-2-карбоксилата (259,87 мг, 1,35 ммоль) в MeOH-ТГФ (5ml/5mL) добавляли 10% водн. NaOH (107,61 мг, 2,69 ммоль). Смесь перемешивали при 65°C в течение 5 ч. Реакционную смесь выпаривали, а остаток растворяли в H₂O (10 мл) и подкисляли 10% водн. HCl до pH 4. Осадок собирали с помощью фильтрации и сушили с получением 8-фториндолизин-2-карбоновой кислоты (200,0 мг, 1,12 ммоль, выход 83%) в виде бежевого твердого вещества.

Rt (Метод G) 1,11 мин, m/z 178 [M-H]⁻, m/z 180 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12,53 (с, 1H), 8,23-7,99 (м, 2H), 6,79 (с, 1H), 6,72-6,52 (м, 2H).

Синтез 6-фториндолизин-2-карбоновой кислоты



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

К охлаждаемому раствору (0°C) сухого MeOH (25 мл) по каплям добавляли тионилхлорид (2,53 г, 21,26 ммоль). Добавляли 5-фторпиридин-2-карбоновую кислоту (2,0 г, 14,18 ммоль) и нагревали реакционную смесь при 55°C в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали до кт и выпаривали. Остаток растирали с NaHCO₃ (20 мл нас. водн.) и фазу H₂O экстрагировали EtOAc (3*15 мл). Объединенные органические фазы сушили над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением метил-5-фторпиридин-2-карбоксилата (1,8 г, 11,6 ммоль, выход 81,9%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 2: (5-фторпиридин-2-ил)метанол

К перемешиваемому, охлаждаемому (-60°C) раствору метил-5-фторпиридин-2-карбоксилата (1,8 г, 11,6 ммоль) в сухом ДХМ (50 мл) под Ag по каплям добавляли гидрид диизобутилалюминия (4,13 г, 29,01 ммоль, 5,29 мл). Реакционную смесь нагревали до кт и перемешивали в течение ночи. Смесь охлаждали до -10°C и по каплям добавляли HCl 1M. Смесь перемешивали в течение 1 ч при кт и отделяли органическую фазу. Фазу H₂O экстрагировали ДХМ (20 мл). Объединенные органические фазы сушили над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением (5-фторпиридин-2-ил)метанола (850,0 мг, 6,69 ммоль, выход 57,6%) в виде желтого масла.

Стадия 3: 5-фторпиридин-2-карбальдегид

К перемешиваемому раствору (5-фторпиридин-2-ил)метанола (850,0 мг, 6,69 ммоль) в сухом ДХМ (15 мл) при кт порциями добавляли 1,1,1-трис(ацетокси)-1,1-дигидро-1,2-бензодоксол-3(1H)-он (2,84 г, 6,69 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 ч и охлаждали до 0°C, затем по каплям при перемешивании добавляли 20% водн. NaOH (1,2 г, 30,09 ммоль). Органическую фазу отделяли, сушили над Na₂SO₄ и выпаривали с получением 5-фторпиридин-2-карбальдегид (300,0 мг, 2,4 ммоль, выход 35,9%) в виде желтого твердого вещества.

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

К раствору 5-фторпиридин-2-карбальдегида (299,08 мг, 2,39 ммоль) в диоксане (10 мл) и H₂O (2 мл) добавляли метилпроп-2-еноата (247,0 мг, 2,87 ммоль, 260,0 мкл) и 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан (134,09 мг, 1,2 ммоль). Через 24 часа летучие вещества удаляли при пониженном давлении, и неочищенный остаток делили между CHCl₃ (15 мл) и H₂O (25 мл). Продукт экстрагировали CHCl₃ (2*10 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄ и выпаривали при пониженном давлении с получением метил-2-[(5-фторпиридин-2-ил)(гидрокси)метил]проп-2-еноата (410,0 мг, 1,94 ммоль, выход 81,2%) в виде коричневого масла.

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

Смесь метил-2-[(5-фторпиридин-2-ил)(гидрокси)метил]проп-2-еноата (410,0 мг, 1,94 ммоль) и уксусного ангидрида (5,4 г, 52,9 ммоль, 5,0 мл) нагревали при 100°C в течение 2 ч (образование промежуточного O-ацетила контролировали по ЖХМС). Затем смесь нагревали при 140°C в течение 15 ч, охлаждали и выпаривали в вакууме. Остаток растворяли в EtOAc (30 мл) и промывали насыщ. водн. NaHCO₃ (40 мл) в течение 1 ч при кт. Органическую фазу отделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан-EtOAc 10:1) с получением метил-6-фториндолизин-2-карбоксилата (140,0 мг, 724,74 мкмоль, выход 37,3%) в виде белого твердого вещества.

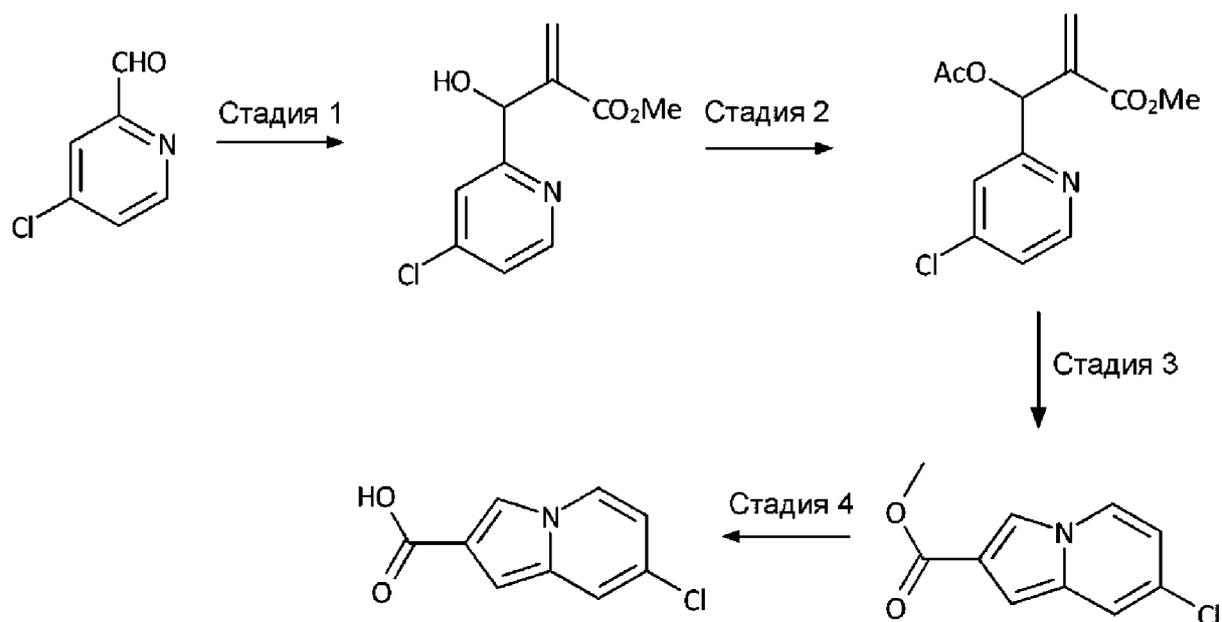
Стадия 6: 6-фториндолизин-2-карбоновая кислота

К раствору метил-6-фториндолизин-2-карбоксилата (140,18 мг, 725,66 мкмоль) в MeOH/ТГФ/H₂O (4/4/1) добавляли 20% водн. гидроксид натрия (58,05 мг, 1,45 ммоль). Смесь нагревали при 65°C в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении и растворяли полученный остаток в H₂O. Раствор подкисляли до pH 3-4 1M HCl. Образовавшийся осадок собирали с помощью фильтрации, промывали H₂O и растворяли в EtOAc-ТГФ (2:1). Раствор сушили над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением 6-фториндолизин-2-карбоновой кислоты (105,0 мг, 586,11 мкмоль, выход 80,8%) в виде бежевого твердого вещества.

Rt (Метод G) 1,07 мин, m/z 178 [M-H]⁻, m/z 180 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12,57-12,02 (м, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,06-7,91 (м, 1H), 7,61-7,44 (м, 1H), 6,91-6,73 (м, 2H).

Синтез 7-хлориндолизин-2-карбоновой кислоты



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

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

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

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

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

Смесь метил-2-[(ацетилокси)(4-хлорпиридин-2-ил)метил]проп-2-еноат (490,02 мг, 1,82 ммоль) и уксусного ангидрида (2,16 г, 21,16 ммоль, 2,0 мл) нагревали при температуре конденсации в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали, выпаривали в вакууме, а остаток растворяли в EtOAc (15 мл). Раствор промывали насыщ. водн. NaHCO_3 , затем сушили над Na_2SO_4 и выпаривали. Остаток очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (EtOAc -гексан 2:3) с получением метил-7-хлориндолизин-2-карбоксилата

(215,0 мг, 1,03 ммоль, выход 56,4%) в виде оранжевого твердого вещества.

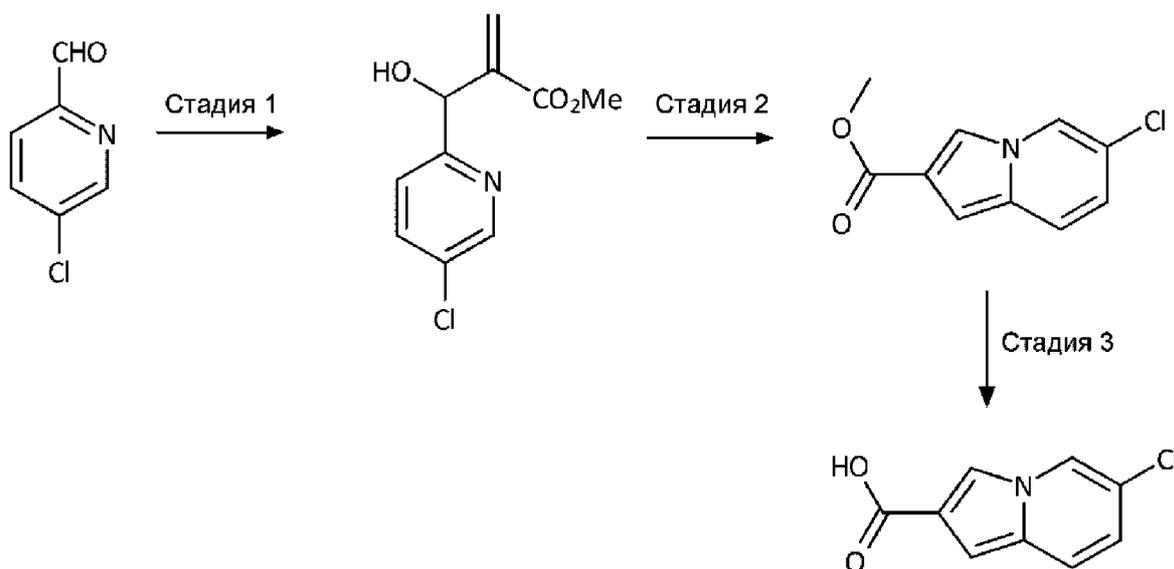
Стадия 4: 7-хлориндолизин-2-карбоновая кислота

К раствору метил-7-хлориндолизин-2-карбоксилата (215,0 мг, 1,03 ммоль) в MeOH/ТГФ/Н₂O (4/4/1) добавляли 20% водн. NaOH (82,04 мг, 2,05 ммоль). Смесь нагревали с обратным холодильником при 80°C в течение ночи. Органический растворитель удаляли при пониженном давлении. Оставшийся раствор охлаждали (ледяная баня, 0-5°C) и доводили до pH 3-4 1M HCl. Суспензию перемешивали в течение 30 минут, затем продукт собирали с помощью фильтрации и сушили с получением 7-хлориндолизин-2-карбоновой кислоты (160,0 мг, 817,99 мкмоль, выход 79,8%) в виде желтого твердого вещества.

Rt (Метод G) 1,17 мин, m/z 194/196 [M-H]⁻, m/z 196/198 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,47 (с, 1H), 8,30 (д, J=7,5 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 6,75-6,57 (м, 2H).

Синтез 6-хлориндолизин-2-карбоновой кислоты



Стадия 1: метил-2-[(5-хлорпиридин-2-ил)(гидрокси)метил]-проп-2-еноат

К раствору 5-хлорпиридин-2-карбоксальдегида (1,0 г, 7,08 ммоль) в 20 мл диоксана и H₂O (4 мл) добавляли метилпроп-2-еноат (731,5 мг, 8,5 ммоль, 770,0 мкл) и 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан (397,16 мг, 3,54 ммоль). Через 24 часа летучие вещества удаляли при пониженном давлении, а неочищенную смесь делили между CHCl₃ и H₂O. Продукт экстрагировали CHCl₃ (2*10 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄ и выпаривали при пониженном давлении с получением метил-2-[(5-хлорпиридин-2-ил)(гидрокси)метил]проп-2-еноата (1,48 г, 6,5 ммоль, выход 91,8%) в виде желтого масла.

Стадия 2: метил-6-хлориндолизин-2-карбоксилат

Смесь метил-2-[(5-хлорпиридин-2-ил)(гидрокси)метил]проп-2-еноата (1,48 г, 6,5 ммоль) и уксусного ангидрида (16,2 г, 158,69 ммоль, 15,0 мл) нагревали при 100°C в течение 2 ч (формирование промежуточного O-ацетила контролировали по ЖХМС).

Смесь нагревали при 140°C в течение 10 ч, затем охлаждали и выпаривали в вакууме. Остаток растворяли в EtOAc, добавляли нас. водн. NaHCO₃ и перемешивали смесь в течение 1 ч при кт. Органическую фазу отделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиент гексан-EtOAc от 10:1 до 4:1) с получением метил-6-хлориндолизин-2-карбоксилата (400,0 мг, 1,91 ммоль, выход 29,3%) в виде белого твердого вещества.

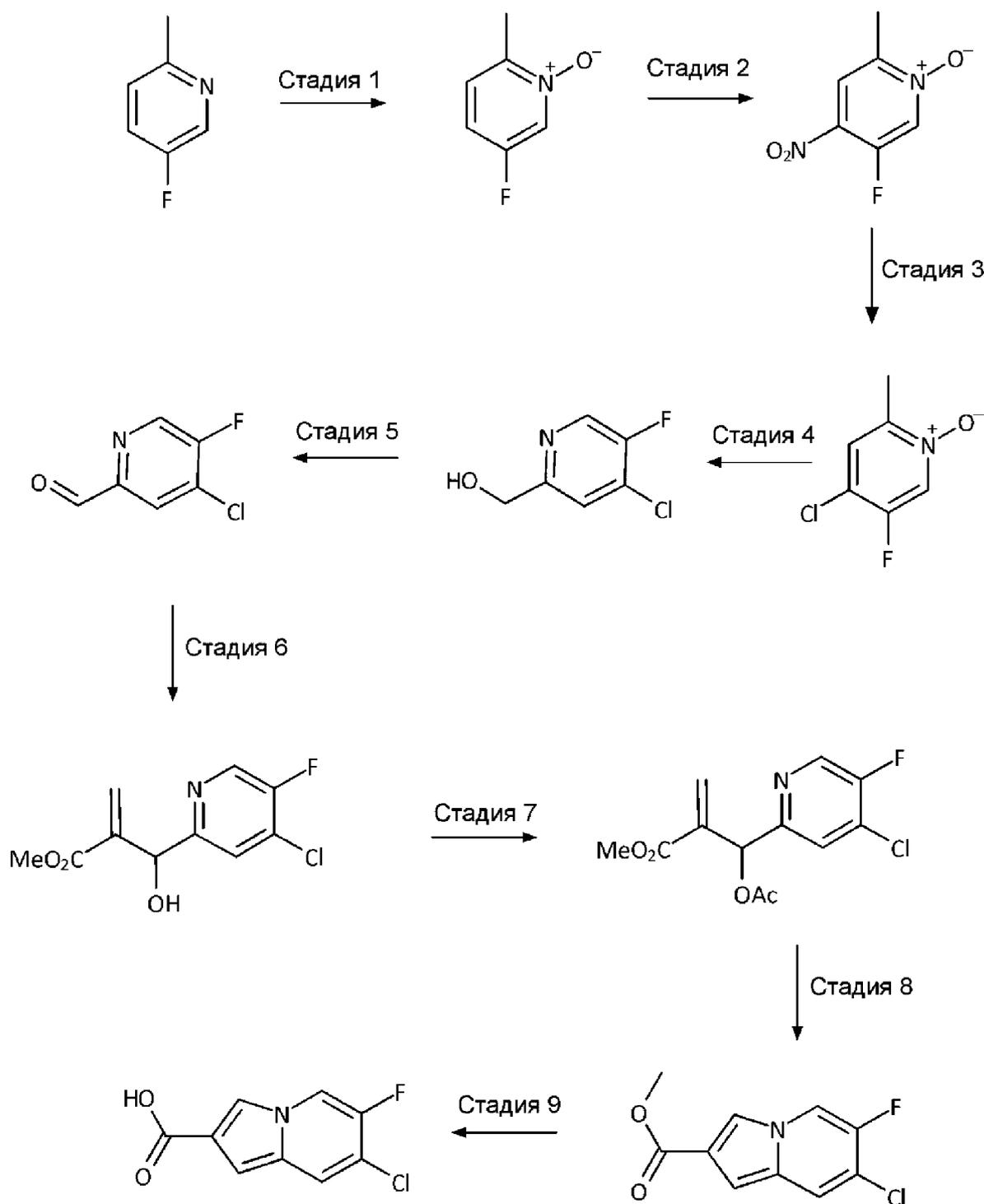
Стадия 3: 6-хлориндолизин-2-карбоновая кислота

К раствору метил-6-хлориндолизин-2-карбоксилата (399,75 мг, 1,91 ммоль) в MeOH/ТГФ/Н₂O (4/4/1) добавляли 20% водный гидроксид натрия (152,54 мг, 3,81 ммоль). Смесь нагревали при 65°C в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в Н₂O и доводили раствор до pH 3-4 1M HCl. Суспензию перемешивали в течение 30 минут, собирали продукт с помощью фильтрации и сушили над Na₂SO₄ с получением 6-хлориндолизин-2-карбоновой кислоты (305,0 мг, 1,56 ммоль, выход 81,8%) в виде бежевого твердого вещества.

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

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

Синтез 7-хлор-6 фториндолизин-2-карбоновой кислоты



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

В одnogорлую круглодонную колбу, оборудованную магнитной мешалкой и обратным холодильником, вносили уксусный ангидрид (43,65 г, 427,54 ммоль) и метил-2-[(4-хлор-5-фторпиридин-2-ил)(гидрокси)метил]проп-2-еноат (1,5 г, 6,11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 3 часов с получением метил-2-[(ацетилокси)(4-хлор-5-фторпиридин-2-ил)метил]проп-2-еноата (1,5 г, чистота 95,0%, 4,95 ммоль, выход 81,1%) в виде раствора в Ac_2O .

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

Раствор метил-2-[(ацетилокси)(4-хлор-5-фторпиридин-2-ил)метил]проп-2-еноат (1,5 г, 5,21 ммоль) в Ac_2O нагревали с обратным холодильником под N_2 в течение 96 часов. Реакционную смесь охлаждали к комнатной температуре, затем вливали в смесь льда и нас. водн. NaHCO_3 и перемешивали в течение 1 часа. Смесь экстрагировали этилацетатом (3*25 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании гексаном/этилацетатом (3/1) с получением метил-7-хлор-6-фториндолизин-2-карбоксилата (770,0 мг, чистота 98,0%, 3,32 ммоль, выход 63,6%) в виде белого твердого вещества.

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

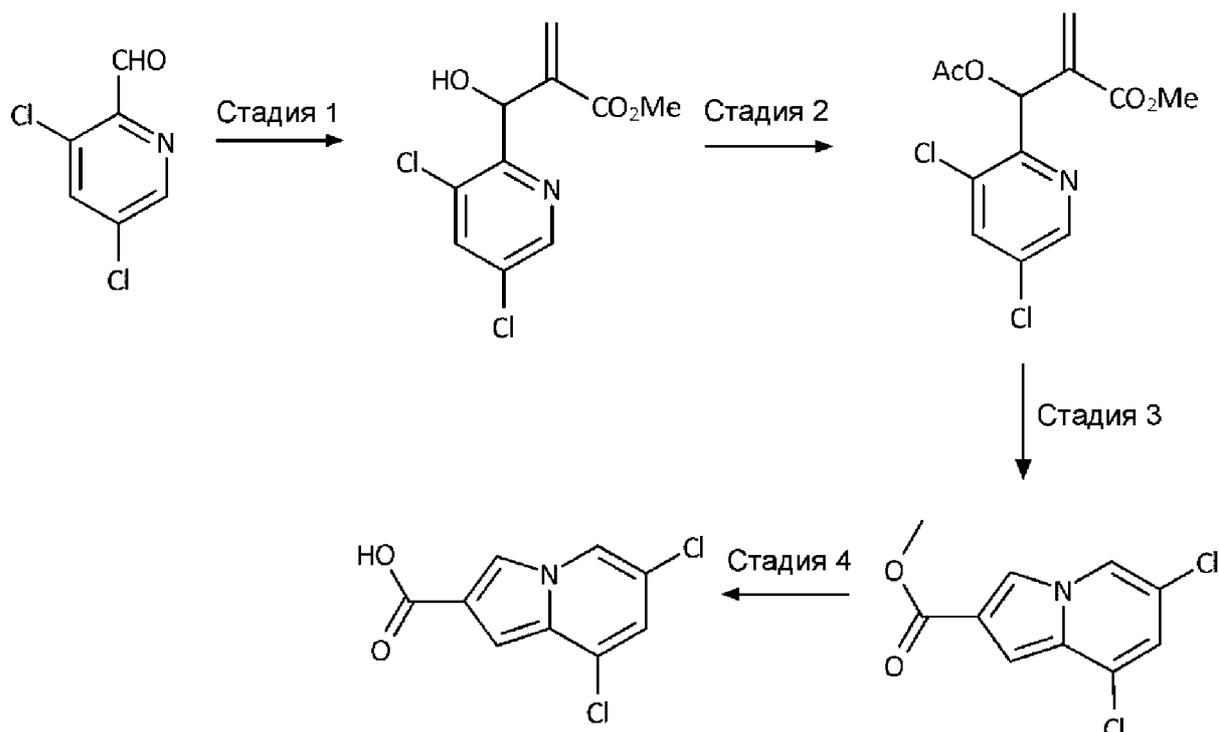
К раствору метил-7-хлор-6-фториндолизин-2-карбоксилата (600,0 мг, 2,64 ммоль) в $\text{MeOH}/\text{TGF}/\text{H}_2\text{O}$ (4/4/1) (20 мл) добавляли гидроксид натрия (527,13 мг, 13,18 ммоль). Смесь нагревали с обратным холодильником при 80°C в течение 6 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении.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

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

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

7,84 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,79 (с, 1H).

Синтез 6,8-дихлориндолизин-2-карбоновой кислоты



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

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

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

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

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

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

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

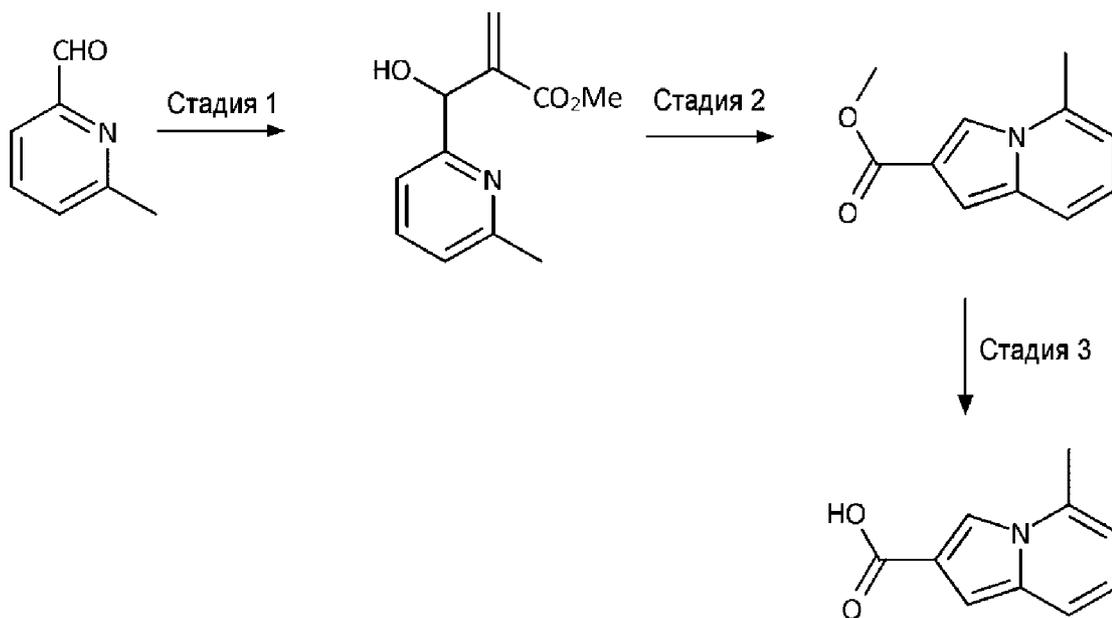
Стадия 4: 6,8-дихлориндолизин-2-карбоновая кислота

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

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

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

Синтез 5-метилиндолизин-2-карбоновой кислоты



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

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

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

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

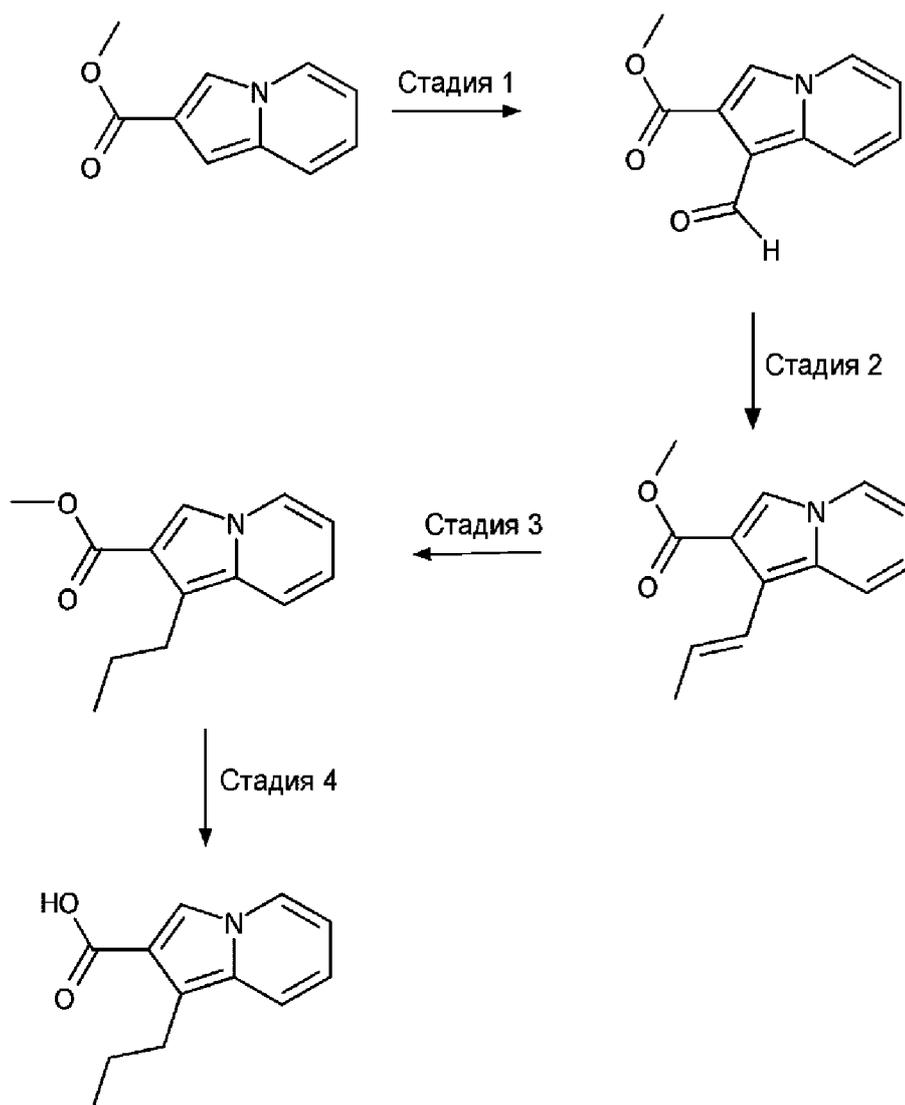
Стадия 3: 5-метилиндолизин-2-карбоновая кислота

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

Rt (Метод G) 1,16 мин, m/z 176 [M+H]⁺

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

Синтез 1-пропилиндолизин-2-карбоновой кислоты



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

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

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

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

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

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

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

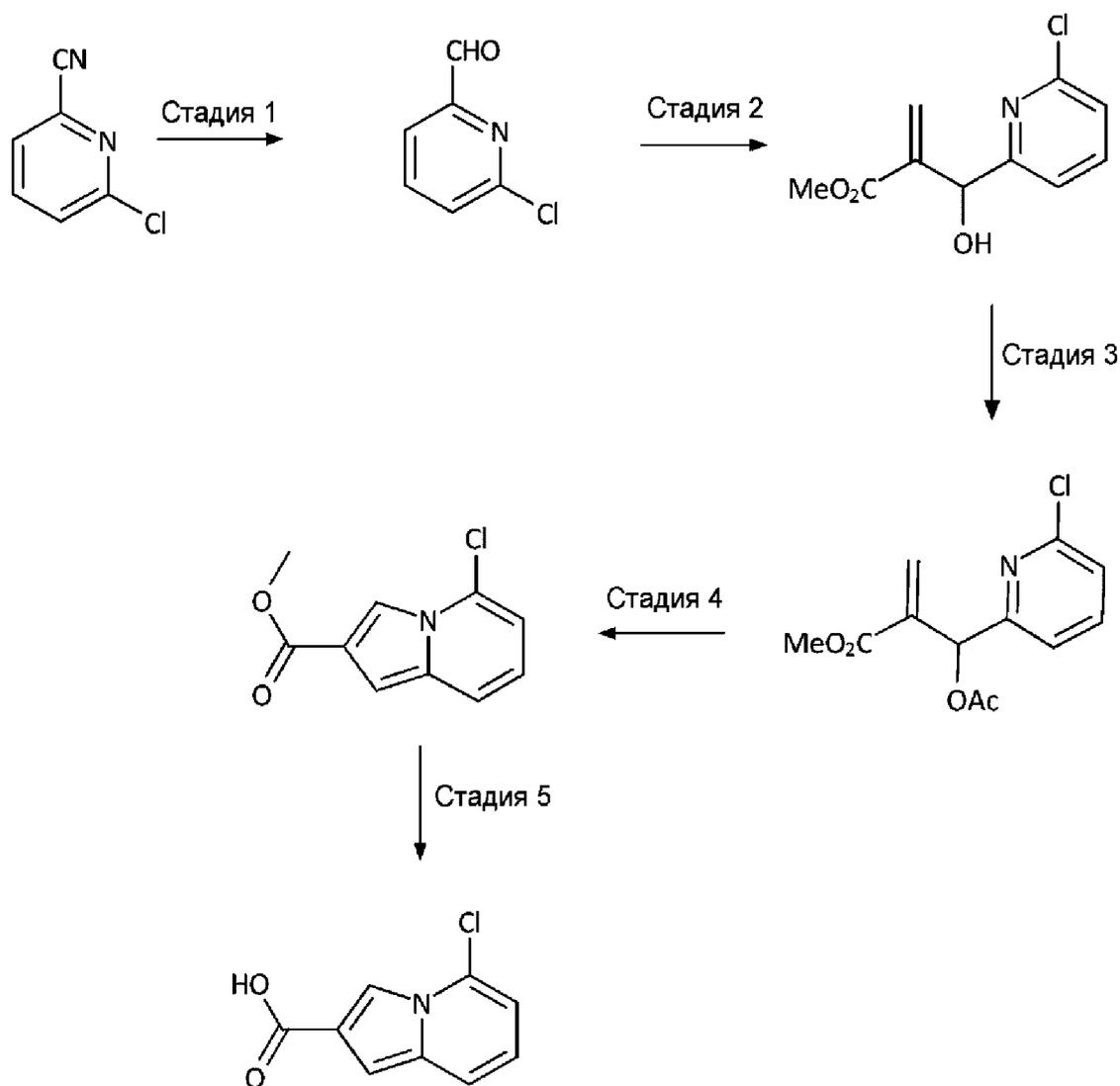
Стадия 4: 1-пропилиндолизин-2-карбоновая кислота

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

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

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

Синтез 5-хлориндолизин-2-карбоновой кислоты



Стадия 1: 6-хлорпиколинальдегид.

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

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

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

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

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

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

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

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

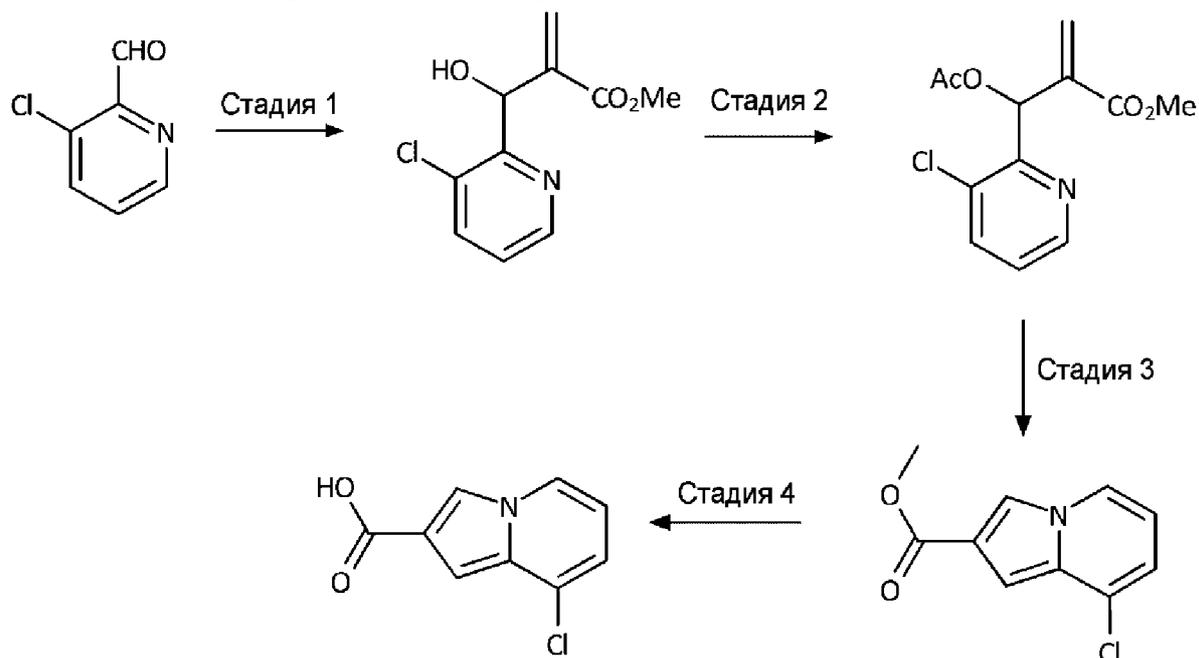
Стадия 5: 5-хлориндолизин-2-карбоновая кислота

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

Rt (Метод G) 1,18 мин, m/z 196 [M+H]⁺

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

Синтез 8-хлориндолизин-2-карбоновой кислоты



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

К смеси 3-хлорпиридинальдегида (7,10 г, 50,2 ммоль), диоксана (60 мл) и H₂O (20 мл) добавляли метилакрилат (5,40 мл, 59,6 ммоль) и DABCO (0,340 г, 3,03 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение ночи. Смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и H₂O (50 мл). Водный слой отделяли и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали H₂O и насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и выпаривали при пониженном давлении с получением 8,00 г (35,1 ммоль, 70%) метил-2-((3-хлорпиридин-2-ил)(гидрокси)-метил)акрилата.

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

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

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

Метил-2-(ацетокси(3-хлорпиридин-2-ил)метил)акрилат смешивали с H₂O и экстрагировали МТБЭ. Органический экстракт промывали нас. водн. NaHCO₃, сушили над Na₂SO₄ и выпаривали при пониженном давлении с получением 5,90 г (28,1 ммоль, 80% в 2 стадиях) метил-8-хлориндолизин-2-карбоксилата.

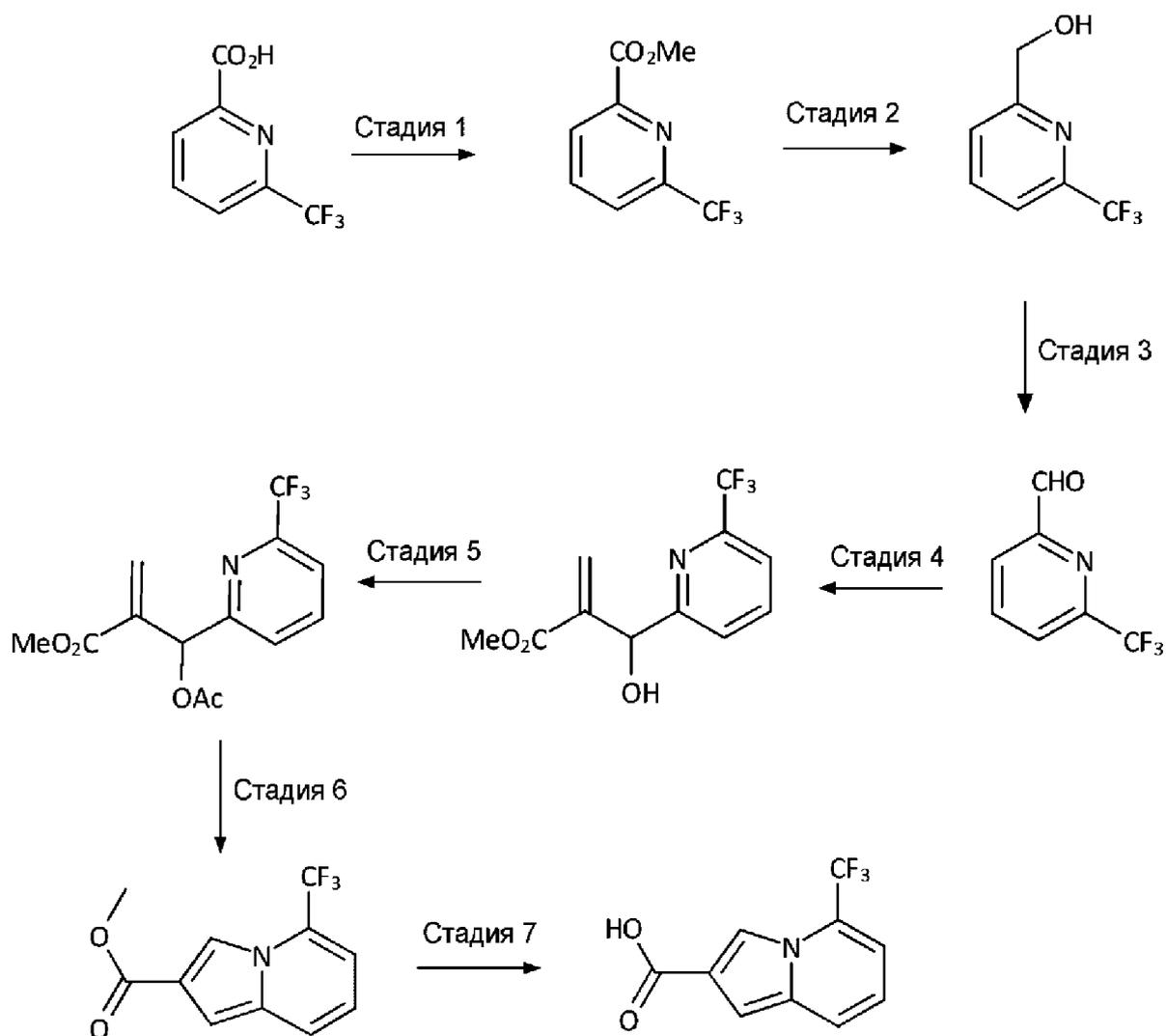
Стадия 4: 8-хлориндолизин-2-карбоновая кислота

К смеси метил-8-хлориндолизин-2-карбоксилата (2,50 г, 11,9 ммоль), ТГФ (8 мл), метанола (8 мл) и H₂O (2 мл) добавляли раствор NaOH (1,43 г, 35,7 ммоль) в H₂O (7 мл). Смесь перемешивали при кт в течение ночи, затем летучие вещества выпаривали, а остаток смешивали с H₂O. Полученную суспензию промывали этилацетатом, а затем подкисляли соляной кислотой. Осадок собирали с помощью фильтрации, затем сушили с получением 2,00 г (10,2 ммоль, 86%) 8-хлориндолизин-2-карбоновой кислоты.

Rt (Метод G) 1,08 мин, m/z 194 [M-H]⁻

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,55 (с, 1H), 8,31 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,17 (д, J=1,8 Гц, 1H), 6,97 (д, J=7,1 Гц, 1H), 6,78 (с, 1H), 6,67 (т, J=7,1 Гц, 1H).

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



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

К перемешиваемому раствору 6-(трифторметил)пиридин-2-карбоновой кислоты (8,8 г, 46,05 ммоль) в сухом MeOH (150 мл) осторожно добавляли серную кислоту (6,77 г, 69,07 ммоль, 3,76 мл). Полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь выпаривали при пониженном давлении, а остаток делили между МТБЭ (200 мл) и нас. водн. NaHCO₃ (200 мл). Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и выпаривали при пониженном давлении с получением метил-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилата (8,0 г, 39,0 ммоль, выход 84,7%) в виде светло-желтого кристаллического вещества.

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

К перемешиваемому раствору метил-6-(трифторметил)пиколината (8,0 г, 39,0 ммоль) в сухом толуоле (200 мл) при кт по каплям добавляли диизобутилалюминийгидрид (16,64 г, 117,0 ммоль, 112,5 мл). Полученную смесь перемешивали при кт в течение ночи. Реакционную смесь гасили раствором HCl (1M, 50 мл), затем подщелачивали 10% водн. NaOH, пока осадок не растворялся. Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и выпаривали при пониженном давлении с получением [6-(трифторметил)пиридин-2-ил]метанола (6,0 г, чистота 96,0%, 32,52 ммоль, выход 83,4%) в

виде желтой жидкости.

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

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

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

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

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

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

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

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

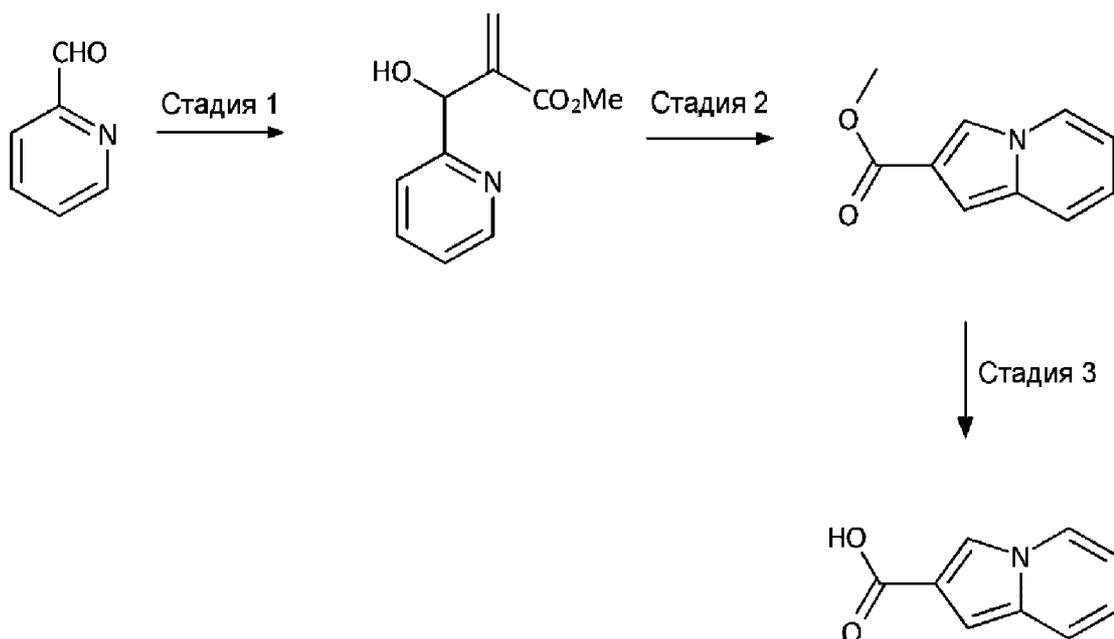
выход 2,8%) в виде светло-желтых кристаллов.

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

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

Rt (Метод G) 1,10 мин, m/z 230 [M+H]⁺

Синтез индолизин-2-карбоновой кислоты



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

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

Стадия 2: Метил-индолизин-2-карбоксилат

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

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

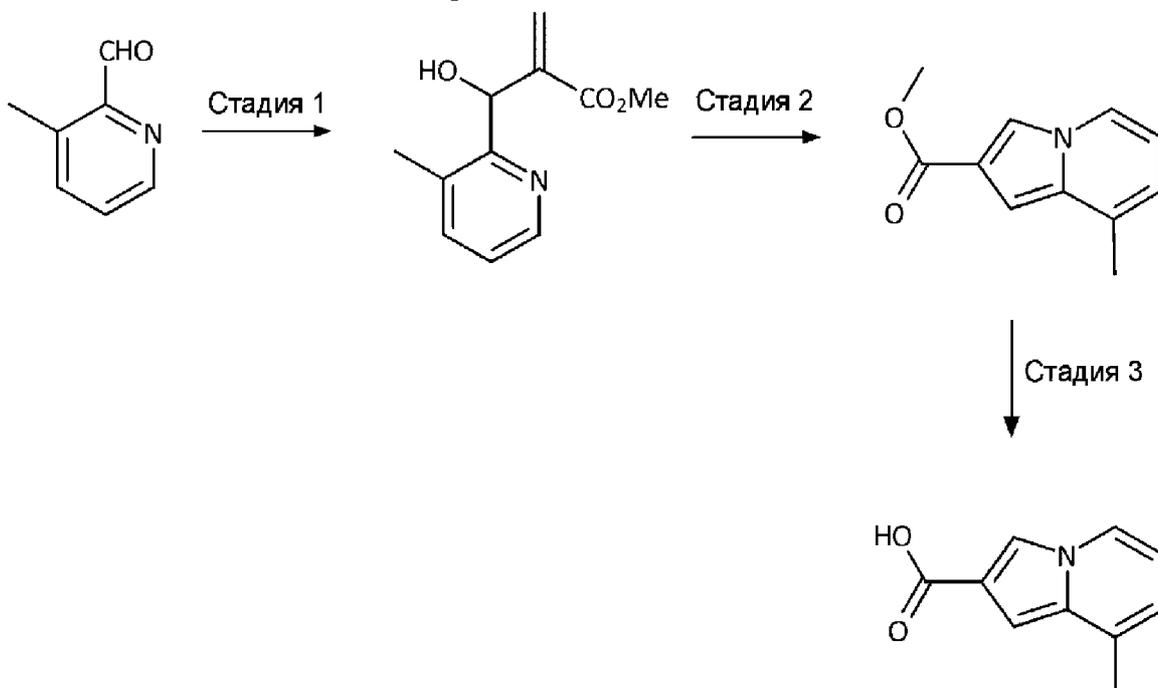
Стадия 3: индолизин-2-карбоновая кислота

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

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

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

Синтез 8-метилиндолизин-2-карбоновой кислоты



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

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

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

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

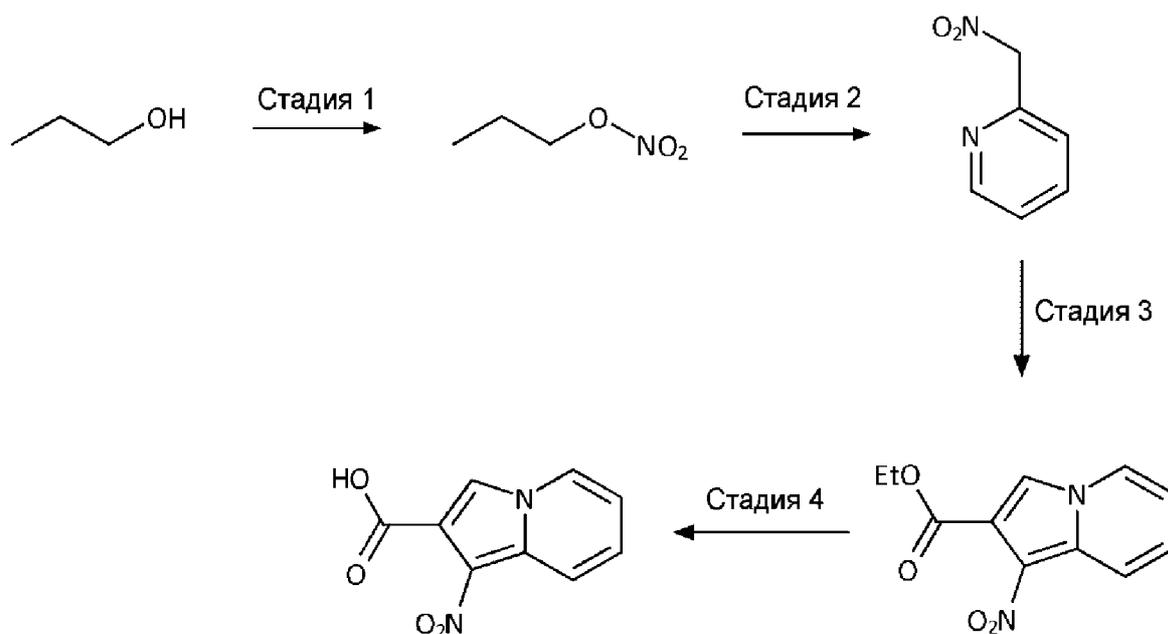
Стадия 3: 8-метилиндолизин-2-карбоновая кислота

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

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

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

Синтез 1-нитро-индолизин-2-карбоновой кислоты



Стадия 1: пропилнитрат

Азотную кислоту (22,15 г, 351,46 ммоль, 14,67 мл) (2,2 экв.) медленно (за 2-3 мин) добавляли к охлаждаемой (ледяная баня) серной кислоте (34,47 г, 351,45 ммоль, 19,15 мл) (2,2 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 10 мин. Затем пропан-1-ол (9,6 г, 159,75 ммоль) (1 экв.) в CH_2Cl_2 (150 мл) по каплям добавляли в реакционную смесь (при 0°C). Температура реакционной смеси сохранялась ниже 5°C . После перемешивания в течение 18 ч при КТ, реакционную смесь разбавляли водой со льдом (200 мл) и добавляли CH_2Cl_2 (300 мл) для экстракции. Органический слой отделяли, промывали H_2O (2×50 мл), сушили над Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении (баня с холодной водой $\sim 10^\circ\text{C}$), с получением пропилнитрата (13,0 г, чистота 98,0%, 121,23 ммоль, выход 75,9%), который использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2: 2-(нитрометил)пиридин

К охлаждаемому (-40°C) раствору LDA (2,1 М в ТГФ, 41 мл, 1,7 экв.) в сухом ТГФ (250 мл) добавляли 2-метилпиридин (4,72 г, 50,63 ммоль, 5,0 мл). После перемешивания в течение 5 мин, пропилнитрат (15,96 г, 151,89 ммоль) (2,3 экв.) в 50 мл ТГФ добавляли максимально быстро, при этом поддерживали температуру ниже -40°C . Смесь перемешивали при -40°C в течение 1 ч, а затем при комнатной температуре в течение 4 ч. Затем реакционную смесь выпаривали в охлажденной бане ($25-30^\circ\text{C}$) и добавляли Et_2O к полученному остатку. Фильтрация осадка давала неочищенный нитронат лития. Его собирали водой (50 мл) и подкисляли полученный раствор ледяной уксусной кислотой (10 мл) при комнатной температуре. Раствор экстрагировали хлороформом, сушили над Na_2SO_4 , затем экстракт выпаривали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с получением 2-(нитрометил)пиридина (700,0 мг, чистота 95,0%, 4,81 ммоль, выход 9,5%).

Стадия 3: этил-1-нитроиндолизин-2-карбоксилат

К перемешиваемому раствору 2-(нитрометил)пиридина (220,57 мг, 1,6 ммоль) в

ацетоне (5 мл) добавляли этил-3-бром-2-оксопропаноат (155,7 мг, 0,8 ммоль). Полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. Ацетон выпаривали, а остаток делили между H_2O (20 мл) и CHCl_3 (50 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 и выпаривали с получением этил-1-нитроиндолизин-2-карбоксилата (150,0 мг, чистота 91,0%, 608,43 мкмоль, выход 76,2%).

Стадия 4: 1-нитроиндолизин-2-карбоновая кислота

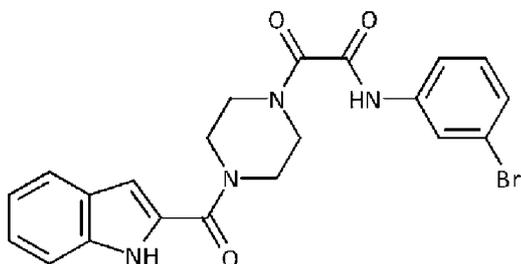
К перемешиваемому раствору этил-1-нитроиндолизин-2-карбоксилата (220,0 мг, 939,34 мкмоль) в $\text{MeOH}/\text{TГФ}/\text{H}_2\text{O}$ (4/4/1) (18 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (110,84 мг, 2,64 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 18 ч при 50°C. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Оставшийся раствор охлаждали до 0~5°C и довели до pH 3~4 NaHSO_4 (водн.). Полученную суспензию перемешивали в течение 30 минут и собирали продукт с помощью фильтрации. Осадок на фильтре сушили при пониженном давлении с получением 1-нитроиндолизин-2-карбоновой кислоты (50,0 мг, чистота 98,0%, 237,69 мкмоль, выход 29,7%) в виде желтого твердого вещества.

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 13,17 (шс, 1H), 8,61 (д, J=6,9 Гц, 1H), 8,20 (д, J=9,2 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,61 (дд, J=9,2, 6,9 Гц, 1H), 7,19 (т, J=6,9 Гц, 1H).

Следующие примеры иллюстрируют получение и свойства некоторых определенных соединений изобретения.

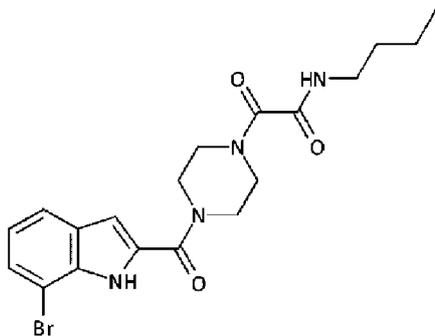
Пример 1

N-(3-бромфенил)-2-[4-(1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил]-2-оксоацетамид



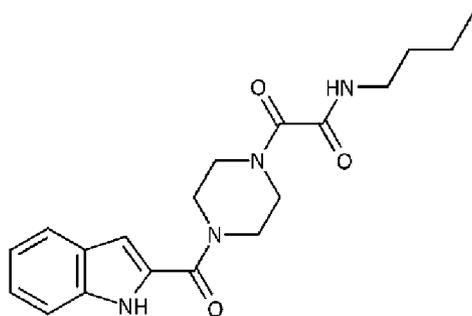
Пример 5

2-[4-(7-бром-1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил]-N-бутил-2-оксоацетамид

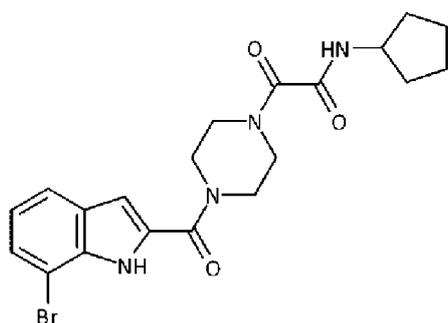


Пример 6

N-бутил-2-[4-(1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил]-2-оксоацетамид

**Пример 7**

2-[4-(7-бром-1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил]-N-циклопентил-2-оксоацетамид

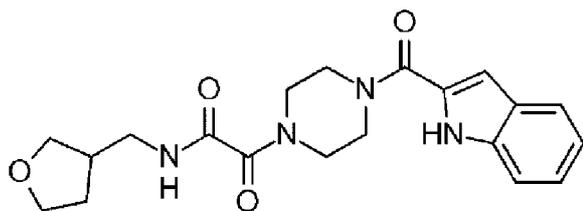
**Метод синтеза 1**

Стадия 1: К раствору этил-2-(4-(1H-индол-2-карбонил)-пиперазин-1-ил)-2-оксоацетата (50 мг, 0,15 ммоль) в EtOH (1 мл) добавляли (тетрагидрофуран-3-ил)метанамин (38 мкл, 0,37 ммоль). Смесь нагревали до 80°C в течение 15 ч. Затем реакционную смесь выпаривали и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого продукта (50,6 мг, выход 88%).

Следующие примеры получали согласно методу синтеза 1.

Пример 4

2-(4-(1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)-2-оксо-N-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)ацетамид

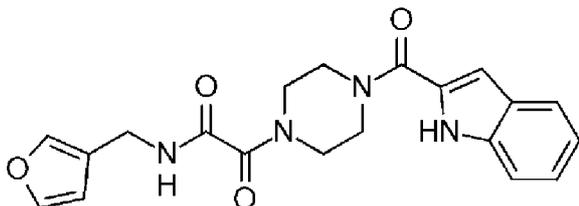


¹H-ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ 9,33 (с, 1H), 7,66 (м, 1H), 7,44 (м, 1H), 7,31 (м, 1H), 7,16 (м, 1H), 6,80 (м, 1H), 4,36-4,29 (м, 2H), 4,03 (с, 4H), 3,94-3,87 (м, 1H), 3,85-3,72 (м, 4H), 3,56 (м, 1H), 3,37-3,30 (м, 2H), 2,52 (м, 1H), 2,07 (м, 1H), 1,68-1,58 (м, 1H).

ГХ-анализ: время удерживания=18,054 мин, площадь пика: 99%, Метод L; масса (m/z): 384,1.

Пример 10

2-(4-(1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)-N-(фуран-3-илметил)-2-оксоацетамид

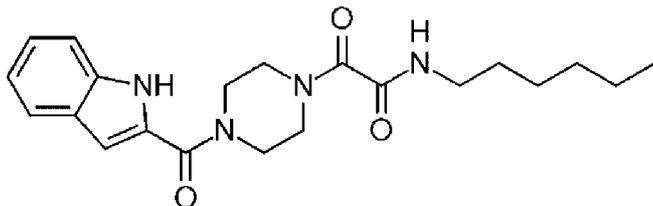


^1H -ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ 9,19 (с, 1H), 7,69-7,62 (м, 2H), 7,43 (м, 1H), 7,38 (м, 1H), 7,31 (ддд, J=8,3, 7,0, 1,1 Гц, 1H), 7,16 (ддд, J=8,1, 7,0, 1,0 Гц, 1H), 6,79 (дд, J=2,2, 0,9 Гц, 1H), 6,34 (м, J=3,2, 1,9 Гц, 1H), 6,28 (м, 1H), 4,49 (д, J=5,9 Гц, 2H), 4,37-4,30 (м, 2H), 4,02 (с, 4H), 3,82-3,74 (м, 2H).

ГХ-анализ: время удерживания=16,553 мин, площадь пика: 99%, Метод L; масса (m/z): 380,1.

Пример 11

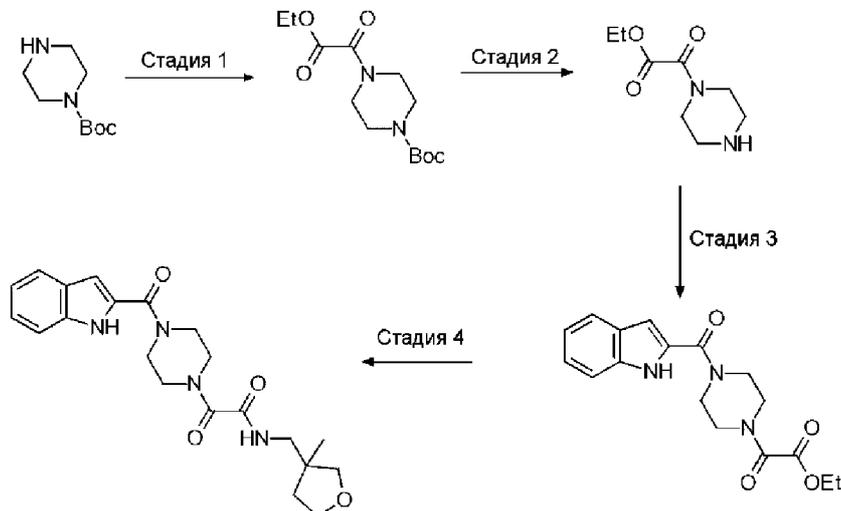
2-(4-(1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)-N-гексил-2-оксоацетамид



^1H -ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,70 (с, 1H), 7,65 (дт, J=8,1, 1,0 Гц, 1H), 7,48-7,40 (м, 2H), 7,29 (ддд, J=8,3, 7,0, 1,2 Гц, 1H), 7,14 (ддд, J=8,0, 7,0, 1,0 Гц, 1H), 6,78 (дд, J=2,2, 0,9 Гц, 1H), 4,35-4,27 (м, 2H), 4,02 (с, 4H), 3,82-3,74 (м, 2H), 3,30 (м, 2H), 1,60-1,48 (м, 2H), 1,30 (м, 6H), 0,92-0,86 (м, 3H).

ГХ-анализ: время удерживания=16,335 мин, площадь пика: 97%, Метод L; масса (m/z): 384,2.

Метод синтеза 2



Стадия 1: К раствору трет-бутил-пиперазин-1-карбоксилата (4,0 г, 21,48 ммоль) в CH_2Cl_2 (45 мл) при комнатной температуре добавляли NEt_3 (4,49 мл, 32,2 ммоль). Затем при 0°C добавляли этил-2-хлор-2-оксоацетат (2,64 мл, 23,62 ммоль) в CH_2Cl_2 (72 мл) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении и разбавляли неочищенную смесь EtOAc . Добавляли воду и экстрагировали смесь EtOAc ($\times 3$). Объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором NH_4Cl , насыщенным раствором NaHCO_3 , насыщенным соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и удаляли растворитель при пониженном давлении с получением трет-бутил-4-(2-этокси-2-оксоацетил)пиперазин-1-карбоксилат (5,9 г, выход 96%).

Стадия 2: К раствору трет-бутил-4-(1H-индол-2-карбонил)-пиперазин-1-карбоксилата (2,95 г, 10,3 ммоль) в CH_2Cl_2 (47 мл) медленно добавляли трифторуксусную кислоту (15,78 мл, 206 ммоль). После перемешивания в течение 2 ч растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенную смесь выпаривали в вакууме с получением (1H-индол-2-ил)(пиперазин-1-ил)метанона (1,8 г, выход 94%).

Стадия 3: К раствору 1H-индол-2-карбоновой кислоты (1,7 г, 10,55 ммоль) в сухом ТГФ (65 мл) добавляли CDI (1,42 г, 8,76 ммоль). Смесь перемешивали под инертной атмосферой в течение 1 ч в 50°C . Затем добавляли трет-бутил-пиперазин-1-карбоксилат (1,8 г, 9,70 ммоль) и перемешивали полученную смесь в течение ночи при 50°C в инертной атмосфере. Растворитель удаляли при пониженном давлении и разбавляли EtOAc и насыщенным раствором NaHCO_3 . Водный слой экстрагировали EtOAc ($\times 3$). Объединенные органические фазы промывали водой, насыщенным соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и удаляли растворитель при пониженном давлении. Затем проводили кристаллизацию, разбавляя неочищенный продукт минимальным количеством EtOH и добавляя воду, с получением осадка продукта в виде белого твердого вещества, *трет*-бутил-4-(1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-карбоксилата (2,70 г, выход 73%).

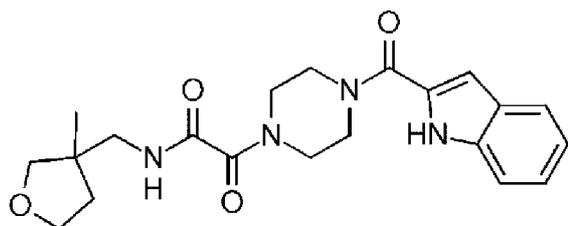
Стадия 4: В закрытую пробирку вносили этил-2-(4-(1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)-2-оксоацетат (50 мг, 0,152 ммоль) и (3-метилтетрагидрофуран-3-ил)метанамин (26,2 мг, 0,228 ммоль) в EtOH (0,5 мл) и перемешивали смесь в течение ночи при 80°C . Затем растворитель удаляли при пониженном давлении, а полученный остаток очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на силикагеле (градиент от 0 до 10% MeOH в CH_2Cl_2) с получением 2-(4-(1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)-N-((3-метилтетрагидро-фуран-3-ил)метил)-2-оксоацетамида (40 мг, выход 66%) в виде твердого вещества (чистота 92% согласно ВЭЖХ).

*В случае использования соответствующего гидрохлорида амина требуется дополнительное основание, и это указано в каждом случае.

Следующие примеры получали согласно методу синтеза 2

Пример 12

2-[4-(1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил]-N-[(3-метилоксолан-3-ил)метил]-2-оксоацетамид

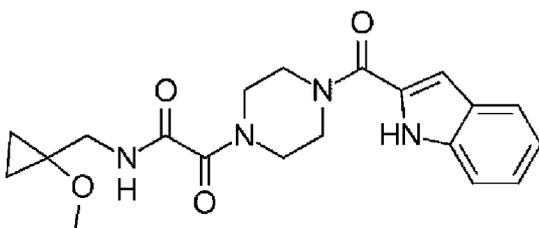


Rt (Метод К) 4,73 мин, m/z 399 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,18 (шс, 1H), 7,67 (дк, $J=8,1$, 1,0 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,44 (дк, $J=8,3$, 0,9 Гц, 1H), 7,31 (ддд, $J=8,3$, 7,0, 1,1 Гц, 1H), 7,16 (ддд, $J=8,0$, 7,0, 1,0 Гц, 1H), 6,80 (дд, $J=2,1$, 0,9 Гц, 1H), 4,36-4,29 (м, 2H), 4,03 (шс, 4H), 3,95 (тд, $J=8,5$, 5,9 Гц, 1H), 3,87 (тд, $J=8,5$, 6,6 Гц, 1H), 3,82-3,76 (м, 2H), 3,65 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 3,42 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 3,33 (дд, $J=6,5$, 1,4 Гц, 2H), 1,84 (ддд, $J=12,5$, 8,3, 6,6 Гц, 1H), 1,70 (ддд, $J=12,5$, 8,3, 5,9 Гц, 1H), 1,15 (с, 3H).

Пример 13

2-(4-(1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)-N-((1-метоксициклопропил)метил)-2-оксоацетамид



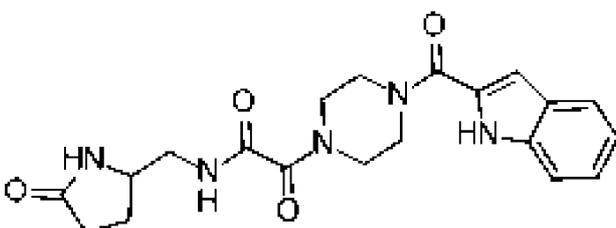
Из этил-2-(4-(1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)-2-оксоацетата (50 мг, 0,152 ммоль), гидрохлорида (1-метоксициклопропил)метанамина (31,3 мг, 0,228 ммоль) и триэтиламина (32 мкл, 0,228 ммоль) согласно методу 2, описанному выше, 2-(4-(1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)-N-((1-метоксициклопропил)метил)-2-оксоацетамид (24,8 мг, выход 43%) получали в виде твердого вещества (чистота 93% согласно ВЭЖХ).

Rt (Метод К) 4,79 мин, m/z 385 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 9,24 (шс, 1H), 7,66 (дд, $J=8,1$, 1,0 Гц, 1H), 7,64-7,54 (м, 1H), 7,44 (дд, $J=8,3$, 1,0 Гц, 1H), 7,31 (ддд, $J=8,3$, 7,0, 1,2 Гц, 1H), 7,16 (ддд, $J=8,0$, 7,0, 1,0 Гц, 1H), 6,80 (дд, $J=2,1$, 0,9 Гц, 1H), 4,32-4,24 (м, 2H), 4,02 (шс, 4H), 3,86-3,74 (м, 2H), 3,46 (д, $J=5,7$ Гц, 2H), 3,31 (с, 3H), 0,90-0,83 (м, 2H), 0,64-0,56 (м, 2H).

Пример 14

2-[4-(1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил]-2-оксо-N-[(5-оксопирролидин-2-ил)метил]ацетамид



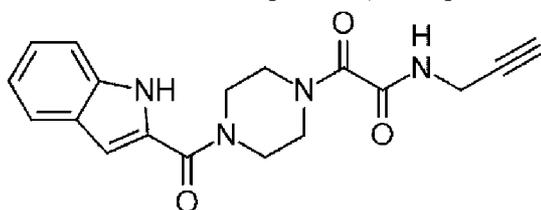
Из этил-2-(4-(1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)-2-оксоацетата (50 мг, 0,152 ммоль) и 5-(аминометил)пирролидин-2-она (26 мг, 0,228 ммоль) согласно методу 2, описанному выше, 2-(4-(1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)-N-((1-метоксициклопропил)метил)-2-оксоацетамид (35,8 мг, выход 59%) получали в виде твердого вещества (чистота 96% согласно ВЭЖХ).

Rt (Метод К) 4,28 мин, m/z 398 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,83 (т, J=5,9 Гц, 1H), 7,68-7,51 (м, 2H), 7,43 (дк, J=8,3, 0,9 Гц, 1H), 7,19 (ддд, J=8,2, 6,9, 1,2 Гц, 1H), 7,05 (ддд, J=8,0, 6,9, 1,0 Гц, 1H), 6,86 (дд, J=2,3, 0,9 Гц, 1H), 3,90-3,72 (м, 4H), 3,68-3,52 (м, 5H), 3,26-3,10 (м, 2H), 2,24-1,99 (м, 3H), 1,80-1,61 (м, 1H).

Пример 15

2-(4-(1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)-2-оксо-N-(проп-2-ин-1-ил)ацетамид



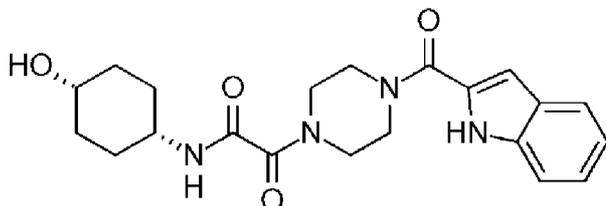
Из этил-2-(4-(1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)-2-оксоацетата (50 мг, 0,152 ммоль) и проп-2-ин-1-амина (12,54 мг, 0,228 ммоль) согласно методу 2, описанному выше, 2-(4-(1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)-2-оксо-N-(проп-2-ин-1-ил)ацетамид (15,2 мг, выход 30%) получали в виде твердого вещества (чистота 96% согласно ВЭЖХ).

Rt (Метод К) 4,79 мин, m/z 339 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 9,19 (шс, 1H), 7,68-7,64 (м, 1H), 7,60-7,52 (м, 1H), 7,47-7,41 (м, 1H), 7,31 (ддд, J=8,2, 7,0, 1,1 Гц, 1H), 7,16 (ддд, J=8,0, 7,0, 1,0 Гц, 1H), 6,80 (дд, J=2,2, 0,9 Гц, 1H), 4,35-4,30 (м, 2H), 4,10 (дд, J=5,6, 2,6 Гц, 2H), 4,02 (шс, 4H), 3,84-3,76 (м, 2H), 2,28 (т, J=2,6 Гц, 1H).

Пример 16

2-(4-(1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)-N-((1s,4s)-4-гидроксициклогексил)-2-оксоацетамид



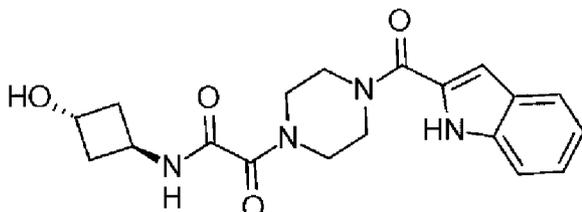
Из этил-2-(4-(1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)-2-оксоацетата (40 мг, 0,121 ммоль), гидрохлорида (1s,4s)-4-аминоциклогексан-1-ола (27,6 мг, 0,182 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амина (32 мкл, 0,182 ммоль) согласно методу 2, описанному выше, 2-(4-(1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)-N-((1s,4s)-4-гидроксициклогексил)-2-оксоацетамид (3,6 мг, выход 7%) получали в виде твердого вещества (чистота 91% согласно ВЭЖХ).

Rt (Метод К) 4,42 мин, m/z 399 $[M+H]^+$

1H -ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 9,11 (шс, 1H), 7,69 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,46 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,41-7,28 (м, 2H), 7,18 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,83-6,80 (м, 1H), 4,45-4,28 (м, 2H), 4,14-3,92 (м, 5H), 3,92-3,71 (м, 3H), 1,97-1,65 (м, 8H).

Пример 17

2-(4-(1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)-N-((1r,3r)-3-гидроксициклобутил)-2-оксоацетамид



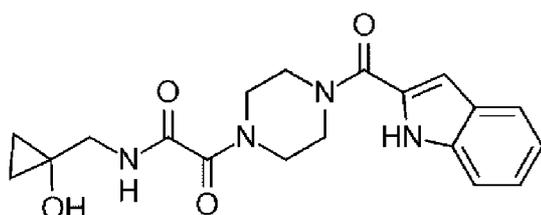
Из этил-2-(4-(1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)-2-оксоацетата (100 мг, 0,304 ммоль), гидрохлорид (1r,3r)-3-аминоциклобутан-1-ола (56 мг, 0,455 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амина (79 мкл, 0,455 ммоль) согласно методу 2, описанному выше, 2-(4-(1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)-N-((1r,3r)-3-гидроксициклобутил)-2-оксоацетамид (30 мг, выход 27%) получали в виде твердого вещества (чистота 98% согласно ВЭЖХ).

Rt (Метод К) 4,20 мин, m/z 371 $[M+H]^+$

1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,62 (дд, $J=8,0$, 1,1 Гц, 1H), 7,44 (дд, $J=8,3$, 0,9 Гц, 1H), 7,23 (ддд, $J=8,3$, 7,0, 1,2 Гц, 1H), 7,11-7,00 (м, 1H), 6,87 (д, $J=0,9$ Гц, 1H), 4,47-4,36 (м, 2H), 3,94 (шс, 4H), 3,77-3,68 (м, 4H), 2,37-2,28 (м, 4H).

Пример 18

2-(4-(1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)-N-(1-гидроксициклопропил)метил)-2-оксоацетамид



Из этил-2-(4-(1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)-2-оксоацетата (100 мг, 0,304 ммоль), гидрохлорида 1-(аминометил)циклопропан-1-ола (56,3 мг, 0,455 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амина (79 мкл, 0,455 ммоль) согласно методу 2, описанному выше, 2-(4-(1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)-N-(1-гидроксициклопропил)метил)-2-оксоацетамид (67,7 мг, выход 70%) получали в виде твердого вещества (чистота 100% согласно ВЭЖХ).

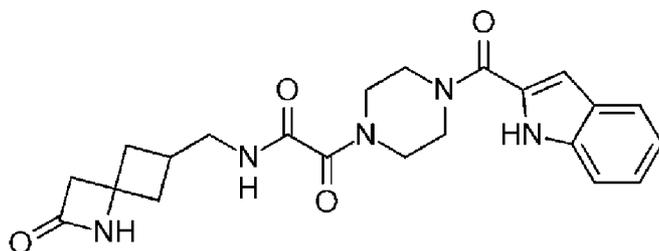
Rt (Метод К) 4,42 мин, m/z 371 $[M+H]^+$

1H -ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 9,17 (шс, 1H), 7,75 (шс, 1H), 7,67 (дд, $J=8,1$, 1,0 Гц, 1H), 7,44 (дд, $J=8,3$, 1,0 Гц, 1H), 7,34-7,28 (м, 1H), 7,16 (ддд, $J=8,0$, 7,0, 1,0 Гц, 1H), 6,80 (дд, $J=2,2$, 0,9 Гц, 1H), 4,31 (дд, $J=6,5$, 4,1 Гц, 2H), 4,03 (шс, 4H), 3,80 (дд, $J=6,6$, 4,2 Гц, 2H),

3,46 (д, J=6,0 Гц, 2H), 0,90-0,83 (м, 2H), 0,68-0,59 (м, 2H).

Пример 19

2-(4-(1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)-2-оксо-N-((2-оксо-1-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)метил)ацетамид



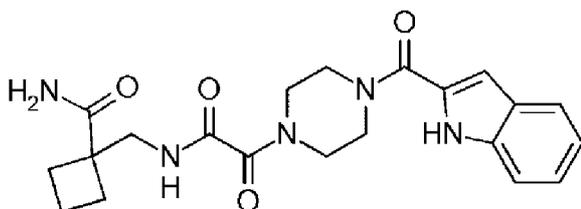
Из этил-2-(4-(1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)-2-оксоацетата (40 мг, 0,121 ммоль) и 6-(аминометил)-1-азаспиро[3.3]гептан-2-она (25,5 мг, 0,182 ммоль) согласно методу 2, описанному выше, 2-(4-(1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)-2-оксо-N-((2-оксо-1-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)метил)ацетамид (31,5 мг, выход 61%) получали в виде твердого вещества (чистота 99% согласно ВЭЖХ).

Rt (Метод К) 4,42 мин, m/z 424 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 9,20 (шс, 1H), 7,66 (дд, J=8,1, 1,0 Гц, 1H), 7,49-7,42 (м, 2H), 7,31 (ддд, J=8,3, 7,0, 1,1 Гц, 1H), 7,16 (ддд, J=8,0, 7,0, 0,9 Гц, 1H), 6,80 (дд, J=2,2, 0,9 Гц, 1H), 6,04 (шс, 1H), 4,36-4,32 (м, 2H), 4,03 (шс, 4H), 3,81-3,77 (м, 2H), 3,40 (дд, J=7,7, 6,3 Гц, 2H), 3,03 (д, J=1,7 Гц, 2H), 2,58-2,48 (м, 2H), 2,48-2,36 (м, 1H), 2,23-2,15 (м, 2H).

Пример 20

1-((2-(4-(1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)-2-оксоацетамидо)метил)циклобутан-1-карбоксамид



Из этил-2-(4-(1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)-2-оксоацетата (60 мг, 0,182 ммоль), гидрохлорида 1-(аминометил)циклобутан-1-карбоксамид (45 мг, 0,273 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амина (48 мкл, 0,273 ммоль) согласно методу 2, описанному выше,

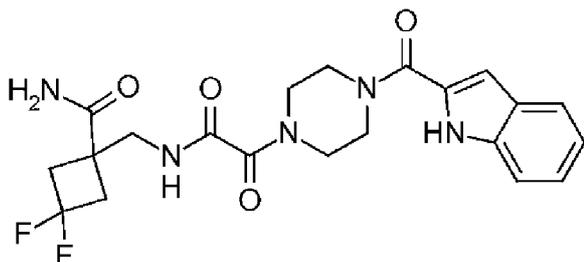
1-((2-(4-(1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)-2-оксоацетамидо)метил)циклобутан-1-карбоксамид (22,9 мг, выход 31%) получали в виде твердого вещества (чистота 95% согласно ВЭЖХ).

Rt (Метод К) 4,41 мин, m/z 412 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11,60 (с, 1H), 8,62 (т, J=6,1 Гц, 1H), 7,61 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,43 (дд, J=8,2, 1,0 Гц, 1H), 7,23-7,15 (м, 2H), 7,05 (ддд, J=8,0, 6,9, 1,0 Гц, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,85 (д, J=1,2 Гц, 1H), 3,80 (шс, 4H), 3,61-3,54 (м, 4H), 3,51 (д, J=6,2 Гц, 2H), 2,22 (ддд, J=11,8, 9,3, 7,0 Гц, 2H), 1,97-1,64 (м, 4H).

Пример 21

1-((2-(4-(1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)-2-оксоацетида)метил)-3,3-дифторциклобутан-1-карбоксамид



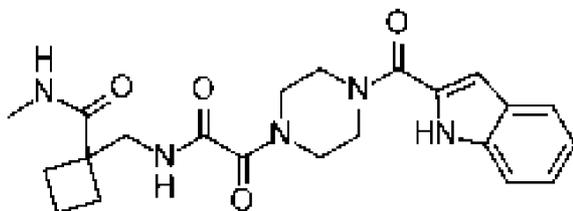
Из этил-2-(4-(1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)-2-оксоацетата (30 мг, 0,091 ммоль), гидрохлорида 1-(аминометил)-3,3-дифторциклобутан-1-карбоксамида (27,4 мг, 0,137 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (24 мкл, 0,137 ммоль) согласно методу 2, описанному выше, 1-((2-(4-(1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)-2-оксоацетида)метил)-3,3-дифторциклобутан-1-карбоксамид (15,3 мг, выход 38%) получали в виде твердого вещества (чистота 93% согласно ВЭЖХ).

Rt (Метод К) 4,68 мин, m/z 448 $[M+H]^+$

1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,61 (с, 1H), 8,87 (т, $J=6,2$ Гц, 1H), 7,58 (дд, $J=8,0$, 1,0 Гц, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,43-7,37 (м, 1H), 7,22-7,13 (м, 2H), 7,02 (ддд, $J=8,0$, 7,0, 1,0 Гц, 1H), 6,82 (дд, $J=2,2$, 0,9 Гц, 1H), 3,76 (шс, 4H), 3,56 (д, $J=5,9$ Гц, 4H), 3,53-3,48 (м, 2H), 2,82 (к, $J=13,5$ Гц, 2H), 2,63 (к, $J=12,8$ Гц, 2H).

Пример 22

1-((2-(4-(1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)-2-оксоацетида)метил)-N-метилциклобутан-1-карбоксамид

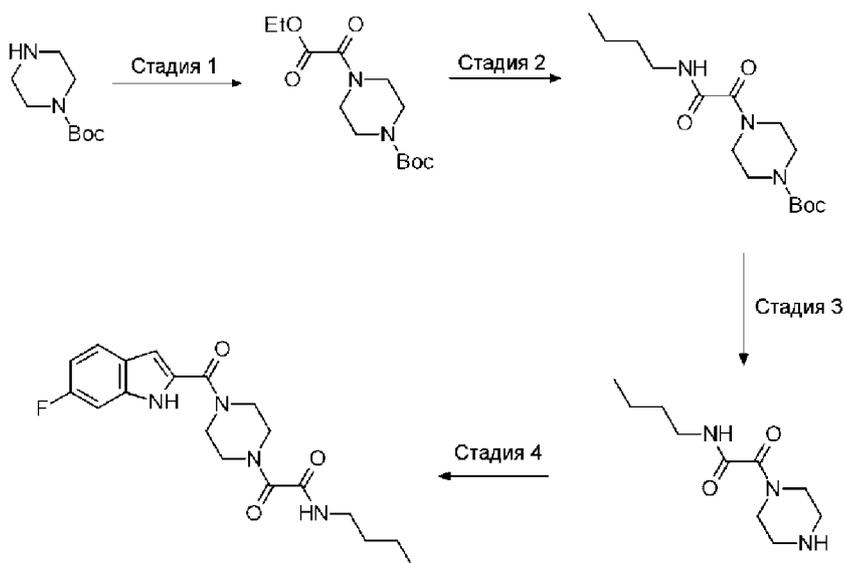


Из этил-2-(4-(1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)-2-оксоацетата (100 мг, 0,304 ммоль), гидрохлорида 1-(аминометил)-3,3-дифторциклобутан-1-карбоксамида (81 мг, 0,455 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (79 мкл, 0,455 ммоль) согласно методу 2, описанному выше, 1-((2-(4-(1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)-2-оксоацетида)метил)-N-метилциклобутан-1-карбоксамид (41,9 мг, выход 32%) получали в виде твердого вещества (чистота 100% согласно ВЭЖХ).

Rt (Метод К) 4,52 мин, m/z 426 $[M+H]^+$

1H -ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 9,43 (шс, 1H), 7,72 (т, $J=6,2$ Гц, 1H), 7,66 (дд, $J=8,0$, 1,1 Гц, 1H), 7,44 (дд, $J=8,3$, 1,0 Гц, 1H), 7,30 (ддд, $J=8,2$, 6,9, 1,1 Гц, 1H), 7,15 (ддд, $J=8,0$, 6,9, 1,0 Гц, 1H), 6,79-6,76 (м, 1H), 5,84 (шс, 1H), 4,22-4,15 (м, 2H), 4,00 (шс, 4H), 3,78-3,73 (м, 2H), 3,67 (д, $J=6,2$ Гц, 2H), 2,83 (д, $J=4,8$ Гц, 3H), 2,38-2,26 (м, 2H), 2,13-1,86 (м, 4H).

Метод синтеза 3



Стадия 1: К охлаждаемому (0°C), перемешиваемому раствору трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата (2 г, 10,74 ммоль) в MeCN (20 мл) добавляли смесь триэтиламина (2,24 мл, 16 ммоль) и этил-2-хлор-2-оксоацетата (1,32 мл, 12 ммоль) в MeCN (33 мл). Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь выпаривали, смешивали с водой (15 мл) и экстрагировали EtOAc (3×15 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщ. водн. NaHCO_3 , затем промывали насыщ. водн. NaCl (15 мл), сушили над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали. Целевой продукт получали в виде оранжевого/коричневого масла, которое самопроизвольно кристаллизовалось при стоянии (2,75 г, выход 89%).

Стадия 2: К раствору трет-бутил-4-(2-этокси-2-оксоацетил)пиперазин-1-карбоксилата (746 мг, 2,61 ммоль) в EtOH (3 мл) в закрытой пробирке добавляли бутан-1-амин (2,58 мл, 26 ммоль). Смесь нагревали при 80°C в течение 15 ч. Избыток этанола и избыток бутан-1-амина удаляли при выпаривании с получением целевого продукта в виде бесцветного масла (703 мг, выход 86%).

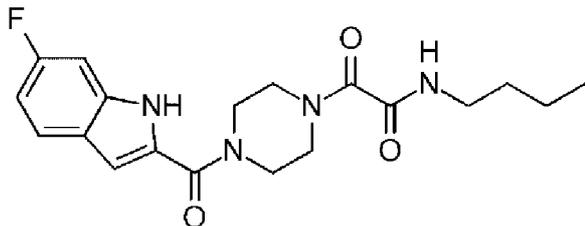
Стадия 3: Трифторуксусную кислоту добавляли к раствору трет-бутил-4-(2-этокси-2-оксоацетил)пиперазин-1-карбоксилата (817 мг, 2,85 ммоль) в ДХМ и перемешивали при комнатной температуре до полного завершения реакции (ТСХ) (ДХМ:MeOH:ТЭА/90:10:1). Реакцию останавливали путем медленного добавления льда. Смесь выпаривали и очищали с помощью колоночной хроматографии на оксиде алюминия с получением целевого продукта (382 мг, выход 63%).

Стадия 4: К раствору 6-фтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (86.6 мг, 0,48 ммоль) в сухом Me-ТГФ (1 мл) добавляли раствор CDI (86 мг, 0,53 ммоль) в Me-ТГФ (1 мл), полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 1 ч. Добавляли N-бутил-2-оксо-2-(пиперазин-1-ил)ацетамид (119 мг, 0,56 ммоль) в Me-ТГФ (1 мл) и перемешивали смесь при 80°C в течение 12 ч. Неочищенную смесь выпаривали и очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии с получением N-бутил-2-[4-(6-фтор-1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил]-2-оксоацетамида (120 мг, выход 66%).

Следующие примеры получали согласно методу синтеза 3.

Пример 23

N-бутил-2-(4-(6-фтор-1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)-2-оксоацетамид

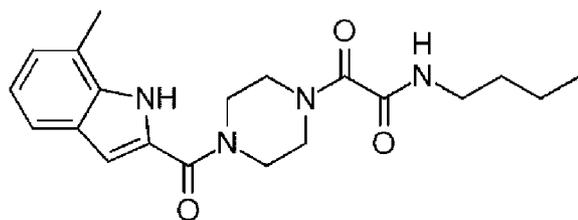


ГХ-анализ: время удерживания=15,165 мин, площадь пика: 100%, Метод L; масса (m/z): 374,1.

¹H-ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,21 (с, 1H), 7,42-7,32 (м, 2H), 7,29 (м, J=9,2, 2,5, 0,7 Гц, 1H), 7,07 (тд, J=9,1, 2,5 Гц, 1H), 6,75 (дд, J=2,2, 0,9 Гц, 1H), 4,40-4,25 (м, 2H), 4,01 (с, 4H), 3,84-3,74 (м, 2H), 3,31 (тд, J=7,1, 6,1 Гц, 2H), 1,56 (м, 2H), 1,43-1,32 (м, 2H), 0,95 (т, J=7,3 Гц, 3H).

Пример 24

N-бутил-2-(4-(7-метил-1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)-2-оксоацетамид

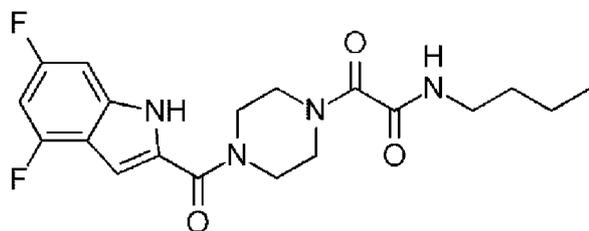


ГХ-анализ: время удерживания=15,567 мин, площадь пика: 100%, Метод L; масса (m/z): 370,3.

¹H-ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ 9,11 (с, 1H), 7,28 (м, 1H), 7,21 (м, 1H), 6,95 (м, 1H), 6,80 (дд, 1H), 4,37-4,32 (м, 2H), 4,03 (с, 4H), 3,82-3,78 (м, 2H), 3,31 (м, 2H), 2,56 (с, 3H), 1,57-1,52 (м, 2H), 1,38 (м, 2H), 0,95 (т, J=7,3 Гц, 3H).

Пример 9

N-бутил-2-(4-(4,6-дифтор-1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)-2-оксоацетамид



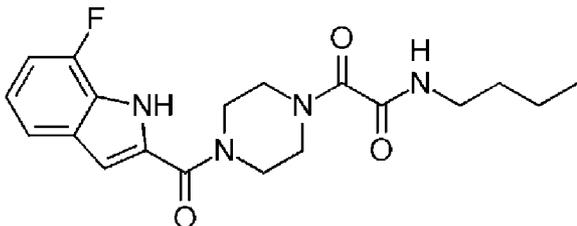
ГХ-анализ: время удерживания=14,772 мин, площадь пика: 100%, Метод L; масса (m/z): 392,1.

¹H-ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ 9,38 (с, 1H), 6,92 (ддд, J=8,8, 2,4, 0,9 Гц, 1H), 6,83 (дд, J=2,3, 0,9 Гц, 1H), 6,65 (тд, J=10,0, 2,0 Гц, 1H), 4,38-4,32 (м, 2H), 4,01 (с, 4H), 3,82-3,77 (м, 2H), 3,31 (тд, J=7,2, 6,1 Гц, 2H), 1,56 (тт, J=7,8, 6,8 Гц, 2H), 1,39 (м, 2H), 0,95 (т,

J=7,4 Гц, 3H).

Пример 25

N-бутил-2-(4-(7-фтор-1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)-2-оксоацетамид

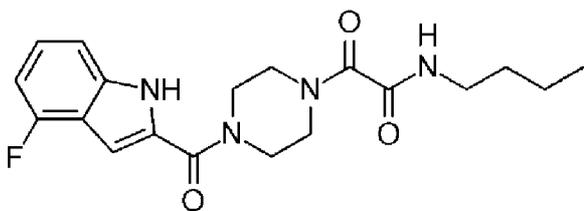


ГХ-анализ: время удерживания=14,979 мин, площадь пика: 100%, Метод L; масса (m/z): 374,1.

¹H-ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ 9,29 (с, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,24-7,19 (м, 2H), 6,87 (дд, J=2,3, 0,7 Гц, 1H), 6,85-6,77 (м, 1H), 4,38-4,32 (м, 2H), 4,02 (с, 4H), 3,82-3,77 (м, 2H), 3,31 (тд, J=7,1, 6,1 Гц, 2H), 1,59-1,51 (м, 2H), 1,43-1,34 (м, 2H), 0,95 (т, J=7,4 Гц, 3H).

Пример 26

N-бутил-2-(4-(4-фтор-1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)-2-оксоацетамид

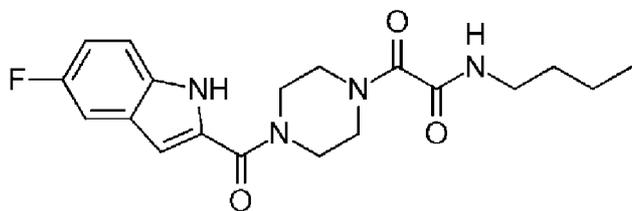


ГХ-анализ: время удерживания=14,741 мин, площадь пика: 100%, Метод L; масса (m/z): 374,1.

¹H-ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,44 (с, 1H), 7,42 (дт, J=7,9, 0,9 Гц, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,06 (тд, J=7,9, 4,8 Гц, 1H), 7,00 (ддд, J=10,8, 7,8, 1,0 Гц, 1H), 6,81 (дд, J=3,2, 2,2 Гц, 1H), 4,38-4,30 (м, 2H), 4,01 (с, 4H), 3,83-3,75 (м, 2H), 3,31 (тд, J=7,1, 6,1 Гц, 2H), 1,58-1,50 (м, 2H), 1,43-1,31 (м, 2H), 0,99-0,91 (м, 3H).

Пример 27

N-бутил-2-(4-(5-фтор-1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)-2-оксоацетамид



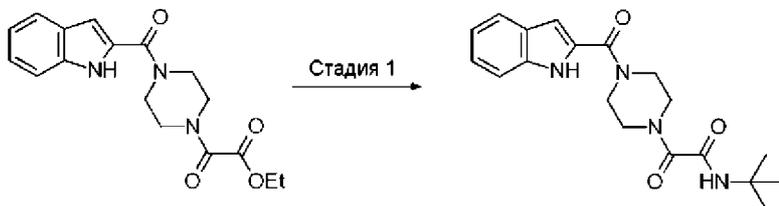
Из фтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (50 мг, 0,279 ммоль) и N-бутил-2-оксо-2-(пиперазин-1-ил)ацетамида (54,8 мг, 0,257 ммоль) согласно методу 3, описанному выше, N-бутил-2-(4-(5-фтор-1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)-2-оксоацетамид (26,6 мг, выход 25%) получали в виде твердого вещества (чистота 95% согласно ВЭЖХ).

Rt (Метод К) 5,32 мин, m/z 375 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,41 (шс, 1H), 7,36 (дд, J=8,9, 4,4 Гц, 2H), 7,29 (дд,

$J=9,1, 2,5$ Гц, 1H), 7,06 (тд, $J=9,1, 2,5$ Гц, 1H), 6,74 (дд, $J=2,2, 0,9$ Гц, 1H), 4,37-4,27 (м, 2H), 4,01 (шс, 4H), 3,86-3,72 (м, 2H), 3,41-3,23 (м, 2H), 1,61-1,48 (м, 2H), 1,46-1,32 (м, 2H), 0,94 (т, $J=7,3$ Гц, 3H).

Метод синтеза 4

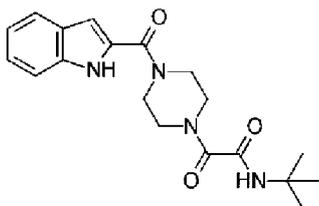


К раствору этил-2-[4-(1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил]-2-оксоацетата (129 мг, 0,4 ммоль) добавляли 2-метилпропан-2-амин в EtOH. Полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи с получением гидролизованного продукта. Затем реакционную смесь выпаривали, а остаток растворяли в Me-TГФ (2 мл) вместе с 2-метилпропан-2-амином (45,0 мкл, 0,42 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-амином (224 мкл, 1,28 ммоль) и охлаждали во льду под N_2 . Добавляли HATU (179 мг, 0,47 ммоль), ледяную баню убирали и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 12 часов. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (15 мл) и промывали 1N HCl, раствором $NaHCO_3$ и насыщенным солевым раствором. Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии с получением продукта в виде белого твердого вещества (129 мг, выход 85%).

Следующие примеры получали согласно методу синтеза 4.

Пример 52

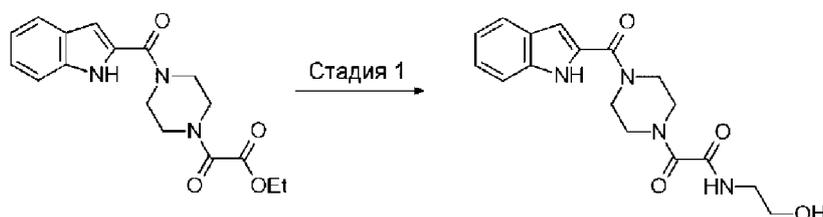
N-трет-бутил-2-[4-(1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил]-2-оксоацетамид



ГХ-анализ: время удерживания=14,338 мин, площадь пика: 100%, Метод L; масса (m/z): 356,1.

1H -ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,23 (с, 1H), 7,66 (дт, $J=8,1, 1,0$ Гц, 1H), 7,44 (дк, $J=8,3, 1,0$ Гц, 1H), 7,31 (ддд, $J=8,3, 7,0, 1,2$ Гц, 1H), 7,15 (ддд, $J=8,0, 7,0, 1,0$ Гц, 1H), 6,79 (дд, $J=2,2, 0,9$ Гц, 1H), 4,31 4,27 (м, 2H), 4,02 (с, 4H), 3,79 3,74 (м, 2H), 1,40 (с, 9H).

Метод синтеза 5

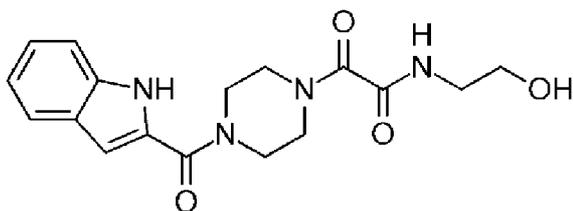


К раствору 1,3-бис(2-изопропилфенил)-4,5-дигидро-1H-имидазол-3-ий-2-ида (1,86 мг, 6,0 мкмоль) (IMes) в сухом Me-TГФ последовательно добавляли этил-2-(4-(1H-индол-2-карбонил)-пиперазин-1-ил)-2-оксоацетат (0,04 г, 0,12 ммоль) и 2-аминоэтан-1-ол (11 мкл, 0,18 ммоль) под N₂. Контроль реакционной смеси с помощью ТСХ и ВЭЖХ-МС анализа показал полное превращение через 5 ч при 50°C. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении на роторном испарителе, а полученный остаток очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии с получением целевого продукта в виде белого твердого вещества (18 мг, выход 38%).

Следующие примеры получали согласно методу синтеза 5.

Пример 3

2-(4-(1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)-N-(2-гидроксиэтил)-2-оксоацетамид

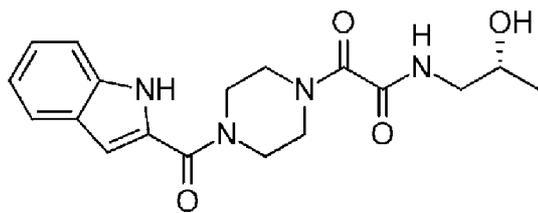


Анализ ВЭЖХ: время удерживания=6,585 мин, площадь пика: 98%, Метод L; масса (m/z): 345,1 [M+H]⁺ 343,0 [M-H]⁻.

¹H-ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 7,63 (м, 1H), 7,44 (м, 1H), 7,23 (м, 1H), 7,10-7,05 (м, 1H), 6,88 (м, 1H), 3,95 (с, 4H), 3,83-3,78 (м, 2H), 3,77-3,72 (м, 2H), 3,66 (т, 2H), 3,41 (т, 2H).

Пример 2

(R)-2-(4-(1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)-N-(2-гидроксипропил)-2-оксоацетамид

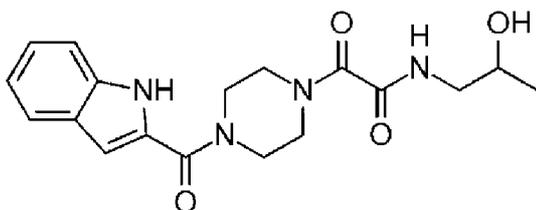


Анализ ВЭЖХ: время удерживания=7,007 мин, площадь пика: 99%, Метод L; масса (m/z): 359,1 [M+H]⁺ 357,1 [M-H]⁻.

¹H-ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 7,63 (м, J=8,0 Гц, 1H), 7,45 (м, J=8,2 Гц, 1H), 7,26-7,21 (м, 1H), 7,08 (м, J=7,0 Гц, 1H), 6,88 (м, 1H), 3,95 (с, 4H), 3,91-3,87 (м, 1H), 3,83-3,78 (м, 2H), 3,77-3,72 (м, 2H), 3,22 (дд, J=13,5, 7,2 Гц, 2H), 1,19 (д, J=6,3 Гц, 3H).

Пример 28

2-(4-(1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)-N-(2-гидроксипропил)-2-оксоацетамид

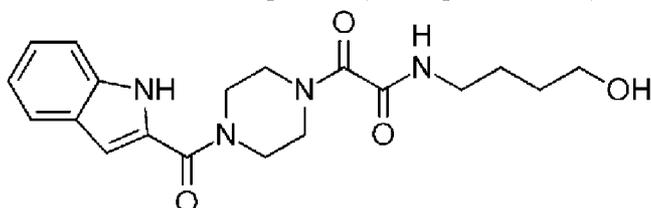


Анализ ВЭЖХ: время удерживания=6,845 мин, площадь пика: 100%, Метод L; масса (m/z): 359,1 [M+H]⁺ 357,1 [M-H]⁻.

¹H-ЯМР (500 МГц, Метанол-d₄) δ 7,63 (дд, J=8,1, 1,2 Гц, 1H), 7,47-7,41 (м, 1H), 7,23 (ддд, J=8,2, 7,0, 1,2 Гц, 1H), 7,08 (ддд, J=8,0, 6,9, 1,0 Гц, 1H), 6,90-6,86 (м, 1H), 3,94 (с, 4H), 3,89 (дд, J=6,6, 4,5 Гц, 1H), 3,83-3,78 (м, 2H), 3,78-3,72 (м, 2H), 3,35 (д, J=2,9 Гц, 1H), 3,26-3,19 (м, 1H), 1,19 (д, J=6,3 Гц, 3H).

Пример 29

2-(4-(1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)-N-(4-гидроксибутил)-2-оксоацетамид

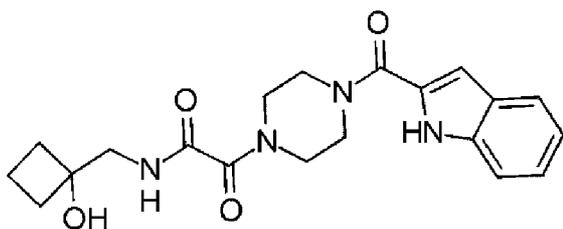


Анализ ВЭЖХ: время удерживания=7,133 мин, площадь пика: 95%, Метод L; масса (m/z): 373,0 [M+H]⁺ 407,0 [M+Cl]⁻.

¹H-ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄) δ 7,62 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,44 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,27-7,17 (м, 2H), 7,07 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 3,94 (с, 4H), 3,74 (к, J=6,4, 4,5 Гц, 4H), 3,58 (к, J=5,7 Гц, 2H), 3,21-3,31 (м, 2H), 1,74-1,48 (м, 4H).

Пример 30

2-(4-(1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)-N-(1-гидроксициклобутил)метил)-2-оксоацетамид



Из этил-2-(4-(1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)-2-оксоацетата (50 мг, 0,152 ммоль) и 1-(аминометил)циклобутан-1-ола (23 мг, 0,228 ммоль) согласно методу 5, описанному выше, 2-(4-(1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)-N-(1-гидроксициклобутил)метил)-2-оксоацетамид (50 мг, выход 86%) получали в виде твердого вещества (чистота 100% согласно ВЭЖХ).

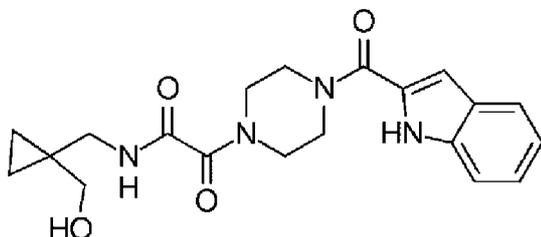
Rt (Метод К) 4,57 мин, m/z 385 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,14 (шс, 1H), 7,67 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,44 (дд, J=8,3, 1,0 Гц, 1H), 7,31 (ддд, J=8,3, 7,0, 1,1 Гц, 1H), 7,16 (ддд, J=8,0, 7,0, 1,0 Гц, 1H), 6,80 (дд, J=2,2,

0,9 Гц, 1H), 4,37-4,22 (м, 2H), 4,02 (шс, 4H), 3,87-3,71 (м, 2H), 3,51 (д, J=6,1 Гц, 2H), 2,13-1,99 (м, 4H), 1,85-1,70 (м, 1H), 1,67-1,52 (м, 1H).

Пример 31

2-(4-(1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)-N-((1-(гидроксиметил)циклопропил)метил)-2-оксоацетамид



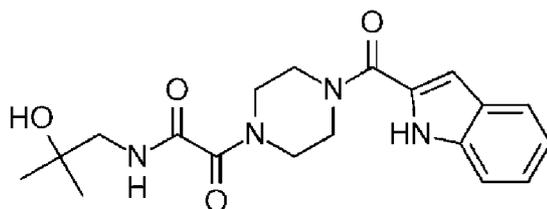
Из этил-2-(4-(1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)-2-оксоацетата (50 мг, 0,152 ммоль) и (1-(аминометил)-циклопропил)метанола (23 мг, 0,228 ммоль) согласно методу 5, описанному выше, 2-(4-(1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)-N-((1-(гидроксиметил)циклопропил)метил)-2-оксоацетамид (37 мг, выход 64%) получали в виде твердого вещества (чистота 99% согласно ВЭЖХ).

Rt (Метод К) 4,47 мин, m/z 385 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,30 (шс, 1H), 7,87 (шс, 1H), 7,66 (дд, J=8,0, 1,0 Гц, 1H), 7,44 (дд, J=8,3, 0,9 Гц, 1H), 7,31 (ддд, J=8,3, 7,0, 1,2 Гц, 1H), 7,16 (ддд, J=8,0, 7,0, 1,0 Гц, 1H), 6,80-6,71 (м, 1H), 4,32-4,27 (м, 2H), 4,03 (шс, 4H), 3,82-3,77 (м, 2H), 3,43 (с, 2H), 3,32 (д, J=6,3 Гц, 2H), 0,56-0,49 (м, 4H).

Пример 32

2-(4-(1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-2-оксоацетамид



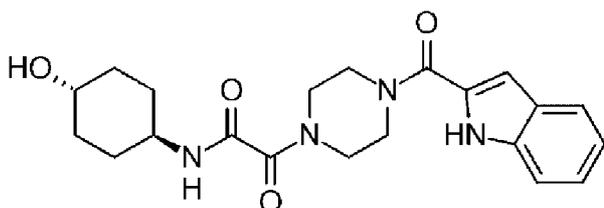
Из этил-2-(4-(1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)-2-оксоацетата (50 мг, 0,152 ммоль) и 1-амино-2-метилпропан-2-ола (20,3 мг, 0,228 ммоль) согласно методу 5, описанному выше, 2-(4-(1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-2-оксоацетамид (56,5 мг, выход 44%) получали в виде твердого вещества (чистота 100% согласно ВЭЖХ).

Rt (Метод К) 4,41 мин, m/z 373 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 9,19 (шс, 1H), 7,71-7,58 (м, 2H), 7,44 (дд, J=8,3, 1,0 Гц, 1H), 7,31 (ддд, J=8,2, 7,0, 1,2 Гц, 1H), 7,16 (ддд, J=8,0, 7,0, 1,0 Гц, 1H), 6,80 (дд, J=2,1, 0,9 Гц, 1H), 4,35-4,24 (м, 2H), 4,03 (шс, 4H), 3,86-3,76 (м, 2H), 3,33 (д, J=6,4 Гц, 2H), 1,27 (с, 6H).

Пример 33

2-(4-(1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)-N-((1r,4r)-4-гидроксициклогексил)-2-оксоацетамид

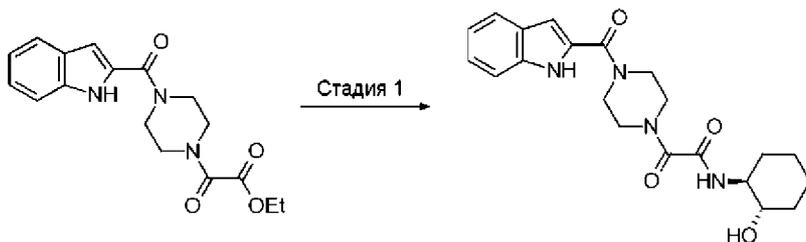


Из этил-2-(4-(1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)-2-оксоацетата (50 мг, 0,152 ммоль) и (1r,4r)-4-аминоциклогексан-1-ола (26 мг, 0,228 ммоль) согласно методу 5, описанному выше, 2-(4-(1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)-N-((1r,4r)-4-гидроксициклогексил)-2-оксоацетамид (13 мг, выход 22%) получали в виде твердого вещества (чистота 95% согласно ВЭЖХ).

Rt (Метод К) 4,34 мин, m/z 399 $[M+H]^+$

1H -ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 9,32 (шс, 1H), 7,68 (дд, $J=8,1, 1,1$ Гц, 1H), 7,45 (дд, $J=8,3, 1,0$ Гц, 1H), 7,32 (ддд, $J=8,3, 7,0, 1,2$ Гц, 1H), 7,26-7,21 (м, 1H), 7,17 (ддд, $J=8,0, 6,9, 1,0$ Гц, 1H), 6,81 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 4,42-4,27 (м, 2H), 4,04 (шс, 4H), 3,86-3,77 (м, 2H), 3,76-3,60 (м, 2H), 2,04 (д, $J=11,6$ Гц, 4H), 1,57-1,19 (м, 4H).

Метод синтеза 6

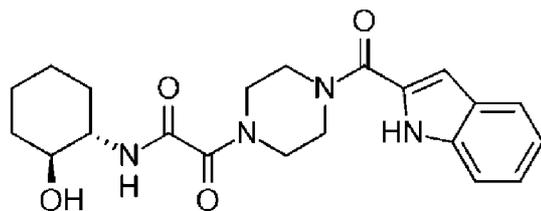


Стадия 4: К раствору 1,3-бис(2-изопропилфенил)-4,5-дигидро-1H-имидазол-3-ий-2-ида (IMes) (2,33 мг, 7,59 мкмоль) в сухом 2-Ме-ТГФ (1,2 мл) добавляли этил-2-(4-(1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)-2-оксоацетат (50 мг, 0,152 ммоль) (см. Метод синтеза 2) и (1R,2R)-2-аминоциклогексан-1-ол (26,2 мг, 0,228 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи при 50°C. Растворитель удаляли при пониженном давлении, а полученный остаток очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на силикагеле (градиент от 0 до 10% MeOH в CH_2Cl_2) с получением 2-(4-(1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)-2-оксоацетамида (35,6 мг, выход 59%) в виде твердого вещества (чистота 100% согласно ВЭЖХ).

Следующие примеры получали согласно методу синтеза 6.

Пример 34

N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-2-[4-(1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил]-2-оксоацетамид

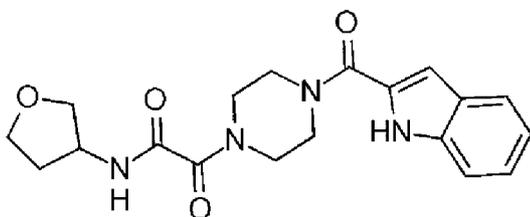


Rt (Метод К) 4,68 мин, m/z 399 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 9,17 (шс, 1H), 7,67 (дд, $J=8,1$, 1,1 Гц, 1H), 7,44 (дд, $J=8,3$, 1,0 Гц, 1H), 7,40-7,34 (м, 1H), 7,31 (ддд, $J=8,2$, 7,0, 1,2 Гц, 1H), 7,16 (ддд, $J=8,0$, 7,0, 1,0 Гц, 1H), 6,80 (дд, $J=2,2$, 0,9 Гц, 1H), 4,32 (дд, $J=6,4$, 4,1 Гц, 2H), 4,02 (шс, 4H), 3,83-3,73 (м, 2H), 3,70-3,60 (м, 1H), 3,43 (тд, $J=10,0$, 4,5 Гц, 1H), 2,12-1,97 (м, 2H), 1,84-1,57 (м, 2H), 1,48-1,16 (м, 4H).

Пример 35

2-(4-(1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)-2-оксо-N-(тетрагидрофуран-3-ил)ацетамид



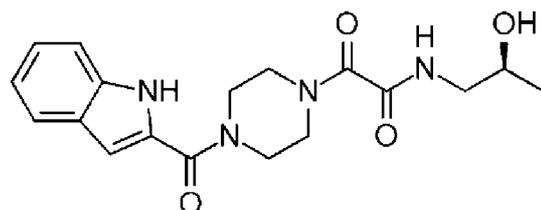
Из 2-(4-(1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)-2-оксоацетата (40 мг, 0,121 ммоль) и тетрагидрофуран-3-амина (15,87 мг, 0,182 ммоль) согласно методу 6, описанному выше, 2-(4-(1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)-2-оксо-N-(тетрагидрофуран-3-ил)ацетамид (16 мг, выход 36%) получали в виде твердого вещества (чистота 95% согласно ВЭЖХ).

Rt (Метод К) 4,46 мин, m/z 371 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 9,33 (шс, 1H), 7,66 (дк, $J=8,0$, 1,0 Гц, 1H), 7,58 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,48-7,40 (м, 1H), 7,31 (ддд, $J=8,2$, 7,0, 1,2 Гц, 1H), 7,16 (ддд, $J=8,0$, 7,0, 1,0 Гц, 1H), 6,79 (дд, $J=2,2$, 0,9 Гц, 1H), 4,53-4,44 (м, 1H), 4,32 (тд, $J=4,6$, 1,7 Гц, 2H), 4,02 (шс, 4H), 3,96 (дт, $J=8,9$, 7,4 Гц, 1H), 3,89 (дд, $J=9,5$, 5,6 Гц, 1H), 3,83 (тд, $J=8,6$, 5,7 Гц, 1H), 3,80-3,76 (м, 2H), 3,72 (дд, $J=9,5$, 3,0 Гц, 1H), 2,39-2,25 (м, 1H), 1,96-1,83 (м, 1H).

Пример 36

(S)-2-(4-(1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)-N-(2-гидроксипропил)-2-оксоацетамид



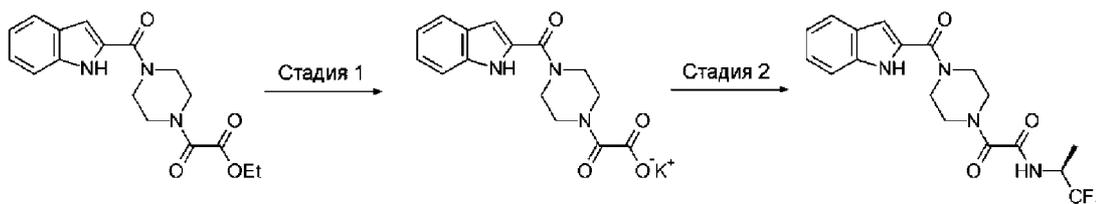
Из 2-(4-(1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)-2-оксоацетата (50 мг, 0,152 ммоль) и (S)-1-аминопропан-2-ола (17,1 мг, 0,228 ммоль) согласно методу 6, описанному выше,

(S)-2-(4-(1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)-N-(2-гидроксипропил)-2-оксоацетамид (19,7 мг, выход 20%) получали в виде твердого вещества (чистота 95% согласно ВЭЖХ).

Rt (Метод К) 4,80 мин, m/z 359 $[M+H]^+$

1H -ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,04 (с, 1H), 7,62 (дт, $J=8,0$, 1,0 Гц, 1H), 7,44 (дд, $J=8,3$, 1,0 Гц, 1H), 7,23 (ддд, $J=8,3$, 7,0, 1,1 Гц, 1H), 7,19 (с, 1H), 7,07 (ддд, $J=8,0$, 7,0, 1,0 Гц, 1H), 6,87 (д, $J=0,9$ Гц, 1H), 3,94 (шс, 4H), 3,89 (ддд, $J=7,2$, 6,3, 4,5 Гц, 1H), 3,82-3,78 (м, 2H), 3,75-3,70 (м, 2H), 3,36-3,30 (м, 1H), 3,21 (дд, $J=13,5$, 7,2 Гц, 1H), 1,18 (д, $J=6,3$ Гц, 3H).

Метод синтеза 7



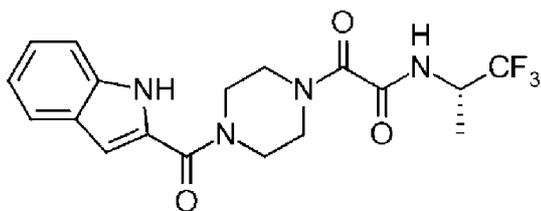
Стадия 1: Раствор KOH (0.5M в сухом MeOH) (7,68 мл, 3,84 ммоль) добавляли к раствору *трет*-бутил-4-(2-этокси-2-оксоацетил)пиперазин-1-карбоксилата (1 г, 3,49 ммоль) в сухом MeOH (2 мл). Полученный раствор перемешивали 2 часа при комнатной температуре. Реакционную смесь выпаривали в вакууме с получением белого твердого вещества. Добавляли Et_2O и обрабатывали реакционную смесь ультразвуком до получения суспензии. Последнюю фильтровали, осадок на фильтре промывали Et_2O и сушили в вакууме с получением 2-(4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)-2-оксоацетата калия (898 мг, выход 87%).

Стадия 2: 2-(4-(трет-Бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)-2-оксоацетат калия (55 мг, 0,162 ммоль), гидрохлорид (S)-1,1,1-трифторпропан-2-амина (24,23 мг, 0,162 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (85 мкл, 0,486 ммоль) растворяли в сухом 2-Me-TGF (1,5 мл) и охлаждали на льду в инертной атмосфере. Добавляли NATU (67,6 мг, 0,178 ммоль), ледяную баню убирали и перемешивали смесь в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли $EtOAc$ и промывали 1M HCl, насыщенным раствором $NaHCO_3$ и насыщенным соевым раствором. Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (градиент от 0 до 5% MeOH в CH_2Cl_2) с получением (S)-2-(4-(1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)-2-оксо-N-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)ацетамида (42,2 мг, выход 66%) в виде твердого вещества (чистота 100% согласно ВЭЖХ).

Следующие примеры получали согласно методу синтеза 7.

Пример 37

2-[4-(1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил]-2-оксо-N-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]ацетамид

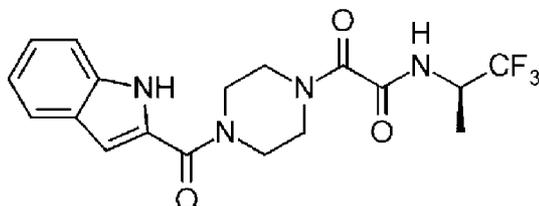


Rt (Метод К) 5,40 мин, m/z 397 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 9,32 (шс, 1H), 7,66 (дк, $J=8,1$, 0,9 Гц, 1H), 7,57 (д, $J=9,8$ Гц, 1H), 7,44 (дд, $J=8,3$, 1,0 Гц, 1H), 7,31 (ддд, $J=8,2$, 7,0, 1,1 Гц, 1H), 7,16 (ддд, $J=8,0$, 7,0, 1,0 Гц, 1H), 6,80 (дд, $J=2,2$, 0,9 Гц, 1H), 4,68-4,56 (м, 1H), 4,39-4,24 (м, 2H), 4,04 (шс, 4H), 3,87-3,75 (м, 2H), 1,40 (д, $J=7,0$ Гц, 3H).

Пример 38

(R)-2-(4-(1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)-2-оксо-N-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)ацетамид



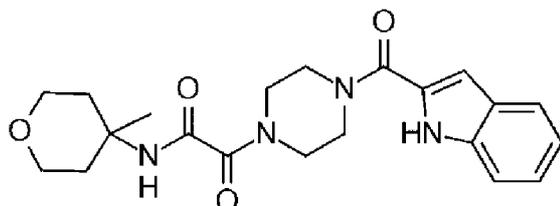
Из 2-(4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)-2-оксоацетата калия (48,3 мг, 0,142 ммоль) и гидрохлорида (R)-1,1,1-трифторпропан-2-амина (21,28 мг, 0,142 ммоль) согласно методу 7, описанном выше, (R)-2-(4-(1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)-2-оксо-N-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)ацетамид (15 мг, выход 27%) получали в виде твердого вещества (чистота 91% согласно ВЭЖХ).

Rt (Метод К) 5,32 мин, m/z 397 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,26 (шс, 1H), 7,67 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,55 (д, $J=9,7$ Гц, 1H), 7,44 (дт, $J=8,4$, 1,0 Гц, 1H), 7,31 (ддд, $J=8,3$, 7,0, 1,1 Гц, 1H), 7,16 (ддд, $J=8,0$, 7,0, 1,0 Гц, 1H), 6,80 (дд, $J=2,1$, 0,9 Гц, 1H), 4,70-4,55 (м, 1H), 4,41-4,23 (м, 2H), 4,04 (шс, 4H), 3,84-3,68 (м, 2H), 1,40 (д, $J=7,0$ Гц, 3H).

Пример 39

2-(4-(1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)-N-(4-метилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2-оксоацетамид



Из 2-(4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)-2-оксоацетата калия (50 мг, 0,147 ммоль) и гидрохлорида 4-метилтетрагидро-2H-пиран-4-амина (22,34 мг, 0,147 ммоль) согласно методу 7, описанному выше, 2-(4-(1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)-N-(4-

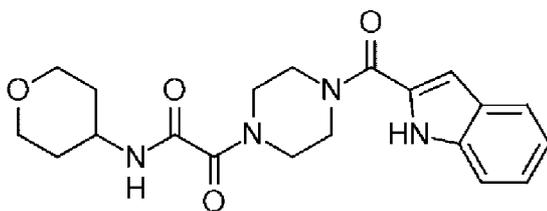
метилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2-оксоацетамид (9,5 мг, выход 16%) получали в виде твердого вещества (чистота 95% согласно ВЭЖХ).

Rt (Метод К) 4,75 мин, m/z 399 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 9,39 (шс, 1H), 7,66 (дд, $J=8,1$, 1,0 Гц, 1H), 7,44 (дд, $J=8,3$, 0,9 Гц, 1H), 7,30 (ддд, $J=8,3$, 7,0, 1,1 Гц, 1H), 7,28 (шс, 1H), 7,15 (ддд, $J=8,0$, 7,0, 1,0 Гц, 1H), 6,79 (дд, $J=2,2$, 0,9 Гц, 1H), 4,33-4,28 (м, 2H), 4,03 (шс, 4H), 3,81-3,77 (м, 2H), 3,76-3,72 (м, 2H), 3,64 (ддд, $J=12,2$, 9,6, 2,8 Гц, 2H), 2,12-2,04 (м, 2H), 1,73 (ддд, $J=13,9$, 9,7, 4,2 Гц, 2H), 1,47 (с, 3H).

Пример 40

2-(4-(1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)-2-оксо-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)ацетамид



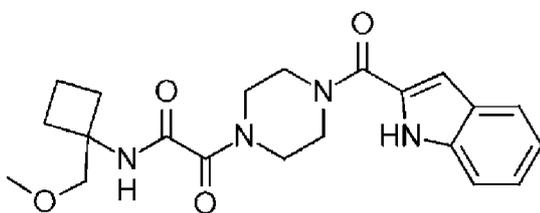
Из 2-(4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)-2-оксоацетата калия (100 мг, 0,295 ммоль) и гидрохлорида тетрагидро-2Н-пиран-4-амина (40,5 мг, 0,295 ммоль) согласно методу 7, описанному выше, 2-(4-(1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)-2-оксо-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)ацетамид (51 мг, выход 45%) получали в виде твердого вещества (чистота 97% согласно ВЭЖХ).

Rt (Метод К) 4,53 мин, m/z 385 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,46 (шс, 1H), 7,66 (дд, $J=8,0$, 1,1 Гц, 1H), 7,44 (дд, $J=8,3$, 1,0 Гц, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,30 (ддд, $J=8,6$, 6,8, 1,0 Гц, 1H), 7,15 (тд, $J=7,4$, 6,9, 0,8 Гц, 1H), 6,84-6,75 (м, 1H), 4,33 (т, $J=5,3$ Гц, 2H), 4,08-3,94 (м, 7H), 3,83-3,76 (м, 2H), 3,55-3,45 (м, 2H), 1,90 (д, $J=12,9$ Гц, 2H), 1,62-1,50 (м, 2H).

Пример 41

2-(4-(1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)-N-(1-(метоксиметил)циклобутил)-2-оксоацетамид

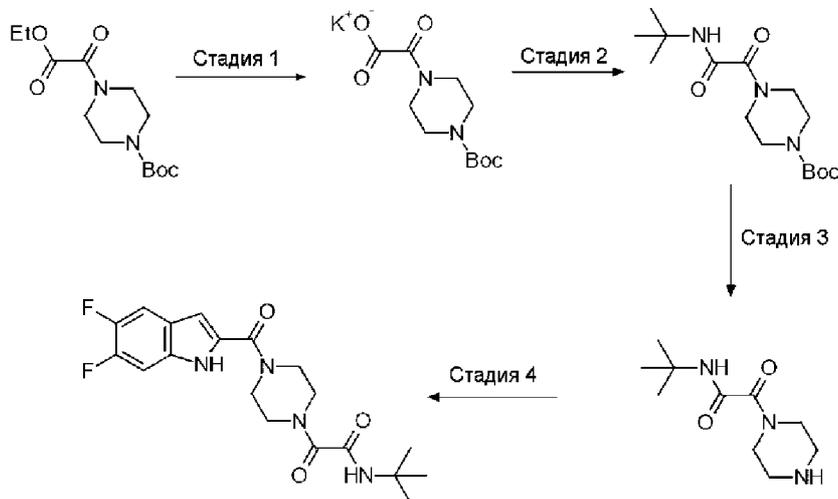


Из 2-(4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)-2-оксоацетата калия (100 мг, 0,295 ммоль) и 1-(метоксиметил)циклобутан-1-амина (44,7 мг, 0,295 ммоль) согласно методу 7, описанному выше, 2-(4-(1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)-N-(1-(метоксиметил)-циклобутил)-2-оксоацетамид (42 мг, выход 36%) получали в виде твердого вещества (чистота 98% согласно ВЭЖХ).

Rt (Метод К) 5,04 мин, m/z 399 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,41 (шс, 1H), 7,66 (дд, $J=8,1$, 1,1 Гц, 1H), 7,52 (шс, 1H), 7,44 (дд, $J=8,3$, 1,0 Гц, 1H), 7,34-7,27 (м, 1H), 7,15 (ддд, $J=8,0$, 6,9, 1,0 Гц, 1H), 6,78 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 4,31-4,23 (м, 2H), 4,01 (шс, 4H), 3,82-3,73 (м, 2H), 3,60 (с, 2H), 3,40 (с, 3H), 2,61-2,41 (м, 2H), 2,20-2,08 (м, 2H), 2,02-1,77 (м, 2H).

Метод синтеза 8



Стадия 1: Раствор 0,5 М КОН в сухом MeOH (7 мл, 3,5 ммоль) добавляли к раствору *tert*-бутил-4-(2-этоксид-2-оксоацетил)-пиперазин-1-карбоксилата (911,5 мг, 3,18 ммоль) в сухом MeOH (1,82 мл). Полученный раствор перемешивали 2 часа при комнатной температуре. Реакционную смесь выпаривали в вакууме с получением белого твердого вещества. Добавляли Et_2O и обрабатывали реакционную смесь ультразвуком до получения суспензии. Последнюю фильтровали, осадок на фильтре промывали Et_2O и сушили в вакууме с получением 2-(4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)-2-оксоацетата калия (841,4 мг, выход 89%).

Стадия 2: 2-(4-(трет-Бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)-2-оксоацетат калия (841,4 мг, 2,84 ммоль), 2-метилпропан-2-амин (0,448 мл, 4,26 ммоль) и DIPEA (0,989 мл, 5,68 ммоль) растворяли в сухом 2-Ме-ТГФ (10 мл) и охлаждали на льду в инертной атмосфере. Добавляли NATU (1,184 г, 3,12 ммоль), ледяную баню убирали и перемешивали смесь в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали 1М HCl, насыщенным раствором NaHCO_3 и насыщенным солевым раствором. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением *tert*-бутил-4-(2-(трет-бутиламино)-2-оксоацетил)пиперазин-1-карбоксилата (297 мг, выход 33%).

Стадия 3: К раствору *tert*-бутил-4-(2-(трет-бутиламино)-2-оксоацетил)пиперазин-1-карбоксилата (295 мг, 0,94 ммоль) в CH_2Cl_2 (4,38 мл) медленно добавляли трифторуксусную кислоту (1,44 мл, 18,83 ммоль). После перемешивания в течение 2 ч растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенную смесь выпаривали в вакууме с получением N-(трет-бутил)-2-оксо-2-(пиперазин-1-ил)ацетамида (183 мг, выход 91%).

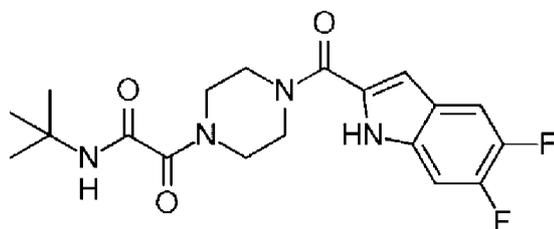
Стадия 4: К раствору 5,6-дифтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (25 мг, 0,127 ммоль) в сухом ТГФ (0,7 мл) добавляли CDI (17,07 г, 0,105 ммоль). Смесь перемешивали в

инертной атмосфере в течение 1 ч при 50°C. Затем добавляли N-(трет-бутил)-2-оксо-2-(пиперазин-1-ил)ацетамид (24,88 мг, 0,117 ммоль) и перемешивали полученную смесь в течение ночи при 50°C в инертной атмосфере. Растворитель удаляли при пониженном давлении и разбавляли EtOAc и насыщенным раствором NaHCO₃. Водный слой экстрагировали EtOAc (×3). Объединенные органические фазы промывали водой, насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и удаляли растворитель при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (градиент от 0 до 10% MeOH в CH₂Cl₂) с получением N-(трет-бутил)-2-(4-(5,6-дифтор-1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)-2-оксоацетамида (16 мг, выход 32%) в виде твердого вещества (чистота 97% согласно ВЭЖХ).

Следующие примеры получали согласно методу синтеза 8.

Пример 42

N-трет-бутил-2-[4-(5,6-дифтор-1H-индол-2-карбонил)-пиперазин-1-ил]-2-оксоацетамид

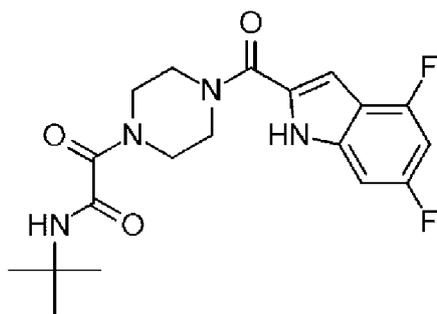


Rt (Метод К) 5,34 мин, m/z 393 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 9,35 (шс, 1H), 7,38 (дд, J=10,3, 7,7 Гц, 1H), 7,23-7,15 (м, 2H), 6,73 (с, 1H), 4,34-4,27 (м, 2H), 4,00 (шс, 4H), 3,82-3,71 (м, 2H), 1,40 (с, 9H).

Пример 43

N-(трет-бутил)-2-(4-(4,6-дифтор-1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)-2-оксоацетамид



Из 4,6-дифтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (40 мг, 0,203 ммоль) и N-(трет-бутил)-2-оксо-2-(пиперазин-1-ил)ацетамида (39,8 мг, 0,187 ммоль) согласно методу 8, описанному выше, N-(трет-бутил)-2-(4-(4,6-дифтор-1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)-2-оксоацетамид (24,3 мг, выход 31%) получали в виде твердого вещества (чистота 94% согласно ВЭЖХ).

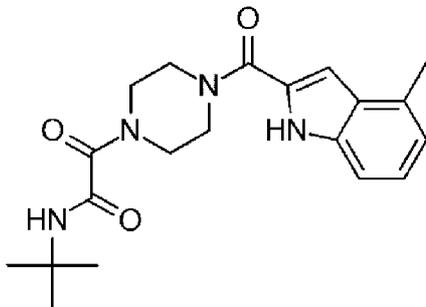
Rt (Метод К) 5,51 мин, m/z 393 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,59 (шс, 1H), 7,18 (шс, 1H), 7,00-6,88 (м, 1H), 6,83 (дд,

$J=2,2$, 0,9 Гц, 1H), 6,65 (тд, $J=10,0$, 2,0 Гц, 1H), 4,35-4,24 (м, 2H), 4,01 (шс, 4H), 3,81-3,72 (м, 2H), 1,40 (с, 9H).

Пример 44

N-(трет-бутил)-2-(4-(4-метил-1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)-2-оксоацетамид



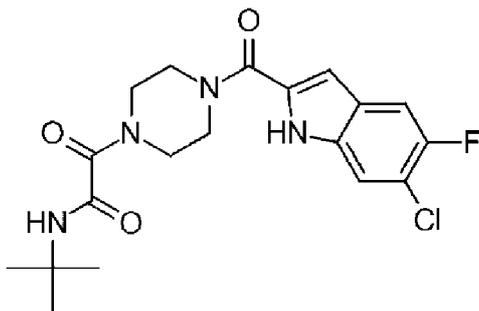
Из 4-метил-1H-индол-2-карбоновой кислоты (40 мг, 0,228 ммоль) и N-(трет-бутил)-2-оксо-2-(пиперазин-1-ил)ацетамида (44,8 мг, 0,1210 ммоль) согласно методу 8, описанному выше, N-(трет-бутил)-2-(4-(4-метил-1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)-2-оксоацетамид (10,2 мг, выход 12%) получали в виде твердого вещества (чистота 96% согласно ВЭЖХ).

Rt (Метод К) 5,41 мин, m/z 371 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,38 (шс, 1H), 7,28 (шс, 1H), 7,24-7,14 (м, 2H), 6,94 (дт, $J=7,0$, 1,0 Гц, 1H), 6,79 (дд, $J=2,2$, 1,0 Гц, 1H), 4,31-4,25 (м, 2H), 4,04 (шс, 4H), 3,81-3,72 (м, 2H), 2,56 (с, 3H), 1,41 (с, 9H).

Пример 45

N-(трет-бутил)-2-(4-(6-хлор-5-фтор-1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)-2-оксоацетамид



Из 6-хлор-5-фтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (25 мг, 0,117 ммоль) и N-(трет-бутил)-2-оксо-2-(пиперазин-1-ил)ацетамида (22,97 мг, 0,108 ммоль) согласно методу 8, описанному выше, N-(трет-бутил)-2-(4-(6-хлор-5-фтор-1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)-2-оксоацетамид (22 мг, выход 46%) получали в виде твердого вещества (чистота 91% согласно ВЭЖХ).

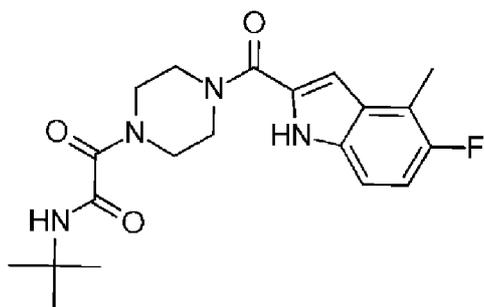
Rt (Метод К) 5,64 мин, m/z 409 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 9,52 (шс, 1H), 7,47 (дд, $J=6,0$, 0,9 Гц, 1H), 7,37 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,18 (с, 1H), 6,73 (дд, $J=2,2$, 0,9 Гц, 1H), 4,33-4,26 (м, 2H), 4,00 (шс, 4H), 3,79-3,73

(м, 2H), 1,40 (с, 9H).

Пример 46

N-(трет-бутил)-2-(4-(5-фтор-4-метил-1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)-2-оксоацетамид



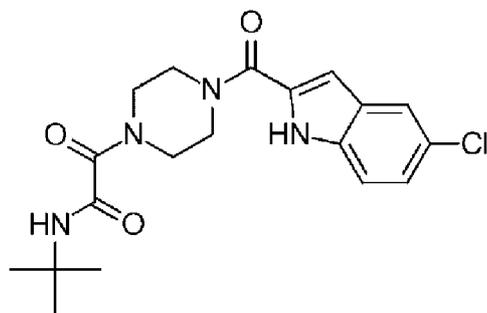
Из 5-фтор-4-метил-1H-индол-2-карбоновой кислоты (25 мг, 0,129 ммоль) и N-(трет-бутил)-2-оксо-2-(пиперазин-1-ил)ацетамида (25,4 мг, 0,119 ммоль) согласно методу 8, описанному выше, N-(трет-бутил)-2-(4-(5-фтор-4-метил-1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)-2-оксоацетамид (14 мг, выход 28%) получали в виде твердого вещества (чистота 91% согласно ВЭЖХ).

Rt (Метод К) 5,55 мин, m/z 389 $[M+H]^+$

1H -ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 9,33 (шс, 1H), 7,25-7,14 (м, 2H), 7,08-6,97 (м, 1H), 6,79-6,72 (м, 1H), 4,36-4,23 (м, 2H), 4,03 (шс, 4H), 3,81-3,67 (м, 2H), 2,45 (д, $J=1,9$ Гц, 3H), 1,40 (с, 9H).

Пример 47

N-(трет-бутил)-2-(4-(5-хлор-1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)-2-оксоацетамид

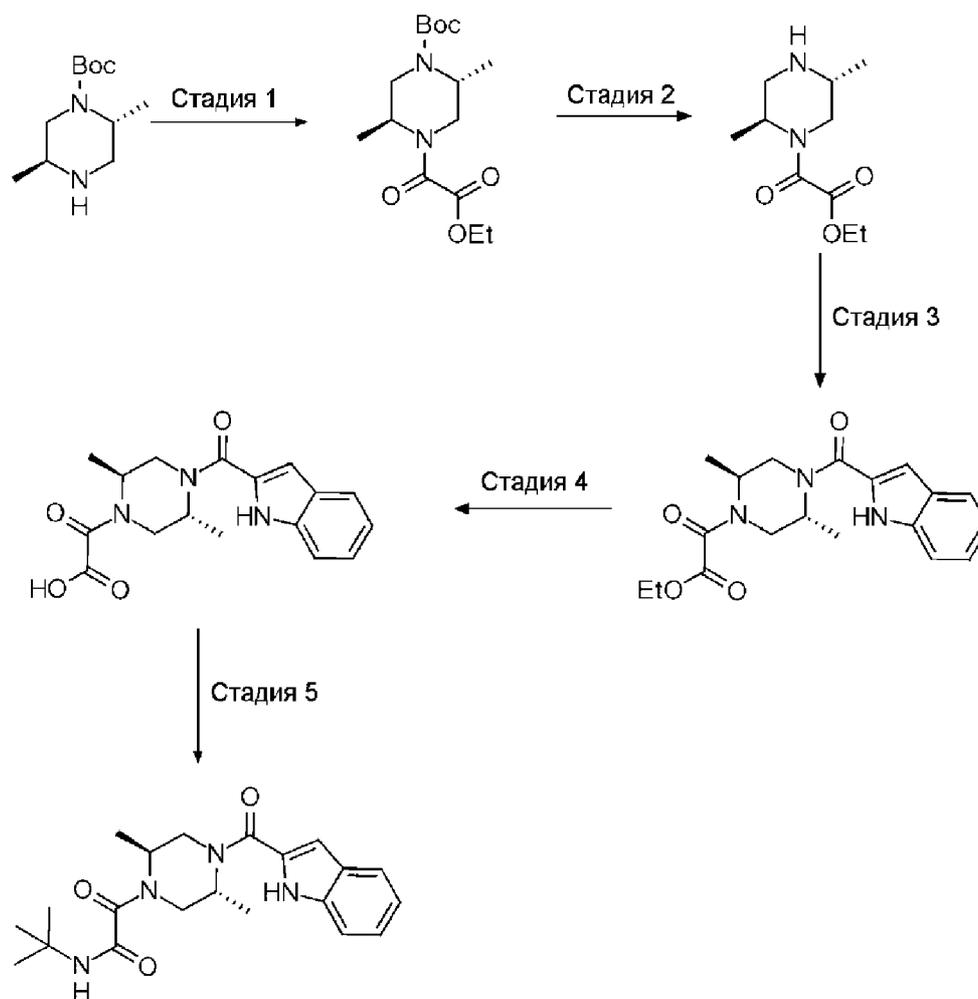


Из 5-хлор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (25 мг, 0,128 ммоль) и N-(трет-бутил)-2-оксо-2-(пиперазин-1-ил)ацетамида (25,1 мг, 0,118 ммоль) согласно методу 8, описанному выше, N-(трет-бутил)-2-(4-(5-хлор-1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)-2-оксоацетамид (17,7 мг, выход 35%) получали в виде твердого вещества (чистота 93% согласно ВЭЖХ).

Rt (Метод К) 5,68 мин, m/z 391 $[M+H]^+$

1H -ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 9,29 (с, 1H), 7,62 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,36 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,29-7,22 (м, 1H), 7,17 (шс, 1H), 6,72 (дд, $J=2,2, 1,0$ Гц, 1H), 4,33-4,26 (м, 2H), 4,00 (шс, 4H), 3,81-3,73 (м, 2H), 1,40 (с, 9H).

Метод синтеза 9



Стадия 1: Исходный раствор 1: раствор *трет*-бутил-(2R,5S)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (321 мг, 1,5 ммоль) в CH_2Cl_2 (7,5 мл) смешивали с NEt_3 (314 мкл, 2,25 ммоль) при комнатной температуре и подавали полученную смесь со скоростью 0,5 мл/мин. Исходный раствор 2: раствор этил-2-хлор-2-оксоацетата (184 мкл, 1,65 ммоль) в CH_2Cl_2 (7,5 мл) подавали со скоростью 0,5 мл/мин. Реакционную смесь пропускали через тефлоновую трубку 1/16" при комнатной температуре со временем пребывания 5 мин. После сбора полученной неочищенной смеси растворитель удаляли, и белый кристаллический продукт смешивали с водой. Продукт экстрагировали EtOAc ($\times 3$) и промывали насыщенным раствором NH_4Cl , насыщенным раствором NaHCO_3 и насыщенным солевым раствором. Объединенные органические фазы сушили над Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил(2R,5S)-4-(2-этокси-2-оксоацетил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (360,8 мг, выход 77%).

Стадия 2: К раствору *трет*-бутил(2R,5S)-4-(2-этокси-2-оксоацетил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (360,8 мг, 1,15 ммоль) в CH_2Cl_2 (5,3 мл) медленно добавляли трифторуксусную кислоту (1,76 мл, 23,0 ммоль). После перемешивания в течение 2 ч растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенную смесь выпаривали в вакууме с получением этил-2-((2S,5R)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-2-оксоацетата (240 мг, выход 98%).

Стадия 3: К раствору 1H-индол-2-карбоновой кислоты (195 мг, 1,21 ммоль) в сухом ТГФ (7,5 мл) добавляли CDI (163 мг, 1,00 ммоль). Смесь перемешивали под инертной атмосферой в течение 1 ч при 50°C. Затем добавляли этил-2-((2S,5R)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-2-оксоацетат (239 мг, 1,11 ммоль) и перемешивали полученную смесь в течение ночи при 50°C в инертной атмосфере. Растворитель удаляли при пониженном давлении, а остаток делили между EtOAc и насыщенным раствором NaHCO₃. Водный слой экстрагировали EtOAc (×3). Объединенные органические фазы промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и удаляли растворитель при пониженном давлении. Остаток растворяли в минимальном объеме EtOH и осаждали продукт добавлением воды с получением продукта в виде белого твердого вещества, 2-((2S,5R)-4-(1H-индол-2-карбонил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-2-оксоацетата (254,5 мг, выход 59%).

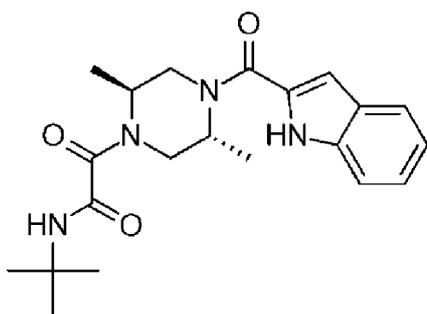
Стадия 4: 0,5 М раствор КОН в сухом MeOH (0,5 мл, 0,251 ммоль) добавляли к раствору этил-2-((2S,5R)-4-(1H-индол-2-карбонил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-2-оксоацетата (81,4 мг, 0,228 ммоль) в сухом MeOH (0,15 мл). Полученный раствор перемешивали 2 часа при комнатной температуре. Реакционную смесь выпаривали в вакууме с получением белого твердого вещества. Добавляли Et₂O и обрабатывали реакционную смесь ультразвуком до получения суспензию. Последнюю фильтровали, осадок на фильтре промывали Et₂O и сушили в вакууме с получением 2-((2S,5R)-4-(1H-индол-2-карбонил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-2-оксоацетата калия (60 мг, выход 72%).

Стадия 5: 2-((2S,5R)-4-(1H-индол-2-карбонил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-2-оксоацетат калия (50 мг, 0,14 ммоль), 2-метилпропан-2-амин (29 мкл, 0,272 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (71 мкл, 0,408 ммоль) растворяли в сухом 2-Me-ТГФ (1,3 мл) и охлаждали на льду в инертной атмосфере. Добавляли NATU (56,8 мг, 0,15 ммоль), ледяную баню убирали и перемешивали смесь в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали 1М HCl, насыщенным раствором NaHCO₃ и насыщенным солевым раствором. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (градиент от 0 до 5% MeOH в CH₂Cl₂) с получением 2-((2S,5R)-4-(1H-индол-2-карбонил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-N-(трет-бутил)-2-оксоацетамида (29,6 мг, выход 57%) в виде твердого вещества (чистота 98% согласно ВЭЖХ).

Следующие примеры получали согласно методу синтеза 9.

Пример 48

N-трет-бутил-2-[(2S,5R)-4-(1H-индол-2-карбонил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-2-оксоацетамид

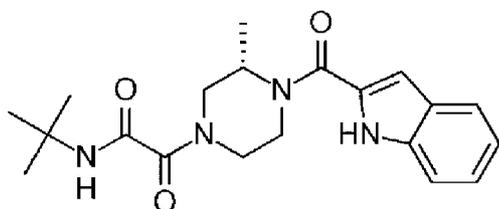


Rt (Метод К) 5,35 мин, m/z 385 $[M+H]^+$

1H -ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 9,49 (шс, 1H), 7,66 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,44 (дк, $J=8,3$, 0,9 Гц, 1H), 7,29 (ддд, $J=8,2$, 6,9, 1,1 Гц, 1H), 7,15 (ддд, $J=8,0$, 6,9, 1,1 Гц, 2H), 6,77 (с, 1H), 5,43-5,31 (м, 1H), 5,16-5,01 (м, 1H), 5,01-4,71 (м, 2H), 4,54-4,20 (м, 2H), 1,45-1,33 (м, 15H).

Пример 49

(S)-2-(4-(1H-индол-2-карбонил)-3-метилпиперазин-1-ил)-N-(трет-бутил)-2-оксоацетамид



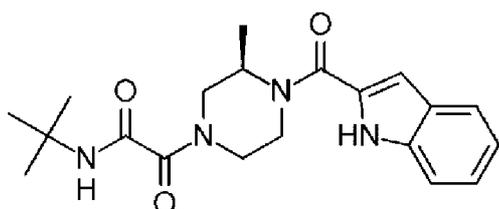
Из (S)-2-(4-(1H-индол-2-карбонил)-3-метилпиперазин-1-ил)-2-оксоацетата калия (50 мг, 0,141 ммоль) и 2-метилпропан-2-амин (30 мкл, 0,283 ммоль) согласно методу 9, описанному выше, (S)-2-(4-(1H-индол-2-карбонил)-3-метилпиперазин-1-ил)-N-(трет-бутил)-2-оксоацетамид (24,4 мг, выход 47%) получали в виде твердого вещества (чистота 96% согласно ВЭЖХ).

Rt (Метод К) 5,26 мин, m/z 371 $[M+H]^+$

1H -ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 9,34 (шс, 1H), 7,66 (дт, $J=8,0$, 1,0 Гц, 1H), 7,43 (дд, $J=8,3$, 0,9 Гц, 1H), 7,30 (ддд, $J=8,3$, 7,0, 1,2 Гц, 1H), 7,21-7,09 (м, 2H), 6,82-6,75 (м, 1H), 5,24-4,90 (м, 2H), 4,67-4,32 (м, 2H), 3,57-3,24 (м, 2H), 3,12-2,90 (м, 1H), 1,40-1,40 (м, 12H).

Пример 50

(R)-2-(4-(1H-индол-2-карбонил)-3-метилпиперазин-1-ил)-N-(трет-бутил)-2-оксоацетамид



Из (R)-2-(4-(1H-индол-2-карбонил)-3-метилпиперазин-1-ил)-2-оксоацетата калия (35 мг, 0,099 ммоль) и 2-метилпропан-2-амин (21 мкл, 0,198 ммоль) согласно методу 9, описанному выше, (R)-2-(4-(1H-индол-2-карбонил)-3-метилпиперазин-1-ил)-N-(трет-

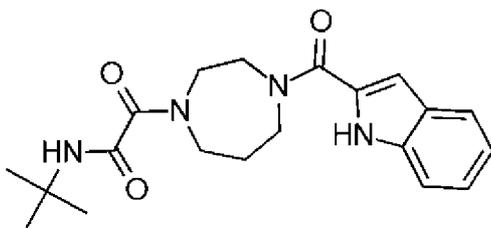
бутил)-2-оксоацетамид (17,4 мг, выход 47%) получали в виде твердого вещества (чистота 97% согласно ВЭЖХ).

Rt (Метод К) 5,24 мин, m/z 371 $[M+H]^+$

1H -ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 9,31 (шс, 1H), 7,66 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,34-7,27 (м, 1H), 7,22-7,09 (м, 2H), 6,79 (с, 1H), 5,27-4,91 (м, 2H), 4,71-4,33 (м, 2H), 3,61-3,44 (м, 1H), 3,38-3,21 (м, 1H), 3,13-2,91 (м, 1H), 1,47-1,36 (м, 12H).

Пример 51

2-(4-(1H-индол-2-карбонил)-1,4-дiazепан-1-ил)-N-(трет-бутил)-2-оксоацетамид

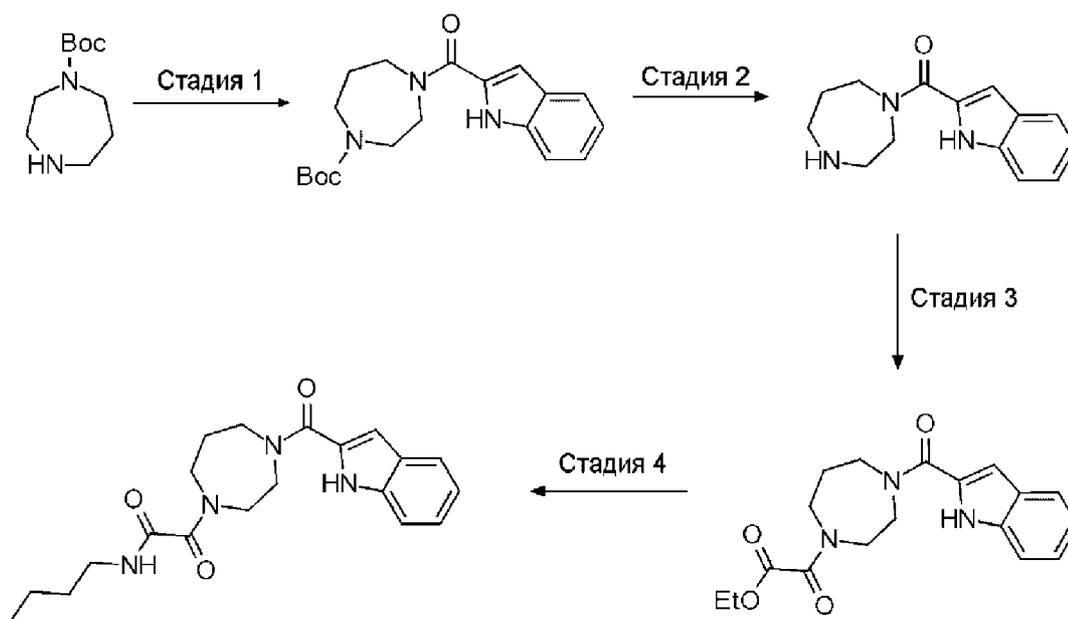


Из 2-(4-(1H-индол-2-карбонил)-1,4-дiazепан-1-ил)-2-оксоацетата калия (50 мг, 0,141 ммоль) и 2-метилпропан-2-амин (30 мкл, 0,283 ммоль) согласно методу 9, описанному выше, 2-(4-(1H-индол-2-карбонил)-1,4-дiazепан-1-ил)-N-(трет-бутил)-2-оксоацетамид (39,4 мг, выход 75%) получали в виде твердого вещества (чистота 99% согласно ВЭЖХ).

Rt (Метод К) 5,13 мин, m/z 371 $[M+H]^+$

1H -ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 9,61 (шс, 1H), 7,70-7,60 (м, 1H), 7,43 (ддд, $J=8,3$, 1,9, 0,9 Гц, 1H), 7,28 (ддд, $J=8,3$, 7,0, 1,1 Гц, 1H), 7,13 (ддд, $J=8,1$, 7,0, 1,0 Гц, 2H), 6,83 (с, 1H), 4,33-3,62 (м, 8H), 2,34-1,81 (м, 2H), 1,37 (с, 12H).

Метод синтеза 10



Стадия 1: Раствор 1H-индол-2-карбоновой кислоты (0,4M, 3,2 ммоль) в сухом ТГФ (0,4M, 8 мл, скорость потока 0,33 мл/мин) и раствор CDI в сухом ТГФ (0,4M, 8 мл,

скорость потока 0,33 мл/мин) объединяли в Y-образной части и подвергали реакции в 10 мл ПФА реакторе (внешним диаметром 1/8") при 70°C (время пребывания 15 мин). Затем выходящий поток сразу направляли в Y-образную часть вместе с входящим раствором трет-бутил-1,4-дiazепан-1-карбоксилата в сухом ТГФ (0,42М, 8 мл, 0,33 мл/мин) и подвергали реакции в 20 мл трубчатом реакторе VarouTec rapid mixer (внешним диаметром 3,2 мм) при 70°C. После реактора устанавливали регулятор обратного давления на 40 фунтов на кв.дюйм (2,75 бар). Выходной поток собирали через 40 мин. Растворитель удаляли при пониженном давлении и полученное масло делили между этилацетатом и насыщенным водным раствором NaHCO₃. Водный слой 3 раза экстрагировали EtOAc. Затем этилацетатный слой промывали водой и насыщенным солевым раствором и сушили над Na₂SO₄. Растворитель выпаривали с получением целевого продукта (563 мг, выход 51%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 2: ТФУ (1 мл, 12,9 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил-4-(1Н-индол-2-карбонил)-1,4-дiazепан-1-карбоксилата (280 мг, 0,81 ммоль) в ДХМ (2 мл). Через 2 ч реакционную смесь выпаривали и использовали в таком виде в следующей Стадии.

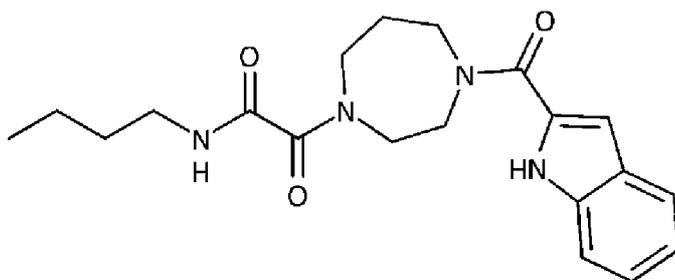
Стадия 3: К охлажденному (0-5°C), перемешиваемому раствору (1,4-дiazепан-1-ил)(1Н-индол-2-ил)метанона (198 мг, 0,81 ммоль, соль ТФУ) и триэтиламина (0,28 мл, 2,0 ммоль) в сухом ДХМ (2 мл) добавляли этил-2-хлор-2-оксоацетат (0,091 мл, 0,81 ммоль) в сухом ДХМ (1,5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток собирали водой (15 мл), экстрагировали EtOAc (3×15 мл), затем промывали насыщ. водн. NH₄Cl (15 мл), нас. водн. NaHCO₃ (15 мл) и нас. водн. NaCl (15 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали. Целевой продукт получали в виде почти белого твердого вещества (53 мг, выход 19%).

Стадия 4: Этил-2-(4-(1Н-индол-2-карбонил)-1,4-дiazепан-1-ил)-2-оксоацетат в виде раствора в EtOH:ДХМ (8:2) (0,3М, 1,3 мл, скорость потока 0,15 мл/мин) и н-бутиламин в виде раствора в EtOH:ДХМ (8:2) (3М, 1,3 мл, скорость потока 0,15 мл/мин) смешивали в Y-образной части и подвергали реакции в 10 мл ПФА реакторе (внешним диаметром 1/8") при 100°C (время пребывания 35 мин) с регулятором обратного давления на 175 фунтов на кв.дюйм (12 бар). Выходной поток собирали через 50 мин, выпаривали и очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии с получением конечного продукта в виде белого твердого вещества (32,1 мг, выход 36%).

Следующие примеры получали согласно методу синтеза 10.

Пример 8

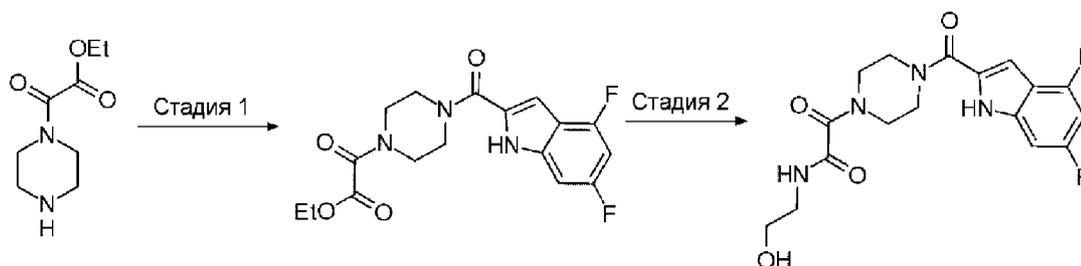
N-бутил-2-[4-(1Н-индол-2-карбонил)-1,4-дiazепан-1-ил]-2-оксоацетамид



ГХ-анализ: время удерживания=15,287 мин, площадь пика: 100%, Метод L; масса (m/z): 370,2.

^1H -ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ 9,28 (д, $J=17,2$ Гц, 1H), 7,65 (ддд, $J=8,0$, 1,0 Гц, 1H), 7,41 (ддд, $J=8,2$, 1,0 Гц, 1H), 7,28 (дддд, $J=8,2$, 7,0, 1,1 Гц, 1H), 7,13 (дддд, $J=8,0$, 7,0, 1,0 Гц, 1H), 6,83 (с, 1H), 4,34-3,73 (м, 7H), 3,68 (т, $J=6,2$ Гц, 1H), 3,27 (м, 2H), 2,35-1,97 (м, 2H), 1,54-1,44 (м, 2H), 1,39-1,30 (м, 2H), 0,91 (т, $J=7,4$ Гц, 3H).

Метод синтеза 11



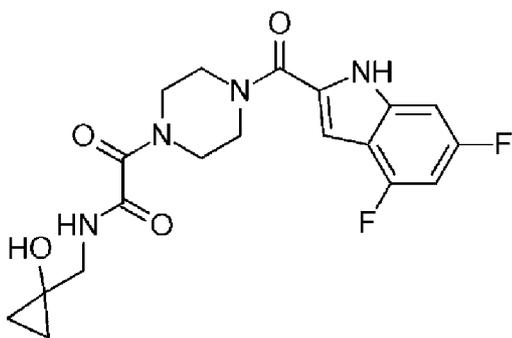
Стадия 1: К раствору 4,6-дифтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (1,9 г, 10 ммоль) в сухом 2-Ме-ТГФ (100 мл) добавляли CDI (г, 10 ммоль). Смесь перемешивали под азотом в течение 1 ч при 50°C. Затем добавляли этил-2-оксо-2-(пиперазин-1-ил)ацетат (2,0 г, 11 ммоль) и перемешивали полученную смесь при 70°C в течение 15 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и полученное масло делили между этилацетатом и насыщенным раствором NaHCO_3 . Водный слой три раза экстрагировали EtOAc . Затем объединенные органические экстракты промывали водой и насыщенным соевым раствором и сушили над Na_2SO_4 . Растворитель выпаривали с получением целевого продукта (3,5 г, выход 91%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 2: К раствору 1,3-бис(2-изопропилфенил)-4,5-дигидро-1H-имидазол-3-ий-2-ида (2,52 мг, 8,1 мкмоль) (IMes) в сухом 2-Ме-ТГФ последовательно добавляли этил-2-(4-(4,6-дифтор-1H-индол-2-карбонил)-пиперазин-1-ил)-2-оксоацетат (60 мг, 0,16 ммоль) и 2-аминоэтан-1-ол (11,00 мкл, 0,18 ммоль) под N_2 . Через 6 ч при 50°C летучие вещества удаляли при пониженном давлении на роторном испарителе, а полученный остаток очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии с получением целевого продукта в виде белого твердого вещества (62,5 мг, выход 51%).

Следующие примеры получали согласно методу синтеза 11.

Пример 53

2-(4-(4,6-дифтор-1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)-N-(1-гидроксициклопропил)метил)-2-оксоацетамид

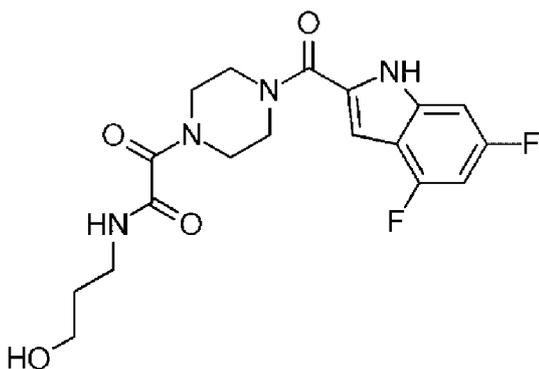


Анализ ВЭЖХ: время удерживания=8,338 мин, площадь пика: 93%, Метод L; масса (m/z): 407,1 [M+H]⁺ 405,0 [M-H]⁻.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,73 (т, J=5,8 Гц, 1H), 7,07-7,02 (м, 1H), 6,95 (дд, J=2,3, 0,9 Гц, 1H), 6,91 (тд, J=10,4, 2,1 Гц, 1H), 5,37 (с, 1H), 3,81 (с, 4H), 3,65-3,57 (м, 4H), 3,29 (д, J=5,8 Гц, 2H), 0,58-0,49 (м, 4H).

Пример 54

2-(4-(4,6-дифтор-1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)-N-(3-гидроксипропил)-2-оксоацетамид

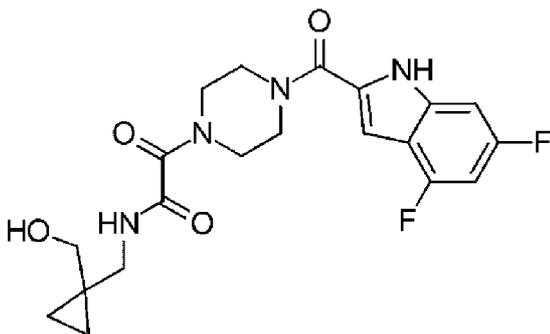


Анализ ВЭЖХ: время удерживания=7,911 мин, площадь пика: 95%, Метод L; масса (m/z): 395,1 [M+H]⁺ 393,0 [M-H]⁻.

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,69 (т, J=5,7 Гц, 1H), 7,04 (ддд, J=9,4, 2,1, 0,8 Гц, 1H), 6,95 (д, J=1,5 Гц, 1H), 6,90 (тд, J=10,4, 2,1 Гц, 1H), 4,46 (т, J=5,1 Гц, 1H), 3,80 (с, 4H), 3,65-3,55 (м, 4H), 3,43 (тд, J=6,3, 5,0 Гц, 2H), 3,24-3,16 (м, 2H), 1,61 (п, J=6,6 Гц, 2H).

Пример 55

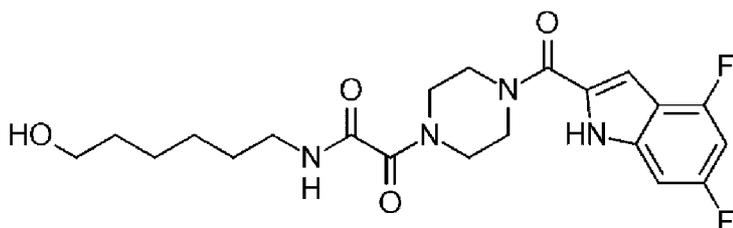
2-(4-(4,6-дифтор-1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)-N-((1-(гидроксиметил)циклопропил)метил)-2-оксоацетамид



^1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,68 (т, $J=5,8$ Гц, 1H), 7,04 (ддд, $J=9,4, 2,1, 0,9$ Гц, 1H), 6,95 (д, $J=0,9$ Гц, 1H), 6,90 (тд, $J=10,4, 2,1$ Гц, 1H), 4,52 (т, $J=5,6$ Гц, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,59 (дт, $J=7,8, 4,4$ Гц, 4H), 3,28 (д, $J=5,6$ Гц, 2H), 3,19 (д, $J=5,8$ Гц, 2H), 0,47-0,32 (м, 4H).
Анализ ВЭЖХ: время удерживания=8,430 мин, площадь пика: 95%, Метод L; масса (m/z): 421,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 419,0 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Пример 56

2-(4-(4,6-дифтор-1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)-N-(6-гидроксигексил)-2-оксоацетамид

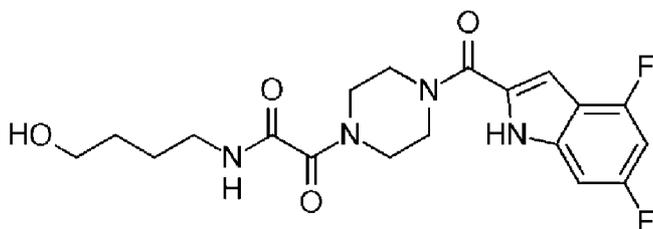


Анализ ВЭЖХ: время удерживания=8,720 мин, площадь пика: 97%, Метод L; масса (m/z): 437,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 435,0 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

^1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,71 (т, $J=5,7$ Гц, 1H), 7,04 (ддд, $J=9,3, 2,1, 0,9$ Гц, 1H), 6,95 (дд, $J=2,3, 0,9$ Гц, 1H), 6,90 (тд, $J=10,4, 2,1$ Гц, 1H), 4,32 (т, $J=5,2$ Гц, 1H), 3,79 (с, 4H), 3,59 (к, $J=5,8$ Гц, 4H), 3,38 (тд, $J=6,5, 5,1$ Гц, 2H), 3,12 (к, $J=6,7$ Гц, 2H), 1,42 (м, 3H), 1,31-1,24 (м, 5H).

Пример 57

2-(4-(4,6-дифтор-1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)-N-(5-гидроксипентил)-2-оксоацетамид

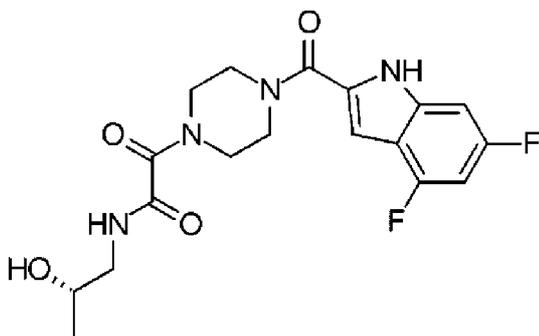


Анализ ВЭЖХ: время удерживания=8,389 мин, площадь пика: 99%, Метод L; масса (m/z): 423,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 421,0 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

^1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,71 (т, $J=5,8$ Гц, 1H), 7,04 (ддд, $J=9,4, 2,2, 0,8$ Гц, 1H), 6,95 (д, $J=0,9$ Гц, 1H), 6,89 (тд, $J=10,4, 2,1$ Гц, 1H), 4,35 (т, $J=5,1$ Гц, 1H), 3,90-3,70 (м, 4H), 3,63-3,56 (м, 4H), 3,38 (тд, $J=6,5, 5,1$ Гц, 2H), 3,13 (тд, $J=7,0, 5,7$ Гц, 2H), 1,50-1,38 (м, 4H), 1,34-1,25 (м, 2H).

Пример 58

(S)-2-(4-(4,6-дифтор-1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)-N-(2-гидроксипропил)-2-оксоацетамид

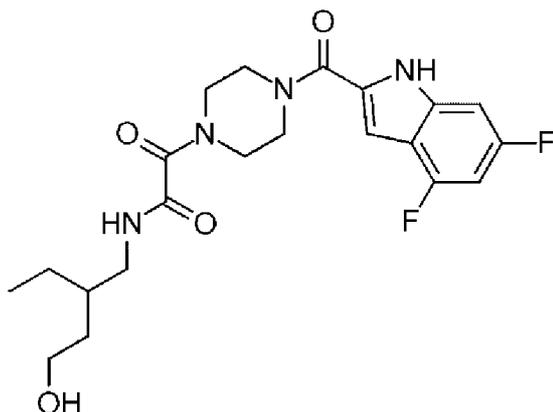


^1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,64 (т, J=5,9 Гц, 1H), 7,04 (ддд, J=9,4, 2,1, 0,8 Гц, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,90 (тд, J=10,4, 2,1 Гц, 1H), 4,73 (д, J=4,9 Гц, 1H), 3,80 (с, 4H), 3,71 (в сутки, J=6,2, 4,9 Гц, 1H), 3,60 (дт, J=7,2, 3,4 Гц, 4H), 3,09 (т, J=6,0 Гц, 2H), 1,04 (д, J=6,2 Гц, 3H).

Анализ ВЭЖХ: время удерживания=8,098 мин, площадь пика: 97%, Метод L; масса (m/z): 395,1 [M+H]⁺ 393,0 [M-H]⁻.

Пример 59

2-(4-(4,6-дифтор-1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)-N-(2-этил-4-гидроксибутил)-2-оксоацетамид

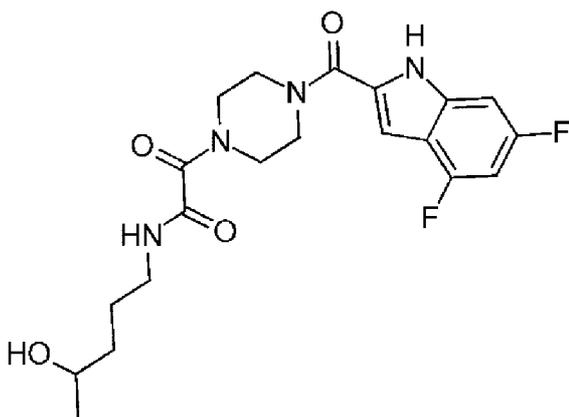


Анализ ВЭЖХ: время удерживания=8,923 мин, площадь пика: 99%, Метод L; масса (m/z): 437,1 [M+H]⁺ 435,0 [M-H]⁻.

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,65 (т, J=5,9 Гц, 1H), 7,04 (ддд, J=9,4, 2,1, 0,8 Гц, 1H), 6,97-6,94 (м, 1H), 6,90 (тд, J=10,4, 2,1 Гц, 1H), 4,38 (т, J=5,0 Гц, 1H), 3,80 (с, 4H), 3,63-3,54 (м, 4H), 3,43 (тдт, J=7,0, 5,1, 3,4 Гц, 2H), 3,17-3,05 (м, 2H), 1,59 (п, J=6,3 Гц, 1H), 1,45-1,22 (м, 4H), 0,85 (т, J=7,4 Гц, 3H).

Пример 60

2-(4-(4,6-дифтор-1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)-N-(4-гидроксипентил)-2-оксоацетамид

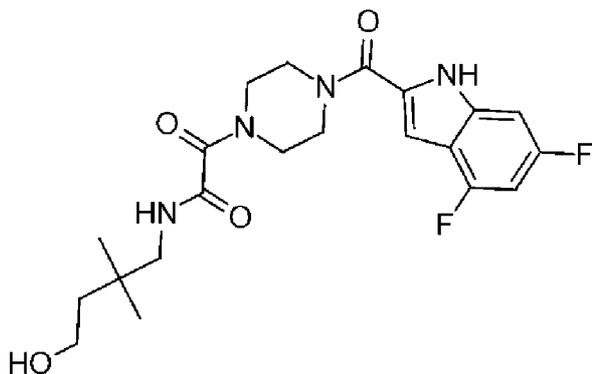


Анализ ВЭЖХ: время удерживания=8,455 мин, площадь пика: 99%, Метод L; масса (m/z): 423,1 [M+H]⁺ 421,0 [M-H]⁻.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,72 (т, J=5,8 Гц, 1H), 7,05 (ддд, J=9,4, 2,1, 0,8 Гц, 1H), 6,95 (д, J=0,9 Гц, 1H), 6,91 (тд, J=10,4, 2,1 Гц, 1H), 4,38 (д, J=4,7 Гц, 1H), 3,80 (с, 4H), 3,66-3,53 (м, 5H), 3,13 (к, J=6,9 Гц, 2H), 1,61-1,37 (м, 2H), 1,36-1,27 (м, 2H), 1,04 (д, J=6,1 Гц, 3H).

Пример 61

2-(4-(4,6-дифтор-1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)-N-(4-гидрокси-2,2-диметилбутил)-2-оксоацетамид

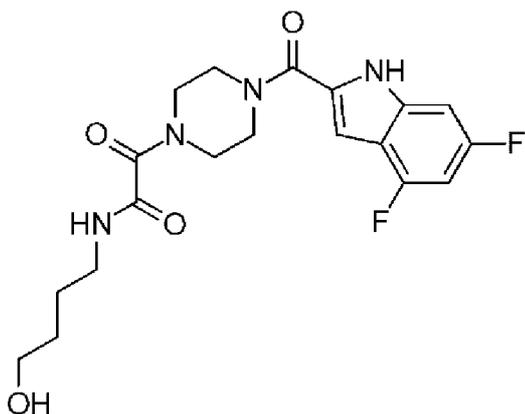


Анализ ВЭЖХ: время удерживания=8,878 мин, площадь пика: 99%, Метод L; масса (m/z): 437,1 [M+H]⁺ 435,0 [M-H]⁻.

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,58 (т, J=6,3 Гц, 1H), 7,04 (ддд, J=9,3, 2,1, 0,8 Гц, 1H), 6,95 (д, J=0,9 Гц, 1H), 6,90 (тд, J=10,4, 2,1 Гц, 1H), 4,35 (т, J=4,9 Гц, 1H), 3,81 (с, 4H), 3,66-3,52 (м, 4H), 3,47 (тд, J=7,2, 4,8 Гц, 2H), 3,01 (д, J=6,4 Гц, 2H), 1,39 (т, J=7,2 Гц, 2H), 0,86 (с, 6H).

Пример 62

2-(4-(4,6-дифтор-1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)-N-(4-гидроксибутил)-2-оксоацетамид

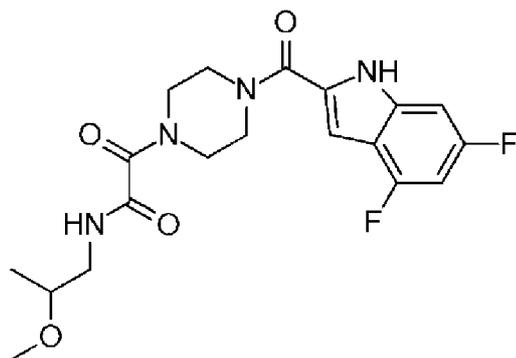


Анализ ВЭЖХ: время удерживания=8,134 мин, площадь пика: 100%, Метод L; масса (m/z): 395,1 [M+H]⁺ 393,0 [M-H]⁻.

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 4,40 (т, J=5,1 Гц, 1H), 3,80 (с, 4H), 3,65-3,55 (м, 4H), 3,40 (тд, J=6,3, 5,0 Гц, 2H), 3,14 (к, J=6,8 Гц, 2H), 1,51-1,38 (м, 4H).

Пример 63

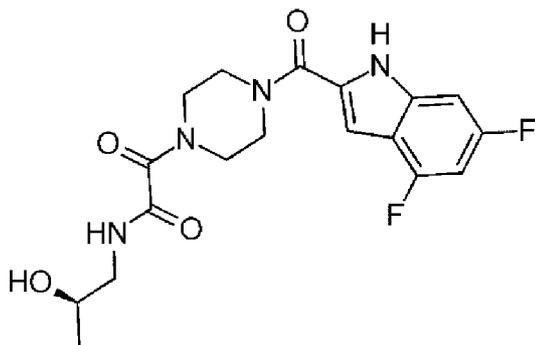
2-(4-(4,6-дифтор-1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)-N-(2-метоксипропил)-2-оксоацетамид



¹H-ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,54 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 6,95-6,89 (м, 1H), 6,83 (дд, J=2,3, 0,9 Гц, 1H), 6,65 (тд, J=10,0, 2,0 Гц, 1H), 4,34-4,26 (м, 2H), 4,01 (с, 4H), 3,84-3,76 (м, 2H), 3,62-3,44 (м, 2H), 3,36 (с, 3H), 3,18 (ддд, J=13,4, 6,9, 5,1 Гц, 1H), 1,17 (д, J=6,1 Гц, 3H). ВЭЖХ анализ: время удерживания=8,725 мин, площадь пика: 97%, Метод L; масса (m/z): 409,1 [M+H]⁺ 407,0 [M-H]⁻.

Пример 64

(R)-2-(4-(4,6-дифтор-1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)-N-(2-гидроксипропил)-2-оксоацетамид

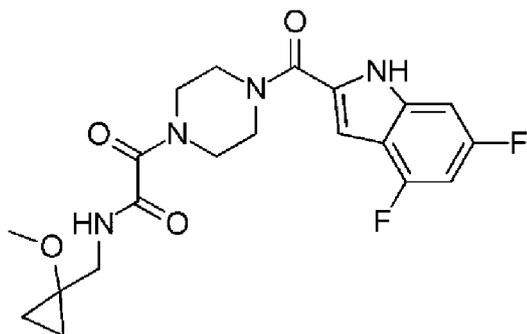


Анализ ВЭЖХ: время удерживания=8,134 мин, площадь пика: 95%, Метод L; масса (m/z): 395,1 [M+H]⁺ 393,0 [M-H]⁻.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,65 (т, J=5,9 Гц, 1H), 7,04 (ддд, J=9,4, 2,1, 0,8 Гц, 1H), 6,95 (д, J=0,9 Гц, 1H), 6,90 (тд, J=10,4, 2,1 Гц, 1H), 4,74 (д, J=4,8 Гц, 1H), 3,80 (с, 4H), 3,71 (в сутки, J=6,1, 4,9 Гц, 1H), 3,65-3,53 (м, 4H), 3,09 (т, J=6,0 Гц, 2H), 1,04 (д, J=6,2 Гц, 3H).

Пример 65

2-(4-(4,6-дифтор-1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)-N-((1-метоксициклопропил)метил)-2-оксоацетамид

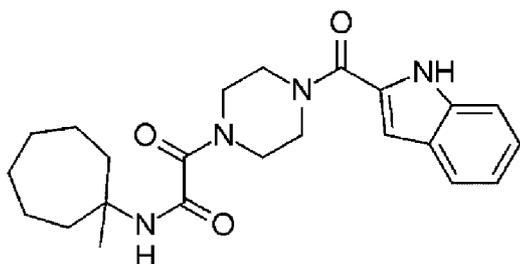


Анализ ВЭЖХ: время удерживания=8,923 мин, площадь пика: 97%, Метод L; масса (m/z): 421,1 [M+H]⁺ 419,0 [M-H]⁻.

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 8,85 (т, J=6,0 Гц, 1H), 7,04 (ддд, J=9,3, 2,1, 0,8 Гц, 1H), 6,95 (дд, J=2,2, 0,9 Гц, 1H), 6,89 (тд, J=10,4, 2,1 Гц, 1H), 3,80 (с, 4H), 3,60 (дт, J=7,2, 3,7 Гц, 4H), 3,37 (д, J=6,0 Гц, 2H), 3,22 (д, J=1,0 Гц, 3H), 1,53-1,44 (м, 1H), 0,71-0,65 (м, 2H), 0,60-0,55 (м, 2H).

Пример 66

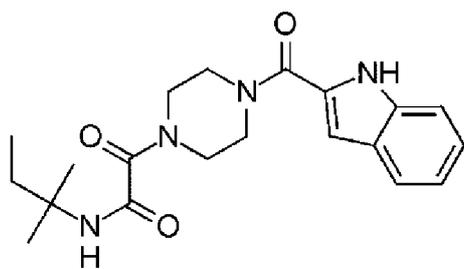
2-[4-(1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил]-N-(1-метилциклогептил)-2-оксоацетамид



ЖХМС (ЭРИ): [M+H]⁺ m/z: вычисл. 411,27; найдено 411,2; Rt=2,662 мин.

Пример 67

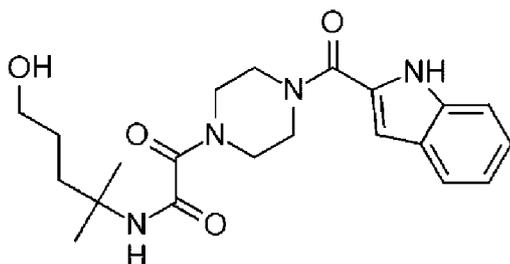
2-[4-(1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил]-N-(2-метилбутан-2-ил)-2-оксоацетамид



ЖХМС (ЭРИ): $[M+H]^+$ m/z: вычисл. 371,23; найдено 371,2; Rt=2,539 мин.

Пример 68

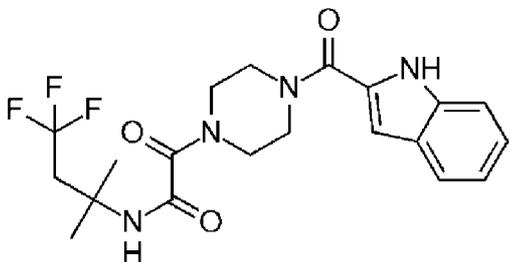
N-(5-гидрокси-2-метилпентан-2-ил)-2-[4-(1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил]-2-оксоацетамид



ЖХМС (ЭРИ): $[M+H]^+$ m/z: вычисл. 401,24; найдено 401,0; Rt=2,216 мин.

Пример 69

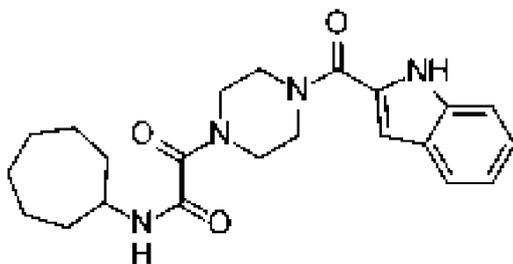
2-[4-(1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил]-2-оксо-N-(4,4,4-трифтор-2-метилбутан-2-ил)ацетамид



ЖХМС (ЭРИ): $[M+H]^+$ m/z: вычисл. 425,2; найдено 425,0; Rt=2,925 мин.

Пример 70

N-циклогептил-2-[4-(1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил]-2-оксоацетамид



ЖХМС (ЭРИ): $[M+H]^+$ m/z: вычисл. 397,25; найдено 397,4; Rt=3,129 мин.

Выбранные соединения изобретения исследовали в анализах сборки капсида и репликации ВГВ, как описано ниже, и репрезентативная группа этих активных

соединений показана в Таблице 1 (анализ сборки капсида) и Таблице 2 (анализ репликации ВГВ).

Биохимический анализ сборки капсида

Скрининг на активность эффектора сборки проводили на основе анализа тушения флуоресценции, описанного в публикации Zlotnick et al. (2007). Кор-белок с усеченным 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, рН 7,5; 100 мМ NaCl; 2 мМ DTT) и затем наносили на уравновешенную буфером А колонку CaptoCore 700 (GE HealthCare, Frankfurt). Поток элюата с колонки, содержащий собранный капсид ВГВ, подвергали диализу против буфера N (50 мМ NaHCO₃, рН 9,6; 5 мМ DTT), после чего добавляли мочевины до конечной концентрации 3 М для диссоциации капсида на кор-димеры в течение 1,5 ч на льду. Затем раствор белка наносили на колонку с 1 л Sephacryl S300. После элюирования буфером N, фракции, содержащие кор-димер, идентифицировали с помощью электрофореза в ДСН-ПААГ, а затем объединяли в пулы и проводили диализ против 50 мМ HEPES, рН 7,5; 5 мМ DTT. Для улучшения способности очищенных кор-димеров к сборке проводили второй раунд сборки и разборки, начиная с добавления 5 М NaCl и включая стадии эксклюзионной хроматографии, описанные выше. После завершающей стадии хроматографии фракции, содержащие кор-димер, объединяли и хранили в аликвотах при концентрациях от 1,5 до 2,0 мг/мл при -80°C.

Непосредственно перед мечением кор-белок восстанавливали путем добавления свежеприготовленного DTT в конечной концентрации 20 мМ. После 40 мин инкубирования во льду, буфер для хранения и DTT удаляли при использовании колонки Sephadex G-25 (GE HealthCare, Frankfurt) и 50 мМ HEPES, рН 7,5. Для мечения 1,6 мг/мл кор-белка инкубировали при 4°C в темноте в течение ночи с BODIPY-FL малеимидом (Invitrogen, Karlsruhe) в конечной концентрации 1 мМ. После мечения свободный краситель удаляли в дополнительной стадии обессоливания при использовании колонки Sephadex G-25. Меченые кор-димеры хранили в аликвотах при 4°C. В димерном состоянии сигнал флуоресценции меченого кор-белка сильный и тушится во время сборки кор-димеров с образованием высокомолекулярных структур капсидов. Скрининговый анализ проводили в черных 384-луночных микротитровальных планшетах в общем объеме анализа 10 мкл при использовании 50 мМ HEPES рН 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 HepAD38

Активность против ВГВ исследовали в стабильно трансфицированной линии клеток HepAD38, которые, как было описано, секретируют высокие уровни частиц вирионов ВГВ (Ladner et al., 1997). Вкратце, клетки HepAD38 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 HepAD38) и шесть лунок для контроля клеток (клетки HepAD38, 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 tgсagaggtgaagсgaagtgcаса, 0,5 мкМ смыслового праймера

gacgtcctttgtgtacgtccc, 0,3 мкМ зондов Hybprobe acggggcgcacctctcttttacgagg-FL и LC640-ctccccgtctgtgccttctcatctgc-РН (TIBMolBiol, Berlin) до конечного объема 12,5 мкл. ПЦР проводили на системе ПЦР в реальном времени Light Cycler 480 (Roche Diagnostics, Mannheim) при использовании следующего протокола: предварительное инкубирование в течение 1 мин при 95°C, амплификация: 40 циклов × (10 сек при 95°C, 50 сек при 60°C, 1 сек при 70°C), охлаждение в течение 10 сек при 40°C. Вирусную нагрузку оценивали количественно по известным стандартам с использованием плазмидной ДНК ВГВ рСН-9/3091 (Nassal et al., 1990, Cell 63: 1357-1363) и программы LightCycler 480 SW 1.5 (Roche Diagnostics, Mannheim), и вычисляли значения 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=CC₅₀/EC₅₀) для каждого тестируемого соединения.

Модели эффективности *in vivo*

Исследования ВГВ и доклинические испытания противовирусных средств ограничены узким видовым и тканевым тропизмом вируса, малочисленностью доступных моделей инфекции и ограничениями, связанными с использованием шимпанзе, единственных животных, полностью восприимчивых к инфекции ВГВ. Альтернативные модели на животных основаны на использовании гепаднавирусов, родственных ВГВ, при этом различные противовирусные соединения исследовали на сурках, инфицированных вирусом гепатита сурков (WHV), или на утках, инфицированных вирусом гепатита В уток

(DNBV), или на тупайях, инфицированных ВГВ шерстистой обезьяны (WM-HBV) (см. обзор Dandri et al., 2017, *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 31, 273-279). Однако использование суррогатных вирусов накладывает ряд ограничений. Например, гомология последовательностей между наиболее отдаленно родственными DNBV и HBV составляет всего около 40%, и именно поэтому модификаторы сборки кор-белка семейства НАР оказались неактивными в отношении DNBV и WHV, но эффективно подавляли ВГВ (Campagna et al., 2013, *J Virol.* 87, 6931-6942). Мыши не являются перmissive хозяевами ВГВ, однако большие усилия были приложены к разработке моделей репликации и инфицирования ВГВ на мышах, такие как создание трансгенных мышей, чувствительных к ВГВ человека (ВГВ тг мыши), гидродинамическая инъекция (HDI) геномов ВГВ мышам или создание мышей с гуманизированной печенью и/или гуманизированной иммунной системой и внутривенное введение вирусных векторов на основе аденовирусов, содержащих геномы ВГВ (Ad-HBV), или аденоассоциированного вируса (AAV-HBV) иммунокомпетентным мышам (см. обзор Dandri et al. al., 2017, *Best Practices Clin Gastroenterol* 31, 273-279). При использовании мышей, трансгенных по полному геному ВГВ, может быть продемонстрирована способность мышиних гепатоцитов продуцировать инфекционные вирионы ВГВ (Guidotti et al., 1995, *J. Virol.*, 69: 6158-6169). Поскольку трансгенные мыши иммунологически толерантны к вирусным белкам, причем у мышей, продуцирующих ВГВ, не наблюдается повреждение печени, эти исследования продемонстрировали, что ВГВ сам по себе не является цитопатическим. Мышей, трансгенных по ВГВ, использовали для исследования эффективности нескольких средств против ВГВ, таких как ингибиторы полимеразы и модификаторы сборки кор-белка (Weber et al., 2002, *Antiviral Research* 54 69-78; Julander et al., 2003, *Antivir. Res.*, 59: 155-161), тем самым подтвердив, что трансгенные по ВГВ мыши хорошо подходят для многих типов доклинических исследований противовирусных средств *in vivo*.

Как описано в публикации Paulsen et al., 2015, *PLOSone*, 10: e0144383, ВГВ-трансгенные мыши (Tg [HBV1.3 fsX-3'5']), несущие мутацию со сдвигом рамки считывания (GC) в положении 2916/2917, могут использоваться для демонстрации противовирусной активности модификаторов сборки кор-белка *in vivo*. Вкратце, перед экспериментами мышей, трансгенных по ВГВ, проверяли на наличие ВГВ-специфической ДНК в сыворотке с помощью кПЦР (см. раздел "Определение ДНК ВГВ в супернатантах клеток HepAD38"). Каждая группа лечения состояла из пяти самцов и пяти самок животных возрастом примерно 10 недель с титром 10^7 - 10^8 вирионов в мл сыворотки. Соединения приготавливали в виде суспензии в подходящем растворителе, таком как 2% ДМСО/98% тилозы (0,5% метилцеллюлозы/99,5% PBS) или 50% ПЭГ400, и вводили животным перорально один - три раза/день в течение 10-дневного периода. Растворитель служил в качестве отрицательного контроля, тогда как 1 мкг/кг энтекавира в подходящем носителе являлся положительным контролем. Кровь получали путем ретробульбарной пункции при использовании испарителя изофлурана. Для сбора терминальной пункции сердца, крови или органов, через шесть часов после последней обработки мышам делали

анестезию изофлураном и затем умерщвляли под воздействием 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 АЕ (плазма) при использовании набора DNeasy 96 Blood & Tissue Kit (Qiagen, Hilden) или 320 мкл буфера АЕ (ткань печени) при использовании набора DNeasy Tissue Kit (Qiagen, Hilden) в соответствии с инструкциями производителя. Элюированную вирусную ДНК подвергали кПЦР при использовании набора LightCycler 480 Probes Master PCR (Roche, Mannheim) в соответствии с инструкциями производителя для определения количества копий ВГВ. Используемые ВГВ-специфические праймеры включали прямой праймер 5'-CTG TAC CAA ACC TTC GGA CGG-3', обратный праймер 5'-AGG AGA AAC GGG CTG AGG C-3' и FAM-меченный зонд FAM-CCA TCA TCC TGG GCT TTC GGA AAA TT-BBQ. Один образец реакции ПЦР общим объемом 20 мкл содержал 5 мкл элюата ДНК и 15 мкл мастер-смеси (включающей 0,3 мкМ прямого праймера, 0,3 мкМ обратного праймера, 0,15 мкМ FAM-меченного зонда). кПЦР выполняли на Roche LightCycler1480 при использовании следующего протокола: предварительное инкубирование в течение 1 мин при 95°C, амплификация: (10 сек при 95°C, 50 сек при 60°C, 1 сек при 70°C) ×45 циклов, охлаждение 10 сек при 40°C. Стандартные кривые строили, как описано выше. Все образцы тестировали в двух экземплярах. Предел обнаружения анализа составляет ~50 копий ДНК ВГВ (при использовании стандартов от 250 до 2,5×10⁷ 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 IC₅₀<5 мкМ; "В" означает 5 мкМ<IC₅₀<10 мкМ; "С"

означает $IC_{50} < 100$ мкМ

Пример	Активность сборки
Пример 2	В
Пример 3	С
Пример 4	С
Пример 5	А
Пример 6	А
Пример 7	В
Пример 8	С
Пример 9	А
Пример 10	А
Пример 11	А
Пример 12	А
Пример 13	В
Пример 14	С
Пример 15	А
Пример 16	В
Пример 17	В
Пример 18	С
Пример 19	С
Пример 20	С
Пример 21	В

Пример 22	С
Пример 23	А
Пример 24	А
Пример 25	А
Пример 26	А
Пример 27	А
Пример 28	А
Пример 29	А
Пример 30	А
Пример 31	В
Пример 32	А
Пример 33	С
Пример 24	С
Пример 35	В
Пример 36	А
Пример 37	А
Пример 38	А
Пример 39	А
Пример 40	В
Пример 41	А
Пример 42	В
Пример 43	А

Пример 44	А
Пример 45	В
Пример 46	В
Пример 48	А
Пример 49	С
Пример 50	А
Пример 51	С
Пример 52	А
Пример 53	А
Пример 54	А
Пример 55	А
Пример 56	А
Пример 57	А
Пример 58	А
Пример 59	А
Пример 60	А
Пример 61	А
Пример 62	А
Пример 63	А
Пример 64	А
Пример 65	А
Пример 66	В

Пример 67	А
Пример 68	А
Пример 69	А
Пример 70	В

Таблица 2: Анализ репликации ВГВ

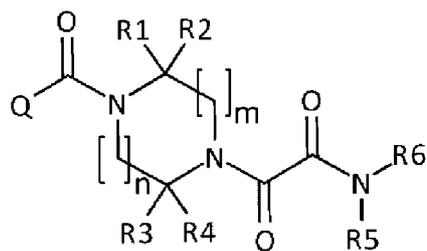
В Таблице 2 "+++" означает $EC_{50} < 1$ мкМ; "++" означает $1 \text{ мкМ} < EC_{50} < 10$ мкМ; "+" означает $EC_{50} < 100$ мкМ

Пример	CC ₅₀ (мкМ)	Активность клеток
Пример 1		++
Пример 2	>100	++
Пример 3	>100	++
Пример 4	>100	++
Пример 5	>100	+++
Пример 6	>100	+++
Пример 7	>100	+++
Пример 8	>100	+++
Пример 9	>100	+++
Пример 10	>100	+++
Пример 11	>100	++
Пример 12	>100	+++
Пример 13	>100	+++
Пример 23	>100	+++
Пример 24	>100	+++
Пример 25	>100	+++

Пример 26	>100	+++
Пример 28	>100	+++
Пример 29	>100	++
Пример 30	>100	+++
Пример 31	>100	+++
Пример 32	>100	+++
Пример 24	>100	+++
Пример 35	>100	+++
Пример 52	>100	+++
Пример 53	>100	+++
Пример 54	>100	+++
Пример 55	>100	+++
Пример 56	>100	++
Пример 57	>100	++
Пример 58	>100	+++
Пример 59	>100	+++
Пример 60	>100	+++
Пример 61	>100	+++
Пример 62	>100	+++
Пример 63	>100	+++
Пример 64	>100	+++
Пример 65	>100	+++

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I:



I

в котором

- R1, R2, R3 и R4, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, D и C1-C6-алкил

- R5 и R6 независимо выбраны из группы, включающей H, C6-арил, C3-C5-гетероарил, C1-C6-алкил, C2-C6-алкинил, C1-C6-галогеналкил, C3-C7-циклоалкил, C3-C7-гетероциклоалкил, C2-C6-гидроксиалкил, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкил, C1-C2-алкил-C3-C5-циклоалкил, C1-C2-алкил-C3-C5-гетероарил и C1-C2-алкил-C3-C5-гетероциклоалкил, необязательно замещенные 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, фенила, карбоксифенила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-алкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-гидроксиалкила, C1-C4-алкокси, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкила, C(=O)NH₂, C(=O)N(H)CH₃ и карбокси

- R5 и R6 необязательно соединены с образованием C4-C8-гетероциклического кольца

n равно 0, 1 или 2

m равно 0, 1 или 2

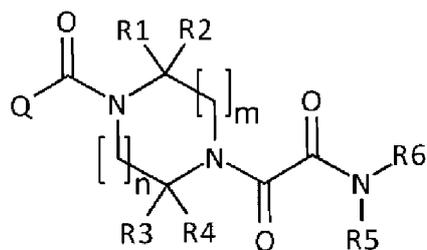
- Q представляет собой индол-2-ил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 группами, независимо выбранными из H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкила, CF₂CH₃, циклопропила, циано и нитро; или

индолизин-2-ил, необязательно замещенный 1, 2, 3, 4, 5 или 6 группами, независимо выбранными из H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкила, CF₂CH₃, циклопропила, циано, C2-C5-алкенила и нитро,

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

или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват соединения Формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарство соединения Формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у субъекта.

2. Соединение Формулы I для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у субъекта по п.1:



I

в котором

- R1, R2, R3 и R4, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, D и C1-C6-алкил

- R5 и R6 независимо выбраны из группы, включающей H, C6-арил, C1-C6-алкил, C2-C6-алкинил, C1-C6-галогеналкил, C3-C7-циклоалкил, C3-C7-гетероциклоалкил, C2-C6-гидроксиалкил, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкил, C1-C2-алкил-C3-C5-циклоалкил, C1-C2-алкил-C3-C5-гетероарил и C1-C2-алкил-C3-C5-гетероциклоалкил, необязательно замещенные 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-алкила, C1-C6-гидроксиалкила, C1-C4-алкокси, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкила, C(=O)NH₂ и C(=O)N(H)CH₃

- R5 и R6 необязательно соединены с образованием C4-C8-гетероциклильного кольца

n равно 0, 1 или 2

m равно 0, 1 или 2

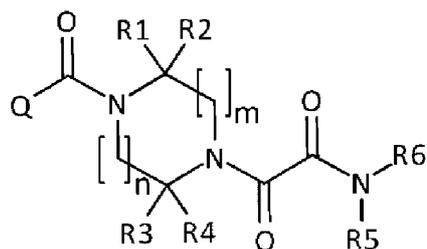
- Q представляет собой индол-2-ил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 группами, независимо выбранными из H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкила, CF₂CH₃, циклопропила, циано и нитро; или

индолизин-2-ил, необязательно замещенный 1, 2, 3, 4, 5 или 6 группами, независимо выбранными из H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкила, CF₂CH₃, циклопропила, циано, C2-C5-алкенила и нитро,

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

или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват соединения Формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарство соединения Формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

3. Соединение Формулы I для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у субъекта по п.1



I

в котором

- R1, R2, R3 и R4, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, D и C1-C6-алкил

- R5 и R6 независимо выбраны из группы, включающей H, C6-арил, C3-C5-гетероарил, C1-C6-алкил, C1-C6-галогеналкил, C3-C6-циклоалкил, C3-C7-гетероциклоалкил, C2-C6-гидроксиалкил, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкил, C1-C2-алкил-C3-C5-циклоалкил и C1-C2-алкил-C3-C5-гетероциклоалкил, необязательно замещенные 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, фенила, карбоксифенила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-алкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-гидроксиалкила, C(=O)N(H)CH₃ и карбокси

- R5 и R6 необязательно соединены с образованием C4-C8-гетероциклического кольца

n равно 0, 1 или 2

m равно 0, 1 или 2

- Q представляет собой индол-2-ил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 группами, независимо выбранными из H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкила, CF₂CH₃, циклопропила, циано и нитро; или

индолизин-2-ил, необязательно замещенный 1, 2, 3, 4, 5 или 6 группами, независимо выбранными из H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкила, CF₂CH₃, циклопропила, циано, C2-C5-алкенила и нитро,

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

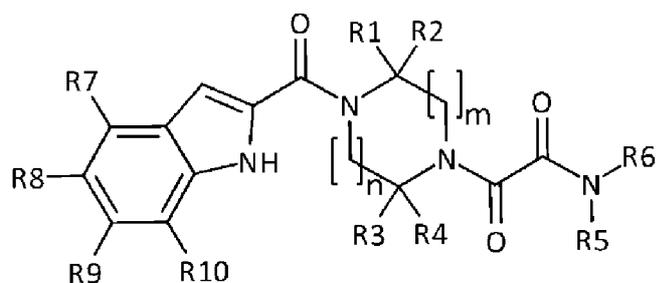
или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват соединения Формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарство соединения Формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

4. Соединение Формулы I для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у субъекта по любому из пп.1-3

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.

5. Соединение Формулы I, которое является соединением Формулы II, для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у субъекта по любому из пп.1, 3 или 4:



II

в котором

- R1, R2, R3 и R4, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, D и C1-C6-алкил

- R5 и R6 независимо выбраны из группы, включающей H, C6-арил, C3-C5-гетероарил, C1-C6-алкил, C2-C6-алкинил, C1-C6-галогеналкил, C3-C7-циклоалкил, C3-C7-гетероциклоалкил, C2-C6-гидроксиалкил, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкил, C1-C2-алкил-C3-C5-циклоалкил, C1-C2-алкил-C3-C5-гетероарил и C1-C2-алкил-C3-C5-гетероциклоалкил, необязательно замещенные 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, фенила, карбоксифенила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-алкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-гидроксиалкила, C1-C4-алкокси, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкила, C(=O)NH₂, C(=O)N(H)CH₃ и карбокси

- R5 и R6 необязательно соединены с образованием C4-C8-гетероциклильного кольца

n равно 0, 1 или 2

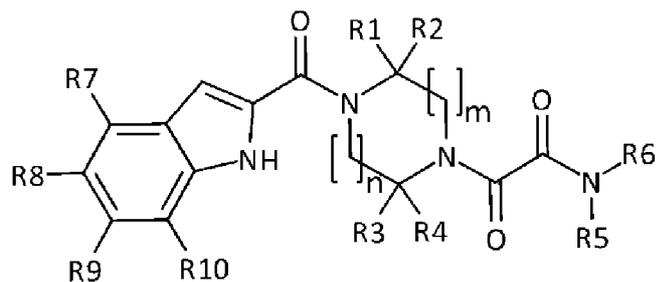
m равно 0, 1 или 2

- R7, R8, R9 и R10 независимо выбраны из группы, включающей H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкил, CF₂CH₃, циклопропил и циано,

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

или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват соединения Формулы II или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарство соединения Формулы II или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

6. Соединение Формулы I, которое является соединением Формулы II, для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у субъекта по любому из пп.1 или 3-5:



II

в котором

- R1, R2, R3 и R4, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, D и C1-C6-алкил

- R5 и R6 независимо выбраны из группы, включающей H, C6-арил, C3-C5-гетероарил, C1-C6-алкил, C1-C6-галогеналкил, C3-C6-циклоалкил, C3-C7-гетероциклоалкил, C2-C6-гидроксиалкил, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкил, C1-C2-алкил-C3-C5-циклоалкил и C1-C2-алкил-C3-C5-гетероциклоалкил, необязательно замещенные 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, фенила, карбоксифенила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-алкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-гидроксиалкила, C(=O)N(H)CH₃ и карбокси

- R5 и R6 необязательно соединены с образованием C4-C8-гетероциклильного кольца

n равно 0, 1 или 2

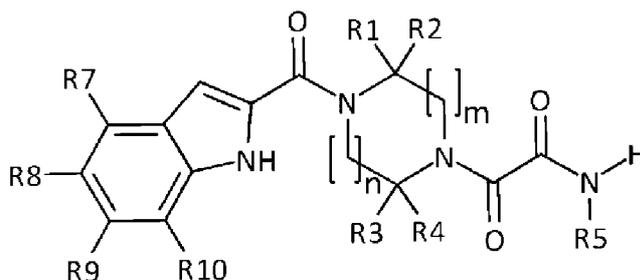
m равно 0, 1 или 2

- R7, R8, R9 и R10 независимо выбраны из группы, включающей H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкил, CF₂CH₃, циклопропил и циано,

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

или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват соединения Формулы II или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарство соединения Формулы II или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

7. Соединение Формулы I, которое является соединением Формулы IIa, для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у субъекта по любому из пп.1 или 3-6:



IIa

в котором

- R1, R2, R3 и R4, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, D и C1-C6-алкил

- R5 выбран из группы, включающей H, C6-арил, C3-C5-гетероарил, C1-C6-алкил, C2-C6-алкинил, C1-C6-галогеналкил, C3-C7-циклоалкил, C3-C7-гетероциклоалкил, C2-C6-гидроксиалкил, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкил, C1-C2-алкил-C3-C5-циклоалкил, C1-C2-алкил-C3-C5-гетероарил и C1-C2-алкил-C3-C5-гетероциклоалкил, необязательно замещенные 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена,

фенила, карбоксифенила, С3-С7-гетероциклоалкила, С1-С6-алкила, С1-С6-галогеналкила, С1-С6-гидроксиалкила, С1-С4-алкокси, С1-С6-алкил-О-С1-С6-алкила, C(=O)NH₂, C(=O)N(H)CH₃ и карбокси

n равно 0, 1 или 2

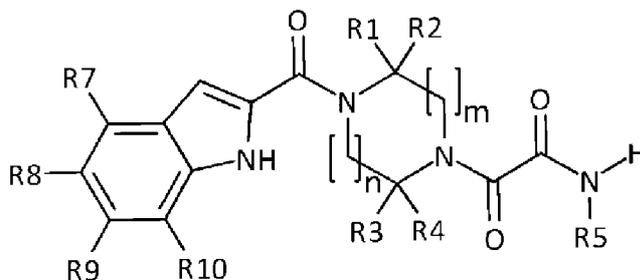
m равно 0, 1 или 2

- R7, R8, R9 и R10 независимо выбраны из группы, включающей H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, С1-С4-алкил, CF₂CH₃, циклопропил и циано,

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

или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват соединения Формулы Па или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарство соединения Формулы Па или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

8. Соединение Формулы I, которое является соединением Формулы Па для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у субъекта по любому из пп.1 или 3-7



Па

в котором

- R1, R2, R3 и R4, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, D и С1-С6-алкил

- R5 выбран из группы, включающей H, С6-арил, С3-С5-гетероарил, С1-С6-алкил, С1-С6-галогеналкил, С3-С6-циклоалкил, С3-С7-гетероциклоалкил, С2-С6-гидроксиалкил, С1-С6-алкил-О-С1-С6-алкил, С1-С2-алкил-С3-С5-циклоалкил и С1-С2-алкил-С3-С5-гетероциклоалкил, необязательно замещенные 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из ОН, галогена, фенила, карбоксифенила, С3-С7-гетероциклоалкила, С1-С6-алкила, С1-С6-галогеналкила, С1-С6-гидроксиалкила, C(=O)N(H)CH₃ и карбокси

n равно 0, 1 или 2

m равно 0, 1 или 2

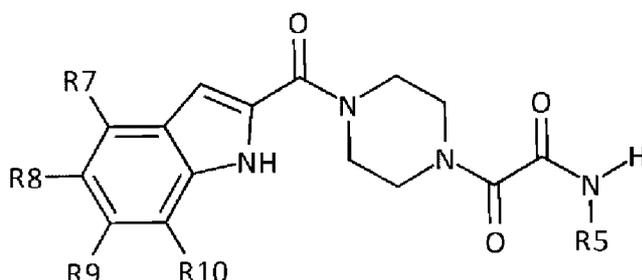
- R7, R8, R9 и R10 независимо выбраны из группы, включающей H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, С1-С4-алкил, CF₂CH₃, циклопропил и циано,

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

или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват соединения Формулы Па или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарство соединения Формулы Па

или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

9. Соединение Формулы I, которое является соединением Формулы IIb, для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у субъекта по любому из пп.1 или 3-8:



IIb

в котором

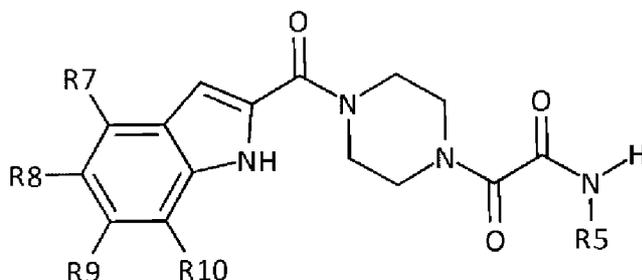
- R5 выбран из группы, включающей H, C6-арил, C3-C5-гетероарил, C1-C6-алкил, C2-C6-алкинил, C1-C6-галогеналкил, C3-C7-циклоалкил, C3-C7-гетероциклоалкил, C2-C6-гидроксиалкил, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкил, C1-C2-алкил-C3-C5-циклоалкил, C1-C2-алкил-C3-C5-гетероарил и C1-C2-алкил-C3-C5-гетероциклоалкил, необязательно замещенные 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, фенила, карбоксифенила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-алкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-гидроксиалкила, C1-C4-алкокси, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкила, C(=O)NH₂, C(=O)N(H)CH₃ и карбокси

- R7, R8, R9 и R10 независимо выбраны из группы, включающей H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкил, CF₂CH₃, циклопропил и циано,

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

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват соединения Формулы IIb или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство соединения Формулы IIb или фармацевтически приемлемая соль или сольват этого.

10. Соединение Формулы I, которое является соединением Формулы IIb, для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у субъекта по любому из пп.1 или 3-9:



IIb

в котором

- R5 выбран из группы, включающей H, C6-арил, C3-C5-гетероарил, C1-C6-алкил,

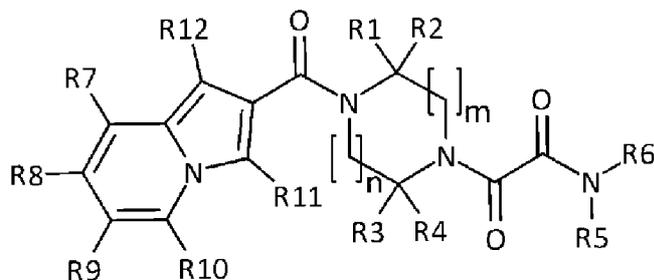
C1-C6-галогеналкил, C3-C6-циклоалкил, C3-C7-гетероциклоалкил, C2-C6-гидроксиалкил, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкил, C1-C2-алкил-C3-C5-циклоалкил и C1-C2-алкил-C3-C5-гетероциклоалкил, необязательно замещенные 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, фенила, карбоксифенила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-алкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-гидроксиалкила, C(=O)N(H)CH₃ и карбокси

- R7, R8, R9 и R10 независимо выбраны из группы, включающей H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкил, CF₂CH₃, циклопропил и циано,

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

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват соединения Формулы IIb или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство соединения Формулы IIb или фармацевтически приемлемая соль или сольват этого.

11. Соединение Формулы I, которое является соединением Формулы III, для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у субъекта по любому из пп.1, 3, или 4:



III

в котором

- R1, R2, R3 и R4, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, D и C1-C6-алкил

- R5 и R6 независимо выбраны из группы, включающей H, C6-арил, C3-C5-гетероарил, C1-C6-алкил, C1-C6-галогеналкил, C3-C6-циклоалкил, C3-C7-гетероциклоалкил, C2-C6-гидроксиалкил, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкил, C1-C2-алкил-C3-C5-циклоалкил и C1-C2-алкил-C3-C5-гетероциклоалкил, необязательно замещенные 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, фенила, карбоксифенила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-алкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-гидроксиалкила, C(=O)N(H)CH₃ и карбокси

- R5 и R6 необязательно соединены с образованием C4-C8-гетероциклильного кольца

n равно 0, 1 или 2

m равно 0, 1 или 2

- R7, R8, R9 и R10 независимо выбраны из группы, включающей H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкил, CF₂CH₃, циклопропил и циано

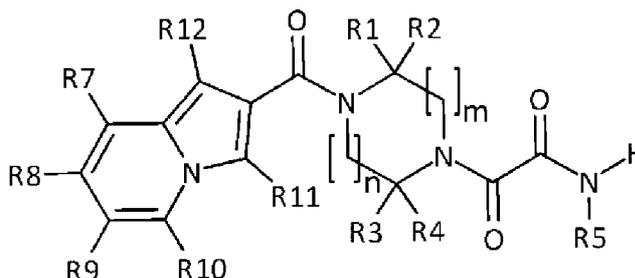
- R11 и R12 независимо выбраны из группы, включающей H, D, F, Cl, Br, I, CF₃,

CF₂H, C1-C4-алкил, C2-C5-алкенил, CF₂CH₃, циклопропил, циано и нитро,

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

или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват соединения Формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарство соединения Формулы III или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

12. Соединение Формулы I, которое является соединением Формулы IIIa, для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у субъекта по любому из пп.1, 3, 4 или 11:



IIIa

в котором

- R1, R2, R3 и R4, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, D и C1-C6-алкил

- R5 выбран из группы, включающей H, C6-арил, C3-C5-гетероарил, C1-C6-алкил, C1-C6-галогеналкил, C3-C6-циклоалкил, C3-C7-гетероциклоалкил, C2-C6-гидроксиалкил, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкил, C1-C2-алкил-C3-C5-циклоалкил и C1-C2-алкил-C3-C5-гетероциклоалкил, необязательно замещенные 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, фенила, карбоксифенила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-алкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-гидроксиалкила, C(=O)N(H)CH₃ и карбокси

n равно 0, 1 или 2

m равно 0, 1 или 2

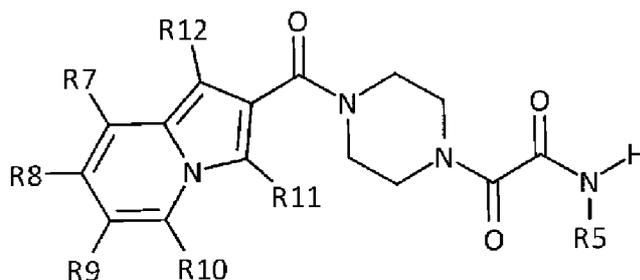
- R7, R8, R9 и R10 независимо выбраны из группы, включающей H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкил, CF₂CH₃, циклопропил и циано

- R11 и R12 независимо выбраны из группы, включающей H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкил, C2-C5-алкенил, CF₂CH₃, циклопропил, циано и нитро,

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

или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват соединения Формулы IIIa или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарство соединения Формулы IIIa или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

13. Соединение Формулы I, которое является соединением Формулы IIIb, для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у субъекта по любому из пп.1, 3, 4, 11 или 12:



IIIb

в котором

- R5 выбран из группы, включающей H, C6-арил, C3-C5-гетероарил, C1-C6-алкил, C1-C6-галогеналкил, C3-C6-циклоалкил, C3-C7-гетероциклоалкил, C2-C6-гидроксиалкил, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкил, C1-C2-алкил-C3-C5-циклоалкил и C1-C2-алкил-C3-C5-гетероциклоалкил, необязательно замещенные 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, фенила, карбоксифенила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-алкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-гидроксиалкила, C(=O)N(H)CH₃ и карбокси

- R7, R8, R9 и R10 независимо выбраны из группы, включающей H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкил, CF₂CH₃, циклопропил и циано

- R11 и R12 независимо выбраны из группы, включающей H, D, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкил, C2-C5-алкенил, CF₂CH₃, циклопропил, циано и нитро,

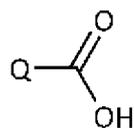
где каждый гетероарил и гетероциклоалкил имеет 1 или 2 гетероатома, каждый из которых независимо выбран из N, O и S,

или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват соединения Формулы IIIb или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарство соединения Формулы IIIb или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

14. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение, как определено в любом из пп.1-13, 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, для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у субъекта.

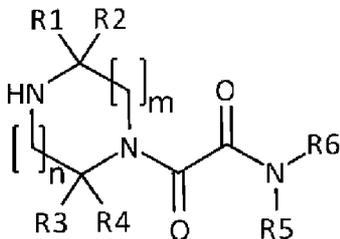
15. Способ лечения инфекции ВГВ у нуждающегося в этом индивидуума, включающий введение такому индивидууму терапевтически эффективного количества соединения, как определено в любом из пп.1-13, или его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата или гидрата указанного соединения или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарства указанного соединения или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или гидрата.

16. Способ получения соединения Формулы I, как определено в п.1, путем взаимодействия соединения Формулы IV:



IV

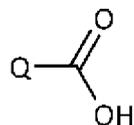
в котором Q имеет определенное выше значение, с соединением Формулы V:



V

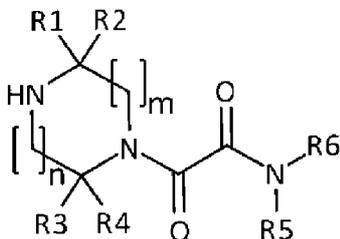
в котором R1, R2, R3, R4, R5, R6, n и m имеют значения, определенные в п.1.

17. Способ получения соединения Формулы I по п.16, где соединение Формулы IV:



IV

в котором Q имеет определенное выше значение, реагирует с соединением Формулы V:



V

в котором R1, R2, R3, R4, R5, R6, n и m имеют значения, определенные в п. 3.

По доверенности