

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202193275 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.03.01

(22) Дата подачи заявки
2020.05.27

(51) Int. Cl. C07D 471/14 (2006.01)
C07D 498/14 (2006.01)
A61K 31/551 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)

(54) СОЧЛЕНЕННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ

(31) 19176933.0; 62/853,533;
PCT/CN2020/085720
(32) 2019.05.28; 2019.05.28; 2020.04.20
(33) EP; US; CN
(86) PCT/US2020/034643
(87) WO 2020/243135 2020.12.03
(71) Заявитель:
ЯНССЕН САЙЕНСИЗ АЙРЛЭНД
АНЛИМИТЕД КОМПАНИ (IE)

(72) Изобретатель:
Гросс Сандрин Селин (BE), Дератт
Линдси Грэхэм (US), Вандик Коэн,
Рабуассон Пьер Жан-Мари Бернар,
Питерс Серж Мария Алоисиус,
Кестелейн Барт Рудольф Романи,
Версхюэрен Вим Гастон, Берк Ян
Мартин, Лекомт Морган Чарльз Р.,
Мартинес Ламенка Каролина,
Йонкерс Тим Хьюго Мария (BE), Дэн
Ган, Цзян Иминь, Сюй Яньпин, Чэн
Чжаньлин (CN), Ху Лили (BE), Кудук
Скотт Д. (US)

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

(57) В данной заявке описаны соединения сочлененных гетероциклических производных, фармацевтические композиции, содержащие такие соединения, химические способы получения таких соединений и их применение в лечении заболеваний, связанных с инфекцией, вызванной HBV.

A1

202193275

202193275

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-571789EA/022

СОЧЛЕНЕННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Данная заявка относится к соединениям сочлененных гетероциклических производных, фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения, химическим способам получения таких соединений и их применению в лечении заболеваний, связанных с инфекцией, вызванной HBV.

РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Данная заявка испрашивает приоритет согласно европейской заявке № 19176933.0, поданной 28 мая 2019 года, РСТ/CN2020/085720, поданной 20 апреля 2020 года, и предварительной заявке на патент США № 62/853533, поданной 28 мая 2019 года, содержания которых включены в данный документ в их полном объеме.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Хроническая инфекция, вызываемая вирусом гепатита В (HBV), является значимой глобальной проблемой, касающейся здоровья, которая влияет на более чем 5% мировой популяции (более чем 350 миллионов людей по всему миру и 1,25 миллиона индивидуумов в США).

Несмотря на доступность профилактической вакцины против HBV, бремя хронической инфекции, вызываемой HBV, по-прежнему остается серьезной неразрешенной мировой медицинской проблемой из-за неоптимальных вариантов лечения и устойчивых уровней новых инфекций на большинстве территорий развивающегося мира. Современные методы лечения не обеспечивают излечение и ограничены только к двумя классами средств (интерфероном альфа и аналогами нуклеозидов/ингибиторами вирусной полимеразы); при этом устойчивость к лекарственным средствам, низкая эффективность и проблемы переносимости ограничивают их воздействие. Низкие показатели излечения от HBV объясняются, по крайней мере частично, тем фактом, что трудно достичь полного подавления размножения вируса с помощью одного противовирусного средства. Однако стойкое подавление ДНК HBV замедляет прогрессирование заболевания печени и помогает предотвратить гепатоцеллюлярную карциному. Текущие цели терапии для пациентов, инфицированных HBV, направлены на снижение уровня ДНК HBV в сыворотке крови до низких или неопределяемых уровней и, в конечном итоге, на снижение или предотвращение развития цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы.

Капсидный белок HBV выполняет важные функции в течение жизненного цикла вируса. Капсидные/коровые белки HBV образуют метастабильные вирусные частицы или белковые оболочки, которые защищают вирусный геном во время прохождения между клетками, а также играют центральную роль в процессах вирусной репликации, включая инкапсулирование генома, репликацию генома, морфогенез и выход вириона. Капсидные структуры также реагируют на стимулы из внешней среды, обеспечивая удаление

оболочки после проникновения вируса. Соответственно, было обнаружено, что соответствующее время сборки и разборки капсида, соответствующая стабильность капсида и функция корового белка являются критическими для инфективности вируса.

Основная функция капсидных белков HBV накладывает строгие эволюционные ограничения на последовательность капсидного белка вируса, приводя к наблюдаемой низкой вариабельности последовательности и высокой консервативности. Соответственно, мутации в капсиде HBV, которые препятствуют его сборке, являются летальными, и мутации, которые нарушают стабильность капсида, значительно ослабляют репликацию вируса. Высокие функциональные ограничения в отношении мультифункционального корового/капсидного белка HBV соответствуют высокой консервативности последовательности, так как множество мутаций являются губительными для функционирования. Действительно, последовательности корового/капсидного белка являются на более чем 90% идентичными среди генотипов HBV и демонстрируют только малое число полиморфных остатков. Селекция по устойчивости к связывающим коровый/капсидный белок HBV соединениям, следовательно, может являться сложной без большого влияния на способность вируса к репликации.

Сообщения, описывающие соединения, которые связывают капсиды вируса и ингибируют репликацию ВИЧ, риновируса и HBV, предоставляют убедительное фармакологическое подтверждение правильности концепции о применении капсидных белков вируса как мишеней для противовирусных лекарственных средств.

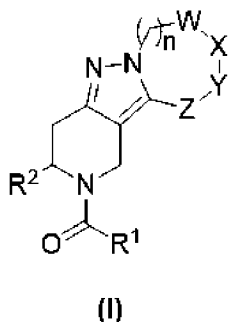
В данной области техники существует потребность в терапевтических средствах, которые могут усиливать подавление размножения вируса и с помощью которых можно осуществлять лечение, уменьшение интенсивности и/или предупреждение инфекции, вызываемой HBV. Введение таких терапевтических средств пациенту, инфицированному HBV, либо в виде средства монотерапии, либо в комбинации с другими средствами лечения HBV или вспомогательными средствами лечения, приведет к значительному снижению вирусной нагрузки, улучшению прогноза, уменьшению прогрессирования заболевания и улучшению индексов сероконверсии.

В связи с клинической значимостью HBV идентификация соединений, которые могут увеличивать подавление размножения вируса и с помощью которых можно осуществлять лечение, уменьшение интенсивности и/или предупреждение инфекции, вызываемой HBV, представляют собой привлекательный подход в области разработки новых терапевтических средств. Такие соединения предусмотрены в данном документе.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

Настоящее изобретение направлено на общие и предпочтительные варианты осуществления, определенные, соответственно, с помощью независимых и зависимых пунктов формулы изобретения, прилагаемой к данному документу, которые включены в данный документ посредством ссылки. Настоящее изобретение направлено на соединения, способные модулировать сборку капсида. Соединения по настоящему

изобретению могут обеспечить надлежащий баланс свойств по отношению к соединениям из предыдущего уровня техники, например, они могут демонстрировать другой профиль, демонстрировать улучшенную растворимость и т. д. Таким образом, в частности, настоящее изобретение направлено на соединение формулы (I),



или его стереоизомер или таутомер,

где

R^1 представляет собой 5-10-членное моноциклическое или бициклическое кольцо, более конкретно 5-9-членное моноциклическое или бициклическое кольцо, где 5-10-членное моноциклическое или бициклическое кольцо, более конкретно 5-9-членное моноциклическое или бициклическое кольцо;

- необязательно содержит 1-3 гетероатома, при этом каждый из гетероатомов независимо выбран из N, O и S; и/или

- необязательно замещено одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из водорода, галогенов, CN, CF_3 , CF_2H , CFH_2 , CF_2CH_3 , C_{1-6} алкила, OC_{1-6} алкила, OCF_3 , OCF_2H и C_{3-4} циклоалкила;

более конкретно R^1 представляет собой фенил, замещенный одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из Cl, F, CN, CH_3 , CF_3 и CF_2H ;

R^2 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкила, замещенного одним или несколькими F;

n представляет собой целое число 0 или 1;

W представляет собой CHR^3 или $C=CH_2$;

R^3 выбран из группы, состоящей из H, F, OH, C_{1-4} алкила, необязательно замещенного OH или F, $CONHC_{1-4}$ алкила, $CONHC_{3-6}$ циклоалкила, $NHSO_2C_{1-4}$ алкила и $NHSO_2C_{3-6}$ циклоалкила;

X выбран из группы, состоящей из CH_2 и O;

Y представляет собой NR^5 ;

R^5 выбран из группы, состоящей из

H,

C_{1-4} алкила,

C_{1-4} алкила, замещенного одним или несколькими F,

C_{1-4} алкила, замещенного 5-10-членным моноциклическим или бициклическим ароматическим кольцом, где 5-10-членное моноциклическое или бициклическое

ароматическое кольцо необязательно содержит один, два, три или четыре гетероатома, при этом гетероатомы независимо выбраны из N, O и S, и

где указанное 5-10-членное моноциклическое или бициклическое ароматическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогенов, CN, CF₃, CF₂H, CFH₂, CF₂CH₃, CH₂CF₃, C₁₋₄алкила, OH, OC₁₋₄алкила, OCF₃, OCF₂H, SO₂N(CH₃)₂ и C₃₋₄циклоалкила; и

Z выбран из группы, состоящей из C(=O) и C(=S),
или их фармацевтически приемлемую соль.

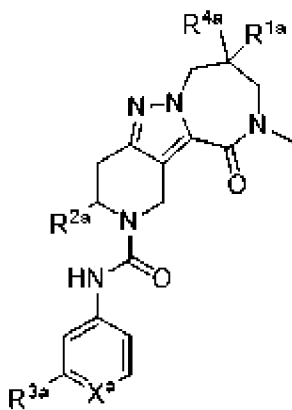
Дополнительные варианты осуществления включают фармацевтически приемлемые соли соединений формулы (I), фармацевтически приемлемые пролекарства на основе соединений формулы (I), фармацевтически активные метаболиты соединений формулы (I) и энантиомеры и диастереомеры соединений формулы (I), а также их фармацевтически приемлемые соли.

В вариантах осуществления соединения формулы (I) представляют собой соединения, выбранные из видов соединений, описанных или проиллюстрированных в подробном описании ниже.

Настоящее изобретение также направлено на фармацевтические композиции, содержащие одно или несколько соединений формулы (I), фармацевтически приемлемых солей соединений формулы (I), фармацевтически приемлемых пролекарств на основе соединений формулы (I) и фармацевтически активных метаболитов формулы (I). Фармацевтические композиции могут дополнительно содержать одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ или одно или несколько других средств или терапевтических средств.

Настоящее изобретение также направлено на способы применения или виды применения соединений формулы (I). В вариантах осуществления соединения формулы (I) применяют для лечения или ослабления инфекции, вызванной вирусом гепатита В (HBV), усиления подавления продуцирования HBV, препятствования сборке капсида HBV или другим стадиям репликации вируса HBV или его продуктам. Способы включают введение субъекту, нуждающемуся в таком способе, эффективного количества по меньшей мере одного соединения формулы (I), фармацевтически приемлемых солей соединений формулы (I), фармацевтически приемлемых пролекарств на основе соединений формулы (I) и фармацевтически активных метаболитов соединений формулы (I). Дополнительные варианты осуществления способов лечения представлены в подробном описании.

Настоящее изобретение также направлено на соединения формулы (Ia):



(Ia),

и фармацевтически приемлемые соли, стереоизомеры, изотопные варианты, N-оксиды или сольваты соединений формулы (Ia);

где

R^{1a} представляет собой C₆₋₁₀арил или 5- или 6-членный гетероарил, где R^{1a} необязательно замещен заместителем, выбранным из метила или фтора;

R^{2a} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C₁₋₆алкила;

R^{3a} выбран из группы, состоящей из Cl, CN и C₁₋₄галогеналкила;

R^{4a} выбран из группы, состоящей из водорода, гидроксигруппы, фтора и метила; и

X^a представляет собой CF или N.

Дополнительные варианты осуществления включают фармацевтически приемлемые соли соединений формулы (Ia), фармацевтически приемлемые пролекарства на основе соединений формулы (Ia), фармацевтически активные метаболиты соединений формулы (Ia) и энантиомеры и диастереомеры соединений формулы (Ia), а также их фармацевтически приемлемые соли.

В вариантах осуществления соединения формулы (Ia) представляют собой соединения, выбранные из видов соединений, описанных или проиллюстрированных в подробном описании ниже.

Настоящее изобретение также направлено на фармацевтические композиции, содержащие одно или несколько соединений формулы (Ia), фармацевтически приемлемые соли соединений формулы (Ia), фармацевтически приемлемые пролекарства на основе соединений формулы (Ia) и фармацевтически активные метаболиты формулы (Ia). Фармацевтические композиции могут дополнительно содержать одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ или одно или несколько других средств или терапевтических средств.

Настоящее изобретение также направлено на способы применения или виды применения соединений формулы (Ia). В вариантах осуществления соединения формулы (Ia) применяют для лечения или уменьшения интенсивности инфекции, вызываемой вирусом гепатита В (HBV), увеличения подавления размножения HBV, предотвращения сборки капсида HBV или другим стадиям репликации вируса HBV или его продуктам. Способы включают введение субъекту, нуждающемуся в таком способе, эффективного

количества по меньшей мере одного соединения формулы (Ia), фармацевтически приемлемых солей соединений формулы (Ia), фармацевтически приемлемых пролекарств на основе соединений формулы (Ia) и фармацевтически активных метаболитов соединений формулы (Ia). Дополнительные варианты осуществления способов лечения представлены в подробном описании.

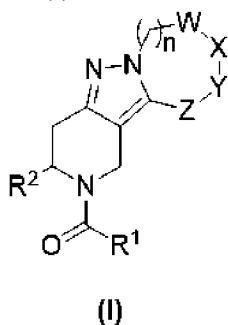
Целью настоящего изобретения является преодоление или уменьшение по меньшей мере одного из недостатков общепринятых методик и/или уровня техники или обеспечение его выгодной альтернативы. Дополнительные варианты осуществления, отличительные признаки и преимущества настоящего изобретения будут очевидны из дальнейшего подробного описания и из практического применения раскрытого предмета изобретения.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Дополнительные варианты осуществления, отличительные признаки и преимущества объекта настоящего изобретения будут очевидны из дальнейшего подробного описания настоящего изобретения и его практического применения. Для краткости, публикации, включая патенты, цитируемые в данном описании, включены в данный документ посредством ссылки.

В данном документе предусмотрены соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли, фармацевтически приемлемые пролекарства на их основе и фармацевтически активные метаболиты раскрытых соединений.

В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрены соединения формулы (I),



или их стереоизомер или таутомер или их фармацевтически приемлемая соль, где

R^1 представляет собой фенил, замещенный одним или несколькими заместителями, в частности одним - тремя, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогенов, CN, CF_3 , CF_2H , CFH_2 , CF_2CH_3 , C_{1-4} алкила, OC_{1-6} алкила, OCF_3 , OCF_2H и C_{3-4} циклоалкила; или 9-членное бициклическое кольцо, содержащее 1 или 2 атома N и необязательно замещенное одним или несколькими заместителями, в частности одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогенов, CN, CF_3 , CF_2H , CFH_2 , CF_2CH_3 , C_{1-6} алкила, OC_{1-6} алкила, OCF_3 , OCF_2H и C_{3-4} циклоалкила;

R^2 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкила, замещенного одним

или несколькими F;

n представляет собой целое число 0 или 1;

W представляет собой CHR^3 или $\text{C}=\text{CH}_2$;

R^3 выбран из группы, состоящей из H, F, C_{1-4} алкила, необязательно замещенного OH или F, CONHC_{1-4} алкила, CONHC_{3-6} циклоалкила, $\text{NHSO}_2\text{C}_{1-4}$ алкила и $\text{NHSO}_2\text{C}_{3-6}$ циклоалкила;

X выбран из группы, состоящей из CH_2 и O;

Y представляет собой NR^5 ;

R^5 выбран из группы, состоящей из

H,

C_{1-4} алкила,

C_{1-4} алкила, замещенного одним или несколькими F,

C_{1-4} алкила, замещенного 5-10-членным моноциклическим или бициклическим ароматическим кольцом, где 5-10-членное моноциклическое или бициклическое ароматическое кольцо необязательно содержит один, два, три или четыре гетероатома, при этом гетероатомы независимо выбраны из N, O и S, и

где указанное 5-10-членное моноциклическое или бициклическое ароматическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из водорода, галогенов, CN, CF_3 , CF_2H , CFH_2 , CF_2CH_3 , CH_2CF_3 , C_{1-4} алкила, OH, OC_{1-4} алкила, OCF_3 , OCF_2H , $\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ и C_{3-4} циклоалкила; и

Z выбран из группы, состоящей из $\text{C}(=\text{O})$ и $\text{C}(=\text{S})$.

В дополнительном варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрены соединения формулы (I), и их стереоизомеры или таутомеры, и их фармацевтически приемлемые соли, описанные в данном документе, где

R^1 представляет собой 5-10-членное моноциклическое или бициклическое кольцо, более конкретно 5-9-членное моноциклическое или бициклическое кольцо, где 5-10-членное моноциклическое или бициклическое кольцо, более конкретно 5-9-членное моноциклическое или бициклическое кольцо:

- необязательно содержит 1-3 гетероатома, при этом гетероатомы независимо выбраны из N, O и S; и/или

- необязательно замещено одним или несколькими заместителями, выбранными из водорода, галогенов, CN, CF_3 , CF_2H , CFH_2 , CF_2CH_3 , C_{1-6} алкила, OC_{1-6} алкила, OCF_3 , OCF_2H и C_{3-4} циклоалкила;

более конкретно R^1 представляет собой фенил, замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из Cl, F, CN, CH_3 , CF_3 и CF_2H ;

R^2 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкила, замещенного одним или несколькими F;

n представляет собой целое число 0 или 1;

W представляет собой CHR^3 или $\text{C}=\text{CH}_2$;

R^3 выбран из группы, состоящей из H, F, OH, C_{1-4} алкила, необязательно замещенного OH или F, $CONHC_{1-4}$ алкила, $CONHC_{3-6}$ циклоалкила, $NHSO_2C_{1-4}$ алкила и $NHSO_2C_{3-6}$ циклоалкила;

X выбран из группы, состоящей из CH_2 и O;

Y представляет собой NR^5 ;

R^5 выбран из группы, состоящей из

H,

C_{1-4} алкила,

C_{1-4} алкила, замещенного одним или несколькими F,

C_{1-4} алкила, замещенного 5-10-членным моноциклическим или бициклическим ароматическим кольцом, где 5-10-членное моноциклическое или бициклическое ароматическое кольцо необязательно содержит один, два или три гетероатома, при этом гетероатомы независимо выбраны из N, O и S, и

где указанное 5-10-членное моноциклическое или бициклическое ароматическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из водорода, галогенов, CN, CF_3 , CF_2H , CFH_2 , CF_2CH_3 , C_{1-4} алкила, OC_{1-4} алкила, OCF_3 , OCF_2H и C_{3-4} циклоалкила; и

Z выбран из группы, состоящей из $C(=O)$ и $C(=S)$.

В дополнительном варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрены соединение формулы (I) или его стереоизомер или таутомер или его фармацевтически приемлемая соль,

где

R^1 представляет собой фенил, замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из Cl, F, CN, CH_3 , CF_3 и CF_2H ;

R^2 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкила, замещенного одним или несколькими F;

n представляет собой целое число 0 или 1;

W представляет собой CHR^3 или $C=CH_2$;

R^3 выбран из группы, состоящей из H, F, C_{1-4} алкила, необязательно замещенного OH или F, $CONHC_{1-4}$ алкила и $CONHC_{3-6}$ циклоалкила, $NHSO_2C_{1-4}$ алкила, $NHSO_2C_{3-6}$ циклоалкила;

X выбран из группы, состоящей из CH_2 и O;

Y представляет собой NR^5 ;

R^5 выбран из группы, состоящей из

H,

C_{1-4} алкила,

C_{1-4} алкила, замещенного одним или несколькими F,

C_{1-4} алкила, замещенного 5-10-членным моноциклическим или бициклическим ароматическим кольцом, где 5-10-членное моноциклическое или бициклическое ароматическое кольцо необязательно содержит один, два или три гетероатома, при этом

гетероатомы независимо выбраны из N, O и S, и

где указанное 5-10-членное моноциклическое или бициклическое ароматическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из водорода, галогенов, CN, CF₃, CF₂H, CFH₂, CF₂CH₃, C₁₋₄алкила, ОС₁₋₄алкила, OCF₃, OCF₂H и C₃₋₄циклоалкила; и

Z выбран из группы, состоящей из C(=O) и C(=S).

В дополнительном варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрены соединение формулы (I) или его стереоизомер или таутомер или его фармацевтически приемлемая соль,

где

R¹ представляет собой фенил, замещенный одним или несколькими заместителями, в частности одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, в частности Cl или F, CN, C₁₋₆алкила, в частности CH₃, CH₂F, CHF₂ и CF₃H;

R² выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₄алкила и C₁₋₄алкила, замещенного одним или несколькими F;

n равняется 0;

W представляет собой CHR³;

R³ выбран из группы, состоящей из H, F, C₁₋₄алкила, необязательно замещенного OH или F, и NHSO₂C₁₋₄алкила;

X выбран из группы, состоящей из CH₂ и O;

Y представляет собой NR⁵;

R⁵ выбран из группы, состоящей из

C₁₋₄алкила, в частности C₁₋₂алкила, замещенного 5-10-членным моноциклическим или бициклическим ароматическим кольцом, где 5-10-членное моноциклическое или бициклическое ароматическое кольцо необязательно содержит один, два или три гетероатома, при этом гетероатомы независимо выбраны из N, O и S, и выбран из группы, состоящей из фенила, пиридила, пиримидинила, пиридазинила, пиразинила, пиразолила, имидазолила, изоксазолила, оксазолила, тиазолила, триазолила, оксадиазолила, индолила, имидазо[1,2-а]пиридинила и хинолинила;

где указанное 5-10-членное моноциклическое или бициклическое ароматическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, в частности одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогенов, CN, CF₃, CF₂H, CFH₂, CF₂CH₃, C₁₋₄алкила, ОС₁₋₄алкила, OCF₃, OCF₂H и C₃₋₄циклоалкила; и

Z выбран из группы, состоящей из C(=O) и C(=S).

В дополнительном варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрены соединение формулы (I) или его стереоизомер или таутомер или его фармацевтически приемлемая соль,

где

R^1 представляет собой фенил, замещенный одним или несколькими заместителями, в частности одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, в частности Cl или F, CN, C_{1-6} алкила, в частности CH_3 , CH_2F , CHF_2 , CF_3 и CF_2CH_3 ;

R^2 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкила, замещенного одним или несколькими F;

n равняется 0;

W представляет собой CHR^3 ;

R^3 выбран из группы, состоящей из H, F, C_{1-4} алкила, необязательно замещенного OH или F, и $NHSO_2C_{1-4}$ алкила;

X выбран из группы, состоящей из CH_2 и O;

Y представляет собой NR^5 ;

R^5 выбран из группы, состоящей из

C_{1-4} алкила, в частности C_{1-2} алкила, замещенного 5-10-членным моноциклическим или бициклическим ароматическим кольцом, где 5-10-членное моноциклическое или бициклическое ароматическое кольцо необязательно содержит один, два или три гетероатома, при этом гетероатомы независимо выбраны из N, O и S, и выбран из группы, состоящей из фенила, пиридила, пиримидинила, пиридазинила, пиразинила, пиразолила, имидазолила, изоксазолила, оксазолила, тиазолила, триазолила, оксадиазолила, индолила, имидазо[1,2-а]пиридинила и хинолинила;

где указанное 5-10-членное моноциклическое или бициклическое ароматическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, в частности одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогенов, CN, CF_3 , CF_2H , CFH_2 , CF_2CH_3 , C_{1-4} алкила, OC_{1-4} алкила, OCF_3 , OCF_2H и C_{3-4} циклоалкила; и

Z выбран из группы, состоящей из $C(=O)$ и $C(=S)$.

В еще одном дополнительном варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрены соединение формулы (I) или его стереоизомер или таутомер или его фармацевтически приемлемая соль,

где

R^1 представляет собой фенил, замещенный одним или несколькими заместителями, в частности одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, в частности Cl или F, CN, C_{1-6} алкила, в частности CH_3 , CH_2F , CHF_2 , CF_3 и CF_2CH_3 ;

R^2 представляет собой H или метил, в частности метил;

n равняется 0;

W представляет собой CHR^3 ;

R^3 представляет собой H;

X представляет собой CH_2 ;

Y представляет собой NR^5 ;

R^5 выбран из группы, состоящей из

C_{1-4} алкила, в частности C_{1-2} алкила, замещенного 5-6-членным моноциклическим ароматическим кольцом, необязательно содержащим один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из N, O и S, и выбранным из группы, состоящей из фенила, пиридила, пиримидинила, пиридазинила, пиразинила, пиразолила, имидазолила, изоксазолила, оксазолила, тиазолила, триазолила и оксадиазолила;

где указанное 5-6-членное моноциклическое ароматическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, в частности одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогенов, CN, CF_3 , CF_2H , CFH_2 , CF_2CH_3 , C_{1-4} алкила, OC_{1-4} алкила, OCF_3 , OCF_2H и C_{3-4} циклоалкила; и

Z представляет собой $C(=O)$.

В вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение, где R^1 представляет собой фенил, замещенный одним или несколькими заместителями, в частности одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из заместителей, представляющих собой фтор, хлор и циано, более конкретно, где R^1 представляет собой дихлорфенил, 3-циано-4-хлорфенил или 3-циано-4-фторфенил.

В вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение, где R^1 представляет собой фенил, замещенный одним или несколькими заместителями, представляющими собой хлор, более конкретно, где R^1 представляет собой дихлорфенил.

В вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение, где R^2 представляет собой H или метил.

В вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение, где Z представляет собой $C=O$.

В вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение, где X представляет собой CH_2 .

В вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение, где W представляет собой CH_2 или CHF .

В вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение, где R^5 выбран из группы, состоящей из C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкила, замещенного 5-10-членным моноциклическим или бициклическим ароматическим кольцом, где 5-10-членное моноциклическое или бициклическое ароматическое кольцо необязательно содержит один, два или три гетероатома, при этом гетероатомы независимо выбраны из N, O и S, и где указанное 5-10-членное моноциклическое или бициклическое ароматическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогенов, CN, CF_3 , CF_2H , CFH_2 , CF_2CH_3 , C_{1-4} алкила, OC_{1-4} алкила, OCF_3 , OCF_2H и C_{3-4} циклоалкила.

В вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой

соединение, где R^5 представляет собой C_{1-4} алкил, замещенный 5-10-членным моноциклическим или бициклическим ароматическим кольцом, где 5-10-членное моноциклическое или бициклическое ароматическое кольцо необязательно содержит один, два или три гетероатома, при этом гетероатомы представляют собой N, и где указанное 5-10-членное моноциклическое или бициклическое ароматическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогенов, CN, CF_3 , CF_2H , CFH_2 , CF_2CH_3 , C_{1-4} алкила, OC_{1-4} алкила, OCF_3 , OCF_2H и C_{3-4} циклоалкила.

В вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение, где R^5 представляет собой C_{1-4} алкил, замещенный 5-10-членным моноциклическим или бициклическим ароматическим кольцом, где 5-10-членное моноциклическое или бициклическое ароматическое кольцо выбрано из группы, состоящей из фенила, пиридила, пиразолила или индолила, и где 5-10-членное моноциклическое или бициклическое ароматическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогенов, CN, CF_3 , CF_2H , CFH_2 , CF_2CH_3 , C_{1-4} алкила, OC_{1-4} алкила, OCF_3 , OCF_2H и C_{3-4} циклоалкила.

В вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение, где R^5 представляет собой C_{1-4} алкил, замещенный 5-10-членным моноциклическим или бициклическим ароматическим кольцом, где 5-10-членное моноциклическое или бициклическое ароматическое кольцо выбрано из группы, состоящей из фенила, пиридила, пиразолила или индолила, и где 5-10-членное моноциклическое или бициклическое ароматическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогенов, C_{1-4} алкила, OC_{1-4} алкила, OCF_3 и OCF_2H .

В вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение, описанное в данном документе, где Y представляет собой NR^5 ; где

R^5 выбран из группы, состоящей из

C_{1-4} алкила, в частности C_{1-2} алкила, замещенного 5-10-членным моноциклическим или бициклическим ароматическим кольцом, где 5-10-членное моноциклическое или бициклическое ароматическое кольцо необязательно содержит один, два, три или четыре гетероатома, при этом каждый из гетероатомов независимо выбран из N, O и S, и выбрано из группы, состоящей из фенила, пиридила, пиримидинила, пиридазинила, пиразинила, пиразолила, имидазолила, изоксазолила, оксазолила, тиазолила, триазолила, оксадиазолила, тетразолила, индолила, имидазо[1,2-а]пиридинила, хиолинила и [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидинила;

где указанное 5-10-членное моноциклическое или бициклическое ароматическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, в частности одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогенов, CN, CF_3 , CF_2H , CFH_2 , CF_2CH_3 , C_{1-4} алкила, OC_{1-4} алкила, OCF_3 , OCF_2H и C_{3-4} циклоалкила.

В вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение, описанное в данном документе, где Y представляет собой NR^5 ; где

R^5 выбран из группы, состоящей из

C_{1-4} алкила, в частности C_{1-2} алкила, замещенного 5-6-членным моноциклическим ароматическим кольцом, необязательно содержащим один, два, три или четыре гетероатома, каждый из которых независимо выбран из N, O и S, и выбранным из группы, состоящей из фенила, пиридила, пиримидинила, пиридазинила, пиразинила, пиразолила, имидазолила, изоксазолила, оксазолила, тиазолила, триазолила, оксадиазолила и тетразолила;

где указанное 5-6-членное моноциклическое ароматическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, в частности одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогенов, CN, CF_3 , CF_2H , CFH_2 , CF_2CH_3 , C_{1-4} алкила, OC_{1-4} алкила, OCF_3 , OCF_2H и C_{3-4} циклоалкила.

В вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение, описанное в данном документе, где Y представляет собой NR^5 ; где

R^5 выбран из группы, состоящей из

C_{1-4} алкила, в частности C_{1-2} алкила, замещенного 5-6-членным моноциклическим ароматическим кольцом, необязательно содержащим один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из N, O и S, и выбранным из группы, состоящей из фенила, пиридила, пиримидинила, пиридазинила, пиразинила, пиразолила, имидазолила, изоксазолила, оксазолила, тиазолила, триазолила и оксадиазолила;

где указанное 5-6-членное моноциклическое ароматическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, в частности одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогенов, CN, CF_3 , CF_2H , CFH_2 , CF_2CH_3 , C_{1-4} алкила, OC_{1-4} алкила, OCF_3 , OCF_2H и C_{3-4} циклоалкила.

В вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение, описанное в данном документе, где Y представляет собой NR^5 ; где

R^5 выбран из группы, состоящей из

C_{1-4} алкила, в частности C_{1-2} алкила, замещенного 5-6-членным моноциклическим ароматическим кольцом, необязательно содержащим один, два или три атома N;

где указанное 5-6-членное моноциклическое ароматическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, в частности одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогенов, CN, CF_3 , CF_2H , CFH_2 , CF_2CH_3 , C_{1-4} алкила, OC_{1-4} алкила, OCF_3 , OCF_2H и C_{3-4} циклоалкила.

В вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение, описанное в данном документе, где Y представляет собой NR^5 ; где

R^5 выбран из группы, состоящей из

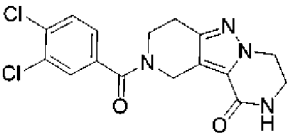
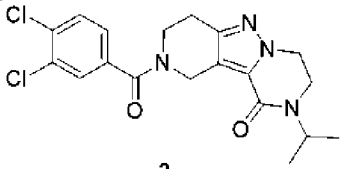
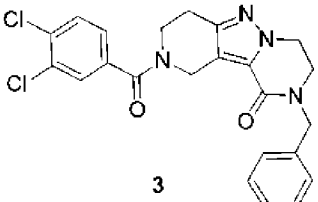
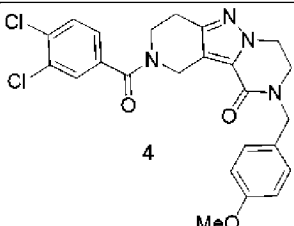
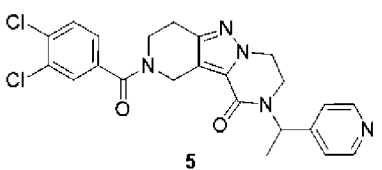
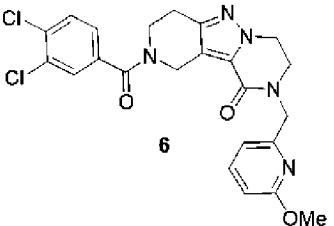
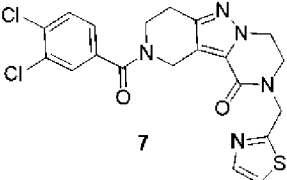
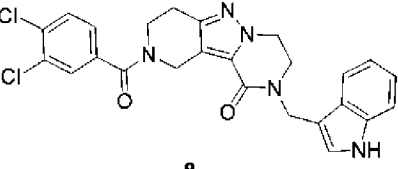
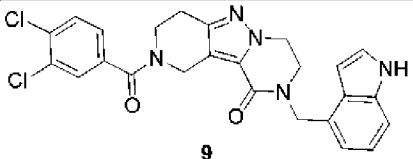
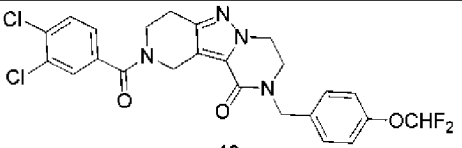
C₁₋₄алкила, в частности C₁₋₂алкила, замещенного 5-6-членным моноциклическим ароматическим кольцом, необязательно содержащим один, два или три атома N, выбранным из группы, состоящей из фенила, пиридила, пиримидинила, пиридазинила, пиазинила, пиразолила, имидазолила и триазолила;

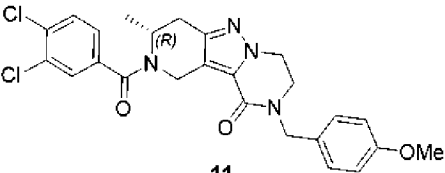
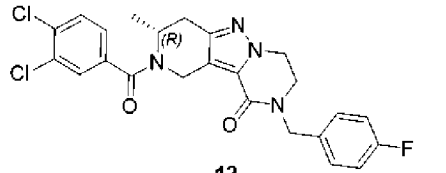
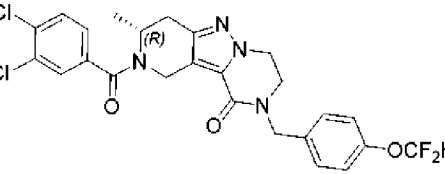
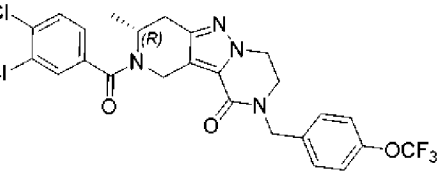
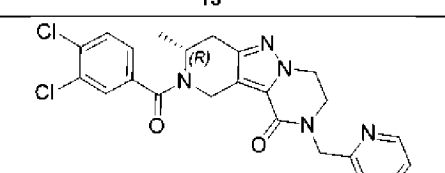
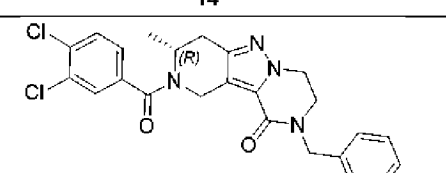
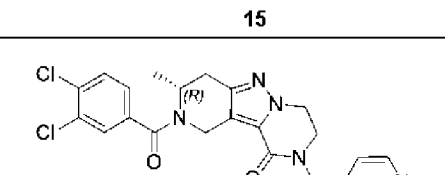
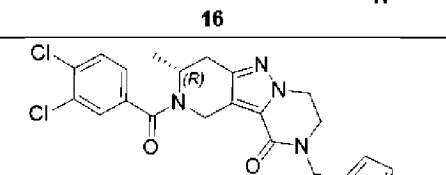
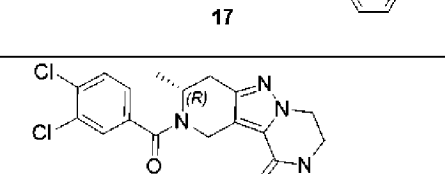
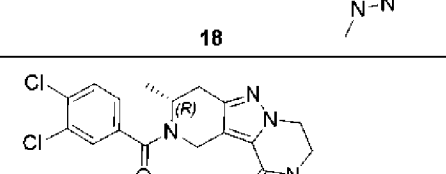
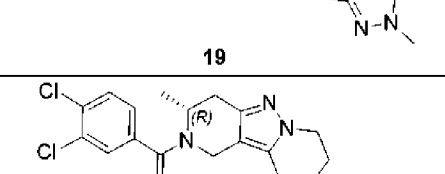
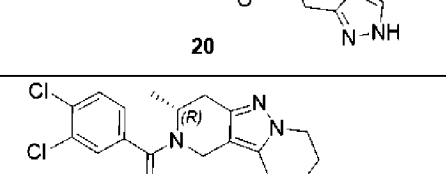
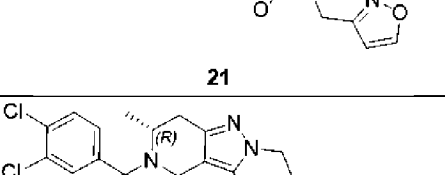
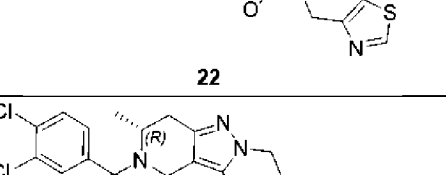
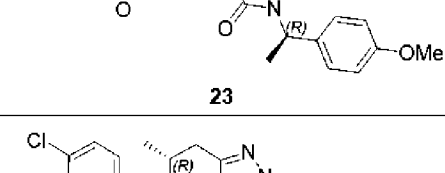
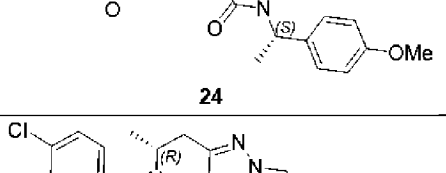
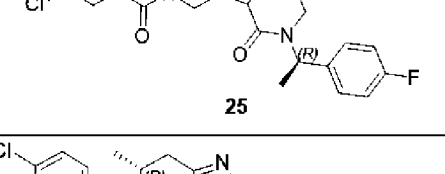
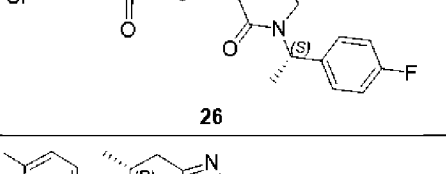
где указанное 5-6-членное моноциклическое ароматическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, в частности одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогенов, CN, CF₃, CF₂H, CFH₂, CF₂CH₃, C₁₋₄алкила, OC₁₋₄алкила, OCF₃, OCF₂H и C₃₋₄циклоалкила.

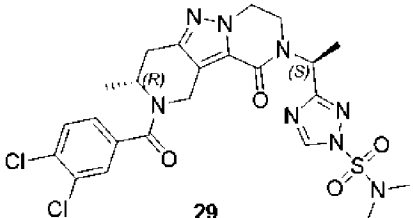
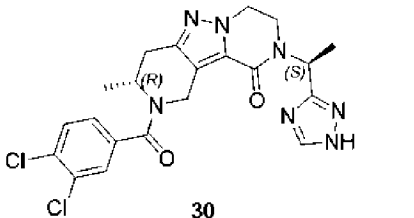
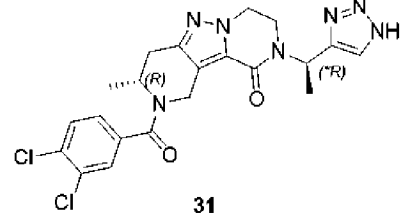
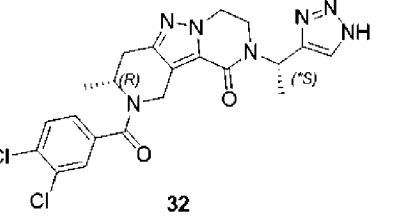
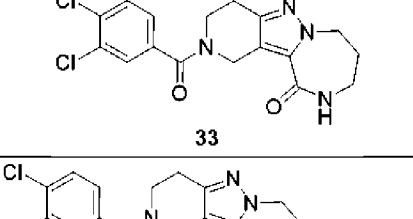
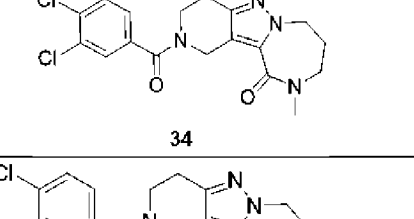
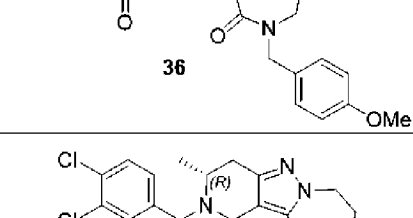
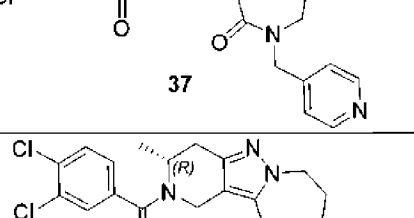
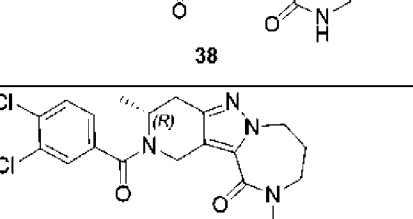
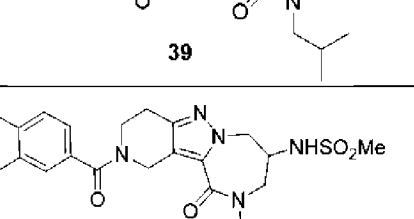
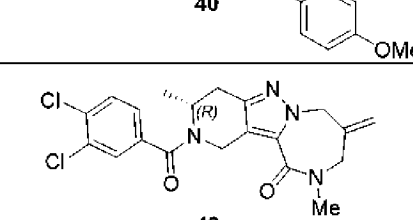
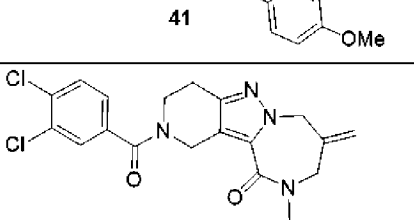
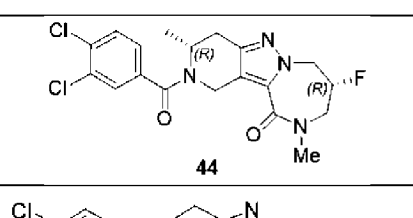
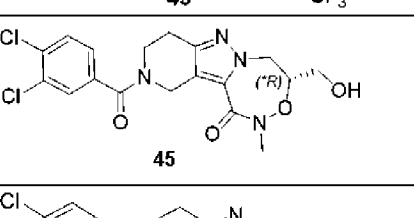
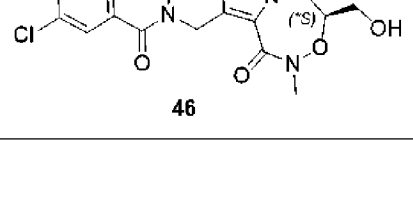
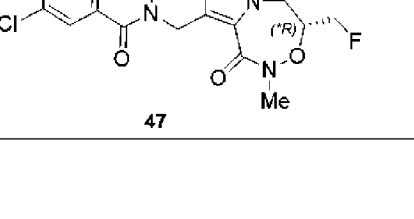
В вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение, которое демонстрирует значение EC₅₀, составляющее менее 0,10 мкМ, для ингибирования ДНК HBV в клеточной линии hepG2.117.

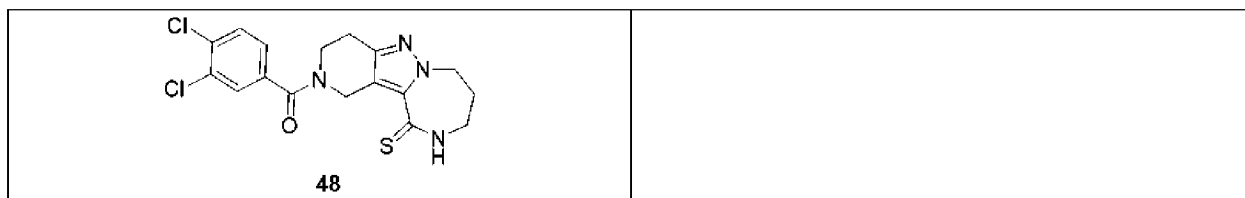
Дополнительный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение, выбранное из группы, состоящей из соединений, описанных ниже (см. таблицу 1), их стереоизомера или таутомера или их фармацевтически приемлемой соли.

Таблица 1

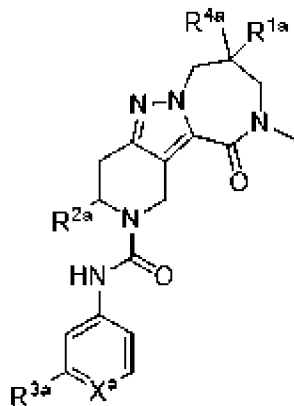
 1	 2
 3	 4
 5	 6
 7	 8
 9	 10

 11	 12
 13	 14
 15	 16
 17	 18
 19	 20
 21	 22
 23	 24
 25	 26
 27	 28

 29	 30
 31	 32
 33	 34
 36	 37
 38	 39
 40	 41
 42	 43
 44	 45
 46	 47



В одном аспекте в данном документе предусмотрены соединения формулы (Ia) и их фармацевтически приемлемые соли, стереоизомеры, изотопные варианты, N-оксиды или сольваты,



(Ia),

где

R^{1a} представляет собой C_{6-10} арил или 5- или 6-членный гетероарил, где R^{1a} необязательно замещен заместителем, выбранным из метила или фтора;

R^{2a} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} алкила;

R^{3a} выбран из группы, состоящей из Cl, CN и C_{1-4} галогеналкила;

R^{4a} выбран из группы, состоящей из водорода, гидрокси, фтора и метила; и

X^a представляет собой CF или N.

В вариантах осуществления соединение формулы (Ia) представляет собой соединение, где R^{1a} независимо выбран из 1H-1,2,4-триазол-3-ила, 1,2,4-оксадиазол-5-ила, 1H-тетразол-5-ила, 1H-пиразол-3-ила, 1-метил-1H-пиразол-3-ила, 1-метил-1H-пиразол-5-ила, изоксазол-3-ила, изоксазол-5-ила или фенила.

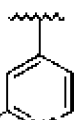
В вариантах осуществления соединение формулы (Ia) представляет собой соединение, где R^{2a} выбран из водорода или метила.

В вариантах осуществления соединение формулы (Ia) представляет собой соединение, где R^{3a} представляет собой Cl, CN или C_{1-4} галогеналкил.

В вариантах осуществления соединение формулы (Ia) представляет собой соединение, где X^a представляет собой CF.

В вариантах осуществления соединение формулы (Ia) представляет собой соединение, где X^a представляет собой N.

В вариантах осуществления соединение формулы (Ia) представляет собой



соединение, где R^{3a} представляет собой 3-циано-4-фторфенил, 3-хлор-4-фторфенил

или 4-фтор-3-трифторметилфенил.

В вариантах осуществления соединение формулы (Ia) представляет собой соединение, где R^{4a} представляет собой водород, гидроксид или фтор.

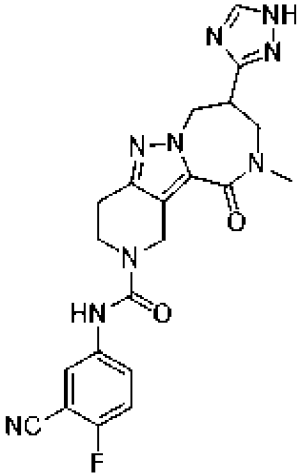
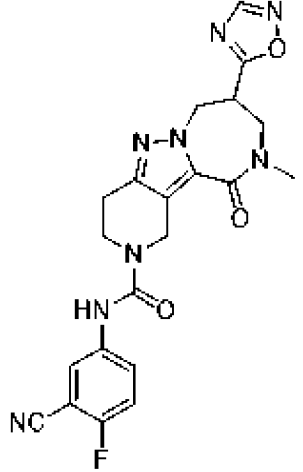
В вариантах осуществления соединение формулы (Ia) представляет собой соединение, где R^{4a} представляет собой водород.

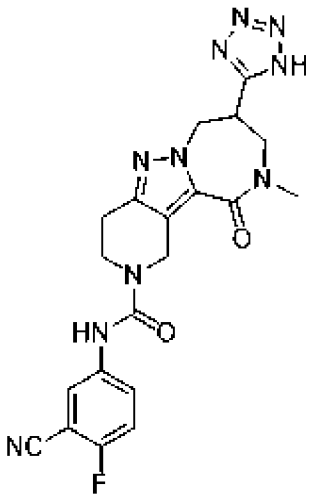
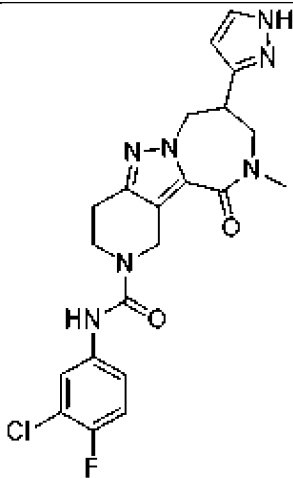
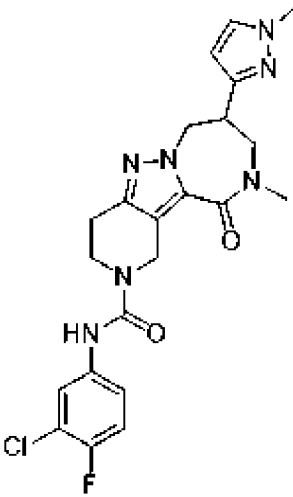
В вариантах осуществления соединение формулы (Ia) представляет собой соединение, где R^{4a} представляет собой гидроксид.

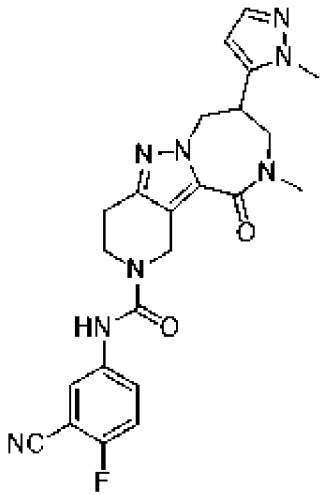
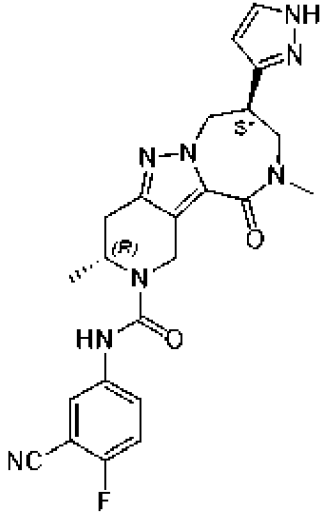
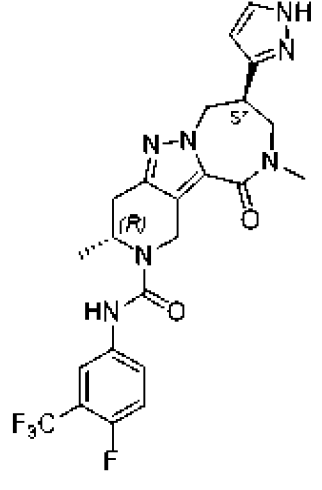
В вариантах осуществления соединение формулы (Ia) представляет собой соединение, где R^{4a} представляет собой фтор.

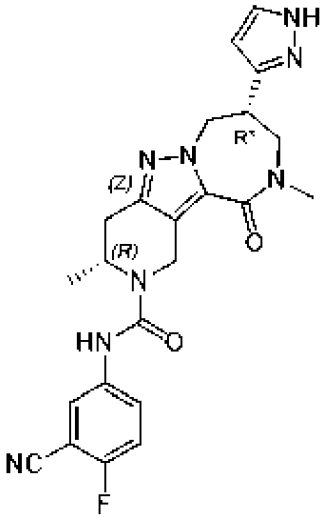
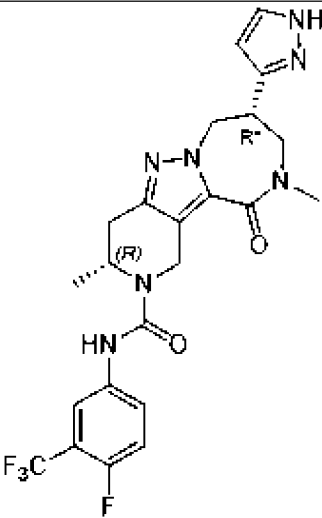
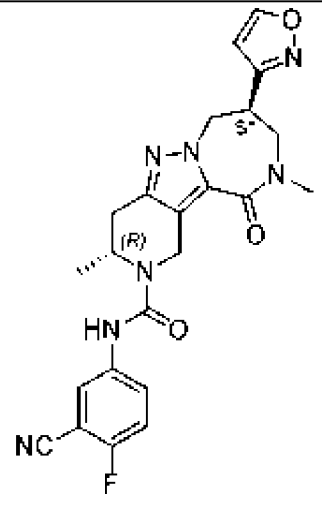
Дополнительный вариант осуществления соединения формулы (Ia) представляет собой соединение, продемонстрированное ниже:

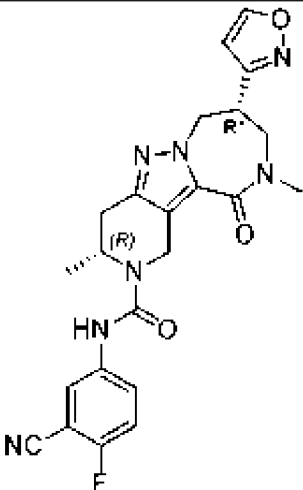
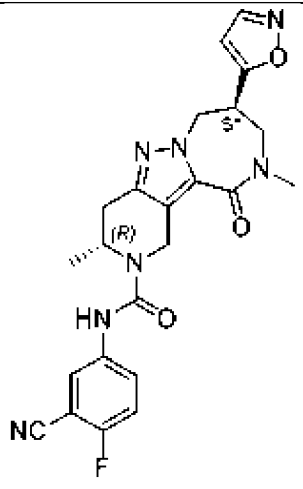
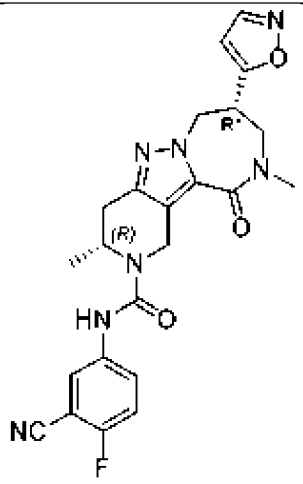
Таблица 2

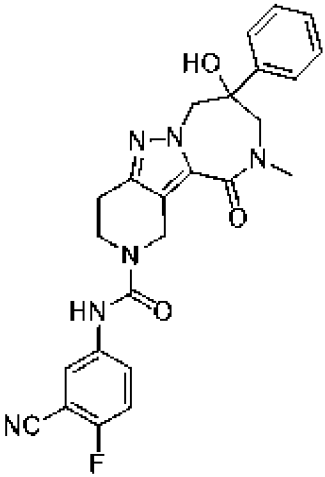
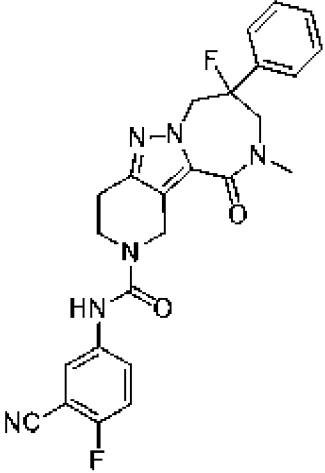
№ прим.	Структура	Название соединения
1a		N-(3-Циано-4-фторфенил)-10-метил-11-оксо-8-(1H-1,2,4-триазол-3-ил)-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1H-пиридо[4',3':3,4]-пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2(7H)-карбоксамид
2a		N-(3-Циано-4-фторфенил)-10-метил-8-(1,2,4-оксадиазол-5-ил)-11-оксо-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1H-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2(7H)-карбоксамид

3a		N-(3-Циано-4-фторфенил)-10-метил-11-оксо-8-(1H-тетразол-5-ил)-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1H-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2(7H)-карбоксамид
4a		N-(3-Хлор-4-фторфенил)-10-метил-11-оксо-8-(1H-пиразол-3-ил)-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1H-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2(7H)-карбоксамид
5a		N-(3-Циано-4-фторфенил)-10-метил-8-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-11-оксо-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1H-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2(7H)-карбоксамид

6a		N-(3-Циано-4-фторфенил)-10-метил-8-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-11-оксо-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1H-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2(7H)-карбоксамид
7a		(3R,8S*)-N-(3-Циано-4-фторфенил)-3,10-диметил-11-оксо-8-(1H-пиразол-3-ил)-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1H-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2(7H)-карбоксамид
8a		(3R,8S*)-N-(4-Фтор-3-(трифторметил)фенил)-3,10-диметил-11-оксо-8-(1H-пиразол-3-ил)-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1H-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2(7H)-карбоксамид

9a		(3R,8R*)-N-(3-Циано-4-фторфенил)-3,10-диметил-11-оксо-8-(1H-пиразол-3-ил)-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1H-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2(7H)-карбоксамид
10a		(3R,8R*)-N-(4-Фтор-3-(трифторметил)фенил)-3,10-диметил-11-оксо-8-(1H-пиразол-3-ил)-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1H-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2(7H)-карбоксамид
11a		(3R,8S*)-N-(3-Циано-4-фторфенил)-8-(изоксазол-3-ил)-3,10-диметил-11-оксо-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1H-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2(7H)-карбоксамид

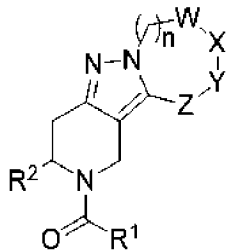
12a		(3R,8R*)-N-(3-Циано-4-фторфенил)-8-(изоксазол-3-ил)-3,10-диметил-11-оксо-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1H-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2(7H)-карбоксамид
13a		(3R,8S*)-N-(3-Циано-4-фторфенил)-8-(изоксазол-5-ил)-3,10-диметил-11-оксо-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1H-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2(7H)-карбоксамид
14a		(3R,8R*)-N-(3-Циано-4-фторфенил)-8-(изоксазол-5-ил)-3,10-диметил-11-оксо-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1H-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2(7H)-карбоксамид

15a		N-(3-Циано-4-фторфенил)-11-гидрокси-13-метил-14-оксо-11-фенил-4,8,9,13-тетразатрицикло[7.5.0.0.2,7]тетрадека-1,7-диен-4-карбоксамид
16a		N-(3-Циано-4-фторфенил)-8-фтор-10-метил-11-оксо-8-фенил-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1H-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2(7H)-карбоксамид

и их фармацевтически приемлемые соли, N-оксиды или сольваты.

Фармацевтические композиции

Также в данном документе раскрыты фармацевтические композиции, содержащие (A) по меньшей мере одно соединение формулы (I),



(I)

или его стереоизомер или таутомер,

где

R^1 представляет собой 5-10-членное моноциклическое или бициклическое кольцо, более конкретно 5-9-членное моноциклическое или бициклическое кольцо, где 5-10-членное моноциклическое или бициклическое кольцо, более конкретно 5-9-членное моноциклическое или бициклическое кольцо:

- необязательно содержит 1-3 гетероатома, при этом каждый из гетероатомов независимо выбран из N, O и S; и/или

- обязательно замещено одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из водорода, галогенов, CN, CF₃, CF₂H, CFH₂, CF₂CH₃, C₁₋₆алкила, ОС₁₋₆алкила, OCF₃, OCF₂H и C₃₋₄циклоалкила;

более конкретно R¹ представляет собой фенил, замещенный одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из Cl, F, CN, CH₃, CF₃ и CF₂H;

R² выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₄алкила и C₁₋₄алкила, замещенного одним или несколькими F;

n представляет собой целое число 0 или 1;

W представляет собой CHR³ или C=CH₂;

R³ выбран из группы, состоящей из H, F, OH, C₁₋₄алкила, обязательно замещенного OH или F, CONHC₁₋₄алкила, CONHC₃₋₆циклоалкила, NHSO₂C₁₋₄алкила и NHSO₂C₃₋₆циклоалкила;

X выбран из группы, состоящей из CH₂ и O;

Y представляет собой NR⁵;

R⁵ выбран из группы, состоящей из

H,

C₁₋₄алкила,

C₁₋₄алкила, замещенного одним или несколькими F,

C₁₋₄алкила, замещенного 5-10-членным моноциклическим или бициклическим ароматическим кольцом, где 5-10-членное моноциклическое или бициклическое ароматическое кольцо обязательно содержит один, два, три или четыре гетероатома, при этом гетероатомы независимо выбраны из N, O и S, и

где указанное 5-10-членное моноциклическое или бициклическое ароматическое кольцо обязательно замещено одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогенов, CN, CF₃, CF₂H, CFH₂, CF₂CH₃, CH₂CF₃, C₁₋₄алкила, OH, ОС₁₋₄алкила, OCF₃, OCF₂H, SO₂N(CH₃)₂ и C₃₋₄циклоалкила; и

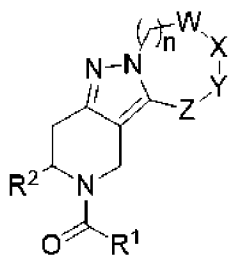
Z выбран из группы, состоящей из C(=O) и C(=S),

или его фармацевтически приемлемую соль и

(B) по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Также в данном документе раскрыты фармацевтические композиции, содержащие

(A) по меньшей мере одно соединение формулы (I),



(II)

где

R^1 представляет собой фенил, замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из Cl, F, CN, CH_3 , CF_3 и CF_2H ;

R^2 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкила, замещенного одним или несколькими F;

n представляет собой целое число 0 или 1;

W представляет собой CHR^3 или $C=CH_2$;

R^3 выбран из группы, состоящей из H, F, $CONHC_{1-4}$ алкила и $CONHC_{3-6}$ циклоалкила;

X выбран из группы, состоящей из CH_2 и O;

Y представляет собой NR^5 ;

R^5 выбран из группы, состоящей из

H,

C_{1-4} алкила,

C_{1-4} алкила, замещенного одним или несколькими F,

C_{1-4} алкила, замещенного 5-10-членным моноциклическим или бициклическим ароматическим кольцом, где 5-10-членное моноциклическое или бициклическое кольцо необязательно содержит один, два или три гетероатома, при этом гетероатомы независимо выбраны из N, O и S, и

где указанное 5-10-членное моноциклическое или бициклическое ароматическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из водорода, галогенов, CN, CF_3 , CF_2H , CFH_2 , CF_2CH_3 , C_{1-4} алкила, OC_{1-4} алкила, OCF_3 , OCF_2H и C_{3-4} циклоалкила; и

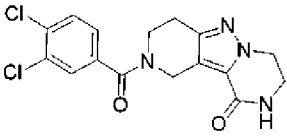
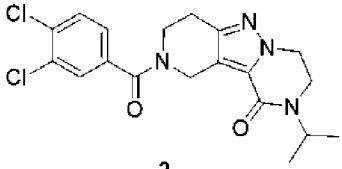
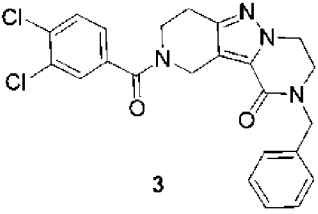
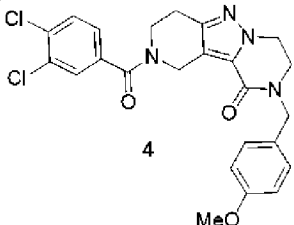
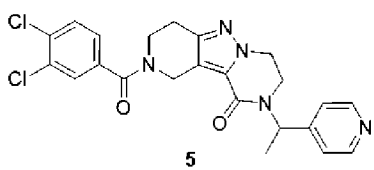
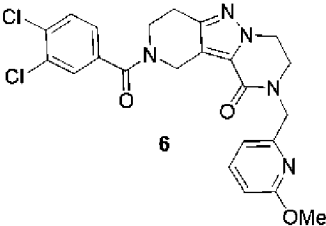
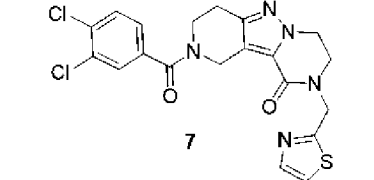
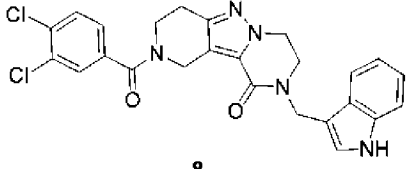
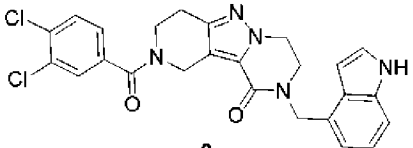
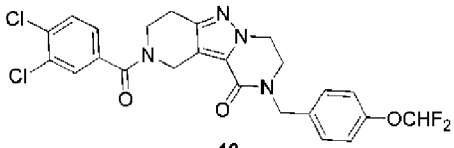
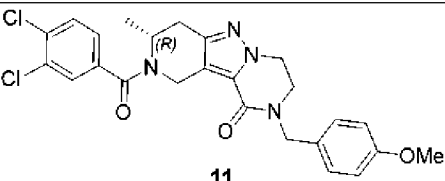
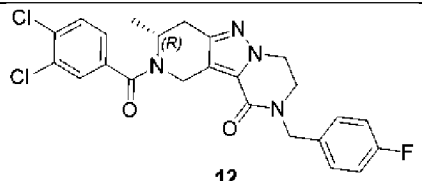
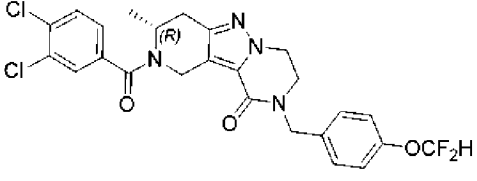
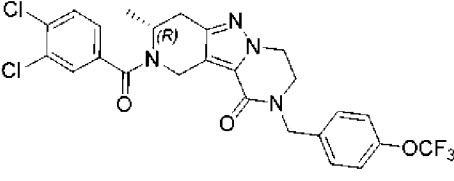
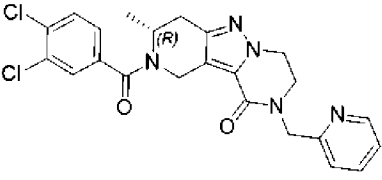
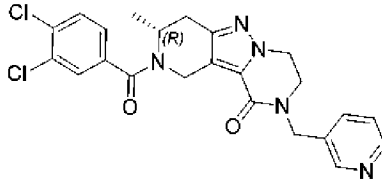
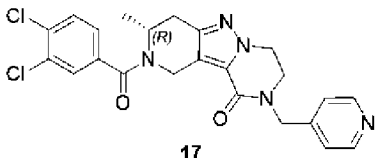
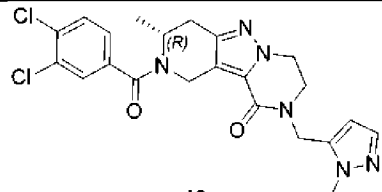
Z выбран из группы, состоящей из $C(=O)$ и $C(=S)$;

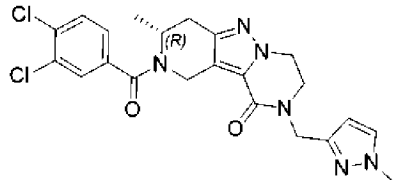
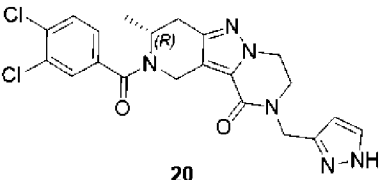
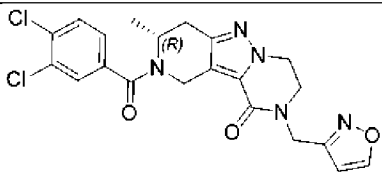
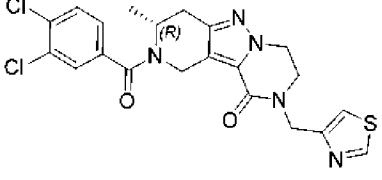
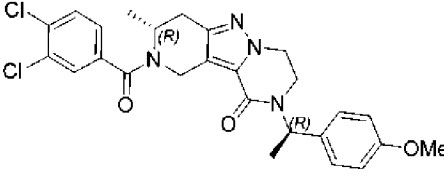
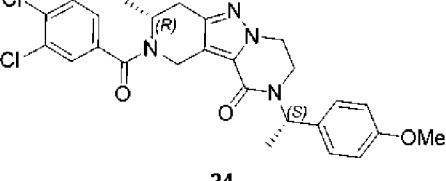
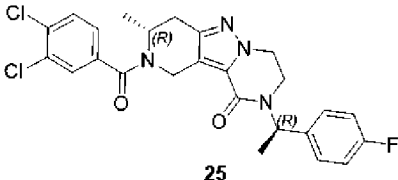
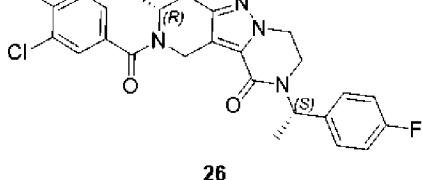
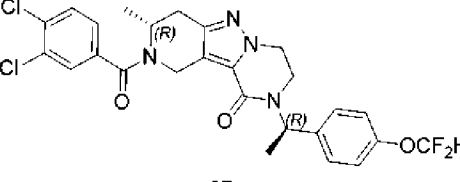
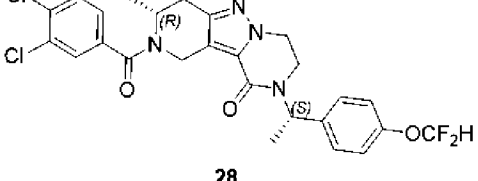
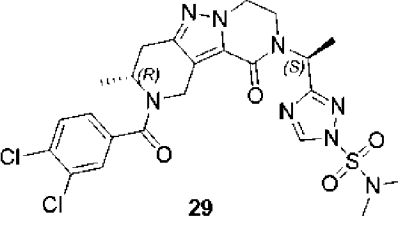
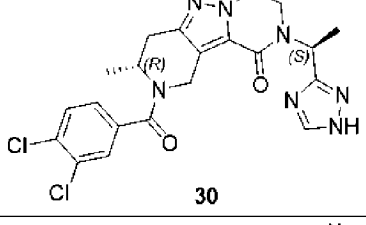
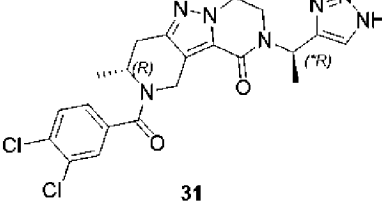
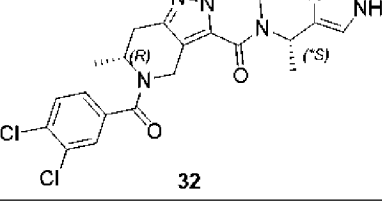
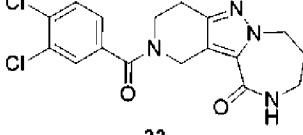
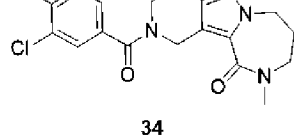
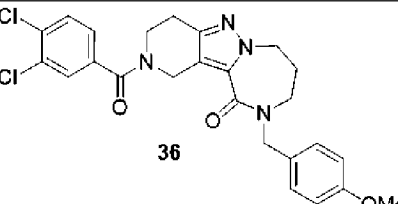
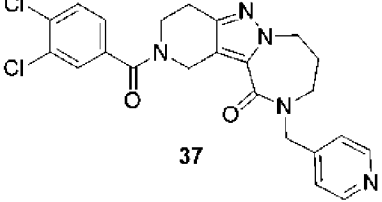
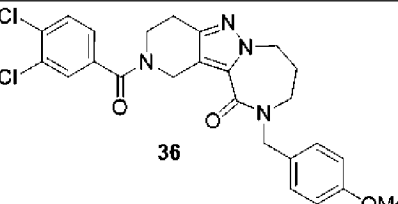
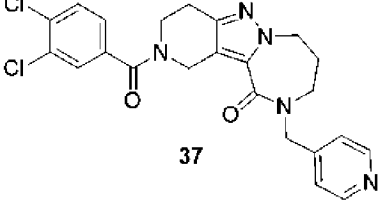
или его стереоизомер или таутомер или его фармацевтически приемлемую соль и

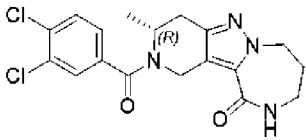
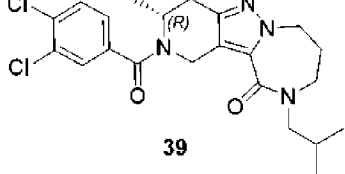
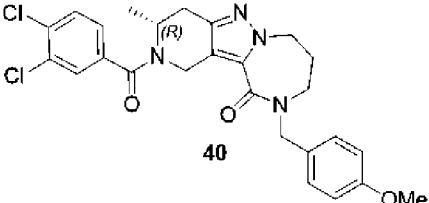
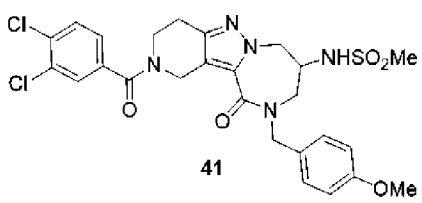
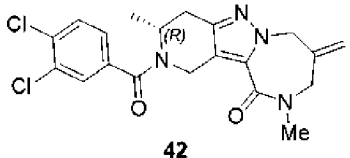
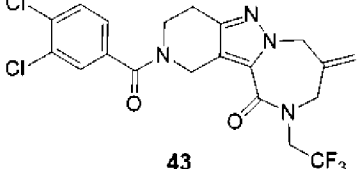
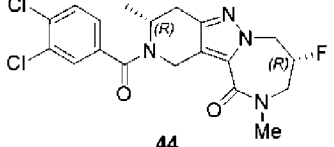
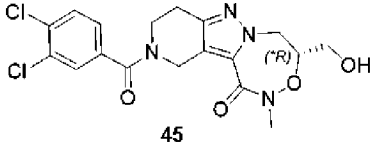
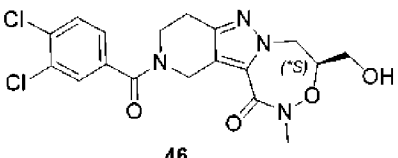
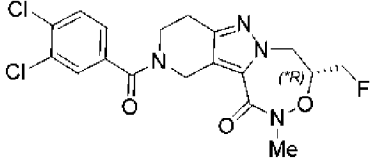
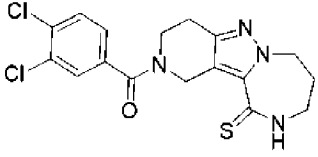
(B) по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Один вариант осуществления настоящего описания представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и по меньшей мере одно соединение, описанное в данном документе, например, выбранное из группы, состоящей из соединений, описанных ниже (см. таблицу 3), или их стереоизомера или таутомера или их фармацевтически приемлемой соли.

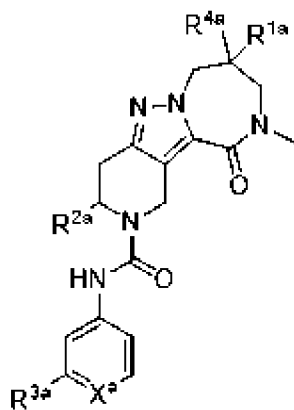
Таблица 3

 1	 2
 3	 4
 5	 6
 7	 8
 9	 10
 11	 12
 13	 14
 15	 16
 17	 18

 19	 20
 21	 22
 23	 24
 25	 26
 27	 28
 29	 30
 31	 32
 33	 34
 35	 36
 37	 38

 38	 39
 40	 41
 42	 43
 44	 45
 46	 47
 48	

Также в данном документе раскрыты фармацевтические композиции, содержащие (A) по меньшей мере одно соединение формулы (Ia):



(Ia),

где

R^{1a} представляет собой C_{6-10} арил или 5- или 6-членный гетероарил, где R^{1a} необязательно замещен заместителем, выбранным из метила или фтора;

R^{2a} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} алкила;

R^{3a} выбран из группы, состоящей из Cl, CN и C_{1-4} галогеналкила;

R^{4a} выбран из группы, состоящей из водорода, гидроксигруппы, фтора и метила; и

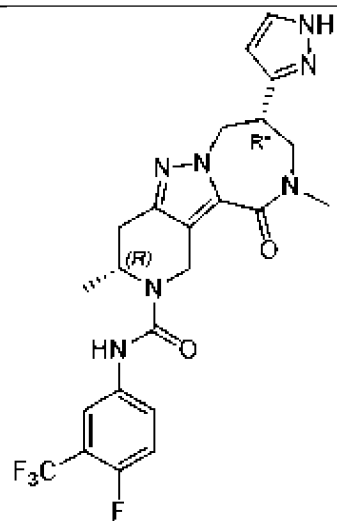
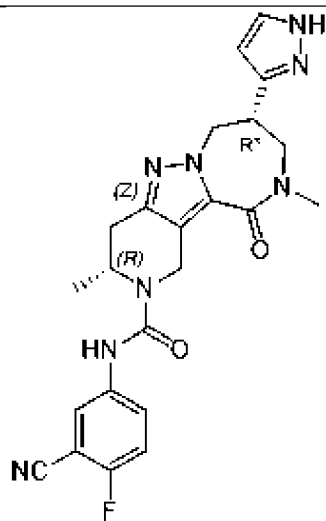
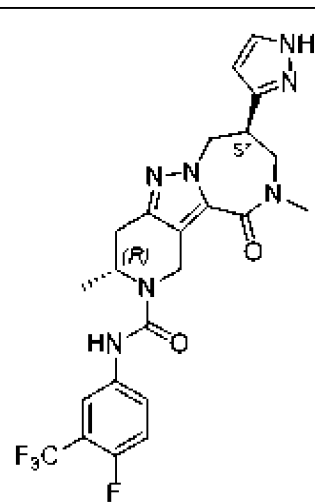
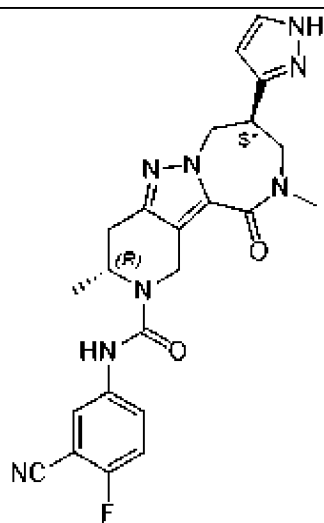
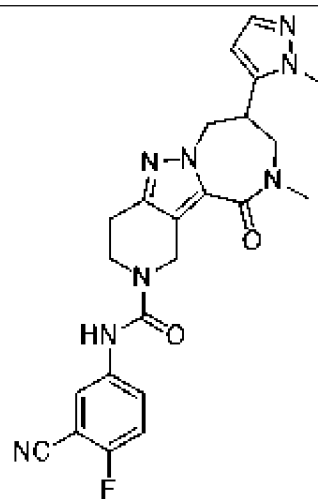
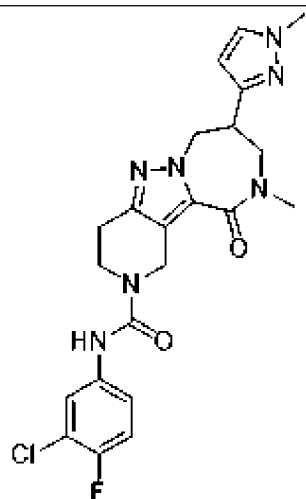
X^a представляет собой CF или N;

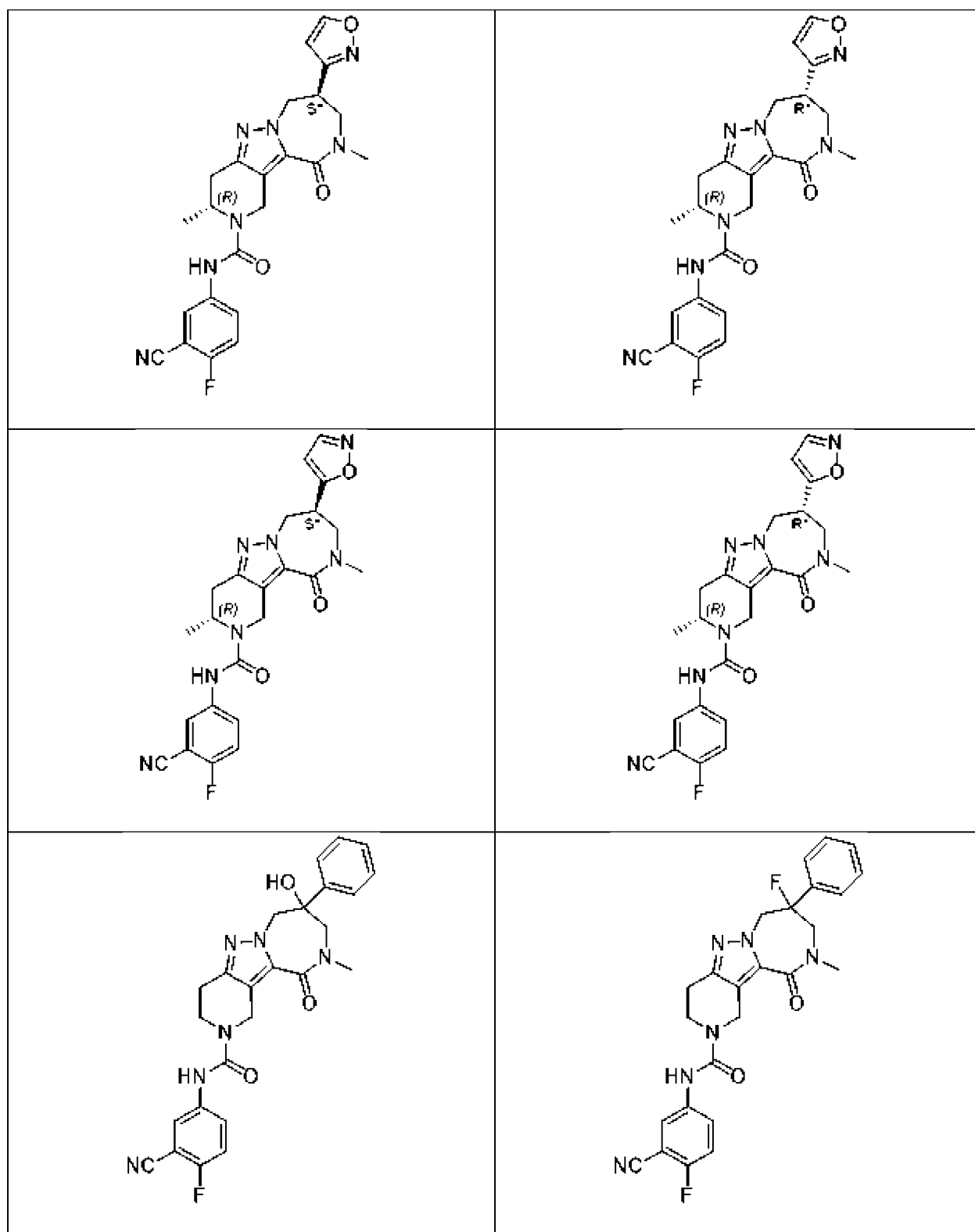
и фармацевтически приемлемые соли, стереоизомеры, изотопные варианты, N-оксиды или сольваты соединений формулы (I); и

(B) по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Один вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и по меньшей мере одно соединение, перечисленное в таблице 4, а также любые фармацевтически приемлемую соль, N-оксид или сольват такого соединения, или любое фармацевтически приемлемое пролекарство на основе такого соединения, или любой фармацевтически активный метаболит такого соединения.

Таблица 4.





В вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере один дополнительный активный или терапевтическое средство. Дополнительные активные терапевтические средства могут включать, например, средство против HBV, такое как ингибитор полимеразы HBV, интерферон, ингибитор проникновения вирусов, ингибитор созревания вирусов, модулятор сборки капсида, ингибитор обратной транскриптазы, иммуномодулирующее средство, такое как агонист TLR, или любые другие средства, которые влияют на жизненный цикл HBV и/или последствия инфекции,

вызываемой HBV. Активные средства по настоящему изобретению применяют отдельно или в комбинации с одним или несколькими дополнительными активными средствами для составления фармацевтической композиции по настоящему изобретению.

Применяемый в данном документе термин "композиция" или "фармацевтическая композиция" относится к смеси по меньшей мере одного соединения, примененного в настоящем изобретении, с фармацевтически приемлемым носителем. Фармацевтическая композиция облегчает введение соединения пациенту или субъекту. В уровне техники существует множество методик введения соединения, включая без ограничения внутривенное, пероральное, аэрозольное, парентеральное, офтальмологическое, ингаляционное и местное введение.

Применяемый в данном документе термин "фармацевтически приемлемый носитель" означает фармацевтически приемлемый материал, композицию или носитель, такой как жидкий или твердый наполнитель, стабилизатор, диспергирующее средство, суспендирующее средство, разбавитель, вспомогательное вещество, загуститель, растворитель или инкапсулирующий материал, вовлеченный в перенос или транспортировку соединения, примененного в настоящем изобретении, в организме пациента или пациенту так, чтобы оно могло выполнять свою предполагаемую функцию. Как правило, такие конструкции переносятся или транспортируются из одного органа или части организма в другой орган или часть организма. Каждый носитель должен быть "приемлемым" в смысле совместимости с другими ингредиентами состава, в том числе соединением, примененным в настоящем изобретении, и не должен причинять вреда пациенту. Некоторые примеры материалов, которые могут служить фармацевтически приемлемыми носителями, включают: сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; целлюлозу и ее производные, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, этилцеллюлоза и ацетилцеллюлоза; порошкообразный трагакант; 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; полиолы, такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; агар; буферные средства, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; поверхностно-активные средства; альгиновую кислоту; апирогенную воду; изотонический солевой раствор; раствор Рингера; этиловый спирт; фосфатные буферные растворы и другие нетоксичные совместимые вещества, используемые в фармацевтических составах.

Применяемый в данном документе "фармацевтически приемлемый носитель" также включает любые возможные средства для нанесения покрытия, антибактериальные и противогрибковые средства и средства, замедляющие абсорбцию и т. п., которые совместимы с активностью соединения, примененного в настоящем изобретении, и физиологически приемлемы для пациента. В композиции также могут быть включены

дополнительные активные соединения. "Фармацевтически приемлемый носитель" может дополнительно включать фармацевтически приемлемую соль соединения, применимого в настоящем изобретении. Другие дополнительные ингредиенты, которые могут быть включены в фармацевтические композиции, применяемые в практическом осуществлении настоящего изобретения, известны в уровне техники и описаны, например в Remington's Pharmaceutical Sciences (Genaro, Ed., Mack Publishing Co., 1985, Easton, PA), который включен в данный документ посредством ссылки.

"Фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество" относится к веществу, которое является нетоксичным, биологически переносимым и иным образом биологически подходящим для введения субъекту, такому как инертное вещество, добавленному к фармакологической композиции или иным образом применяемому в качестве среды-носителя, носителя или разбавителя для упрощения введения средства и совместимого с ним. Примеры вспомогательных веществ включают карбонат кальция, фосфат кальция, различные сахара и типы крахмала, производные целлюлозы, желатин, растительные масла и полиэтиленгликоли.

Формы доставки фармацевтических композиций, содержащих одну или несколько единиц дозирования активных средств, могут быть получены с применением подходящих фармацевтических вспомогательных веществ и методик составления, известных или которые могут стать доступными специалистам в данной области техники. Композиции могут быть введены в соответствии со способами по настоящему изобретению посредством подходящего пути доставки, например, перорального, парентерального, ректального, местного или глазного пути или посредством ингаляции.

Препарат может находиться в форме таблеток, капсул, саше, драже, порошков, гранул, пастилок для рассасывания, порошков для разбавления, жидких препаратов или суппозиторий. Предпочтительно композиции составлены для внутривенного введения, местного введения или перорального введения.

Для перорального введения соединения по настоящему изобретению могут предусматриваться в форме таблеток или капсул или в виде раствора, эмульсии или суспензии. Для изготовления композиций для перорального применения соединения могут быть составлены с получением дозы составляющей, например, от приблизительно 0,05 до приблизительно 100 мг/кг в сутки, или от приблизительно 0,05 до приблизительно 35 мг/кг в сутки, или от приблизительно 0,1 до приблизительно 10 мг/кг в сутки. Например, общая суточная доза, составляющая приблизительно от 5 мг до 5 г в сутки, может быть достигнута путем введения дозы один раз, два раза, три раза или четыре раза в сутки.

Таблетки для перорального применения могут включать соединение в соответствии с настоящим изобретением, смешанное с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, такими как инертные разбавители, разрыхлители, связывающие средства, смазывающие средства, подсластители, ароматизирующие средства, красящие средства и средства-консерванты. Подходящие инертные наполнители

включают карбонат натрия и кальция, фосфат натрия и кальция, лактозу, крахмал, сахар, глюкозу, метилцеллюлозу, стеарат магния, маннит, сорбит и т. п. Иллюстративные жидкие вспомогательные вещества для перорального применения включают этанол, глицерин, воду и т. п. Подходящими разрыхлителями являются крахмал, поливинилпирролидон (PVP), крахмалгликолят натрия, микрокристаллическая целлюлоза и альгиновая кислота. Связывающие средства могут включать крахмал и желатин. Смазывающие средства, в случае их присутствия, могут представлять собой стеарат магния, стеариновую кислоту или тальк. При необходимости таблетки могут быть покрыты материалом, таким как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат, для замедления абсорбции в желудочно-кишечном тракте, или могут быть покрыты кишечнорастворимой оболочкой.

Капсулы для перорального введения включают твердые и мягкие желатиновые капсулы. Для изготовления твердых желатиновых капсул соединения по настоящему изобретению могут быть смешаны с твердым, полутвердым или жидким разбавителем. Мягкие желатиновые капсулы могут быть получены путем смешивания соединения по настоящему изобретению с водой, маслом, таким как арахисовое масло или оливковое масло, жидким парафином, смесью моно- и диглицеридов жирных кислот с короткой цепью, полиэтиленгликолем 400 или пропиленгликолем.

Жидкости для перорального введения могут находиться в виде суспензий, растворов, эмульсий или сиропов или могут быть лиофилизированы или представлены в виде сухого продукта для разбавления водой или другой подходящей средой-носителем перед применением. Такие жидкие композиции могут необязательно содержать фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, такие как суспендирующие средства (например, сорбит, метилцеллюлозу, альгинат натрия, желатин, гидроксипропилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, гель алюминия стеарата и т. п.); неводные среды-носители, например, масло (например, миндальное масло или фракционированное кокосовое масло), пропиленгликоль, этиловый спирт или воду; консерванты (например, метил- или пропил-п-гидроксibenзоат или сорбиновая кислота); смачивающие средства, такие как лецитин; и, при необходимости, ароматизаторы или красители.

Активные средства по настоящему изобретению могут также быть введены посредством путей, отличных от пероральных. Например, композиции могут быть составлены для ректального введения в виде суппозитория. Для парентерального применения, включая внутривенный, внутримышечный, внутривентрикулярный или подкожный пути, соединения по настоящему изобретению могут предусматриваться в стерильных водных растворах или суспензиях, забуференных до подходящего pH и изотоничности, или в парентерально приемлемом масле. Подходящие водные среды-носители включают раствор Рингера и изотонический хлорид натрия. Такие формы будут присутствовать в виде однократной формы, такой как ампулы или одноразовые устройства для введения, в виде многократной формы, такой как флаконы, из которых

подходящая доза может быть извлечена, или в твердой форме или форме предварительного составленного концентрата, который может использоваться для изготовления инъекционного состава. Иллюстративные дозы для введения посредством инфузии могут находиться в диапазоне от приблизительно 1 до 1000 мкг/кг/минута соединения, смешанного с фармацевтическим носителем, в течение периода, находящегося в диапазоне от нескольких минут до нескольких дней.

Для местного введения соединения могут быть смешаны с фармацевтическим носителем при концентрации, составляющей от приблизительно 0,1% до приблизительно 10% лекарственного средства относительно среды-носителя. В другом способе введения соединений по настоящему изобретению может использоваться состав в виде пластыря для осуществления трансдермальной доставки.

В качестве альтернативы в способах по настоящему изобретению соединения по настоящему изобретению могут быть введены путем ингаляции, интраназальным или пероральным путем, например, с помощью состава в виде спрея, также содержащего подходящий носитель.

Способы применения

Раскрытые соединения являются применимыми в предупреждении или лечении инфекции, вызываемой HBV, или заболевания, вызываемого HBV, у млекопитающего, нуждающегося в этом, более конкретно у человека, нуждающегося в этом.

В неограничивающем аспекте такие соединения могут (i) изменять или нарушать сборку HBV и другие функции корового белка HBV, необходимого для репликации HBV или образования инфекционных частиц, (ii) ингибировать продуцирование инфекционных вирусных частиц или инфекции или (iii) взаимодействовать с капсидом HBV для вызывания образования дефектных вирусных частиц со сниженной инфективностью или способностью к репликации, выполняя функцию модуляторов сборки капсида. В частности, и без привязки к любому определенному механизму действия, полагают, что раскрытые соединения являются применимыми в лечении HBV посредством нарушения, ускорения, уменьшения, замедления и/или ингибирования нормальной сборки капсида вируса и/или разборки незрелых или зрелых частиц, тем самым вызывая aberrantное строение капсида, приводящее к противовирусным эффектам, таким как нарушение сборки вирионов и/или разборки, созревания вирионов, выхода вируса и/или инфекции клеток-мишеней. Раскрытые соединения могут действовать как средство, нарушающее сборку капсида, взаимодействующее со зрелым или незрелым капсидом вируса с нарушением стабильности капсида, таким образом влияя на его сборку и/или разборку. Раскрытые соединения могут нарушать укладку белка и/или солевых мостиков, необходимых для стабильности, функционирования и/или нормального строения капсида вируса, тем самым нарушая и/или ускоряя сборку и/или разборку капсида. Раскрытые соединения могут связывать капсид и изменять метаболизм клеточных полипротеинов и веществ-предшественников, приводя к аномальному накоплению мономеров белков, и/или олигомеров, и/или аномальных частиц, что вызывает клеточную токсичность и

гибель инфицированных клеток. Раскрытые соединения могут вызывать прекращение образования капсидов, обладающих оптимальной стабильностью, влияя на эффективное удаление оболочки и/или разборку вирусов (например, во время инфективности). Раскрытые соединения могут нарушать и/или ускорять сборку и/или разборку капсида, если капсидный белок является незрелым. Раскрытые соединения могут нарушать и/или ускорять сборку и/или разборку капсида, если капсидный белок является зрелым. Раскрытые соединения могут нарушать и/или ускорять сборку и/или разборку капсида во время инфективности вируса, что может дополнительно ослаблять инфективность вируса HBV и/или уменьшать нагрузку вируса. Нарушение, ускорение, ингибирование, замедление и/или уменьшение сборки и/или разборки капсида с помощью раскрытых соединений может удалить вирус из организма хозяина. Удаление HBV из субъекта с помощью раскрытых соединений преимущественно устраняет необходимость в хронической долговременной терапии и/или уменьшает продолжительность долговременной терапии.

Дополнительный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой способ лечения субъекта, страдающего от инфекции, вызываемой HBV, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества по меньшей мере одного соединения формулы (I).

В другом аспекте в данном документе предусмотрен способ уменьшения нагрузки вируса, связанной с инфекцией, вызываемой HBV, у индивидуума, нуждающегося в этом, включающий введение индивидууму терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте в данном документе предусмотрен способ уменьшения риска рецидива инфекции, вызываемой HBV, у индивидуума, нуждающегося в этом, включающий введение индивидууму терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

Дополнительный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой способ лечения субъекта, страдающего от инфекции, вызываемой HBV, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества по меньшей мере одного соединения формулы (Ia).

В другом аспекте в данном документе предусмотрен способ уменьшения нагрузки вируса, связанной с инфекцией, вызываемой HBV, у индивидуума, нуждающегося в этом, включающий введение индивидууму терапевтически эффективного количества соединения формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте в данном документе предусмотрен способ уменьшения риска рецидива инфекции, вызываемой HBV, у индивидуума, нуждающегося в этом, включающий введение индивидууму терапевтически эффективного количества соединения формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли.

Кроме того, HBV выполняет функцию вируса-помощника для вируса гепатита дельта (HDV), и по подсчетам более 15 миллионов людей по всему миру могут быть

инфицированы совместно HBV/HDV, что повышает риск быстрого прогрессирования до цирроза и повышает печеночную недостаточность по сравнению с пациентами, страдающими только HBV (Hughes, S.A. et al. Lancet 2011, 378, 73-85). Следовательно, HDV инфицирует субъектов, страдающих инфекцией, вызываемой HBV. В конкретном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению можно применять в лечении и/или профилактике совместного инфицирования HBV/HDV или заболеваний, связанных с совместным инфицированием HBV/HDV. Следовательно, в конкретном варианте осуществления инфекция, вызываемая HBV, в частности представляет собой совместную инфекцию, вызываемую HBV/HDV, и млекопитающее, в частности человек, может быть совместно инфицировано HBV/HDV или иметь риск совместного инфицирования HBV/HDV.

В другом аспекте в данном документе предусмотрен способ подавления или снижения образования или уровня наличия содержащих ДНК HBV частиц или содержащих РНК HBV частиц у индивидуума, нуждающегося в этом, включающий введение индивидууму терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте в данном документе предусмотрен способ уменьшения негативного физиологического влияния инфекции, вызываемой HBV, на индивидуума, нуждающегося в этом, включающий введение индивидууму терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте в данном документе предусмотрен способ вызывания ремиссии поражения печени, вызванного инфекцией, вызываемой HBV, у индивидуума, нуждающегося в этом, включающий введение индивидууму терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте в данном документе предусмотрен способ уменьшения физиологического влияния долговременной противовирусной терапии инфекции, вызываемой HBV, у индивидуума, нуждающегося в этом, включающий введение индивидууму терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте в данном документе предусмотрен способ профилактического лечения инфекции, вызываемой HBV, у индивидуума, нуждающегося в этом, где индивидуум поражен латентной инфекцией, вызываемой HBV, включающий введение индивидууму терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте в данном документе предусмотрен способ подавления или снижения образования или уровня наличия содержащих ДНК HBV частиц или содержащих РНК HBV частиц у индивидуума, нуждающегося в этом, включающий введение индивидууму терапевтически эффективного количества соединения формулы

(Ia) или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте в данном документе предусмотрен способ уменьшения негативного физиологического влияния инфекции, вызываемой HBV, на индивидуума, нуждающегося в этом, включающий введение индивидууму терапевтически эффективного количества соединения формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте в данном документе предусмотрен способ вызывания ремиссии поражения печени, вызванного инфекцией, вызываемой HBV, у индивидуума, нуждающегося в этом, включающий введение индивидууму терапевтически эффективного количества соединения формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте в данном документе предусмотрен способ уменьшения физиологического влияния долговременной противовирусной терапии инфекции, вызываемой HBV, у индивидуума, нуждающегося в этом, включающий введение индивидууму терапевтически эффективного количества соединения формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте в данном документе предусмотрен способ профилактического лечения инфекции, вызываемой HBV, у индивидуума, нуждающегося в этом, где индивидуум поражен латентной инфекцией, вызываемой HBV, включающий введение индивидууму терапевтически эффективного количества соединения формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли.

В вариантах осуществления раскрытые соединения являются подходящими для монотерапии. В вариантах осуществления раскрытые соединения являются эффективными против природных или нативных штаммов HBV. В вариантах осуществления раскрытые соединения являются эффективными против штаммов HBV, устойчивых к известным в настоящее время лекарственным средствам.

В другом варианте осуществления соединения, предусмотренные в данном документе, могут использоваться в способах модулирования (например, ингибирования или нарушения) активности, стабильности, функции и вирусной репликации cccDNA HBV.

В еще одном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению могут использоваться в способах уменьшения или предотвращения образования cccDNA HBV.

В другом варианте осуществления соединения, предусмотренные в данном документе, могут использоваться в способах модулирования (например, ингибирования или нарушения) активности cccDNA HBV.

В еще одном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению могут использоваться в способах уменьшения образования cccDNA HBV.

В другом варианте осуществления раскрытые соединения могут использоваться в способах модулирования, ингибирования или нарушения образования или высвобождения

РНК-частиц HBV из инфицированной клетки.

В дополнительном варианте осуществления модулируется общая нагрузка (или концентрация) РНК-частиц HBV. В предпочтительном варианте осуществления уменьшается общая нагрузка РНК HBV.

В другом варианте осуществления способы, предусмотренные в данном документе, уменьшают нагрузку вируса у индивидуума в большей степени или с более высокой скоростью по сравнению с введением соединения, выбранного из группы, состоящей из ингибитора полимеразы HBV, интерферона, ингибитора проникновения вируса, ингибитора созревания вируса, различных модуляторов сборки капсида, противовирусных соединений различных или неизвестных механизмов и любой их комбинации.

В другом варианте осуществления способы, предусмотренные в данном документе, вызывают более низкую частоту мутации вируса и/или устойчивости вируса, чем введение соединения, выбранного из группы, состоящей из ингибитора полимеразы HBV, интерферона, ингибитора проникновения вируса, ингибитора созревания вируса, различных модуляторов сборки капсида, противовирусных соединений различных или неизвестных механизмов и любой их комбинации.

В другом варианте осуществления способы, предусмотренные в данном документе, дополнительно включают введение индивидууму по меньшей мере одной вакцины против HBV, ингибитора нуклеозида HBV, интерферона или любой их комбинации.

В одном аспекте в данном документе предусмотрен способ лечения инфекции, вызываемой HBV, у индивидуума, нуждающегося в этом, включающий уменьшение нагрузки вируса HBV путем введения индивидууму терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, отдельно или в комбинации с ингибитором обратной транскриптазы и затем введение индивидууму терапевтически эффективного количества вакцины против HBV.

Дополнительный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой способ лечения субъекта, страдающего от инфекции, вызываемой HBV, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества по меньшей мере одного соединения формулы (I).

В другом аспекте в данном документе предусмотрен способ уменьшения нагрузки вируса, связанной с инфекцией, вызываемой HBV, у индивидуума, нуждающегося в этом, включающий введение индивидууму терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте в данном документе предусмотрен способ уменьшения риска рецидива инфекции, вызываемой HBV, у индивидуума, нуждающегося в этом, включающий введение индивидууму терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте в данном документе предусмотрен способ подавления или снижения образования или уровня наличия содержащих ДНК HBV частиц или содержащих РНК HBV частиц у индивидуума, нуждающегося в этом, включающий

введение индивидууму терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте в данном документе предусмотрен способ уменьшения негативного физиологического влияния инфекции, вызываемой HBV, на индивидуума, нуждающегося в этом, включающий введение индивидууму терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте в данном документе предусмотрен способ вызывания ремиссии поражения печени, вызванного инфекцией, вызываемой HBV, у индивидуума, нуждающегося в этом, включающий введение индивидууму терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте в данном документе предусмотрен способ уменьшения физиологического влияния долговременной противовирусной терапии инфекции, вызываемой HBV, у индивидуума, нуждающегося в этом, включающий введение индивидууму терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте в данном документе предусмотрен способ профилактического лечения инфекции, вызываемой HBV, у индивидуума, нуждающегося в этом, где индивидуум поражен латентной инфекцией, вызываемой HBV, включающий введение индивидууму терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном аспекте в данном документе предусмотрен способ лечения инфекции, вызываемой HBV, у индивидуума, нуждающегося в этом, включающий уменьшение нагрузки вируса HBV путем введения индивидууму терапевтически эффективного количества соединения формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, отдельно или в комбинации с ингибитором обратной транскриптазы и затем введение индивидууму терапевтически эффективного количества вакцины против HBV.

Дополнительный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой способ лечения субъекта, страдающего от инфекции, вызываемой HBV, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества по меньшей мере одного соединения формулы (Ia).

В другом аспекте в данном документе предусмотрен способ уменьшения нагрузки вируса, связанной с инфекцией, вызываемой HBV, у индивидуума, нуждающегося в этом, включающий введение индивидууму терапевтически эффективного количества соединения формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте в данном документе предусмотрен способ уменьшения риска рецидива инфекции, вызываемой HBV, у индивидуума, нуждающегося в этом, включающий введение индивидууму терапевтически эффективного количества соединения формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте в данном документе предусмотрен способ подавления или снижения образования или уровня наличия содержащих ДНК HBV частиц или содержащих РНК HBV частиц у индивидуума, нуждающегося в этом, включающий введение индивидууму терапевтически эффективного количества соединения формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте в данном документе предусмотрен способ уменьшения негативного физиологического влияния инфекции, вызываемой HBV, на индивидуума, нуждающегося в этом, включающий введение индивидууму терапевтически эффективного количества соединения формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте в данном документе предусмотрен способ вызывания ремиссии поражения печени, вызванного инфекцией, вызываемой HBV, у индивидуума, нуждающегося в этом, включающий введение индивидууму терапевтически эффективного количества соединения формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте в данном документе предусмотрен способ уменьшения физиологического влияния долговременной противовирусной терапии инфекции, вызываемой HBV, у индивидуума, нуждающегося в этом, включающий введение индивидууму терапевтически эффективного количества соединения формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте в данном документе предусмотрен способ профилактического лечения инфекции, вызываемой HBV, у индивидуума, нуждающегося в этом, где индивидуум поражен латентной инфекцией, вызываемой HBV, включающий введение индивидууму терапевтически эффективного количества соединения формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте осуществления способы, предусмотренные в данном документе, дополнительно включают контроль нагрузки вируса HBV у субъекта, где способ осуществляют в течение периода времени до тех пор, пока вирус HBV не перестанет выявляться.

Комбинации

В данном документе предусмотрены комбинации одного или нескольких раскрытых соединений с по меньшей мере одним дополнительным терапевтическим средством. В вариантах осуществления способы, предусмотренные в данном документе, могут дополнительно включать введение индивидууму по меньшей мере одного дополнительного терапевтического средства. В вариантах осуществления раскрытые соединения являются подходящими для применения в комбинированной терапии. Соединения по настоящему изобретению могут быть применимыми в комбинации с одним или несколькими дополнительными соединениями, применимыми для лечения инфекции, вызываемой HBV. Такие дополнительные соединения могут предусматривать соединения по настоящему изобретению или соединения, которые, как известно, подходят

для лечения, предупреждения или уменьшения симптомов или эффектов инфекции, вызываемой HBV.

В иллюстративном варианте осуществления дополнительные активные ингредиенты представляют собой ингредиенты, которые известны или, как было выявлено, имеют эффективность в лечении состояний или нарушений, вовлеченных в инфекцию, вызываемую HBV, такие как другой модулятор сборки капсида HBV или соединение, обладающее активностью в отношении другой мишени, связанной с определенным состоянием или нарушением, вовлеченным в инфекцию, вызываемую HBV, или саму инфекцию, вызываемую HBV. Комбинация может служить для увеличения эффективности (например, посредством включения в комбинацию соединения, усиливающего активность или эффективность активного средства в соответствии с настоящим изобретением), уменьшения одного или нескольких побочных эффектов или уменьшения необходимой дозы активного средства в соответствии с настоящим изобретением. В дополнительном варианте осуществления способы, предусмотренные в данном документе, позволяют обеспечить введение по меньшей мере одного дополнительного терапевтического средства в более низкой дозе или частоте по сравнению с введением по меньшей мере одного дополнительного терапевтического средства отдельно, необходимого для достижения подобного результата в профилактическом лечении инфекции, вызываемой HBV, у индивидуума, нуждающегося в этом.

Такие соединения включают без ограничения комбинированные лекарственные средства для лечения HBV, вакцины против HBV, ингибиторы ДНК-полимеразы HBV, иммуномодулирующие средства, модуляторы toll-подобных рецепторов (TLR), лиганды рецептора интерферона-альфа, ингибиторы гиалуронидазы, ингибиторы поверхностного антигена гепатита b (HBsAg), ингибиторы белка 4, ассоциированного с цитотоксическими Т-лимфоцитами (ipr4), ингибиторы циклофилина, ингибиторы проникновения вируса HBV, антисмысловой олигонуклеотид, целенаправленно воздействующий на вирусную mRNA, коротких интерферирующие РНК (siRNA) и модуляторы эндонуклеазы ddRNAi, ингибиторы рибонуклеотидредуктазы, ингибиторы Е-антигена HBV, ингибиторы ковалентно замкнутой кольцевой ДНК (cccDNA), агонисты фарнезоидного X-рецептора, антитела к HBV, антагонисты хемокина CCR2, агонисты тимозина, цитокины, модуляторы нуклеопротеинов, стимуляторы гена 1, индуцируемого ретиноевой кислотой, стимуляторы NOD2, ингибиторы фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), ингибиторы индоламин-2,3-диоксигеназного пути (IDO), ингибиторы PD-1, ингибиторы PD-L1, рекомбинантный тимозин альфа-1, ингибиторы тирозинкиназы Брутона (BTK), ингибиторы KDM, ингибиторы репликации HBV, ингибиторы аргиназы и любые другие средства, которые влияют на жизненный цикл HBV и/или влияют на последствия инфекции, вызываемой HBV, или их комбинации.

В вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению могут применяться в комбинации с ингибитором полимеразы HBV, иммуномодулирующими

средствами, интерфероном, таким как пегилированный интерферон, ингибитором проникновения вируса, ингибитором созревания вируса, модулятором сборки капсида, ингибитором обратной транскриптазы, циклофилином/ингибитором TNF, иммуномодулирующим средством, таким как агонист TLR, вакциной против HBV и любым другим средством, которое влияет на жизненный цикл HBV и/или влияет на последствия инфекции, вызываемой HBV, или их комбинации. В частности, соединения по настоящему изобретению могут применяться в комбинации с одним или несколькими средствами (или их солью), выбранными из группы, состоящей из

ингибиторов обратной транскриптазы HBV и ингибиторов ДНК- и РНК-полимеразы, включая без ограничения ламивудин (ЗТС, Зеффикс, Гептавир, Эпивир и Эпивир-HBV), энтекавир (Бараклюд, Энтавир), адефовир дипивоксил (Гепсера, Превеон, бис-РОМ РМЕА), тенофовира дизопроксила фумарат (Виреад, TDF или РМРА);

интерферонов, включая без ограничения интерферон-альфа (IFN- α), интерферон-бета (IFN- β), интерферон-лямбда (IFN- λ) и интерферон-гамма (IFN- γ);

ингибиторов проникновения вируса;

ингибиторов созревания вируса;

описанных в литературе модуляторов сборки капсидов, таких как без ограничения BAY 41-4109;

ингибиторов обратной транскриптазы;

иммуномодулирующего средства, такого как агонист TLR; и

средств с отличным или неизвестным механизмом действия, таких как без ограничения АТ-61 ((E)-N-(1-хлор-3-оксо-1-фенил-3-(пиперидин-1-ил)проп-1-ен-2-ил)бензамид), АТ-130 ((E)-N-(1-бром-1-(2-метоксифенил)-3-оксо-3-(пиперидин-1-ил)проп-1-ен-2-ил)-4-нитробензамид) и подобные аналоги.

В вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой интерферон. Термин "интерферон" или "IFN" относится к любому члену семейства высокомолекулярных видоспецифичных белков, которые ингибируют репликацию вирусов и клеточную пролиферацию и модулируют иммунный ответ. Интерфероны человека сгруппированы в три класса: тип I, который включает интерферон-альфа (IFN- α), интерферон-бета (IFN- β) и интерферон-омега (IFN- ω), тип II, который включает интерферон-гамма (IFN- γ), и тип III, который включает интерферон-лямбда (IFN- λ). Рекомбинантные формы интерферонов, которые были разработаны и являются коммерчески доступными, охвачены термином "интерферон", применяемым в данном документе. Подтипы интерферонов, такие как химически модифицированные или подвергнутые мутации интерфероны, также охвачены термином "интерферон", применяемым в данном документе. Химически модифицированные интерфероны включают пегилированные интерфероны и гликозилированные интерфероны. Примеры интерферонов также включают без ограничения интерферон-альфа-2а, интерферон-альфа-2b, интерферон-альфа-n1, интерферон-бета-1а, интерферон-бета-1b, интерферон-лямбда-1, интерферон-лямбда-2 и интерферон-лямбда-3. Примеры пегилированных интерферонов

включают пегилированный интерферон-альфа-2а и пегилированный интерферон альфа-2b.

Соответственно, в одном варианте осуществления соединения формулы I могут быть введены в комбинации с интерфероном, выбранным из группы, состоящей из интерферона-альфа (IFN- α), интерферона-бета (IFN- β), интерферона-лямбда (IFN- λ) и интерферона-гамма (IFN- γ). В одном конкретном варианте осуществления интерферон представляет собой интерферон-альфа-2а, интерферон-альфа-2b или интерферон-альфа-n1. В другом конкретном варианте осуществления интерферон-альфа-2а или интерферон-альфа-2b является пегилированным. В предпочтительном варианте осуществления интерферон-альфа-2а представляет собой пегилированный интерферон-альфа-2а (PEGASYS).

В другом варианте осуществления дополнительное терапевтическое средство выбрано из иммуномодулирующих или иммуностимулирующих видов терапии, которые включают биологические средства, принадлежащие к классу интерферонов.

Дополнительно, дополнительное терапевтическое средство может представлять собой средство, которое нарушает функцию другого(других) жизненно важного(жизненно важных) белка(белков) вируса или белков хозяина, необходимых для репликации или выживания HBV.

В другом варианте осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой противовирусное средство, которое блокирует проникновение или созревание вируса или мишенью которого является полимеразы HBV, такое как ингибиторы нуклеозид- или нуклеотидполимеразы или полимеразы, не являющейся нуклеозид(нуклеотид)полимеразой. В дополнительном варианте осуществления комбинированной терапии ингибитор обратной транскриптазы и/или ингибитор ДНК-и/или РНК-полимеразы представляет собой Зидовудин, Диданозин, Залцитабин, ddA, Ставудин, Ламивудин, Абкавир, Эмтрицитабин, Энтекавир, Априцитабин, Атевирапин, рибавирин, ацикловир, фамцикловир, валацикловир, ганцикловир, валганцикловир, Тенофовир, Адефовир, РМРА, цидофовир, Эфавиренц, Невирапин, Делапирдин или Этравирин.

В одном варианте осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой иммуномодулирующее средство, которое вызывает естественный, ограниченный иммунный ответ, приводящий к вызыванию иммунных ответов по отношению к неродственным вирусам. Другими словами иммуномодулирующее средство может влиять на созревание антигенпрезентирующих клеток, пролиферацию Т-клеток и высвобождение цитокинов (например, IL-12, IL-18, IFN-альфа, -бета и -гамма и TNF-альфа среди прочих).

В дополнительном варианте осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой модулятор TLR или агонист TLR, такой как агонист TLR-7 или агонист TLR-9. В дополнительном варианте осуществления комбинированной терапии агонист TLR-7 выбран из группы, состоящей из SM360320 (9-бензил-8-гидрокси-

2-(2-метоксиэтокси)аденин) и AZD 8848 (метил-[3-({[3-(6-амино-2-бутоксид-8-оксо-7,8-дигидро-9H-пурин-9-ил)пропил][3-(4-морфолинил)пропил]амино}метил)фенил]ацетат).

В любом из способов, предусмотренных в данном документе, способ может дополнительно включать введение индивидууму по меньшей мере одной вакцины против HBV, ингибитора нуклеозида HBV, интерферона или любой их комбинации. В одном варианте осуществления вакцина против HBV представляет собой по меньшей мере одну из RECOMBIVAX HB, ENGERIX-B, ELOVAC B, GENEVAC-B или SHANVAC B.

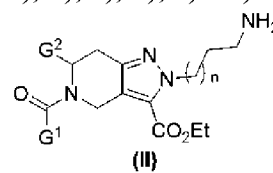
В другом аспекте в данном документе предусмотрен способ лечения инфекции, вызываемой HBV, у индивидуума, нуждающегося в этом, включающий уменьшение нагрузки вируса HBV посредством введения индивидууму терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению отдельно или в комбинации с ингибитором обратной транскриптазы и затем введение индивидууму терапевтически эффективного количества вакцины против HBV. Ингибитор обратной транскриптазы может представлять собой один из Зидовудина, Диданозина, Залцитабина, ddA, Ставудина, Ламивудина, Абакавира, Эмтрицитабина, Энтекавира, Априцитабина, Атевирапина, рибавирина, ацикловира, фамцикловира, валацикловира, ганцикловира, вальганцикловира, Тенофовира, Адефовира, РМРА, цидофовира, Эфавиренца, Невирапина, Делавирдина или Этравирина.

В случае любой комбинированной терапии, описанной в данном документе, синергетический эффект можно рассчитывать, например, с применением подходящих способов, таких как уравнение сигмоидальной кривой- E_{max} (Holford & Scheiner, 19981, Clin. Pharmacokinet. 6: 429-453), уравнение аддитивности Loewe (Loewe & Muischnek, 1926, Arch. Exp. Pathol Pharmacol. 114: 313-326) и уравнение медианного эффекта (Chou & Talalay, 1984, Adv. Enzyme Regul. 22: 27-55). Каждое уравнение, упомянутое выше, можно применять к экспериментальным данным, чтобы получить соответствующую кривую для оценки эффекта от действия комбинации лекарственных средств. Соответствующие графики, связанные с уравнениями, упомянутые выше, представляют собой кривую зависимости концентрации от эффекта, кривую изоболограммы и кривую показателя аддитивности соответственно.

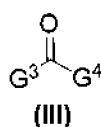
Способы

Настоящая заявка относится к способу получения соединения формулы (I), описанного в данном документе.

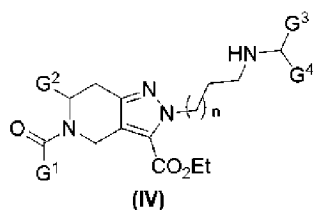
Способ включает по меньшей мере одну стадию из стадий a), b), c), d), e) и f):



a) осуществление реакции соединения формулы (II), с



соединением формулы (III), в присутствии NaBH_3CN с образованием соединения



формулы (IV),

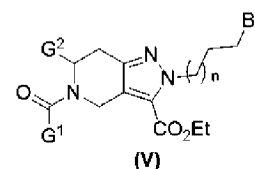
где n представляет собой целое число 0 или 1;

G^1 представляет собой дихлорфенил;

G^2 представляет собой водород или C_{1-4} алкил;

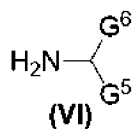
G^3 представляет собой водород или C_{1-4} алкил;

G^4 представляет собой 5-10-членное моноциклическое или бициклическое ароматическое кольцо, необязательно содержащее один, два или три гетероатома, при этом гетероатомы независимо выбраны из N, O и S, и где указанное 5-10-членное моноциклическое или бициклическое ароматическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из водорода, галогенов, CN, CF_3 , CF_2H , CFH_2 , CF_2CH_3 , C_{1-4} алкила, OC_{1-4} алкила, OCF_3 , OCF_2H и C_{3-4} циклоалкила;



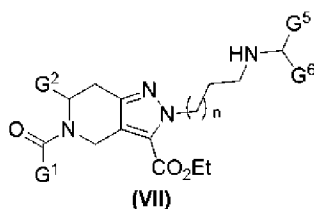
b) осуществление реакции соединения формулы (V),

, с



соединением формулы (VI),

, в присутствии йодида калия (KI) с образованием



соединения формулы (VII),

,

где n равняется 0,

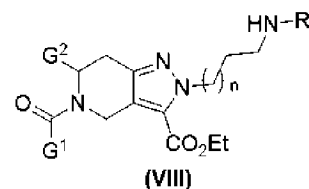
G^1 представляет собой дихлорфенил;

G^2 представляет собой водород или C_{1-4} алкил;

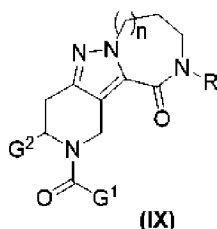
G^5 представляет собой водород или C_{1-4} алкил;

G^6 представляет собой C_{2-5} алкинил,

5-10-членное моноциклическое или бициклическое ароматическое кольцо, необязательно содержащее один, два или три гетероатома, при этом гетероатомы независимо выбраны из N, O и S, и где указанное 5-10-членное моноциклическое или бициклическое ароматическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из водорода, галогенов, CN, CF_3 , CF_2H , CFH_2 , CF_2CH_3 , C_{1-4} алкила, OC_{1-4} алкила, OCF_3 , OCF_2H , C_{3-4} циклоалкила и $SO_2N(CH_3)_2$;

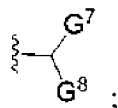


с) осуществление реакции соединения формулы (VIII), с 1,5,7-триазабицикло[4.4.0]дец-5-еном (TBD) или триметиалюминием ($\text{Al}(\text{CH}_3)_3$), необязательно в присутствии 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU) с образованием



соединения формулы (IX),

где



R представляет собой водород или

n представляет собой целое число 0 или 1;

G¹ представляет собой дихлорфенил или *трет*-бутоксид;

G² представляет собой водород или C₁₋₄алкил;

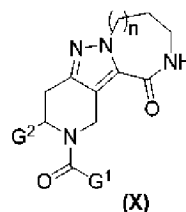
G⁷ представляет собой C₁₋₄алкил,

C₁₋₄алкил, замещенный одним или несколькими F,

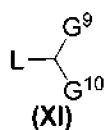
5-10-членное моноциклическое или бициклическое ароматическое кольцо, необязательно содержащее один, два или три гетероатома, при этом гетероатомы независимо выбраны из N, O и S, и где указанное 5-10-членное моноциклическое или бициклическое ароматическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из водорода, галогенов, CN, CF₃, CF₂H, CFH₂, CF₂CH₃, C₁₋₄алкила, OC₁₋₄алкила, OCF₃, OCF₂H, C₃₋₄циклоалкила и SO₂N(CH₃)₂,

C₂₋₅алкинил;

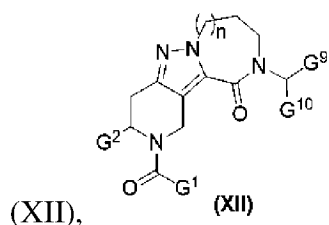
G⁸ представляет собой водород или C₁₋₄алкил;



d) осуществление реакции соединения формулы (X), с соединением



формулы (XI), в присутствии ненуклеофильного основания, более конкретно карбоната цезия (Cs_2CO_3) или гидрида натрия (NaH), с образованием соединения формулы



где n представляет собой целое число 0 или 1;

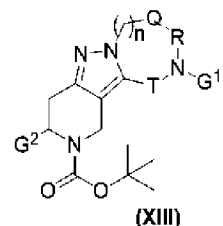
G^1 представляет собой дихлорфенил;

G^2 представляет собой водород или C_{1-4} алкил;

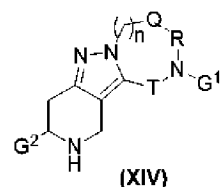
G^9 представляет собой водород или C_{1-4} алкил,

G^{10} представляет собой 5-10-членное моноциклическое или бициклическое ароматическое кольцо, необязательно содержащее один, два или три гетероатома, при этом гетероатомы независимо выбраны из N, O и S, и где указанное 5-10-членное моноциклическое или бициклическое ароматическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из водорода, галогенов, CN, CF_3 , CF_2H , CFH_2 , CF_2CH_3 , C_{1-4} алкила, OC_{1-4} алкила, OCF_3 , OCF_2H , C_3 -4циклоалкила, $C(=O)Ot-Bu$ и $SO_2N(CH_3)_2$;

L представляет собой бромид, хлорид или йодид;



е) осуществление реакции соединения формулы (XIII), с сильной кислотой, более конкретно хлористоводородной кислотой (HCl) или трифторуксусной



кислотой (TFA), с образованием соединения формулы (XIV),

где

n представляет собой целое число 0 или 1;

G^2 представляет собой водород или метил;

G^{11} представляет собой H,

C_{1-4} алкил,

C_{1-4} алкил, замещенный одним или несколькими F,

C_{1-4} алкил, замещенный 5-10-членным моноциклическим или бициклическим ароматическим кольцом, где 5-10-членное моноциклическое или бициклическое ароматическое кольцо необязательно содержит один, два или три гетероатома, при этом гетероатомы независимо выбраны из N, O и S, и

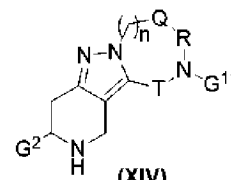
где указанное 5-10-членное моноциклическое или бициклическое ароматическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, выбранными из

группы, состоящей из водорода, галогенов, CN, CF₃, CF₂H, CFH₂, CF₂CH₃, C₁₋₄алкила, ОС₁₋₄алкила, OCF₃, OCF₂H и C₃₋₄циклоалкила;

Q представляет собой CH₂, CHF, CH(CH₂OH), CH(CH₂F), C=CH₂ или CHNHSO₂CH₃;

R представляет собой CH₂ или O;

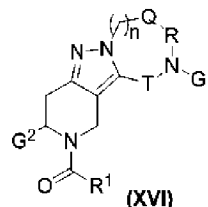
T представляет собой C=O или C=S;



f) осуществление реакции соединения формулы (XIV), (XIV), с



соединением формулы (XV), (XV), в присутствии ненуклеофильного основания, более конкретно карбоната натрия (Na₂CO₃), триэтиламина (Et₃N) или диизопропилэтиламина



(DIPEA), с образованием соединения формулы (XVI), (XVI),

где R₁ представляет собой дихлорфенил, и где G², n, Q, R, T и G¹¹ были определены на стадии e),

при условии, что

в случае если способ включает стадию a, то способ дополнительно включает стадию c,

в случае если способ включает стадию b, то способ дополнительно включает стадию c, и

в случае если способ включает стадию e, то способ дополнительно включает стадию f.

Определения

Ниже указаны определения различных терминов, применяемых для описания настоящего изобретения. Данные определения применяют к терминам в том виде, в котором они используются в данном описании и формуле изобретения, если не приведены ограничения в конкретных случаях, по отдельности или как часть большей группы.

Если не указано иное, все технические и научные термины, применяемые в данном документе, в целом имеют те же значения, которые обычно понимает специалист средней квалификации в данной области техники. В целом применяемые в данном документе номенклатура и лабораторные процедуры, используемые в культивировании клеток, молекулярной генетике, органической химии и химии пептидов, хорошо известны и обычно используются в данной области техники.

Применяемые в данном документе формы единственного числа относятся к одному или более чем одному (т. е. по меньшей мере одному) грамматическому объекту, указанному в единственном числе. Например, "элемент" означает один элемент или более чем один элемент. Кроме того, применение термина "включающий", а также других форм, таких как "включают", "включает" и "включены" не является ограничивающим.

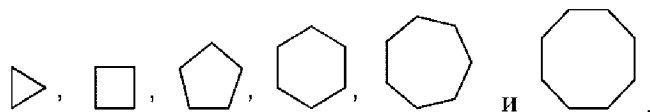
Применяемый в описании и формуле изобретения термин "содержащий" может включать модификации "состоящий из" и "по сути состоящий из". Термины "содержат(содержит)", "включают(включает)", "характеризующийся", "имеет", "может", "вмещают(вмещает)" и их варианты, применяемые в данном документе, предназначены для использования как неограничивающие переходные фразы, термины или слова, которые требуют присутствия названных ингредиентов/стадий и допускают присутствие других ингредиентов/стадий. Однако такое описание должно толковаться как также описывающее композиции или способы как "состоящие из" и "по сути состоящие из" перечисленных соединений, которые позволяют наличие только указанных соединений, наряду с любыми фармацевтически приемлемыми носителями, и исключают другие соединения. Все диапазоны, раскрытые в данном документе, включают указанную конечную точку и могут независимо комбинироваться (например, диапазон "от 50 мг до 300 мг" включает конечные точки 50 мг и 300 мг и все промежуточные значения). Конечные точки диапазонов и любые значения, раскрытые в данном документе, не ограничены точным диапазоном или значением; они являются достаточно неточными, чтобы включать значения, приблизительно равные таким диапазонам и/или значениям.

Применяемая в данном документе приблизительная формулировка может быть использована для изменения любого количественного представления, которое может варьироваться, не приводя в результате к изменению основной функции, с которой оно связано. Соответственно, значение, измененное термином или терминами, такими как "значительно", не может быть ограничено точным значением, указанным в некоторых случаях. По меньшей мере в некоторых случаях приблизительная формулировка может соответствовать точности инструмента для измерения значения.

Термин "алкил" относится к алкильной группе с прямой или разветвленной цепью, содержащей от 1 до 12 атомов углерода в цепи. Примеры алкильных групп включают метил (Me, который также может быть структурно изображен с помощью символа "/"), этил (Et), н-пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил (tBu), пентил, изопентил, трет-пентил, гексил, изогексил и группы, которые с учетом знаний специалиста средней квалификации в данной области техники и идей, предусмотренных в данном документе, считались бы эквивалентными любому из вышеуказанных примеров. Термин C₁₋₄алкил, применяемый в данном документе, относится к алкильной группе с прямой или разветвленной цепью, содержащей от 1 до 4 атомов углерода в цепи. Термин C₁₋₆алкил, применяемый в данном документе, относится к алкильной группе с прямой или разветвленной цепью, содержащей от 1 до 6 атомов углерода в цепи.

Термин "циклоалкил" относится к насыщенному или частично насыщенному,

моноциклическому, сочлененному полициклическому или спиро-полициклическому карбоциклу, содержащему от 3 до 12 атомов в кольце на карбоцикл. Иллюстративные примеры циклоалкильных групп включают следующие группы в виде подходящим образом связанных фрагментов:



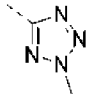
Моноциклический, бициклический или трициклический ароматический карбоцикл представляет собой ароматическую кольцевую систему, состоящую из 1, 2 или 3 колец, при этом указанная кольцевая система состоит только из атомов углерода; термин "ароматический" хорошо известен специалисту в данной области техники и обозначает циклически сопряженные системы, состоящие из $4n+2$ электронов, иными словами, из 6, 10, 14 и т. д. π -электронов (правило Хюккеля).

Конкретные примеры моноциклических, бициклических или трициклических ароматических карбоциклов представляют собой фенил, нафталенил, антраценил.

Термин "фенил" представляет собой следующий фрагмент:



Термин "гетероарил" относится к ароматической моноциклической или ароматической бициклической кольцевой системе, содержащей 5-10 членов кольца и которая содержит атомы углерода и от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из N, O и S. В термин "гетероарил" включены ароматические кольца из 5 или 6 членов, где кольцо состоит из атомов углерода и содержит по меньшей мере один член, представляющий собой гетероатом. Подходящие гетероатомы включают азот, кислород и серу. В случае 5-членных колец гетероарильное кольцо предпочтительно содержит один член, представляющий собой азот, кислород и серу, и, кроме того, не более 3 дополнительных атомов азота. В случае 6-членных колец гетероарильное кольцо

предпочтительно содержит от 1 до 4, например тетразолил (например, ) , более конкретно от 1 до 3 атомов азота. В случае, когда 6-членное кольцо содержит 3 атома азота, не более 2 атомов азота являются смежными. Примеры гетероарильных групп включают фурил, тиенил, пирролил, оксазолил, тиазолил, имидазолил, пиразолил, оксазолил, тиазолил, оксадиазолил, триазолил, тиадиазолил, пиридилил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, индолил, изоиндолил, бензофурил, бензотиенил, индазолил, бензимидазолил, бензотиазолил, бензоксазолил, бензизоксазолил, бензотиадиазолил, бензотриазолил, хинолинил, изохинолинил и хиназолинил. Если не указано иное, гетероарил присоединен к своей боковой группе при любом гетероатоме или атоме

углерода, что приводит к стабильной структуре.

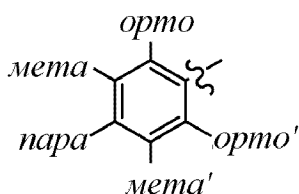
Специалисту в данной области техники будет известно, что типы гетероарильных групп, указанные или проиллюстрированные выше, не являются исчерпывающими, и что дополнительные типы в пределах объема таких определенных терминов могут также быть выбраны.

Термин "циано" относится к группе $-\text{CN}$.

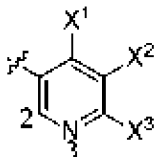
Термины "галогено" или "галоген" представляет собой хлор, фтор, бром или йод.

Термин "замещенный" означает, что указанная группа или фрагмент несет один или несколько заместителей. Термин "незамещенный" означает, что указанная группа не несет заместителей. Термин "необязательно замещенный" означает, что указанная группа является незамещенной или замещенной одним или несколькими заместителями. Если термин "замещенный" применяют для описания структурной системы, подразумевается, что замещение происходит при любом положении в системе, которое позволяет валентность. В случаях, где указанный фрагмент или группа не указана явно как необязательно замещенная или замещенная любым указанным заместителем, предполагается, что такой фрагмент или группа должны быть незамещенными.

Термины "пара", "мета" и "орто" имеют значения, понимаемые в уровне техники. Таким образом, например, полностью замещенная фенильная группа имеет заместители в обоих "орто"-положениях (*o*), смежные с точкой присоединения фенильного кольца, обоих "мета"-положениях (*m*) и в одном "пара"-положении (*p*) напротив точки присоединения. Для дополнительного разъяснения положение заместителей в фенильном кольце 2 разных орто-положения будут обозначены как орто и орто' и 2 разных мета-положения как мета и мета', как проиллюстрировано ниже.



При ссылке на заместители в пиридинильной группе термины "пара", "мета" и "орто" относятся к расположению заместителя относительно точки присоединения пиридинильного кольца. Например, структура ниже описана как 3-пиридил с заместителем X^1 в орто-положении, заместителем X^2 в мета-положении и заместителем X^3 в пара-положении:



Некоторые из количественных выражений, приведенных в данном документе, не определены выражением "приблизительно". Понятно, что независимо от того, используется ли термин "приблизительно" явно или нет, каждое количество, приведенное в данном документе, означает относящееся к фактически указанному значению, и оно

также означает приближение к такому указанному значению, которое будет разумно предположить на основании знаний специалиста средней квалификации в данной области техники, в том числе эквиваленты и приближения, обусловленные экспериментальными условиями и/или условиями измерений для такого указанного значения. Во всех случаях, когда выход приведен в виде доли в процентах, такой выход относится к массе вещества, для которого приведен выход, относительно максимального количества того же вещества, которое могло быть получено при определенных стехиометрических условиях. Концентрации, приведенные в виде значений доли в процентах, относятся к массовым соотношениям, если не указано иное.

Термины "забуференный" раствор или "буферный" раствор применяют в данном документе взаимозаменяемо в соответствии с их стандартным значением. Забуференные растворы применяют для контроля pH среды, и их выбор, применение и функция известны специалистам средней квалификации в данной области техники. См., например, G.D. Considine, ed., Van Nostrand's Encyclopedia of Chemistry, p. 261, 5th ed. (2005), где описаны среди прочего буферные растворы и как концентрации веществ, составляющих буфер, относятся к pH буфера. Например, забуференный раствор получают посредством добавления MgSO_4 и NaHCO_3 в раствор в соотношении 10:1 вес/вес для поддержания pH раствора при приблизительно 7,5.

Предполагается, что любая формула, приведенная данным документе, представляет собой соединения, имеющие структуру, изображенную с помощью структурной формулы, а также некоторые вариации или формы. В частности, соединения любой формулы, приведенной в данном документе, могут иметь центры асимметрии и, следовательно, существовать в разных энантиомерных формах. Все оптические изомеры соединений общей формулы и их смеси рассматриваются в пределах объема формулы. Таким образом, предполагается, что любая формула, приведенная в данном документе, представляет собой рацемат, одну или несколько энантиомерных форм, одну или несколько диастереомерных форм, одну или несколько атропоизомерных форм и их смеси. Кроме того, определенные структуры могут существовать в виде геометрических изомеров (т. е. *цис*- и *транс*-изомеров), в виде таутомеров или в виде атропоизомеров.

Также следует понимать, что соединения, имеющие одинаковую молекулярную формулу, но различную природу или последовательность связывания их атомов или расположения их атомов в пространстве, обозначены термином "изомеры".

Стереоизомеры, которые не являются зеркальными изображениями друг друга, обозначены термином "диастереомеры", и стереоизомеры, которые являются несовпадающими при наложении зеркальными изображениями друг друга, обозначены термином "энантиомеры". Если соединение содержит центр асимметрии, например, он связан с четырьмя разными группами, и при этом возможно существование пары энантиомеров. Энантиомер может характеризоваться абсолютной конфигурацией его центра асимметрии и быть описан с помощью правил последовательности Кана и Прелога для R- и S-изомеров, или в зависимости от стороны, в которую молекула вращает

плоскость поляризованного света, и при этом обозначается как правовращающий или левовращающий (т. е. как (+)- или (-)-изомеры соответственно). Хиральное соединение может существовать в виде либо отдельного энантиомера, либо в виде их смеси. Смесь, содержащая энантиомеры в равных пропорциях, называется "рацемическая смесь".

"Таутомеры" относятся к соединениям, которые являются взаимозаменяемыми формами конкретной структуры соединения, и которые различаются расположением атомов водорода и электронов. Таким образом, две структуры могут находиться в равновесии посредством перемещения π -электронов и атома (обычно H). Например, енолы и кетоны являются таутомерами, поскольку они быстро взаимно превращаются друг в друга посредством обработки кислотой или основанием. Другим примером таутомерии являются аци-и нитро-формы фенилнитрометана, которые подобным образом образуются с помощью обработки кислотой или основанием.

Таутомерные формы могут иметь значение для достижения оптимальной химической реакционной способности и биологической активности соединения, представляющего интерес.

Соединения по настоящему изобретению могут обладать одним или несколькими центрами асимметрии; такие соединения могут, следовательно, быть получены в виде отдельных (R)- или (S)-стереоизомеров или их смесей.

Если не указано иное, предполагается, что описание или название определенного соединения в описании и формуле изобретения включает оба отдельных энантиомера и их смеси, рацемические или иные. Способы определения стереохимической конфигурации и разделения стереоизомеров хорошо известны в уровне техники.

Определенные примеры содержат химические структуры, которые изображены в виде абсолютного энантиомера, но предназначены для обозначения энантиомерно чистого материала неизвестной конфигурации. В таких случаях применяют (R*), или (S*), или (*R), или (*S) в названии для указания того, что абсолютная стереохимическая конфигурация соответствующего стереоцентра является неизвестной. Таким образом, соединение, обозначенное как (R*) или (*R), относится к энантиомерно чистому соединению с абсолютной конфигурацией, представляющей собой либо (R), либо (S). В случаях, где абсолютная стереохимия была подтверждена, структуру называют с использованием (R) и (S).

Символы  и  используются в качестве обозначения одинаковой пространственной конфигурации в химических структурах, показанных в данном документе. Аналогично, символы  и  используются для обозначения одной и той же пространственной конфигурации в химических структурах, показанных в данном документе.

Кроме того, предполагается, что любая формула, приведенная в данном документе, также относится к гидратам, сольватам и полиморфам таких соединений и их смесям, даже если такие формы явно не перечислены. Определенные соединения формулы (I) или

фармацевтически приемлемые соли соединений формулы (I) могут быть получены в виде сольватов. Сольваты включают сольваты, образованные в результате взаимодействия или образования комплексов соединений по настоящему изобретению с одним или несколькими растворителями, либо в растворе, либо в виде твердого вещества или кристаллической формы. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой воду, и сольваты представляют собой гидраты. Кроме того, определенные кристаллические формы соединений формулы (I) или фармацевтически приемлемые соли соединений формулы (I) могут быть получены в виде сокристаллов. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения соединения формулы (I) получали в виде кристаллической формы. В других вариантах осуществления кристаллические формы соединений формулы (I) являлись кубическими по своей природе. В других вариантах осуществления фармацевтически приемлемые соли соединений формулы (I) получали в кристаллической форме. В еще других вариантах осуществления соединения формулы (I) получали в виде нескольких полиморфных форм, в виде смеси кристаллических форм, в виде полиморфной формы или в виде аморфной формы. В других вариантах осуществления происходит превращение соединений формулы (I) в растворе между одной или несколькими кристаллическими формами и/или полиморфными формами.

Кроме того, предполагается, что любая формула, приведенная в данном документе, также относится к гидратам, сольватам и полиморфам таких соединений и их смесям, даже если такие формы явно не перечислены. Некоторые соединения формулы (Ia) или фармацевтически приемлемые соли соединений формулы (Ia) могут быть получены в виде сольватов. Сольваты включают сольваты, образованные в результате взаимодействия или образования комплексов соединений по настоящему изобретению с одним или несколькими растворителями, либо в растворе, либо в виде твердого вещества или кристаллической формы. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой воду, и сольваты представляют собой гидраты. Кроме того, некоторые кристаллические формы соединений формулы (Ia) или фармацевтически приемлемых солей соединений формулы (Ia) могут быть получены в виде сокристаллов. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения соединения формулы (Ia) получали в кристаллической форме. В других вариантах осуществления кристаллические формы соединений формулы (Ia) являлись кубическими по своей природе. В других вариантах осуществления фармацевтически приемлемые соли соединений формулы (Ia) получали в кристаллической форме. В еще других вариантах осуществления соединения формулы (Ia) получали в виде одной из нескольких полиморфных форм, в виде смеси кристаллических форм, в виде полиморфной формы или в виде аморфной формы. В других вариантах осуществления в растворе происходит превращение соединения формулы (Ia) между одной или несколькими кристаллическими формами и/или полиморфными формами.

Ссылка на соединение в данном документе обозначает ссылку на любую из: (a) фактически указанной формы такого соединения и (b) любой из форм такого соединения в

среде, в которой соединение рассматривается при названии. Например, ссылка в данном документе на соединение, такое как R-COOH, охватывает ссылку на любое из, например, R-COOH_(ТВ.), R-COOH_(СОЛ.) и R-COO⁻_(СОЛ.). В данном примере R-COOH_(ТВ.) относится к твердому соединению, поскольку он может находиться, например, в виде таблетки или какой-либо другой твердой фармацевтической композиции или препарате; R-COOH_(СОЛ.) относится к недиссоциированной форме соединения в растворителе; и R-COO⁻_(СОЛ.) относится к диссоциированной форме соединения в растворителе, такой как диссоциированная форма соединения в водной среде, вне зависимости от того, происходит ли такая диссоциированная форма от R-COOH, его соли или любого другого вещества, которое приводит к образованию R-COO⁻ при диссоциации в рассматриваемой среде. В другом примере, выражение, такое как "подвергание вещества воздействию соединения формулы R-COOH" относится к подверганию такого вещества воздействию формы или форм соединения R-COOH, которая существует или которые существуют в среде, в которой происходит такое подвергание воздействию. В другом примере, выражение, такое как "осуществление реакции вещества с соединением формулы R-COOH", относится к осуществлению реакции (а) такого вещества в химически соответствующей форме или формах такого вещества, которое существует, или веществ, которые существуют, в среде, в которой происходит такое осуществление реакции, с (b) химически соответствующей формой или формами соединения R-COOH, которая существует или которые существуют в среде, в которой происходит такое осуществление реакции. В этом отношении, если такое вещество находится, например, в водной среде, понятно, что соединение R-COOH находится в такой же среде, и следовательно, вещество подвергается воздействию такого типа соединения, как R-COOH_(ВОДН.) и/или R-COO⁻_(ВОДН.), где индекс "(водн.)" обозначает "водный" в соответствии с его традиционным значением в химии и биохимии. Функциональная группа карбоновой кислоты была выбрана для таких примеров названия; данный выбор не призван, однако, являться ограничивающим, но служит всего лишь в качестве иллюстрации. Понятно, что аналогичные примеры могут быть предоставлены применительно к другим функциональным группам, включая без ограничения гидроксил, основные члены кольца, содержащие азот, такие как находящиеся в аминах, и любую другую группу, которая взаимодействует или преобразуется в соответствии с известным способом в среде, которая содержит соединение. Такие взаимодействия и преобразования включают без ограничения диссоциацию, ассоциацию, таутомерию, сольволиз, включая гидролиз, сольватацию, включая гидратацию, протонирование и депротонирование. Дополнительные примеры в данном отношении не предоставлены в данном документе, поскольку такие взаимодействия и преобразования в конкретной среде известны любому специалисту в данной области техники.

В другом примере, цвиттер-ионное соединение охвачено в данном документе посредством ссылки на соединение, для которого известно образование цвиттер-иона, даже если оно не упоминается явным образом в его цвиттер-ионной форме. Термины, такие как цвиттер-ион, цвиттер-ионы и их синонимы, цвиттер-ионное(цвиттер-ионные)

соединение(соединения), являются стандартными одобренными ИЮПАК названиями, которые являются широко известными и составляют часть стандартных наборов определенных научных названий. В данном отношении, название цвиттер-ион присвоено идентификации названия CHEBI:27369 в словаре для молекулярных веществ "Chemical Entities of Biological Interest" (ChEBI). Как в общем широко известно, цвиттер-ион или цвиттер-ионное соединение представляет собой нейтральное соединение, которое обладает номинальными единичными зарядами с противоположным знаком. Иногда такие соединения указываются с помощью термина "внутренние соли". В других источниках такие соединения указываются как "дипольные ионы", хотя последний термин считается в еще одних других источниках неверным. В качестве конкретного примера, аминокетановая кислота (аминокислота глицин) характеризуется формулой $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{COOH}$, и она существует в некоторых средах (в данном случае в нейтральных средах) в виде цвиттер-иона $^+\text{H}_3\text{NCH}_2\text{COO}^-$. Цвиттер-ионы, цвиттер-ионные соединения, внутренние соли и дипольные ионы согласно известным и хорошо установленным значениям таких терминов находятся в пределах объема настоящего изобретения, как в любом случае было бы ясно специалисту средней квалификации в данной области техники. Поскольку нет необходимости называть каждый вариант осуществления, который был бы известен специалистам средней квалификации в данной области техники, никакие из структур цвиттер-ионных соединений, которые являются связанными с соединениями по настоящему изобретению, не указаны явно в данном документе. Они являются, однако, частью вариантов осуществления настоящего изобретения. Дополнительные примеры в данном отношении не предоставлены в данном документе, поскольку такие взаимодействия и преобразования в конкретной среде, которые приводят к различным формам конкретного соединения, известны любому специалисту в данной области техники.

Предполагается, что любая формула, приведенная в данном документе, также предусматривает немеченые формы, а также меченые изотопом формы соединений. Меченые изотопом соединения имеют структуры, изображенные с помощью формул, указанных в данном документе, за исключением того, что один или несколько атомов заменены атомом, имеющим выбранную атомную массу или массовое число. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения по настоящему изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора, хлора и йода, такие как ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{125}I соответственно. Такие меченые изотопом соединения являются применимыми в метаболических исследованиях (предпочтительно с ^{14}C), исследованиях кинетики реакций (например, с дейтерием (т. е. D или ^2H) или тритием (т. е. T или ^3H)), методиках обнаружения или визуализации, таких как позитронно-эмиссионная томография (PET) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (SPECT), включая анализы распределения лекарственного средства или субстрата в ткани-, или в радиотерапии пациентов. В частности, соединение, меченое ^{18}F или ^{11}C , может являться особенно предпочтительным

в исследованиях, проводимых с использованием РЕТ или СПЕКТ. Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, например, дейтерием (т. е. ^2H), может обеспечить определенные терапевтические преимущества, возникающие в результате большей метаболической стабильности, например, увеличенный период полувыведения *in vivo* или сниженные требования к дозе. Меченые изотопом соединения по настоящему изобретению и пролекарства на их основе обычно могут быть получены с помощью проведения процедур, раскрытых на схемах или в примерах, и способов получения, описанных ниже, путем замены немеченого изотопом реагента на общедоступный меченый изотопом реагент.

Предполагается, что при ссылке на любую формулу, указанную в данном документе, выбор определенного фрагмента из списка возможных типов для указанной переменной не определяет выбор того же типа для переменной, появляющейся где-либо еще. Другими словами, если переменная появляется более одного раза, выбор типа из указанного списка является независимым от выбора типа для той же переменной где-либо еще в формуле, если не указано иное.

В соответствии с вышеуказанными рекомендациями по толкованию при присвоении значений и номенклатуре, следует понимать что явная ссылка на класс в данном документе подразумевает, где это осуществимо с точки зрения химии и если не указано иное, независимую ссылку на варианты осуществления такого класса и ссылку на каждый из возможных вариантов осуществления подклассов класса, упоминаемых явным образом.

В качестве первого примера терминологии заместителей, если заместитель $S^1_{\text{пример}}$ представляет собой один из S_1 и S_2 , и заместитель $S^2_{\text{пример}}$ представляет собой один из S_3 и S_4 , то такие присвоения значений относятся к вариантам осуществления настоящего изобретения, указанным в соответствии с выбором, что $S^1_{\text{пример}}$ представляет собой S_1 , и $S^2_{\text{пример}}$ представляет собой S_3 ; $S^1_{\text{пример}}$ представляет собой S_1 , и $S^2_{\text{пример}}$ представляет собой S_4 ; $S^1_{\text{пример}}$ представляет собой S_2 , и $S^2_{\text{пример}}$ представляет собой S_3 ; $S^1_{\text{пример}}$ представляет собой S_2 , и $S^2_{\text{пример}}$ представляет собой S_4 ; и эквиваленты каждого из таких выборов. Более краткая терминология " $S^1_{\text{пример}}$ представляет собой один из S_1 и S_2 , и $S^2_{\text{пример}}$ представляет собой один из S_3 и S_4 " применяется соответственно в данном документе в целях краткости, но не в качестве ограничения. Вышеуказанный первый пример терминологии заместителей, который указан посредством общих терминов, предназначен для иллюстрации различных присвоений значений заместителей, описанных в данном документе. Вышеуказанное правило, указанное в данном документе для заместителей, распространяется, если это применимо, на такие члены, как R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , G^1 , G^2 , G^3 , G^4 , G^5 , G^6 , G^7 , G^8 , G^9 , G^{10} , G^{11} , n , L , R , T , Q , W , X , Y и Z и любые другие общие символы заместителей, используемые в данном документе.

Кроме того, если более одного присвоения значения приведено для любого члена или заместителя, варианты осуществления настоящего изобретения включают различные группирования, которые могут быть сделаны из указанных присвоений значений, взятых

независимо, и их эквивалентов. В качестве второго примера терминологии заместителей, если в данном документе описано, что заместитель $S_{\text{пример}}$ представляет собой один из S_1 , S_2 и S_3 , данный список относится к вариантам осуществления настоящего изобретения, для которых $S_{\text{пример}}$ представляет собой S_1 ; $S_{\text{пример}}$ представляет собой S_2 ; $S_{\text{пример}}$ представляет собой S_3 ; $S_{\text{пример}}$ представляет собой один из S_1 и S_2 ; $S_{\text{пример}}$ представляет собой один из S_1 и S_3 ; $S_{\text{пример}}$ представляет собой один из S_2 и S_3 ; $S_{\text{пример}}$ представляет собой один из S_1 , S_2 и S_3 ; и $S_{\text{пример}}$ представляет собой любой эквивалент каждого из таких выборов. Более краткая терминология " $S_{\text{пример}}$ представляет собой один из S_1 , S_2 и S_3 " соответственно используется в данном документе в целях краткости, но не в качестве ограничения. Вышеуказанный второй пример терминологии заместителей, который указан посредством общих терминов, предназначен для иллюстрации различных присвоений значений заместителей, описанных в данном документе. Вышеуказанное правило, указанное в данном документе для заместителей, распространяется, если это применимо, на такие члены, как R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , G^1 , G^2 , G^3 , G^4 , G^5 , G^6 , G^7 , G^8 , G^9 , G^{10} , G^{11} , n , L , R , T , Q , W , X , Y и Z и любые другие общие символы заместителей, используемые в данном документе.

Предполагается, что номенклатура " C_{i-j} ", где $j > i$, при применении в данном документе в отношении класса заместителей, относится к вариантам осуществления настоящего изобретения, для которых каждое число членов, содержащих углерод, от i до j , включая i и j , достигнуто независимо. В качестве примера термин C_{1-4} относится независимо к вариантам осуществления, которые содержат один член, содержащий углерод (C_1), вариантам осуществления, которые содержат два члена, содержащих углерод (C_2), вариантам осуществления, которые содержат три члена, содержащих углерод (C_3), и вариантам осуществления, которые содержат четыре члена, содержащих углерод (C_4).

Термин C_{n-m} алкил относится к алифатической цепи, вне зависимости от того, является ли она прямой или разветвленной, с общим числом членов, содержащих углерод, в цепи N , которое удовлетворяет условию $n \leq N \leq m$, при этом $m > n$. Предполагается, что любое замещение двумя заместителями, упоминаемое в данном документе, охватывает различные возможности присоединения, если возможно более одной такой возможности. Например, ссылка на замещение заместителями с двумя точками присоединения $-A-B-$, где $A \neq B$, относится в данном документе к такому замещению заместителями с двумя точками присоединения, где A присоединен к первому замещенному члену, и B присоединен ко второму замещенному члену, и она также относится к такому замещению заместителями с двумя точками присоединения, где A присоединен ко второму замещенному члену, и B присоединен к первому замещенному члену.

Настоящее изобретение также включает фармацевтически приемлемые соли соединений формулы (I), предпочтительно соединений, описанных выше, и конкретных соединений, которые приведены в качестве примера в данном документе, и способы лечения с применением таких солей.

Термин "фармацевтически приемлемый" обозначает одобренный или который может быть одобрен контрольным органом федерального правительства или правительства штата или соответствующим органом в странах, отличных от Соединенных Штатов, или который перечислен в Фармакопее США или другой общепризнанной фармакопее для использования у животных и, более конкретно, у людей.

"Фармацевтически приемлемая соль" предназначена для обозначения соли свободных кислоты или основания соединений, представленных формулой (I), которые являются нетоксичными, биологически переносимыми или иным образом биологически подходящими для введения субъекту. Она должна обладать требуемой фармакологической активностью исходного соединения. См., в общих случаях, G.S. Paulekuhn et al., "Trends in Active Pharmaceutical Ingredient Salt Selection based on Analysis of the Orange Book Database", J. Med. Chem., **2007**, 50:6665-72, S.M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts", J Pharm Sci., **1977**, 66:1-19, и Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection, and Use, Stahl and Wermuth, Eds., Wiley-VCH and VHCA, Zurich, **2002**. Примеры фармацевтически приемлемых солей представляют собой такие, которые являются фармакологически эффективными и подходящими для контакта с тканями пациентов без нежелательной токсичности, раздражения или аллергической реакции. Соединение формулы (I) может обладать достаточно кислотной группой, достаточно основной группой или двумя типами функциональных групп, и соответственно вступать в реакцию с рядом неорганических или органических оснований и неорганических и органических кислот с образованием фармацевтически приемлемой соли.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтически приемлемым пролекарствам на основе соединений формулы (I) и соединений формулы (Ia) и способам лечения, в которых используются такие фармацевтически приемлемые пролекарства. Термин "пролекарство" означает предшественник обозначенного соединения, который после введения субъекту превращается в соединение *in vivo* посредством химического или физиологического процесса, такого как сольволиз или ферментативное расщепление, или при физиологических условиях (например, пролекарство при доведении pH до физиологического превращается в соединение формулы (I) или формулы (Ia)). "Фармацевтически приемлемое пролекарство" представляет собой пролекарство, которое является нетоксичным, биологически переносимым и иным образом биологически подходящим для введения субъекту. Иллюстративные процедуры для выбора и получения подходящих производных пролекарств описаны, например, в "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтически активным метаболитам соединений формулы (I) и соединений формулы (Ia), которые также могут быть применимы в способах по настоящему изобретению. "Фармацевтически активный метаболит" обозначает фармакологически активный продукт метаболизма соединения формулы (I) или его соли или соединения формулы (Ia) или его соли в организме. Пролекарства и активные метаболиты соединения могут быть определены с применением

стандартных методик, известных или доступных в области техники. См., например, Bertolini, et al., J Med Chem. 1997, 40, 2011-2016; Shan, et al., J Pharm Sci. 1997, 86 (7), 765-767; Bagshawe, Drug Dev Res. 1995, 34, 220-230; Bodor, Adv Drug Res. 1984, 13, 224-331; Bundgaard, Design of Prodrugs (Elsevier Press, 1985) и Larsen, Design and Application of Prodrugs, Drug Design and Development (Krogsgaard-Larsen, et al., eds., Harwood Academic Publishers, 1991).

Применяемый в данном документе термин "композиция" или "фармацевтическая композиция" относится к смеси по меньшей мере одного соединения, предусмотренного в данном документе, с фармацевтически приемлемым носителем. Фармацевтическая композиция облегчает введение соединения пациенту или субъекту. В уровне техники существует множество методик введения соединения, включая без ограничения внутривенное, пероральное, аэрозольное, парентеральное, офтальмологическое, ингаляционное и местное введение.

Применяемый в данном документе термин "фармацевтически приемлемый носитель" означает фармацевтически приемлемый материал, композицию или носитель, такой как жидкий или твердый наполнитель, стабилизатор, диспергирующее средство, суспендирующее средство, разбавитель, вспомогательное вещество, загуститель, растворитель или материал для инкапсулирования, вовлеченный в перенос или транспортировку соединения, предусмотренного в данном документе, в организме пациента или пациенту так, чтобы оно могло выполнять свою предполагаемую функцию. Как правило, такие конструкции переносятся или транспортируются из одного органа или части организма в другой орган или часть организма. Каждый носитель должен быть "приемлемым" в смысле совместимости с другими ингредиентами состава, включая соединение, предусмотренное в данном документе, и не должен причинять вреда пациенту. Некоторые примеры материалов, которые могут служить в качестве фармацевтически приемлемых носителей, включают сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; виды крахмала, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; целлюлозу и ее производные, такие как натрий-карбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и ацетилцеллюлоза; порошкообразный трагакант; солод; желатин; тальк; вспомогательные вещества, такие как какао масло 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; полиолы, такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; агар; буферные средства, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; поверхностно-активные средства; альгиновую кислоту; апирогенную воду; изотонический солевой раствор; раствор Рингера; этиловый спирт; фосфатно-буферные растворы; и другие нетоксичные совместимые вещества, используемые в фармацевтических составах. Применяемый в данном документе "фармацевтически приемлемый носитель" также включает любые возможные средства для нанесения покрытия, антибактериальные и противогрибковые средства и средства, замедляющие

абсорбцию и т. п., которые совместимы с активностью соединения, предусмотренного в настоящем изобретении, и физиологически приемлемы для пациента. В композиции также могут быть включены дополнительные активные соединения. "Фармацевтически приемлемый носитель" может дополнительно включать фармацевтически приемлемую соль соединения, предусмотренного в данном документе. Другие дополнительные ингредиенты, которые могут быть включены в фармацевтические композиции, предусмотренные в данном документе, известны в уровне техники и описаны, например в Remington's Pharmaceutical Sciences (Genaro, Ed., Mack Publishing Co., 1985, Easton, PA), который включен в данный документ посредством ссылки.

Термин "стабилизатор", используемый в данном документе, относится к полимерам, способным к обеспечению химического ингибирования или предупреждению разрушения соединения, раскрытого в данном документе. Стабилизаторы добавляют в составы соединений для улучшения химической и физической стабильности соединения.

Термин "таблетка," применяемый в данном документе, обозначает вводимую перорально, содержащую одну дозу, твердую лекарственную форму, которая может быть получена путем прессования лекарственного вещества или его фармацевтически приемлемой соли с подходящими вспомогательными веществами (например, наполнителями, разрыхлителями, смазочными средствами, веществами, способствующими скольжению и/или поверхностно-активными веществами) с помощью традиционных способов таблетирования. Таблетка может быть получена с применением традиционных способов грануляции, например, влажной или сухой грануляции, с необязательным измельчением гранул с последующим прессованием и необязательным покрытием оболочкой. Таблетка также может быть получена путем высушивания распылением.

Применяемый в данном документе термин "капсула" относится к твердой лекарственной форме, в которую заключено лекарственное средство, внутри либо твердой, либо мягкой растворимой емкости или "оболочки". Емкость или оболочка может быть образована из желатина, крахмала и/или других подходящих веществ.

Применяемые в данном документе термины "эффективное количество", "фармацевтически эффективное количество" и "терапевтически эффективное количество" относятся к нетоксичному, но достаточному количеству средства, необходимому для получения требуемого биологического результата. Таким результатом может быть снижение или облегчение признаков, симптомов или причин заболевания, или любое другое требуемое изменение биологической системы. Подходящее терапевтическое количество в любом отдельном случае может определить средний специалист в данной области техники с применением общепринятых экспериментов.

Термины "комбинация", "терапевтическая комбинация", "фармацевтическая комбинация" или "комбинированный продукт", применяемые в данном документе, относятся к нефиксированной комбинации или набору частей для объединенного введения, где два или более терапевтических средств можно вводить независимо,

одновременно или по отдельности в пределах временных интервалов, особенно если эти временные интервалы позволяют партнерам по комбинации проявлять совместный, например синергический, эффект.

Термин "модуляторы" включает как ингибиторы, так и активаторы, где "ингибиторы" относится к соединениям, которые уменьшают, предотвращают, инактивируют, снижают чувствительность или подвергают понижающей регуляции сборку HBV и других функций корового белка HBV, необходимых для репликации HBV или образования инфекционных частиц.

Применяемый в данном документе термин "модулятор сборки капсида" относится к соединению, которое осуществляет нарушение или ускорение, или подавление, или препятствование, или замедление, или снижение, или изменение в отношении нормальной сборки капсида (например, во время созревания) или нормальной разборки капсида (например, во время периода инфективности) или нарушает стабильность капсида, тем самым индуцируя возникновение aberrantных строения и функции капсида. В одном варианте осуществления модулятор сборки капсида ускоряет сборку или разборку капсида, тем самым индуцируя образование аномального строения капсида. В другом варианте осуществления модулятор сборки капсида взаимодействует (например, связывается в активном сайте, связывается в аллостерическом сайте, модифицирует и/или препятствует сворачиванию и т. п.) с основным белком сборки (CA) капсида, тем самым нарушая сборку или разборку капсида. В еще одном варианте осуществления модулятор сборки капсида вызывает нарушение в структуре или функции CA (например, способности CA к осуществлению сборки, разборки, связыванию с субстратом, осуществлению сворачивания в подходящую конформацию и т. п.), что ослабляет инфективность вируса и/или убивает вирус.

Применяемый в данном документе термин "лечение" или "лечить" определен как применение или введение терапевтического средства, т. е. соединения по настоящему изобретению (отдельно или в комбинации с другим фармацевтическим средством), пациенту, или применение или введение терапевтического средства в отношении выделенной ткани или клеточной линии, полученной от пациента (например, для диагностики или применения *ex vivo*), который характеризуется наличием инфекции, вызываемой HBV, симптома инфекции, вызываемой HBV, или возможности развития инфекции, вызываемой HBV, с целью излечить, вылечить, облегчить, ослабить, изменить, устранить, уменьшить интенсивность, улучшить или повлиять на инфекцию, вызванную HBV, симптомы инфекции, вызываемой HBV, или возможность развития инфекции, вызываемой HBV. Такие методы лечения могут быть специально адаптированы или модифицированы на основе знаний, полученных в области фармакогеномики.

Применяемый в данном документе термин "предупредить" или "предупреждение" означает отсутствие развития нарушения или заболевания, если они не возникали, или отсутствие развития дополнительного нарушения или заболевания, если уже произошло развитие нарушения или заболевания. Также подразумевается способность предотвращать

некоторые или все симптомы, ассоциированные с нарушением или заболеванием.

Применяемый в данном документе термин "пациент", "индивидуум" или "субъект" относится к человеку или млекопитающему, отличному от человека. Млекопитающие, отличные от человека, включают, например, домашний скот и домашних животных, таких как млекопитающие, представляющие собой овец, быков, свиней, собак, кошек и мышей. Предпочтительно пациент, субъект или индивидуум является человеком.

В способах лечения в соответствии с настоящим изобретением эффективное количество фармацевтического средства в соответствии с настоящим изобретением вводят субъекту, страдающему от такого заболевания или у которого диагностировано наличие такого заболевания, нарушения или состояния. "Эффективное количество" означает количество или дозу, достаточную для вызывания в целом требуемого терапевтического или профилактического положительного результата у пациентов, нуждающихся в таком лечении указанного заболевания, нарушения или состояния. Эффективные количества или дозы соединений по настоящему изобретению могут быть выявлены с помощью стандартных методов, таких как моделирование, исследования повышения дозы или клинические испытания, и с помощью учета обычных факторов, например, способа или пути введения или доставки лекарственного средства, фармакокинетики соединения, тяжести и течения заболевания, нарушения или состояния, предыдущей или продолжающейся терапии, которую получает субъект, состояния здоровья субъекта и ответа на лекарственные средства и суждения лечащего врача. Пример дозы находится в диапазоне от приблизительно 0,001 до приблизительно 200 мг соединения на кг веса тела субъекта в сутки, предпочтительно от приблизительно 0,05 до 100 мг/кг/сутки или от приблизительно 1 до 35 мг/кг/сутки в виде одной или разделенной единицы дозирования (например, BID, TID, QID). Для 70-килограммового человека иллюстративный диапазон подходящего количества дозы составляет от приблизительно 0,05 до приблизительно 7 г/сутки или от приблизительно 0,2 до приблизительно 2,5 г/сутки.

Пример дозы соединения составляет от приблизительно 1 мг до приблизительно 2500 мг. В некоторых вариантах осуществления доза соединения по настоящему изобретению, применяемого в композициях, описанных в данном документе, составляет менее приблизительно 10000 мг, или менее приблизительно 8000 мг, или менее приблизительно 6000 мг, или менее приблизительно 5000 мг, или менее приблизительно 3000 мг, или менее приблизительно 2000 мг, или менее приблизительно 1000 мг, или менее приблизительно 500 мг, или менее приблизительно 200 мг, или менее приблизительно 50 мг. Подобным образом в некоторых вариантах осуществления доза второго соединения (т. е. другого лекарственного средства для лечения HBV), описанного в данном документе, составляет менее приблизительно 1000 мг, или менее приблизительно 800 мг, или менее приблизительно 600 мг, или менее приблизительно 500 мг, или менее приблизительно 400 мг, или менее приблизительно 300 мг, или менее приблизительно 200 мг, или менее приблизительно 100 мг, или менее приблизительно 50

мг, или менее приблизительно 40 мг, или менее приблизительно 30 мг, или менее приблизительно 25 мг, или менее приблизительно 20 мг, или менее приблизительно 15 мг, или менее приблизительно 10 мг, или менее приблизительно 5 мг, или менее приблизительно 2 мг, или менее приблизительно 1 мг, или менее приблизительно 0,5 мг, и любые и все целые или частичные значения в диапазоне указанных значений.

По достижении положительной динамики заболевания, нарушения или состояния пациента, доза может быть отрегулирована для превентивного или поддерживающего лечения. Например, дозировка или частота введения, или обе, могут быть уменьшены в зависимости от симптомов до уровня, который является необходимым для поддержания терапевтического или профилактического эффекта. Разумеется, если симптомы были сняты до подходящего уровня, лечение может быть остановлено. Пациентам может, однако, требоваться лечение с перерывами в течение длительного времени при любом повторном проявлении симптомов.

Инфекции, вызываемые HBV, которые можно лечить в соответствии с раскрытыми способами, включают инфекции, вызываемые HBV генотипа А, В, С и/или D. Однако, в одном варианте осуществления с помощью раскрытых способов можно лечить HBV любого генотипа ("лечение всех генотипов"). Генотипирование HBV может быть выполнено с использованием способов, известных в уровне техники, например генотипирование HBV с помощью INNO-LIPA®, Innogenetics N.V., Гент, Бельгия).

С целью помочь читателю настоящей заявки описание было разделено на несколько абзацев или разделов. Такие деления не должны рассматриваться как разобщение сути параграфа или раздела от сути другого параграфа или раздела. Напротив, настоящее описание охватывает все возможные комбинации различных разделов, абзацев и предложений, которые могут быть рассмотрены.

Каждое из соответствующих раскрытий всех источников, упомянутых в данном документе, конкретно включено посредством ссылки. Следующие примеры предложены только для иллюстрации, а не для ограничения.

ПРИМЕРЫ

Далее будут описаны иллюстративные соединения, применимые в способах по настоящему изобретению, со ссылкой на иллюстративные схемы синтеза для их общего получения, указанные ниже, и конкретные примеры, указанные далее. Специалистам в данной области техники будет понятно, что для получения различных соединений в данном документе исходные материалы можно выбирать подходящим образом так, чтобы в конечном итоге требуемые заместители участвовали в реакциях по схемам с защищенными или незащищенными группами, в зависимости от ситуации, с получением требуемого продукта. В качестве альтернативы, может быть необходимым или желательным использование вместо желаемого в конечном итоге заместителя подходящей группы, которая не будет участвовать в реакциях, и заменить ее, при необходимости, желаемым заместителем. Если не указано иное, то переменные являются такими, как определено выше для формулы (I) и формулы (Ia). Реакции можно осуществлять при

температуре от температуры плавления до температуры кипения растворителя, предпочтительно от 0°C до температуры кипения растворителя. Реакционные смеси можно нагревать с использованием обычного нагревания или нагревания с помощью микроволнового излучения. Реакции также можно осуществлять в герметично запечатанных сосудах высокого давления при температуре выше нормальной температуры кипения растворителя.

Соединения формулы (I) и формулы (Ia) могут быть превращены в их соответствующие соли с применением способов, известных специалисту в данной области техники. Например, амин формулы (I) обрабатывают трифторуксусной кислотой, HCl или лимонной кислотой в растворителе, таком как Et₂O, CH₂Cl₂, THF, MeOH, хлороформ или изопропанол, с обеспечением соответствующей солевой формы. Альтернативно соли трифторуксусной кислоты или муравьиной кислоты получают в результате условий очистки с помощью обращенно-фазовой HPLC. Кристаллические формы фармацевтически приемлемых солей соединений формулы (I) и формулы (Ia) могут быть получены в кристаллической форме путем перекристаллизации из полярных растворителей (включая смеси полярных растворителей и водные смеси полярных растворителей) или из неполярных растворителей (включая смеси неполярных растворителей).

Если соединения в соответствии с настоящим изобретением имеют по меньшей мере один хиральный центр, они могут, соответственно, существовать в виде энантиомеров. Если соединения имеют два или более хиральных центров, они могут дополнительно существовать в виде диастереомеров. Следует понимать, что все такие изомеры и их смеси находятся в пределах объема настоящего изобретения.

Соединения, представленные как "стереоизомерная смесь" (что означает смесь двух или более стереоизомеров и включает энантиомеры, диастереомеры и их комбинации), разделяют с помощью разделения путем SFC.

Соединения могут быть получены в виде отдельных форм, таких как отдельные энантиомеры, путем специфичного для формы синтеза или путем разделения. Соединения могут альтернативно быть получены в виде смесей разных форм, таких как рацемические (1:1) или нерацемические (не 1:1) смеси. Если получают рацемические и нерацемические смеси энантиомеров, отдельные энантиомеры могут быть выделены с применением способов традиционного разделения, известных специалисту в данной области техники, таких как хиральная хроматография, перекристаллизация, образование диастереомерной соли, дериватизация в диастереомерные аддукты, биопревращение или ферментативное превращение. Если получены региоизомерные или диастереомерные смеси, если применимо, отдельные изомеры могут быть разделены с применением общепринятых способов, таких как хроматография или кристаллизация.

1. ОБЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ

ХИМИЧЕСКИЕ НАЗВАНИЯ

Химические названия получали с использованием химического программного

обеспечения: ACD/ChemSketch, и предпочтительно могут соответствовать правилам IUPAC.

ОБЩАЯ ПРОЦЕДУРА ДЛЯ СПОСОБОВ LCMS

Измерение с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC) осуществляли с применением насоса для LC, детектора на диодной матрице (DAD) или УФ-детектора и колонки, указанной в соответствующих способах. При необходимости включали дополнительные детекторы (см. приведенную ниже таблицу способов).

Поток из колонки направляли в масс-спектрометр (MS), который был оснащен источником ионизации при атмосферном давлении. В компетенции специалиста в данной области техники находится установка настраиваемых параметров (например, диапазона сканирования, времени выдержки и т. п.) с целью получения ионов, позволяющих определить номинальную моноизотопную молекулярную массу (MW) соединения. Сбор данных осуществляли с помощью соответствующего программного обеспечения.

Соединения описаны с помощью их экспериментального времени удерживания (Rt) и ионов. Если в таблице данных не указано иное, то указанный молекулярный ион соответствует $[M+H]^+$ (протонированной молекуле) и/или $[M-H]^-$ (депротонированной молекуле). В случае, если соединение не было способно к непосредственной ионизации, указан тип аддукта (т. е. $[M+NH_4]^+$, $[M+HCOO]^-$ и т. д.). Все результаты получали с экспериментальными погрешностями, которые обычно связаны с применяемым способом.

Далее в данном документе "SQD" означает одиночный квадрупольный детектор, "MSD" означает масс-селективный детектор, "к. т." означает комнатную температуру, "БЕН" означает мостиковый гибрид этилсилоксан/диоксид кремния, "DAD" означает детектор на диодной матрице, "HSS" означает диоксид кремния повышенной прочности, "Q-ToF" означает квадрупольные времяпролетные масс-спектрометры, "CLND" означает хемилюминесцентный азотный детектор, "ELSD" означает испарительный детектор светорассеяния.

Способы LCMS

Таблица 5

(расход выражен в мл/мин.; температура колонки (T) в °C; время анализа в минутах).

Код способ а	Прибор	Колонка	Подвижная фаза	Градиент	Поток ----- Т кол.	Врем я анали за
A	Thermoscientific Ultimate 3000 DAD и Brucker HCT ultra	Agilent: Poroshell EC-C18 (4 мкм, 4,6 × 100 мм)	A: 0,1% HCO ₂ H в воде/ B: 0,05% HCOOH в CH ₃ CN	98% A в течение 2 мин. до 0% A за 10 мин., удерживание в течение 3,4 мин., снова до	1 ----- 30	18,4

				98% А за 1,3 мин., удерживание в течение 1,7 мин.		
B	Waters: Acquity® UPLC® - DAD, SQD и ELSD	Waters: HSS T3 (1,8 мкм, 2,1 * 100 мм)	А: 10 мМ CH ₃ COONH ₄ в 95% H ₂ O+5% CH ₃ CN В: CH ₃ CN	От 100% А до 5% А за 2,10 мин., до 0% А за 0,90 мин., до 5% А за 0,5 мин.	0,6 ----- 55	3,5
C	Waters: Acquity® UPLC® - DAD и SQD	Waters: BEH C18 (1,7 мкм, 2,1*50 мм)	А: 10 мМ CH ₃ COONH ₄ в 95% H ₂ O+5% CH ₃ CN В: CH ₃ CN	От 95% А до 5% А за 1,3 мин., удерживание в течение 0,7 мин.	0,8 ----- 55	2
D	Waters: Acquity® UPLC® - DAD и SQD	Waters: BEH (1,8 мкм, 2,1 * 100 мм)	А: 10 мМ CH ₃ COONH ₄ в 95% H ₂ O+5% CH ₃ CN В: CH ₃ CN	От 100% до 5% А за 2,10 мин., до 0% А за 0,90 мин., до 5% А за 0,5 мин.	0,6 ----- 55	3,5
E	Waters: Acquity® UPLC® - DAD и SQD	Waters: BEH (1,8 мкм, 2,1 * 100 мм)	А: 10 мМ CH ₃ COONH ₄ в 95% H ₂ O+5% CH ₃ CN, В: CH ₃ CN	От 100% А до 5% А за 2,10 мин., до 0% А за 0,90 мин., до 5% А за 0,5 мин.	0,6 ----- 55	3,5
F	Agilent Poroshell 120	SB-C18 4,6×30 мм, 2,7 мкм с UHPLC Guard Infinity Lab Poroshell 120 SB-C18 4,6×5 мм, 2,7 мкм	А - ацетонитрил: вода (99:1%), 0,1% муравьиной кислоты В - вода (0,1% муравьиной кислоты)	0,01 мин. - 99% В 1,5 мин. - 0% В 2,2 мин. - 0% В 2,21 мин. - 99% В	3 ----- 60	5,92
G	Agilent 1200 с DAD	Колонка Sunfire C18 (5 мкм, 4,6×50 мм)	А1: 0,02% ацетат аммония; А2: 0,1% TFA; подвижная фаза В1:	От 95% А1 или А2 и 5% В до 5% А1 или А2 и 95% В	1,5 -----	6,5

			ацетонитрил			
H	Agilent 1260 с VWD	Колонка Dikma plus C18 (5 мкм, 4,6×30 мм)	A1: 0,02% ацетат аммония; A2: 0,1% TFA; B: ацетонитрил	От 95% A1 или A2 и 5% B до 5% A1 или A2 и 95% B	<u>1,5</u>	4
I	Waters: Acquity® UPLC® - DAD и SQD	Waters: BEH (1,8 мкм, 2,1 × 100 мм)	A: 0,1% NH ₄ HCO ₃ в 95% H ₂ O+5% CH ₃ CN B: CH ₃ CN	От 100% A до 5% A за 2,10 мин., до 0% A за 0,9 мин., до 5% A за 0,5 мин.	0,6 ----- <u>55</u>	3,5
J	Waters: Acquity® UPLC® - DAD и SQD	Waters: BEH (1,8 мкм, 2,1 × 100 мм)	A: 10 мМ CH ₃ COONH ₄ в 95% H ₂ O+5% CH ₃ CN B: CH ₃ CN	От 100% A до 5% A за 2,10 мин., до 0% A за 0,9 мин., до 5% A за 0,4 мин.	0,6 ----- <u>55</u>	3,5

ОБЩАЯ ПРОЦЕДУРА ДЛЯ СПОСОБОВ SFCMS

Измерения в ходе SFC проводили с использованием аналитической системы для сверхкритической жидкостной хроматографии (SFC), укомплектованной насосом для двухкомпонентных смесей для доставки диоксида углерода (CO₂) и модификатором, автоматическим дозатором, термостатом для колонок, детектором на диодной матрице, оснащенный проточной кюветой для работы под высоким давлением, выдерживающей до 400 бар. В случае оснащения масс-спектрометром (MS) поток из колонки направлялся в (MS). В компетенции специалиста в данной области техники находится установка настраиваемых параметров (например, диапазона сканирования, времени выдержки и т. п.) с целью получения ионов, позволяющих определить номинальную моноизотопную молекулярную массу (MW) соединения. Сбор данных осуществляли с помощью соответствующего программного обеспечения.

Аналитические способы SFC-MS (скорость потока выражена в мл/мин.; температура колонки (Т) - в °С; время анализа - в минутах, противодавление (BPR) - в барах).

Способы SFC

Таблица 6

(расход выражен в мл/мин.; температура колонки (Т) в °С; время анализа в минутах).

Код способа	Колонка	Подвижная фаза	Градиент	Поток ----- Т кол.	Время анализа ----- BPR
SFC_A	Колонка Daicel Chiralpak® IC3 (3,0 мкм, 150×4,6 мм)	A: CO ₂ B: EtOH+0,2% iPrNH ₂	от 10% до 50% В за 6 мин., удерживание 3,5 мин.	2,5 ----- 40	9,5 ----- 130
SFC_B	Колонка Daicel Chiralpak® AD3 (3,0 мкм, 150×4,6 мм)	A: CO ₂ B: EtOH- iPrOH (50- 50) + 0,2% iPrNH ₂	от 10% до 50% В за 6 мин., удерживание 3,5 мин.	2,5 ----- 40	9,5 ----- 130
SFC_C	Колонка Daicel Chiralpak® OJ3 (3,0 мкм, 150×4,6 мм)	A: CO ₂	от 10% до 50% В за 6 мин., удерживание 3,5 мин.	2,5 ----- 40	9,5 ----- 130
		B: EtOH+0,2% iPrNH ₂			
SFC_D	Колонка Daicel Chiralpak® AD-H (3,0 мкм, 150×4,6 мм)	A: CO ₂	от 10% до 50% В за 6 мин., удерживание 3,5 мин.	2,5 ----- 40	9,5 ----- 110
		B: iPrOH+0,2 % iPrNH ₂			
SFC_E	Колонка Daicel Chiralpak® AD-H (3,0 мкм, 150×4,6 мм)	A: CO ₂ B: EtOH+0,2% iPrNH ₂	от 10% до 50% В за 6 мин., удерживание 3,5 мин.	2,5 ----- 40	9,5 ----- 110

АНАЛИЗ ЯМР

Спектры ¹H ЯМР записывали на 1) спектрометре Bruker DPX 400 МГц, или 2) спектрометре Bruker Avance 400 МГц, или с) спектрометре Bruker Avance III 400 МГц, или d) спектрометре Bruker Avance 600 МГц, или e) спектрометре Bruker Avance NEO 400 МГц, или f) спектрометре Bruker модель AVIII 400, g) ZKNJ BIXI-1 300 МГц, Bruker Avance III 400 МГц, или h) Bruker AVANCE Neo 400 МГц.

Спектры ЯМР записывали при температуре окружающей среды, если не указано иное. Данные приведены следующим образом: химический сдвиг в частях на миллион (ppm) относительно TMS (δ=0 ppm) на шкале, интеграция, мультиплетность (s=синглет, d=дублет, t=триплет, q=квартет, quin=квинтет, sext=секстет, sept=септет, m=мультиплет, b=широкий или комбинация указанных), константа(-ы) взаимодействия J указана(-ы) в герцах (Гц).

АНАЛИЗ MS

Масс-спектры получали на Shimadzu LCMS-2020-MSD или Agilent 1200/G6110A

MSD с использованием ионизации электрораспылением (ESI) в положительном режиме, если не указано иное.

2. СОКРАЩЕНИЯ

Таблица 7

Микроволн.	Под действием микроволнового излучения
ADDP	1,1'-(Азодикарбонил)дипиперидин
AlMe ₃	Триметилалюминий
Водн.	Водный
Атм.	Атмосфера
Вос ₂ O	Ди- <i>трет</i> -бутилдикарбонат
BOC	трет-Бутилоксикарбонил
BODIPY	Бор-дипиррометен
br	Широкий
CA	Сборка капсида
DAST	Трифторид (диэтиламино)серы
DBU	1,8-Диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен
DCE	1,2-Дихлорэтан
DCM	Дихлорметан
dd	Дублет дублетов
DEA	Диэтиламин
DIPE	Диизопропиловый эфир
DIPEA/DIEA	N, N-Диизопропилэтиламин
DMF	Диметилформамид
DMF-DMA	Диметилформамид-диметилацеталь
DMSO	Диметилсульфоксид
ДНК	Дезоксирибонуклеиновая кислота
EDCI	Гидрохлорид N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида
ESI	Ионизация электрораспылением
Et ₃ N	Триэтиламин
Et ₂ O	Эфир, диэтиловый эфир
EtOAc/EА	Этилацетат
EtOH	Этанол
FCC	Нормально-фазовая хроматография на силикагеле
г	граммы

ч.	час
HBV	Вирус гепатита В
HOAc	Уксусная кислота
HPLC	Высокоэффективная жидкостная хроматография
Гц	Герц
i-PrNH ₂	Изопропиламин
i-PrOH/IPA	Изопропиловый спирт
KOtBu	трет-Бутоксид калия
LAH	Алюмогидрид лития
LCMS	Жидкостная хроматография с масс-спектрометрией
LHMDS, LiHMDS	Бис(триметилсилил)амид лития
М	Молярный
m	Мультиплет
MeCN/ACN	Ацетонитрил
MeOH	Метанол
мг	Миллиграмм
МГц	Мегагерц
мин.	Минуты
мл	Миллилитры
мкл	Микролитры
ммоль	Миллимоль
мкмоль	Микромоль
MS	Масс-спектры
MsCl	Мезитилхлорид
масса/заряд	Отношение массы к заряду
N	Нормальный
NaOAc/AcONa	Ацетат натрия
ЯМР	Ядерный магнитный резонанс
о/н	В течение ночи
PCR	Полимеразная цепная реакция
PE	Петролейный эфир
РМРА	9-(2-Фосфонил-метоксипропил)аденин
ppm	Части на миллион
ppt	Осадок

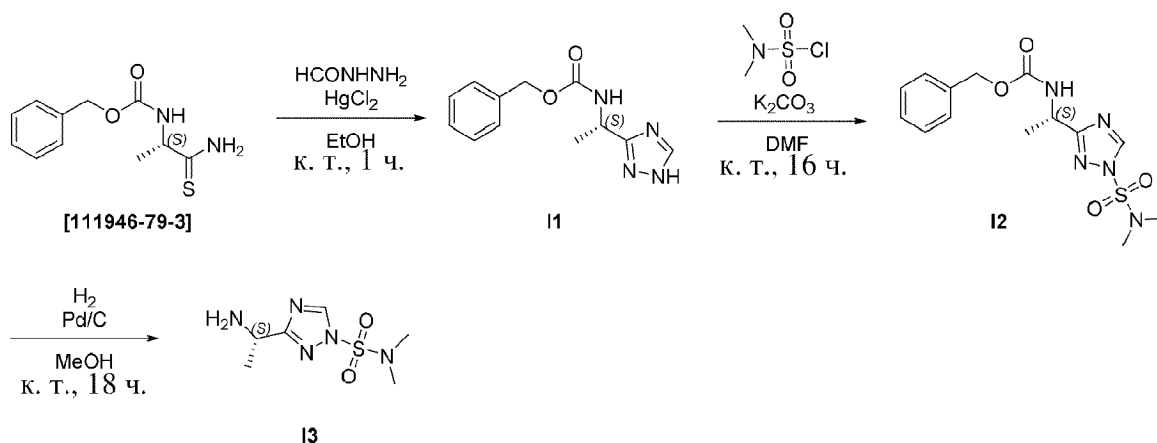
Py	Пиридин
РНК	Рибонуклеиновая кислота
R _t	Время удерживания
к. т.	Комнатная температура
s	Синглет
Насыщ.	Насыщенный
SFC	Сверхкритическая жидкостная хроматография
t	Триплет
T ₃ P	Ангидрид пропанфосфоновой кислоты
TBAI	Йодид тетрабутиламмония
TBD	1,5,7-Триазабицикло[4.4.0]дец-5-ен
TEA	Триэтиламин
TFA	Трифторуксусная кислота
THF	Тетрагидрофуран
TLC	Тонкослойная хроматография
TLR	Toll-подобный рецептор
TNF	Фактор некроза опухоли
V или объемы	Объем в миллилитрах растворителя на грамм субстрата
Δ	Нагревание с обратным холодильником

3. ПРОЦЕДУРЫ И АНАЛИЗ СОЕДИНЕНИЙ

3.1. СИНТЕЗ 6-ЧЛЕННЫХ КОЛЕЦ

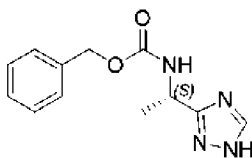
3.1.1. Синтез промежуточных соединений

3.1.1.1. Синтез промежуточного соединения I3



Промежуточное соединение I1

Бензил-[(1S)-1-(1H-1,2,4-триазол-3-ил)этил]карбамат

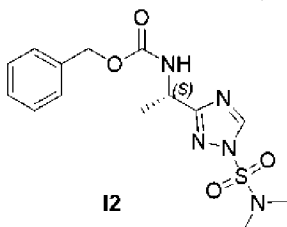
**11**

Реакцию проводили в безводных условиях и в атмосфере аргона.

Бензил-[(2S)-1-амино-1-сульфанилиденпропан-2-ил]карбамат (3,36 г, 12,1 ммоль, чистота 86%) растворяли в EtOH (135 мл). Добавляли гидразин муравьиной кислоты (4,36 г, 72,7 ммоль) и HgCl₂ (4,28 г, 15,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли в EtOAc (200 мл), промывали с помощью NaHCO₃ (нас., водн.), солевого раствора, высушивали (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Объединенные водные слои экстрагировали с помощью EtOAc (5×200 мл). Объединенные органические экстракты высушивали (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Фракцию объединяли с ранее полученным остатком. Остаток солюбилизировали в EtOH (135 мл) и перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния. Неочищенную смесь очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (диоксид кремния, DCM/MeOH, градиент от 100:0 до 90:10) с получением промежуточного соединения **11** (1,82 г, 58%) в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение 12

Бензил-{(1S)-1-[1-(диметилсульфамоил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил]этил}карбамат

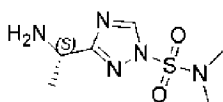
**12**

Реакцию проводили в безводных условиях и в атмосфере аргона.

Промежуточное соединение **11** (2,10 г, 8,08 ммоль, чистота 95%) растворяли в DMF (53 мл). Добавляли K₂CO₃ (3,35 г, 24,3 ммоль) и диметилсульфамоилхлорид (1,04 мл, 9,70 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. и разбавляли с помощью H₂O (50 мл). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3×100 мл), высушивали (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (диоксид кремния, DCM/MeOH, градиент от 100:0 до 90:10) с получением промежуточного соединения **12** (1,42 г, 47%, чистота 94%).

Промежуточное соединение 13

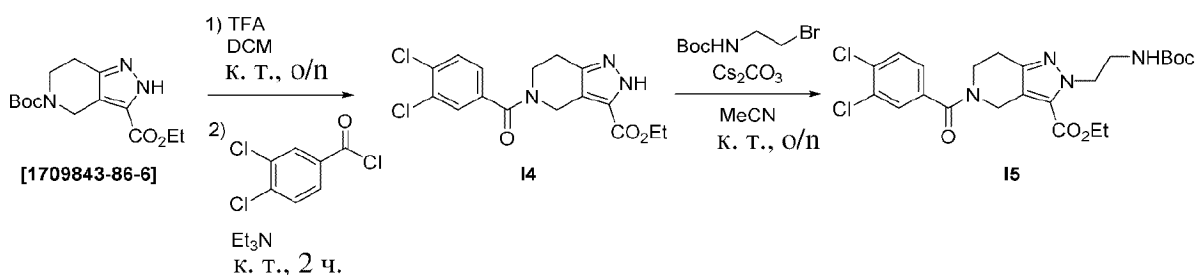
3-[(1S)-1-Аминоэтил]-N, N-диметил-1H-1,2,4-триазол-1-сульфонамид

**13**

Реакцию проводили в безводных условиях и в атмосфере аргона.

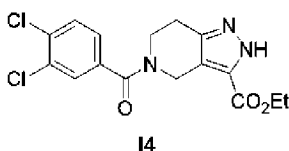
Промежуточное соединение **12** (1,42 г, 3,76 ммоль, чистота 94%) растворяли в MeOH (40 мл). Смесь продували в атмосфере аргона и добавляли Pd/C (чистота 10%, 142 мг, 0,13 ммоль). Реакционную смесь продували с помощью H₂ (3 раза) и перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали на Celite® и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения **13** (830 мг), которое использовали как таковое на следующей стадии.

3.1.1.2. Синтез промежуточного соединения **15**



Промежуточное соединение **14**

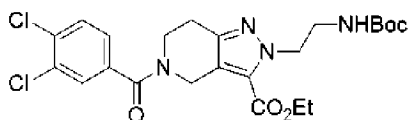
Этил-5-(3,4-дихлорбензоил)-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксилат

**14**

Смесь 5-*трет*-бутил-3-этил-6,7-дигидро-2H-пиразоло[3,4-с]пиридин-3,5(4H)-дикарбоксилата (17,8 г, 60,4 ммоль) и TFA (46,2 мл, 604 ммоль) в DCM (500 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток растворяли в DCM. Раствор охлаждали до 0°C. Добавляли Et₃N (33,6 мл, 242 ммоль), затем 3,4-дихлорбензоилхлорид (13,3 г, 63,4 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили водой (300 мл). Слои разделяли и органическую фазу высушивали (MgSO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (диоксид кремния, гептан/(EtOAc/EtOH, 3:1), градиент от 90:10 до 0:100) с получением промежуточного соединения **14** (16,2 г, 73%) в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение **15**

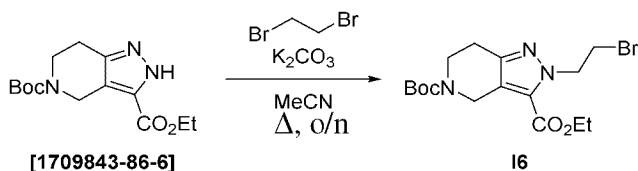
Этил-2-{2-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]этил}-5-(3,4-дихлорбензоил)-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксилат

**15**

Смесь промежуточного соединения **14** (4,00 г, 10,9 ммоль), Cs_2CO_3 (5,31 г, 16,3 ммоль) и 3-(*tert*-амино)пропилбромида (2,56 г, 11,4 ммоль) в MeCN (150 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (диоксид кремния, гептан/(EtOAc/EtOH, 3:1), градиент от 90:10 до 0:100) с получением промежуточного соединения **15** (3,0 г, 54%) в виде прозрачного масла.

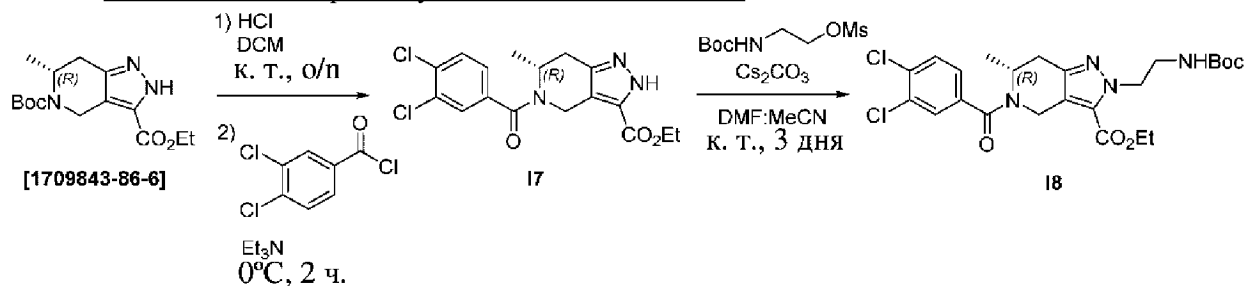
3.1.1.3. Синтез промежуточного соединения **16**

5-*tert*-Бутил-3-этил-2-(2-бромэтил)-2,4,6,7-тетрагидро-5H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,5-дикарбоксилат

**16**

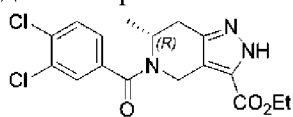
Смесь 5-*tert*-бутил-3-этил-6,7-дигидро-2H-пиразоло[4,3]пиридин-3,5(4H)-дикарбоксилата (1,25 г, 4,23 ммоль), 1,2-дибромэтана (4,02 г, 21,2 ммоль) и K_2CO_3 (1,76 г, 12,7 ммоль) в MeCN (125 мл) перемешивали с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь все еще горячей фильтровали через декалит и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (диоксид кремния, гептан/EtOAc, градиент от 95:5 до 0:100) с получением промежуточного соединения **16** (1,7 г, 60%) в виде прозрачного масла.

3.1.1.4. Синтез промежуточного соединения **18**

**18**

Промежуточное соединение **17**

Этил-(6R)-5-(3,4-дихлорбензоил)-6-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксилат

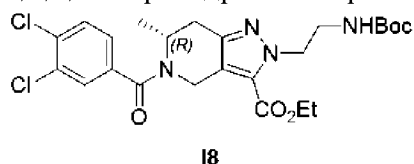
**17**

Реакцию проводили в безводных условиях и в атмосфере аргона.

К раствору 5-трет-бутил-3-этил-(6R)-6-метил-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-с]пиридин-3,5-дикарбоксилата (4,52 г, 14,6 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли HCl (4 н. в 1,4-диоксане, 36,5 мл, 146 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. и концентрировали до сухого состояния. Остаток разбавляли в DCM (150 мл) и добавляли Et₃N (9,16 мл, 65,7 ммоль). Раствор охлаждали до 0°C и добавляли по каплям раствор 3,4-дихлорбензоилхлорида (3,21 г, 15,3 ммоль) в DCM (30 мл). Реакционную смесь перемешивали при данной температуре в течение 2 ч. и разбавляли с помощью DCM (750 мл). Органическую фазу промывали с помощью воды (2×500 мл), NaHCO₃ (насыщ., водн., 500 мл) и солевого раствора, высушивали (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (диоксид кремния, DCM/MeOH, градиент от 100:0 до 95:5) с получением промежуточного соединения **17** (4,63 г, 83%).

Промежуточное соединение 18

Этил-(6R)-2-{2-[(*tert*-бутоксикарбонил)амино]этил}-5-(3,4-дихлорбензоил)-6-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксилат

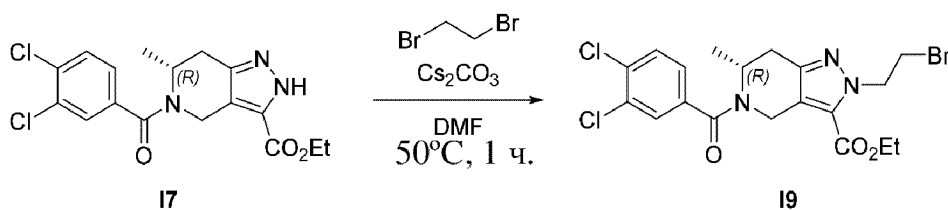


Реакцию проводили в безводных условиях и в атмосфере аргона.

К раствору промежуточного соединения **17** (4,85 г, 12,1 ммоль) в MeCN (180 мл) и DMF (5 мл) добавляли Cs₂CO₃ (5,92 г, 18,2 ммоль) и раствор 2-(*tert*-бутоксикарбониламино)этил-метансульфоната (3,48 г, 14,5 ммоль) в MeCN (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней и разбавляли с помощью EtOAc (100 мл) и H₂O (100 мл). Слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенную смесь очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (диоксид кремния, циклогексан/(EtOAc/EtOH, 3:1), градиент от 95:5 до 50:50) с получением промежуточного соединения **18** (3,30 г, 52%).

3.1.1.5. Синтез промежуточного соединения 19

Этил-(6R)-2-(2-бромэтил)-5-(3,4-дихлорбензоил)-6-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксилат

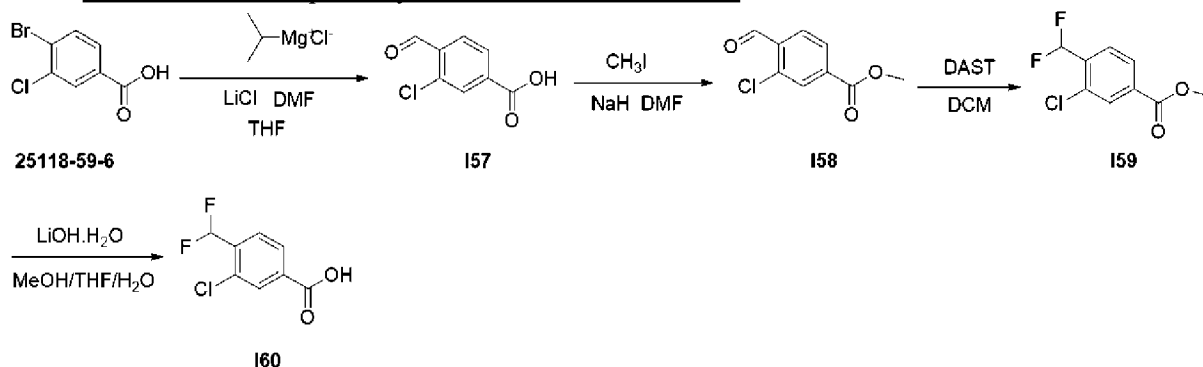


Реакцию проводили в безводных условиях и в атмосфере аргона.

К раствору промежуточного соединения **17** (4,00 г, 10,5 ммоль) в DMF (60 мл)

добавляли Cs_2CO_3 (6,82 г, 20,9 ммоль) и 1,2-дибромэтан (4,51 мл, 52,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 1 ч. и разбавляли с помощью H_2O (50 мл). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3×70 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (3×60 мл), высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенную смесь очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (диоксид кремния, циклогексан/ EtOAc , градиент от 9:1 до 1:1) с получением промежуточного соединения **I9** (2,90 г, 55%) в виде белой пены.

3.1.1.6. Синтез промежуточного соединения **I60**



К раствору 4-бром-3-хлорбензойной кислоты (3,00 г, 12,7 ммоль) в тетрагидрофуране (40 мл) добавляли хлорид лития (1,62 г, 38,2 ммоль) и 2 М хлорид изопропилмагния в тетрагидрофуране (20 мл, 40 ммоль) при -78°C в атмосфере азота. После перемешивания при -78°C в течение 10 минут, смесь нагревали до 0°C и перемешивали при данной температуре в течение 1 часа. Затем добавляли N, N-диметилформамид (4,69 г, 64,2 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1,5 часа. Реакционную смесь гасили насыщенным водн. NH_4Cl (10 мл) и три раза экстрагировали этилацетатом (10 мл). Водный слой подкисляли с помощью 1 н. водного раствора гидрохлорида до $\text{pH}=3$. Водный слой три раза экстрагировали этилацетатом (10 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением промежуточного соединения **I57** (1,9 г, выход 73%, чистота 90% согласно ^1H ЯМР) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,68 (s, 1H), 10,38 (s, 1H), 8,04-7,96 (m, 3H).

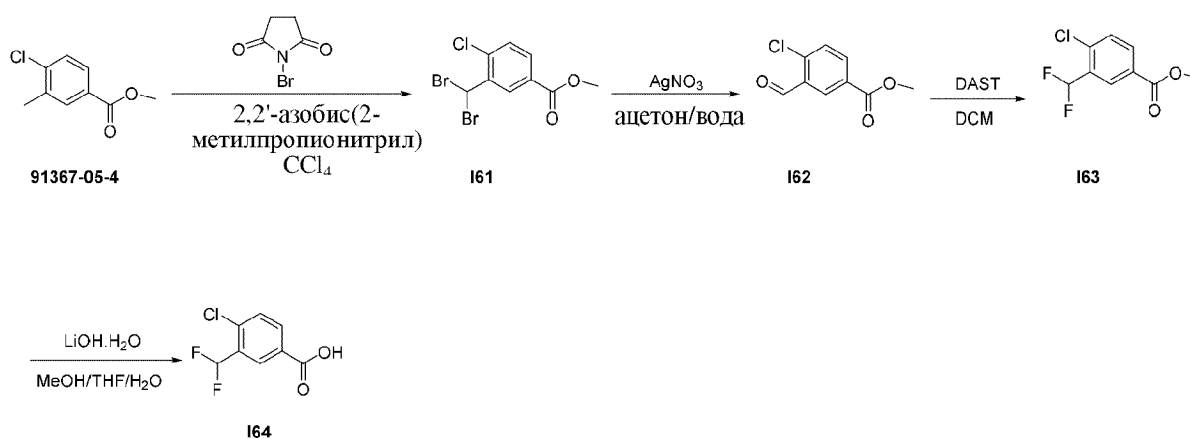
К раствору промежуточного соединения **I57** (1,00 г, 4,88 ммоль, чистота 90%) в N, N-диметилформамиде (10 мл) добавляли 60 вес.% гидрида натрия в минеральном масле (215 мг, 5,38 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем добавляли йодметан (760 мг, 5,35 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь выливали в 1 н. водный раствор хлористоводородной кислоты (5 мл) и три раза экстрагировали этилацетатом (10 мл). Объединенные органические фазы промывали водн. бикарбонатом натрия (10 мл) и солевым раствором (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением промежуточного соединения **I58** (880

мг, выход 82%, чистота 90% согласно ^1H ЯМР) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,37 (s, 1H), 8,06-7,98 (m, 3H), 3,91 (s, 3H).

К раствору промежуточного соединения **I58** (250 мг, 1,13 ммоль, чистота 90%) в дихлорметане (10 мл) добавляли трифторид диэтиламиносеры (920 мг, 5,71 ммоль) при -78°C . Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь выливали в воду (10 мл) и дважды экстрагировали дихлорметаном (10 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (5 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением промежуточного соединения **I59** (170 мг, выход 61%, чистота 90% согласно ^1H ЯМР) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,10-8,09 (m, 1H), 8,04-8,02 (m, 1H), 7,76-7,74 (m, 1H), 6,97 (t, $J=54,8$ Гц, 1H), 3,96 (s, 3H).

К раствору промежуточного соединения **I59** (170 мг, 0,694 ммоль, чистота 90%) в метаноле (3 мл) и тетрагидрофуране (3 мл) добавляли гидрат гидроксида лития (45 мг, 1,1 ммоль) в воде (1,5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали *in vacuo* с получением остатка. Остаток разбавляли водой (10 мл) и полученную в результате смесь подкисляли с помощью 1 н. водного раствора гидрохлорида до pH=3. Смесь три раза экстрагировали этилацетатом (10 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением промежуточного соединения **I60** (150 мг, выход 94%, чистота 90% согласно ^1H ЯМР) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 13,62 (s, 1H), 8,04-8,02 (m, 2H), 7,85-7,83 (m, 1H), 7,28 (t, $J=53,6$ Гц, 1H).

3.1.1.7. Синтез промежуточного соединения **I64**



К раствору метил-4-хлор-3-метилбензоата (2,00 г, 10,8 ммоль) и N-бромсукцинимид (5,78 г, 32,5 ммоль) в тетрахлорметане (90 мл) добавляли 2,2'-азобис(2-метилпропионитрил) (450 мг, 2,74 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Затем реакционную смесь фильтровали и фильтрат промывали водой (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением остатка, который растирали в порошок с н-гексаном (10 мл) с получением промежуточного соединения **I61** (3,12 г, выход 80%, чистота 95% согласно ^1H ЯМР) в виде белого твердого вещества. ^1H

ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,49 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,96 (dd, $J=11,2, 2,8$ Гц, 1H), 7,70 (d, $J=11,2$ Гц, 1H), 7,54 (s, 1H), 3,93 (s, 3H).

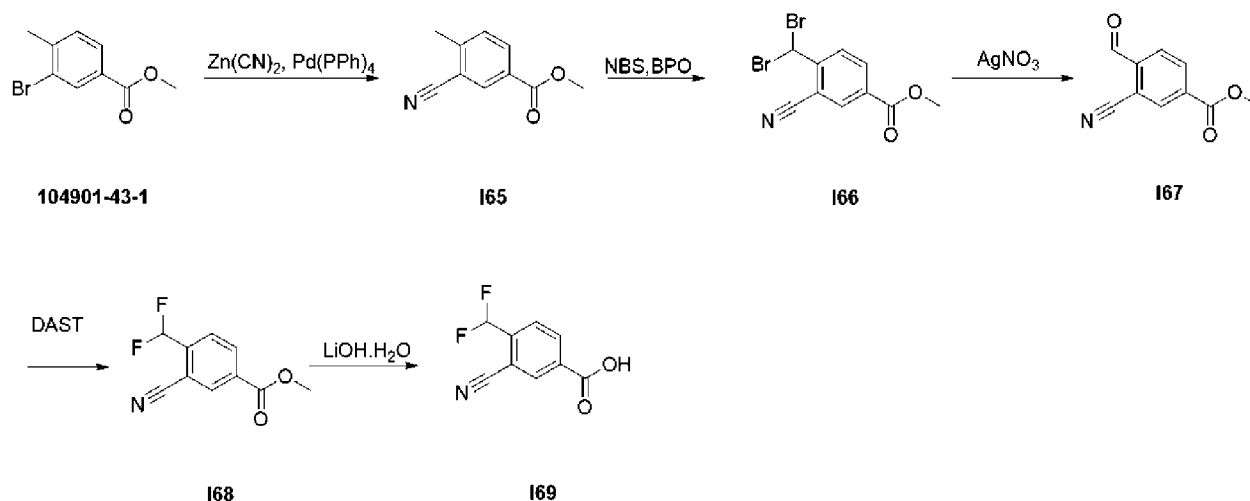
К раствору промежуточного соединения **I61** (3,12 г, 8,66 ммоль, чистота 95%) в ацетоне (100 мл) и воде (20 мл) добавляли нитрат серебра(I) (2,94 г, 17,3 ммоль) при комнатной температуре. Смесь нагревали с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 1,5 часа. Затем реакционную смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали с удалением органического растворителя. Водную фазу три раза экстрагировали дихлорметаном (10 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением промежуточного соединения **I62** (1,7 г, выход 94%, чистота 95% согласно ^1H ЯМР) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,49 (s, 1H), 8,57 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,19 (dd, $J=8,4, 2,0$ Гц, 1H), 7,56 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 3,95 (s, 3H).

К раствору промежуточного соединения **I62** (300 мг, 1,44 ммоль, чистота 95%) в дихлорметане (5 мл) добавляли трифторид диэтиламиносеры (1,157 г, 7,175 ммоль) при -78°C . Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь выливали в воду (10 мл) и дважды экстрагировали дихлорметаном (10 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (5 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением промежуточного соединения **II63** (270 мг, выход 81%, чистота 95% согласно ^1H ЯМР) в виде желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,39 (s, 1H), 8,13 (d, $J=11,2$ Гц, 1H), 7,57 (d, $J=11,2$ Гц, 1H), 7,01 (t, $J=72,8$ Гц, 1H), 4,00 (s, 3H).

К раствору промежуточного соединения **I63** (270 мг, 1,16 ммоль, чистота 95%) в метаноле (3 мл) и тетрагидрофуране (3 мл) добавляли гидрат гидроксида лития (75 мг, 1,8 ммоль) в воде (1,5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали *in vacuo* с получением остатка. Остаток разбавляли водой (10 мл) и полученную в результате смесь подкисляли с помощью 1 н. водного раствора гидрохлорида до $\text{pH}=3$. Смесь три раза экстрагировали этилацетатом (10 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением промежуточного соединения **I64** (220 мг, выход 87%, чистота 95% согласно ^1H ЯМР) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,40 (s, 1H), 8,18-8,17 (m, 1H), 8,10-8,08 (m, 1H), 7,76 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,28 (t, $J=54,0$ Гц, 1H).

3.1.1.8. Синтез промежуточного соединения **I69**



Смесь метил-3-бром-4-метилбензоата (2,00 г, 8,70 ммоль), цианида цинка (1,64 г, 14,0 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладия (1,0 г, 0,87 ммоль) в N, N-диметилформамиде (30 мл) перемешивали при 100°C в атмосфере азота в течение 16 часов. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Затем остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир: этилацетат=5: 1) с получением промежуточного соединения **165** (1,4 г, выход 92%, чистота 90% согласно ^1H ЯМР) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,27 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,13 (dd, $J=8,0$, 1,6 Гц, 1H), 7,41 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,61 (s, 3H).

К раствору промежуточного соединения **165** (500 мг, 2,86 ммоль) в перхлорметане (8 мл) добавляли N-бромсукцинимид (1,27 г, 7,14 ммоль) и бензоилпероксид (75%, 28 мг, 0,086 ммоль). Затем смесь перемешивали при 85°C в течение ночи. Смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном (20 мл). Органический слой промывали водным бикарбонатом натрия (20 мл) и солевым раствором (20 мл), высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали с получением неочищенного промежуточного соединения **166** (900 мг, выход 95%, чистота 80% согласно ^1H ЯМР) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,32 (dd, $J=8,0$, 1,6 Гц, 1H), 8,27 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 8,12 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,00 (s, 1H), 3,98 (s, 3H).

К раствору промежуточного соединения **166** (500 мг, 1,50 ммоль) в ацетонитриле (6 мл) добавляли раствор нитрата серебра (765 мг, 4,50 ммоль) в воде (3 мл). Затем смесь перемешивали при 80°C в течение 6 часов. Смесь фильтровали и фильтрат разбавляли водой (10 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл). Органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир: этилацетат=100: 1 до 5:1) с получением промежуточного соединения **167** (130 мг, выход 46%, чистота 90% согласно ^1H ЯМР) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,42 (s, 1H), 8,48 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 8,40 (dd, $J=8,4$, 0,8 Гц, 1H), 8,13 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,01 (s, 3H).

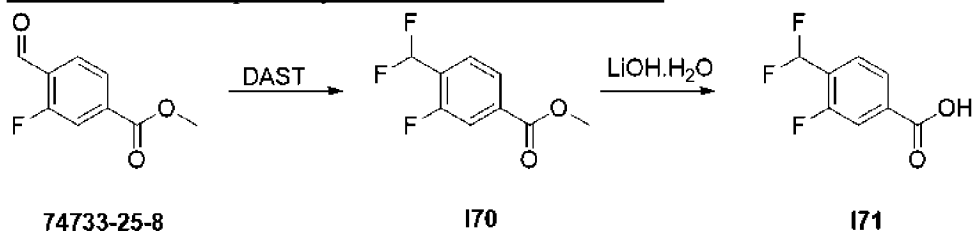
К раствору промежуточного соединения **167** (130 мг, 0,69 ммоль) в дихлорметане (4 мл) добавляли трифторид (диэтиламино)серы (222 мг, 1,38 ммоль) при 0°C. Затем смесь

перемешивали при 0°C в течение 15 мин. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали дихлорметаном (10 мл). Органический слой промывали нас. водным бикарбонатом натрия (10 мл) и соевым раствором (10 мл), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали с получением промежуточного соединения **I68** (140 мг, выход 97%, чистота 90% согласно ¹H ЯМР) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,42 (s, 1H), 8,37 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,86 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,97 (t, J=54,0 Гц, 1H), 3,99 (s, 3H).

К раствору промежуточного соединения **I68** (140 мг, 0,66 ммоль) в смеси тетрагидрофуран/вода (2 : 1, 3 мл) добавляли гидрат гидроксида лития (34 мг, 0,80 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем смесь разбавляли водой (5 мл) и подкисляли с помощью 1 н. хлористоводородной кислоты до pH=2. Смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл). Органическую фазу промывали соевым раствором (10 мл), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали с получением промежуточного соединения **I69** (100 мг, выход 76,6%, чистота 95% согласно ¹H ЯМР) в виде бледно-желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,87 (brs, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,35 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,96 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,35 (t, J=54,0 Гц, 1H).

3.1.1.9. Синтез промежуточного соединения **I71**



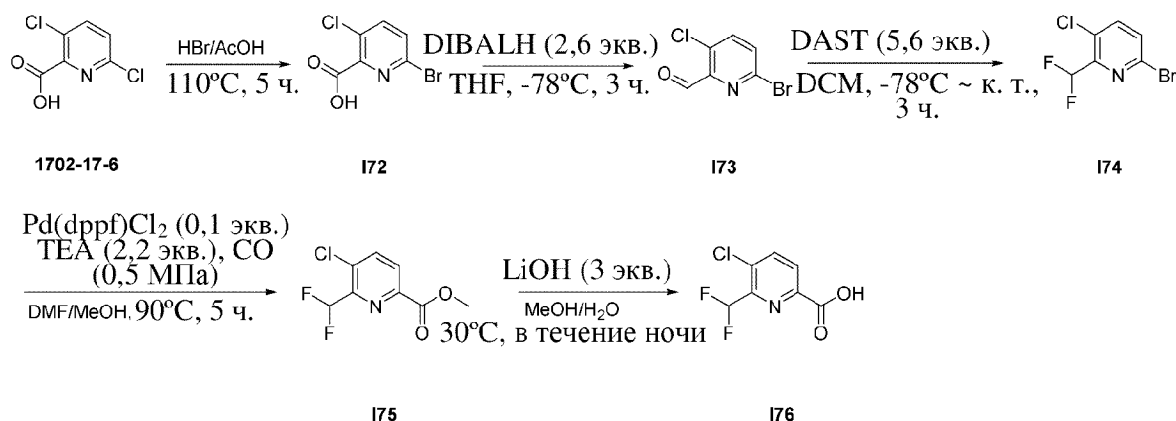
Трифторид (диэтиламино)серы (532 мг, 3,30 ммоль) добавляли к охлажденному льдом раствору метил-3-фтор-4-формилбензоата (300 мг, 1,65 ммоль) в дихлорметане (7 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили нас. водным бикарбонатом натрия (7 мл) и экстрагировали дихлорметаном (10 мл). Органический слой промывали соевым раствором (10 мл), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали с получением промежуточного соединения **I70** (300 мг, выход 89%, чистота 90% согласно ¹H ЯМР) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,92 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,79 (d, J=10,4 Гц, 1H), 7,68 (t, J=7,6 Гц, 1H), 6,92 (t, J=54,4 Гц, 1H), 3,95 (s, 3H).

К раствору промежуточного соединения **I70** (100 мг, 0,49 ммоль) в смеси тетрагидрофуран/вода (2: 1, 3 мл) добавляли гидрат гидроксида лития (23 мг, 0,54 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем смесь разбавляли водой (5 мл) и подкисляли с помощью 0,5 н. хлористоводородной кислоты до pH=4. Затем смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл). Органическую фазу промывали соевым раствором (10 мл), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали с получением промежуточного соединения **I71** (84 мг, выход 90%, чистота 95% согласно ¹H ЯМР) в виде бледно-желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,47 (brs, 1H), 7,90 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,82-7,76 (m,

2H), 7,29 (t, J=54,0 Гц, 1H).

3.1.1.10. Синтез промежуточного соединения **I76**



К раствору 3,6-дихлорпиколиновой кислоты (9,5 г, 49,5 ммоль) в уксусной кислоте (19 мл) добавляли 33% гидробромид в уксусной кислоте (19 мл). Смесь нагревали до 110°C и перемешивали при 110°C в течение 1 часа. После добавления дополнительного 33% гидробромид в уксусной кислоте (10 мл) смесь перемешивали при 110°C в течение еще 2 часов. Добавляли дополнительный 33% гидробромид в уксусной кислоте (10 мл), а затем смесь перемешивали при 110°C в течение дополнительных 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь выливали в ледяную воду (100 мл). Белое твердое вещество собирали с помощью фильтрования, дважды промывали водой (10 мл) и высушивали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения **I72** (6,46 г, чистота 90% согласно ^1H ЯМР, 50% выход). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 14,15 (br s, 1H), 8,04 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,84 (d, J=8,4 Гц, 1H).

К раствору промежуточного соединения **I72** (2 г, чистота 90%, 7,61 ммоль) в тетрагидрофуране (40 мл) медленно добавляли 1,5 М гидрид диизобутилалюминия в толуоле (13 мл, 19,5 ммоль) при -60°C в атмосфере азота. После перемешивания при -60°C в течение 3 часов реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (10 мл), разбавляли водой (40 мл) и этилацетатом (40 мл). Органический слой отделяли и водный слой дважды экстрагировали этилацетатом (40 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (40 мл), высушивали над Na_2SO_4 (тверд. вещ.) и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат=20: 1) с получением промежуточного соединения **I73** (1,52 г, чистота 90% согласно ^1H ЯМР, 82% выход) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,16 (s, 1H), 7,70 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,63 (d, J=8,4 Гц, 1H).

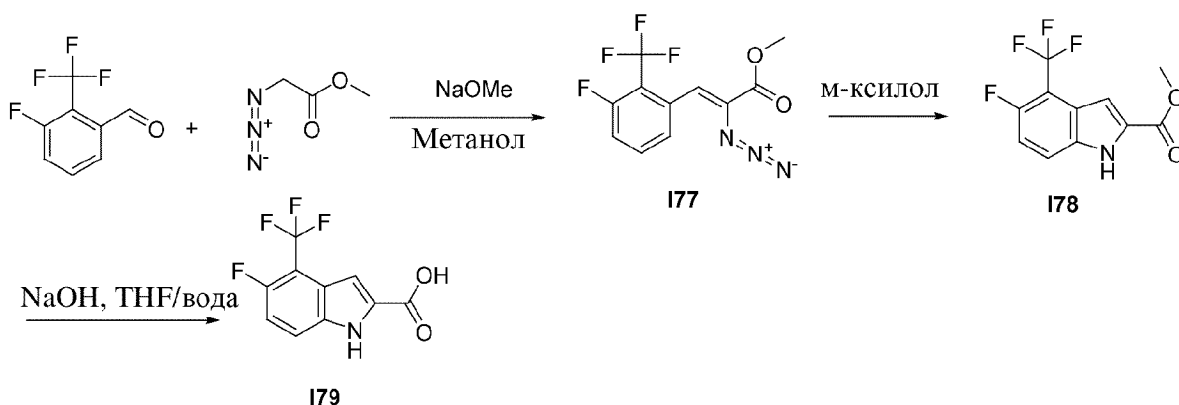
К раствору промежуточного соединения **I73** (1,52 г, чистота 90%, 6,21 ммоль) в дихлорметане (40 мл) добавляли трифторид диэтиламиносеры (5,6 г, 34,7 ммоль) при -78°C . После перемешивания при комнатной температуре в течение 3 часов смесь выливали в холодный насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (100 мл) и дважды экстрагировали этилацетатом (50 мл). Объединенные органические слои

промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над Na_2SO_4 (твёрд. вещ.) и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением остатка, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат=20: 1) с получением промежуточного соединения **I74** (1,45 г, чистота 90% согласно ^1H ЯМР, 87% выход) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,65 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,55 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,81 (t, $J=53,6$ Гц, 1H).

Раствор промежуточного соединения **I74** (1,5 г, чистота 90%, 5,57 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (546 мг, 0,746 ммоль) и триэтиламина (1,26 г, 12,5 ммоль) в метаноле (6 мл) и N, N-диметилформамиде (6 мл) перемешивали при 90°C в атмосфере монооксида углерода (0,5 МПа) в течение 5 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали *in vacuo* с получением остатка, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат=10 : 1) с получением промежуточного соединения **I75** (1,1 г, чистота 90% согласно ^1H ЯМР, 80% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 8,19 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,96 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,91 (t, $J=53,6$ Гц, 1H), 4,03 (s, 3H).

К раствору промежуточного соединения **I75** (200 мг, 0,85 ммоль) в метаноле (2 мл) добавляли 5 М водный раствор гидроксида лития (0,5 мл, 2,5 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания при 30°C в течение ночи реакционную смесь разбавляли водой (10 мл), подкисляли с помощью 1 М водного раствора гидрохлорида до pH~3, а затем три раза экстрагировали этилацетатом (5 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), высушивали над Na_2SO_4 (твёрд. вещ.) и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением промежуточного соединения **I76** (180 мг, чистота 95% согласно ^1H ЯМР, 96% выход) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,31 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,08 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,96 (t, $J=53,6$ Гц, 1H).

3.1.1.11. Синтез промежуточного соединения **I79**



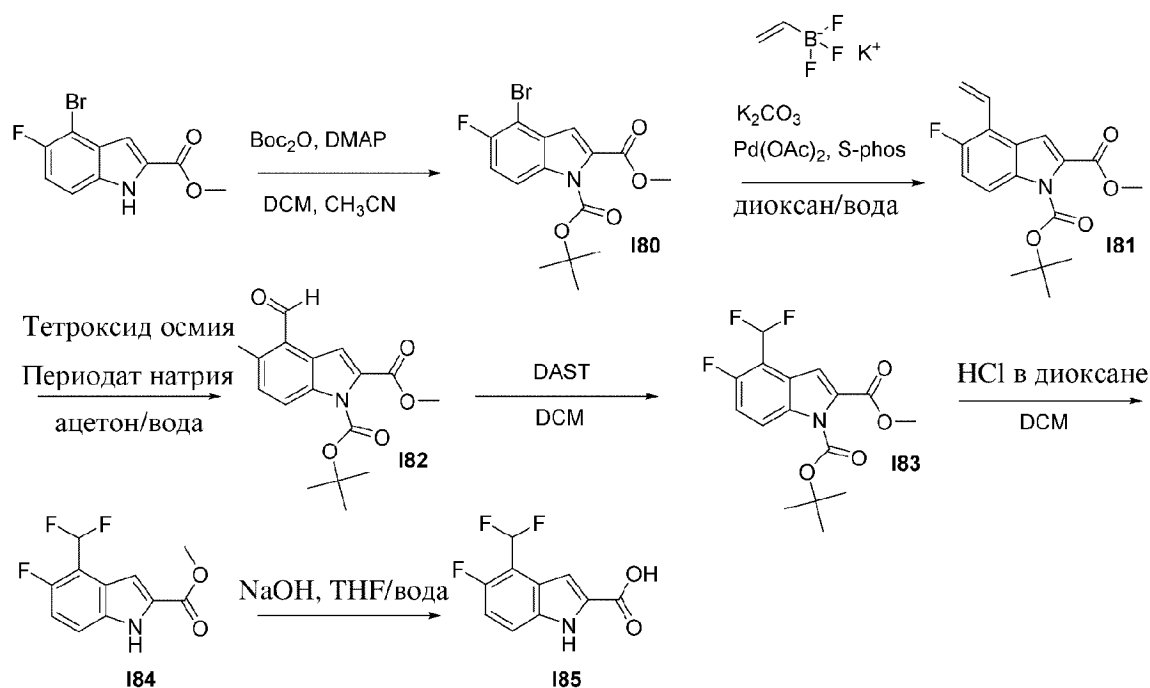
К раствору метоксида натрия (25% в метаноле) (20 мл, 87,5 ммоль) в метаноле (17 мл) при -10°C с помощью шприцевой помпы добавляли раствор 3-фтор-2-(трифторметил)бензальдегида (4,20 г, 21,9 ммоль) и метил-2-азидоацетата (8,5 мл, 87,5

ммоль) в метаноле (4,2 мл) в течение 1 часа (0,3 мл/мин.). Реакционную смесь перемешивали 5 часов с поддержанием температуры ниже 5°C. Ледяную воду добавляли в реакционную смесь и перемешивали в течение 10 минут с обеспечением достижения комнатной температуры реакционной смеси. Осадок фильтровали, промывали водой и высушивали под вакуумом с получением метил-(Z)-2-азидо-3-(3-фтор-2-(трифторметил)фенил)акрилата **I77** (1,90 г, выход 30%) в виде белого твердого вещества.

Реакцию проводили в 9 реакционных смесях, для каждой из которых следовали следующей процедуре. Раствор метил-(Z)-2-азидо-3-(3-фтор-2-(трифторметил)фенил)акрилата **I77** (210 мг, 0,726 ммоль) в м-ксилоле (6 мл) перемешивали на предварительно нагретой до 160°C нагревательной пластине в течение 1 часа. 9 реакционных смесей объединяли и выпаривали совместно с водой (3×300 мл). Остаток очищали с помощью колонки (циклогексан/EtOAc от 90/10 до 50/50). Полученное вещество растирали в порошок в смеси EtOAc и циклогексана. Осадок фильтровали с получением метил-5-фтор-4-(трифторметил)-1H-индол-2-карбоксилата **I78** (1,20 г, выход 70%) в виде белого твердого вещества.

К раствору метил-5-фтор-4-(трифторметил)-1H-индол-2-карбоксилата **I78** (1,20 г, 4,60 ммоль) в THF (10 мл) добавляли раствор NaOH (551 мг, 13,8 ммоль) в воде (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 46 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (100 мл) и воды (50 мл) и слои разделяли. Водный слой подкисляли водным раствором HCl (1 н.), затем экстрагировали с помощью DCM (3×100 мл) и MeOH (несколько капель). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали до сухого состояния с получением 5-фтор-4-(трифторметил)-1H-индол-2-карбоновой кислоты **I79** (1,05 г выход 92%) в виде белого порошка.

3.1.1.12. Синтез промежуточного соединения **I85**



К раствору метил-4-бром-5-фтор-1H-индол-2-карбоксилата (2,27 г, 8,34 ммоль) в DCM (32 мл) и ацетонитриле (18 мл) добавляли DMAP (1,33 г, 10,9 ммоль) и ди-трет-бутил-дикарбонат (2,58 г, 11,8 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь разбавляли с помощью DCM (120 мл) и H₂O (50 мл). Слои разделяли и органический слой промывали с помощью H₂O (50 мл). Органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии (циклогексан/EtOAc, от 100/0 до 90/10) с получением 1-(трет-бутил)-2-метил-4-бром-5-фтор-1H-индол-1,2-дикарбоксилата **180** (2,66 г, выход 86%) в виде бесцветного масла.

180 (2,66 г, 7,15 ммоль) растворяли в смеси 1,4-диоксана (53 мл) и воды (10 мл). Смесь дегазировали аргоном в течение 20 минут в условиях энергичного перемешивания, затем лиганд S-Phos (293 мг, 0,715 ммоль), карбонат калия (2,96 г, 21,4 ммоль) и винилтрифторборат калия (1,92 г, 14,3 ммоль). Колбу 3 раза продували вакуумом/аргоном, затем добавляли ацетат палладия (0,080 г, 0,357 ммоль). Колбу снова 3 раза продували вакуумом/аргоном, затем обеспечивали перемешивание при 75°C в течение 1 часа. Смесь разбавляли с помощью EtOAc (350 мл), затем промывали с помощью H₂O (2×70 мл), солевого раствора (2×70 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали, затем концентрировали *in vacuo* с получением 1-(трет-бутил)-2-метил-5-фтор-4-винил-1H-индол-1,2-дикарбоксилата **181** (2,55 г неочищенного вещества, которые использовали как таковое на следующей стадии).

К раствору **181** (1,00 г, 3,13 ммоль) в ацетоне (50 мл) и воде (10 мл) добавляли тетроксид осмия (0,313 г, 0,094 ммоль) и периодат натрия (3,35 г, 15,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 7 часов. Реакционную смесь разбавляли водой и ацетоном, суспензию фильтровали на фильтре из пористого стекла и остаток промывали ацетоном. Фильтрат концентрировали *in vacuo* с удалением большей части ацетона. Полученный в результате раствор разбавляли с помощью EtOAc (200 мл), слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*. Неочищенное вещество очищали с помощью флеш-хроматографии (циклогексан/EtOAc от 100/0 до 95/5) с получением 1-(трет-бутил)-2-метил-5-фтор-4-формил-1H-индол-1,2-дикарбоксилата **182** (623 мг, выход 62%) в виде белого порошка.

В реакционном флаконе для микроволновой обработки **182** (0,414 г, 1,29 ммоль) растворяли в DCM (5,8 мл). Раствор охлаждали до 0°C, затем добавляли по каплям DAST (0,51 мл, 3,87 ммоль). Обеспечивали достижение в реакционной смеси комнатной температуры в течение 15 минут, флакон герметично запечатывали, затем перемешивали при 50°C в течение 2,5 часа и 16 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, затем гасили медленно добавляемым насыщенным водным раствором NaHCO₃ (5 мл), при этом возникало энергичное выделение пузырьков. Водный слой экстрагировали с помощью DCM (3×15 мл). Объединенный органический слой

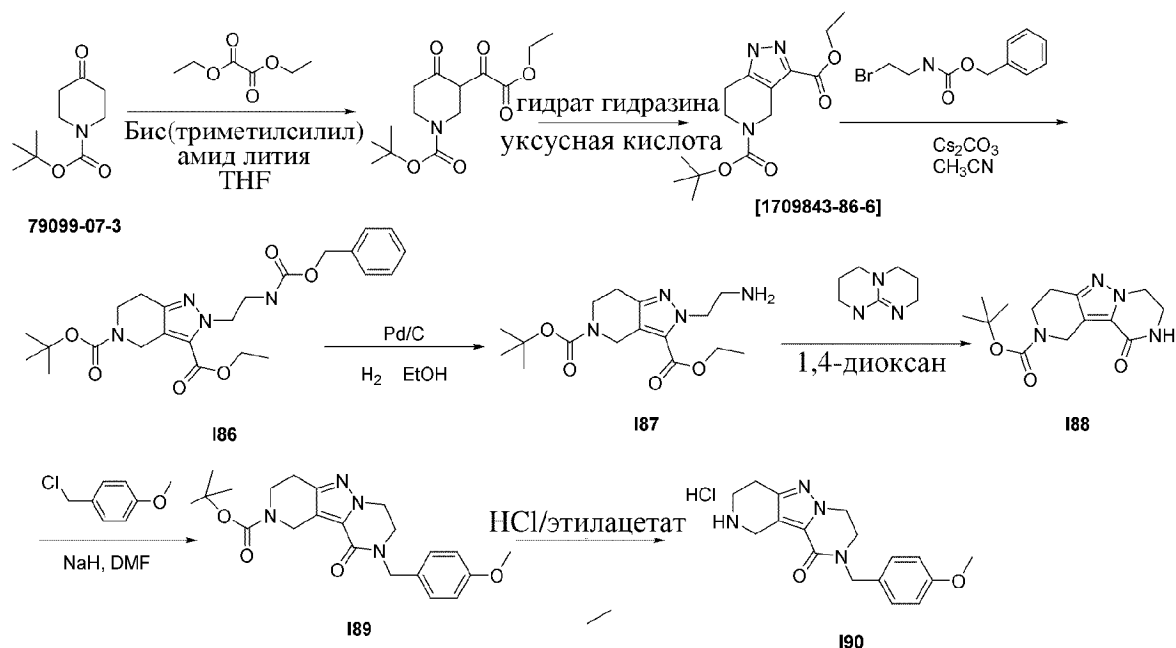
высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (циклогексан/ EtOAc от 100/0 до 95/5) с получением 1-(трет-бутил)-2-метил-4-(дифторметил)-5-фтор-1H-индол-1,2-дикарбоксилата **I83** (394 мг, 84%) в виде желтого масла.

К раствору **I83** (597 мг, 1,74 ммоль) в DCM (15 мл) добавляли HCl (6,52 мл, 1 М в диоксане, 26,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Неполное преобразование согласно LCMS. Раствор нагревали до 40°C в течение 6 ч. С помощью LCMS все еще наблюдали неполное преобразование. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*, затем разбавляли в DCM (7 мл), и добавляли В (3,00 мл, 12 ммоль), и обеспечивали перемешивание реакционной смеси при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*, затем остаток выпаривали совместно с DCM (2×20 мл) с получением метил-4-(дифторметил)-5-фтор-1H-индол-2-карбоксилата **I84** (425 мг, выход 99%) в виде бежевого порошка.

К раствору **I84** (425 мг, 1,75 ммоль) в THF (4 мл) добавляли раствор NaOH (210 мг, 5,24 ммоль) в воде (2 мл). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Смесь разбавляли с помощью H_2O (60 мл), затем промывали с помощью DCM (2×30 мл) и EtOAc (30 мл). Водный слой подкисляли до pH~1 с помощью 1 М водного раствора HCl, затем экстрагировали с помощью DCM (2×100 мл), DCM с несколькими каплями MeOH (50 мл). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток растворяли в DCM:MeOH и подкисленной воде; после взбалтывания водный слой приобретал розовый цвет. Слои разделяли и органический слой промывали водой (3×20 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением первой фракции.

Водный слой экстрагировали с помощью DCM/MeOH 9:1 (3×100 мл), объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением второй фракции. Обе фракции объединяли и очищали с помощью флеш-хроматографии с обращенной фазой (C18_IR_50_F0025, вода/ACN от 98/2 до 0/100, 50 мин.) с получением 4-(дифторметил)-5-фтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты **I85** (239 мг, выход 58%) в виде бежевого порошка.

3.1.1.12. Синтез промежуточного соединения **I90**



К раствору трет-бутил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (50 г, чистота 98%, 246 ммоль) в тетрагидрофуране (500 мл) добавляли по каплям 1,0 М раствор бис(триметилсилил)амида лития в тетрагидрофуране (250 мл, 250 ммоль) при -78°C . После перемешивания при -78°C в течение 30 мин. добавляли по каплям диэтилоксалат (39,5 г, 270 ммоль) в тетрагидрофуране (200 мл) при -78°C . Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем смесь гасили водой (200 мл) и нейтрализовали с помощью 1 М водного раствора гидрохлорида. Смесь дважды экстрагировали этилацетатом (300 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (500 мл), высушивали над Na_2SO_4 (тверд. вещ.) и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-3-(2-этокси-2-оксоацетил)-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (78,4 г, чистота 90% согласно ^1H ЯМР, 96% выход) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 15,35 (br s, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,39 (q, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,66 (t, $J=6,0$ Гц, 2H), 2,60 (t, $J=6,0$ Гц, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,41 (t, $J=6,8$ Гц, 3H).

К раствору трет-бутил-3-(2-этокси-2-оксоацетил)-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (78,4 г, чистота 90%, 236 ммоль) в уксусной кислоте (100 мл) добавляли 85% гидрат гидразина в воде (34 г, 577 ммоль) при 0°C . После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи, смесь выливали в ледяной насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (500 мл). Смесь дважды экстрагировали этилацетатом (500 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (1500 мл), высушивали над Na_2SO_4 (тверд. вещ.) и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 5-(трет-бутил)-3-этил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-пиразоло[4,3-с]пирidin-3,5-дикарбоксилата (74,9 г, чистота 90% согласно ^1H ЯМР, выход 97%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) 13,68 (br s, 0,3H), 13,29 (br s, 0,7H), 4,50 (s, 2H), 4,34-4,19 (m, 2H), 3,61 (t, $J=5,6$ Гц, 2H), 2,68 (s, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,31 (t,

$J=6,4$ Гц, 3H).

К раствору промежуточного соединения 5-(трет-бутил)-3-этил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,5-дикарбоксилата (500 мг, 1,524 ммоль, чистота 90%) в ацетонитриле (10 мл) добавляли бензил-(2-бромэтил)карбамат (415 мг, 1,61 ммоль) и карбонат цезия (745 мг, 2,29 ммоль). Смесь перемешивали при 30°C в течение ночи. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат=3: 1) с получением промежуточного соединения **I86** (320 мг, выход 42%, чистота 95% согласно ^1H ЯМР) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,39-7,30 (m, 5H), 5,28 (s, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,67-4,64 (m, 2H), 4,53 (s, 2H), 4,32 (q, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,75-3,56 (m, 4H), 2,73-2,71 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,37 (t, $J=7,2$ Гц, 3H).

К раствору промежуточного соединения **I86** (320 мг, чистота 95%, 0,643 ммоль) в этаноле (5 мл) добавляли 10 вес.%. палладий на угле (40 мг). Смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение ночи над баллоном с водородом. После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтровали и фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением промежуточного соединения **I87** (200 мг, выход 83%, чистота 90% согласно LCMS) в виде желтого масла. LCMS (ESI): $R_t=1,52$ мин., масса, рассч. для $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4$ 338,2, масса/заряд, найденное значение 339,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

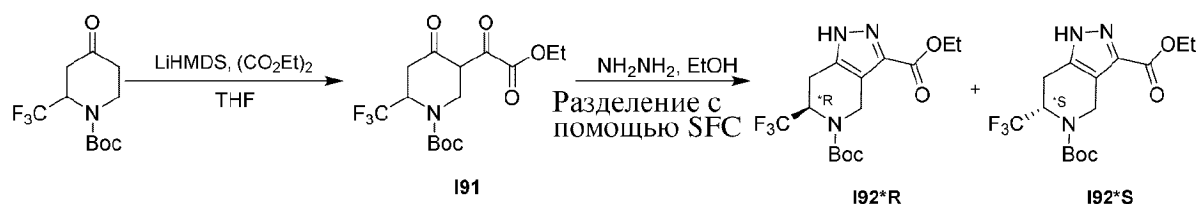
К раствору промежуточного соединения **I87** (150 мг, 0,399 ммоль, чистота 90%) в 1,4-диоксане (3 мл) добавляли 2,3,4,6,7,8-гексагидро-1H-пиримидо[1,2-а]пиримидин (20 мг, 0,144 ммоль). Смесь перемешивали при 110°C в течение 2 часов. Смесь концентрировали с получением остатка, который очищали с помощью препаративной TLC (дихлорметан:метанол=10: 1) с получением промежуточного соединения **I88** (100 мг, выход 81%, чистота 95% согласно LCMS) в виде желтого масла. LCMS (ESI): $R_t=1,39$ мин., масса, рассч. для $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3$ 292,2, масса/заряд, найденное значение 237,1 $[\text{M}+\text{H}-56]^+$.

К раствору промежуточного соединения **I88** (100 мг, 0,325 ммоль, чистота 95%) в N, N-диметилформамиде (5 мл) добавляли гидрид натрия (60% в минеральном масле, 20 мг, 0,50 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. Затем добавляли 4-метоксибензилхлорид (55 мг, 0,35 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь выливали в воду (10 мл) и три раза экстрагировали этилацетатом (10 мл). Объединенные органические фазы промывали соевым раствором (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением промежуточного соединения **I89** (145 мг, выход 97%, чистота 90% согласно LCMS) в виде желтого масла. LCMS (ESI): $R_t=1,62$ мин., масса, рассч. для $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4$ 412,2, масса/заряд, найденное значение 357,1 $[\text{M}+\text{H}-56]^+$.

К раствору промежуточного соединения **I89** (145 мг, 0,316 ммоль, чистота 90%) в этилацетате (2 мл) добавляли 4 M HCl/EtOAc (3 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали *in vacuo* с получением

гидрохлоридной соли промежуточного соединения **190** (100 мг, выход 86%, чистота 95% согласно LCMS) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): R_t =1,29 мин., масса, рассчит. для $C_{17}H_{20}N_4O_2$ 312,2, масса/заряд, найденное значение 313,1 $[M+H]^+$.

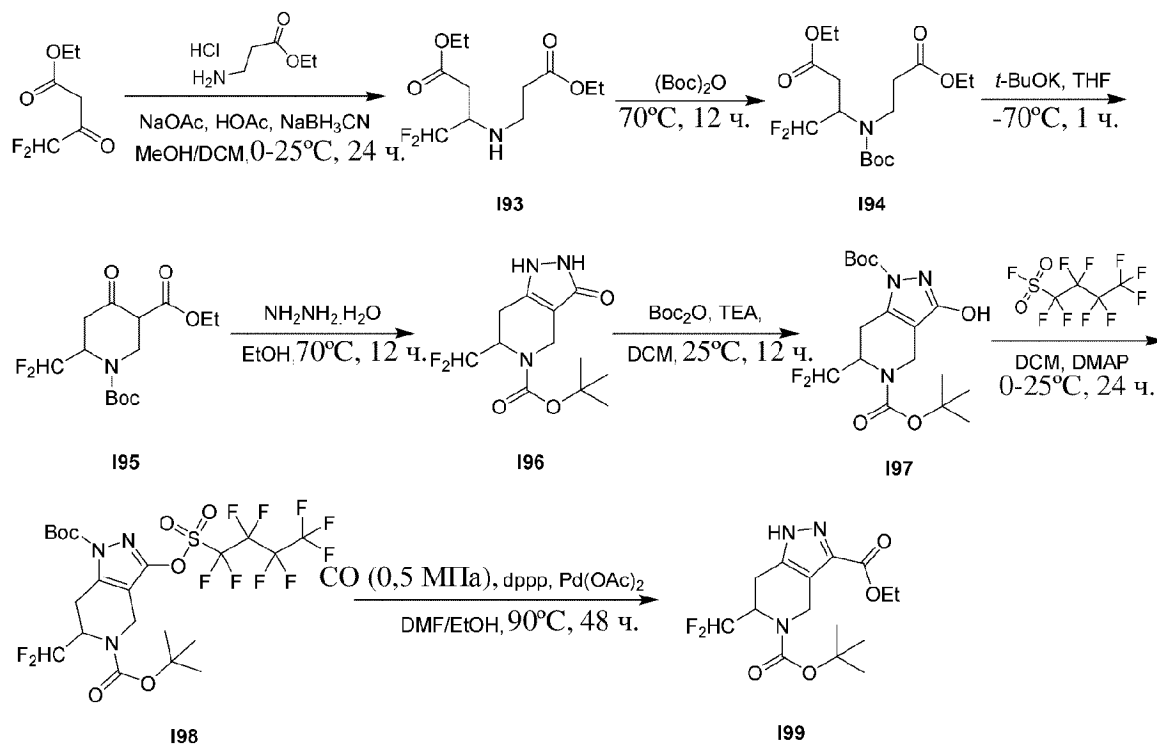
3.1.1.13. Синтез промежуточных соединений **I92*R** и **I92*S**



К раствору трет-бутил-4-оксо-2-(трифторметил)пиперидин-1-карбоксилата (4,50 г, 16,84 ммоль) в THF (50 мл) добавляли по каплям LiHMDS (1 М, 20 мл) при -70°C. Смесь перемешивали при -70°C в течение 0,5 ч. Затем добавляли по каплям диэтилоксалат (3,20 г, 21,89 ммоль) при -70°C. Смесь перемешивали при 10°C в течение 1 ч. С помощью LCMS наблюдали в основном образование требуемого продукта. Смесь гасили с помощью 1 н. HCl (500 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (5×300 мл). Объединенный органический слой высушивали над Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения **191** (5,50 г, неочищенное) в виде желтого масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии. MS (ESI): масса рассч. для C₁₅H₂₀F₃NO₆, 367,1; масса/заряд, найденное значение, 368,1 [M+H]⁺.

К раствору трет-бутил-5-(2-этокси-2-оксоацетил)-4-оксо-2-(трифторметил)пиперидин-1-карбоксилата **I91** (5,50 г, 14,97 ммоль) в EtOH (30 мл) добавляли $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (882 мг, 14,97 ммоль, чистота 85%). Смесь перемешивали при 10°C в течение 1 ч. С помощью LC-MS наблюдали, что исходный материал был израсходован, и выявляли в основном требуемый продукт. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии (петролейный эфир/EtOAc от 80/20 до 60/40) с получением указанного в заголовке рацемата (4,05 г, 11,15 ммоль) в виде желтого твердого вещества, который разделяли с помощью SFC с получением двух отдельных энантиомеров: (R*)-5-трет-бутил-3-этил-6-(трифторметил)-6,7-дигидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,5(4H)-дикарбоксилата **I92*R** (1,40 г, пик 1 на SFC (OD-3S_5_5_40_3ML_T35.M; колонка: Chiralcel OD-3, 100 × 4,6 мм I.D., размер частиц 3 мкм; подвижная фаза: 40% EtOH (0,05% DEA) в CO₂; скорость потока: 3 мл/мин.; длина волны: 220 нм), время удерживания=1,002 мин.) и (S*)-5-трет-бутил-3-этил-6-(трифторметил)-6,7-дигидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,5(4H)-дикарбоксилата (1,80 г, пик 2 на SFC (OD-3S_5_5_40_3ML_T35.M; колонка: Chiralcel OD-3, 100 × 4,6 мм I.D., размер частиц 3 мкм; подвижная фаза: 40% EtOH (0,05% DEA) в CO₂; скорость потока: 3 мл/мин.; длина волны: 220 нм), время удерживания=1,163 мин.) в виде желтого твердого вещества.

3.1.1.14. Синтез промежуточного соединения **I99**



Получение двух партий осуществляли параллельно. К раствору соединения гидрохлорида этил-3-аминопропаноата (332 г, 2,17 моль, 2,00 экв., HCl) в MeOH (1,50 л) добавляли NaOAc (177 г, 2,17 моль, 2,00 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Затем добавляли этил-4,4-дифтор-3-оксобутаноат (180 г, 1,08 моль, 1,00 экв.) в DCM (2,00 л), затем HOAc (130 г, 2,17 моль, 123 мл, 2,00 экв.). Затем смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. С помощью TLC (петролейный эфир/этилацетат=5/1) наблюдали израсходование реагента ($R_f=0,30$) и образование новых зон ($R_f=0,50$, $0,60$). Затем добавляли частями раствор NaBH_3CN (102 г, 1,63 моль, 1,50 экв.) в MeOH (1,00 л) при 0°C . Смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. С помощью TLC (петролейный эфир/этилацетат=5/1) наблюдали израсходование исходного материала ($R_f=0,50$, $0,60$) и образование новых зон ($R_f=0,40$, $0,10$). Две партии объединяли для дополнительной обработки. Смесь гасили насыщенным раствором NaHCO_3 (2,00 л). Органические фазы разделяли, и высушивали над Na_2SO_4 , и концентрировали. Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на SiO_2 (петролейный эфир/этилацетат=0/1-10/1). Получали **193** (420 г, выход 72,5%) в виде светло-желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6,04-5,59 (m, 1H), 4,28-4,03 (m, 4H), 3,28 (tdd, $J=3,1$, 7,9, 11,2 Гц, 1H), 2,97 (dt, $J=3,8$, 6,3 Гц, 2H), 2,61 (dd, $J=4,8$, 16,1 Гц, 1H), 2,52-2,38 (m, 3H), 1,34-1,17 (m, 6H).

Раствор соединения **193** (420 г, 1,57 моль, 1,00 экв.) и Boc_2O (342 г, 1,57 моль, 1,00 экв.) перемешивали при 70°C в течение 12 ч. С помощью TLC (петролейный эфир/этилацетат=5/1) наблюдали израсходование **193** ($R_f=0,50$) и образование новых зон ($R_f=0,70$, $0,90$). Смесь очищали с помощью колоночной хроматографии на SiO_2 (петролейный эфир/этилацетат=1/0-20/1). Получали **194** (450 г, выход 77,9%) в виде

светло-желтого масла. $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 6,40-5,68 (m, 1H), 4,38-4,06 (m, 5H), 3,74-3,36 (m, 2H), 3,09-2,78 (m, 1H), 2,76-2,48 (m, 3H), 1,47 (br s, 9H), 1,27 (dt, $J=4,0$, 7,0 Гц, 6H)

Получение девяти партий осуществляли параллельно. К раствору соединения **I94** (50,0 г, 126 ммоль, 1,00 экв.) в THF (1,50 л) одной частью добавляли t-BuOK (1 М, 177 мл, 1,40 экв.) при -70°C . Смесь перемешивали при -70°C в течение 1 ч. С помощью TLC (петролейный эфир/этилацетат=5/1) наблюдали израсходование соединения **3** ($R_f=0,50$) и образование новой зоны ($R_f=0,60$). Девять партий обрабатывали параллельно. Смесь выливали в 1 н. HCl (500 мл) при 0°C . Смесь экстрагировали с помощью MBTE (800 мл x 2). Органические фазы промывали солевым раствором (500 мл), и высушивали над Na_2SO_4 , и концентрировали. Объединенное соединение **I95** (400 г, на 100% неочищенное) объединяли для следующей стадии без дополнительной очистки в виде светло-желтого масла. $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 11,99 (s, 1H), 5,87-5,47 (m, 1H), 4,75-4,42 (m, 1H), 4,22-4,07 (m, 3H), 3,69 (br s, 2H), 2,68-2,45 (m, 2H), 1,45-1,41 (m, 9H), 1,28-1,23 (m, 3H).

Получение двух партий осуществляли параллельно. Смесь соединения **I95** (200 г, 572 ммоль, 1,00 экв.), TEA (86,9 г, 858 ммоль, 119 мл, 1,50 экв.) и $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (241 г, 4,10 моль, 234 мл, чистота 85,0%, 1,50 экв.) в EtOH (2,00 л) перемешивали при 70°C в течение 12 ч. С помощью TLC (петролейный эфир/этилацетат=3/1) наблюдали израсходование **I95** ($R_f=0,80$) и образование новой зоны ($R_f=0,01$). Две партии объединяли для обработки. Реакционную смесь концентрировали с получением **I96** (330 г, 100% неочищенное) в виде белого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

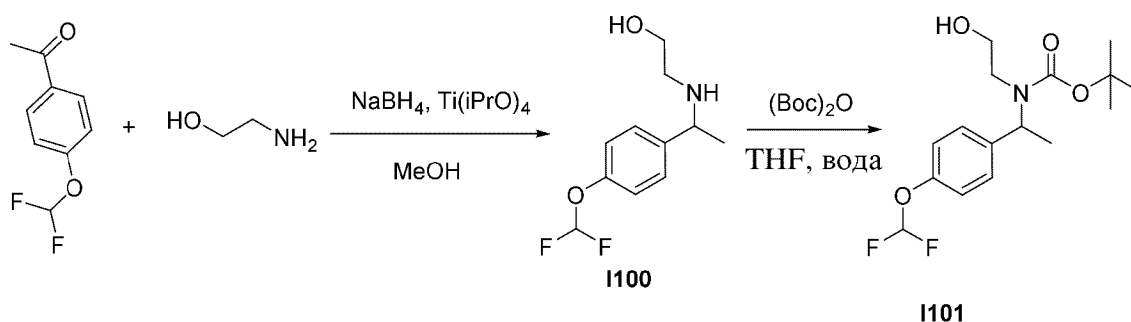
I96 (144 г, 497 ммоль, 1,00 экв.), TEA (75,6 г, 746 ммоль, 103 мл, 1,50 экв.) и Woc_2O (130 г, 597 ммоль, 137 мл, 1,20 экв.) в DCM (2,00 л) перемешивали при 25°C в течение 12 ч. С помощью TLC (петролейный эфир/этилацетат=1/1) наблюдали израсходование соединения **I96** ($R_f=0,01$) и образование новой зоны ($R_f=0,40$). С помощью HPLC (EW15208-75-P1A) наблюдали завершение реакции. Смесь концентрировали до приблизительно 150 мл и белое твердое вещество осаждали. Добавляли MBTE (150 мл). Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Белое твердое вещество фильтровали с получением соединения **I97** (120 г, выход 60,6%) в виде белого твердого вещества. С помощью LCMS (EW15208-75-P1G3, R.T=15,253 мин) наблюдали, что региоизомер был полностью отделен. $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 11,17 (br s, 1H), 6,46-5,89 (m, 1H), 5,03-4,62 (m, 1H), 4,50 (br d, $J=15,9$ Гц, 1H), 3,95-3,62 (m, 1H), 3,23-2,99 (m, 2H), 1,53 (s, 9H), 1,44 (s, 9H)

К смеси соединения 1,1,2,2,3,3,4,4,4-нонафторбутан-1-сульфонилфторида (139 г, 462 ммоль, 81,9 мл, 1,50 экв.), и соединения **I97** (120 г, 308 ммоль, 1,00 экв.), и DMAP (1,88 г, 15,41 ммоль, 0,05 экв.) в DCM (1,00 л) добавляли DIPEA (119 г, 924 ммоль, 161 мл, 3,00 экв.) при 0°C . Смесь перемешивали при 25°C в течение 24 ч. С помощью TLC (петролейный эфир/этилацетат=3/1) наблюдали почти полное израсходование соединения **I97** ($R_f=0,20$) и образование новых зон ($R_f=0,60$, 0,10). Смесь промывали водой (500 мл) и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на SiO_2

(петролейный эфир/этилацетат=50/1-10/1). Получали соединение **I98** (105 г, выход 50,2%) в виде бесцветного масла.

В сосуд для автоклавирования загружали соединение **I98** (105 г, 156 ммоль, 1,00 экв.), DPPP (6,45 г, 15,6 ммоль, 0,10 экв.), Pd(OAc)₂ (3,51 г, 15,64 ммоль, 0,10 экв.) и TEA (31,6 г, 312 ммоль, 43,5 мл, 2,00 экв.) в EtOH (1,20 л) и DMF (1,20 л). Затем смесь продували три раза азотом и три раза монооксидом углерода. Смесь перемешивали до 90°C в атмосфере CO (0,5 МПа) в течение 48 ч. С помощью TLC (петролейный эфир/этилацетат=1/1) наблюдали израсходование **I98** ($R_f=0,80$) и образование новых зон ($R_f=0,30$, 0,0). Фильтрат концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на SiO₂ (петролейный эфир/этилацетат=5/1-1/1) с получением **I99** (26,0 г, выход 34,5%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 12,50-11,55 (m, 1H), 5,94-5,47 (m, 1H), 5,28-4,72 (m, 2H), 4,51-4,15 (m, 3H), 3,22-2,99 (m, 2H), 1,52 (s, 9H), 1,45-1,36 (m, 3H).

3.1.1.15. Синтез промежуточного соединения **I101**

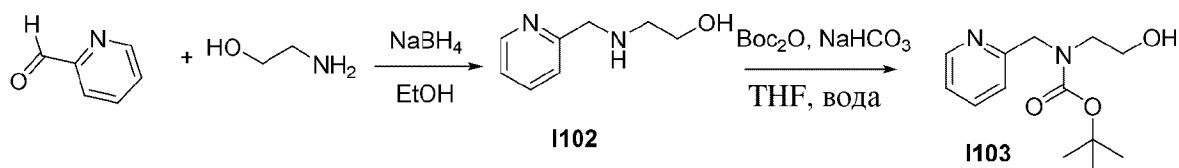


4-(Дифторметокси)ацетофенон (5 г, 26,86 ммоль), и 3-5], и 2-аминоэтан-1-ол (4,8 мл, 80,58 ммоль) растворяли в сухом MeOH (62,5 мл) в атмосфере азота. Добавляли Ti(iPrO)₄ (10,2 мл, 34,92 ммоль) и смесь перемешивали при 65°C в течение 16 ч. Смесь охлаждали до к. т. и дополнительно охлаждали с помощью ледяной бани. Добавляли частями борогидрид натрия (1,02 г, 26,86 ммоль) и смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили с помощью добавления воды и продолжали перемешивание при к. т. в течение 20 мин. Смесь подкисляли с помощью 1 н. HCl. Смесь фильтровали через слой целита и промывали с помощью воды и EtOAc. Фильтрат концентрировали in vacuo. Остаток растворяли в воде и нейтрализовали с помощью NaHCO₃. Смесь экстрагировали с помощью Me-THF, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали in vacuo с получением 2-((1-(4-(дифторметокси)фенил)этил)амино)этан-1-ола **I100** (6,1 г, выход 98,214%) в виде масла.

К раствору 2-((1-(4-(дифторметокси)фенил)этил)амино)этан-1-ола (6,1 г, 26,38 ммоль) и NaHCO₃ (8,8 г, 105,52 ммоль) в THF (60 мл) и воде (75 мл) добавляли БОС-ангидрид (15,8 мл, 1 М в THF, 31,65 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение 16 часов. THF удаляли. Смесь экстрагировали дважды с помощью Me-THF. Объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (гептан/EtOAc от 100/5 до 40/60) с

получением **I101** (6 г, выход 68%).

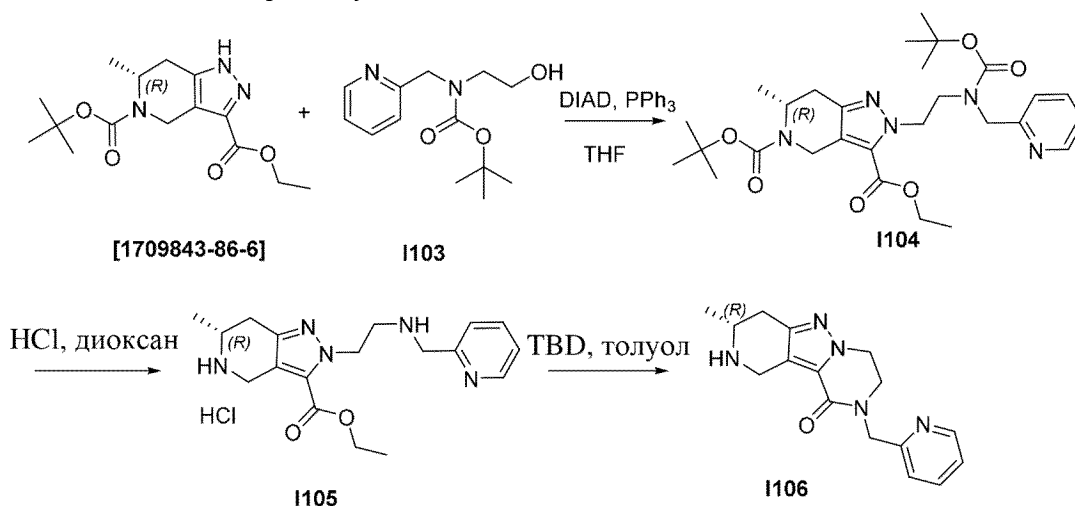
3.1.1.16. Синтез промежуточного соединения **I103**



К раствору 2-пиридинкарбоксальдегида (9 мл, 94,611 ммоль) в EtOH (150 мл) добавляли этаноламин (5,7 мл, 94,61 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Затем частью добавляли борогидрид натрия (3,6 г, 96,50 ммоль) при 0°C и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1,5 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NaHCO₃ (100 мл) и перемешивали при к. т. в течение 30 мин. Образовавшееся белое твердое вещество отфильтровывали и фильтрат выпаривали с получением неочищенного 2-((пиридин-2-илметил)амино)этан-1-ола **I102** (18,31 г) в виде оранжевого масла, который использовали как таковой на следующей стадии.

Неочищенный 2-((пиридин-2-илметил)амино)этан-1-ол **I102** (1,44 г, 9,46 ммоль) растворяли в THF (20 мл) и воде (26 мл). Затем добавляли NaHCO₃ (3,18 г, 37,84 ммоль), затем ди-трет-бутил-дикарбонат (5,7 мл, 2 М, 11,35 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Образовавшиеся твердые вещества/соли отфильтровывали и THF отделяли. Водный слой еще раз экстрагировали с помощью EtOAc и органические слои объединяли и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии (гептан/EtOAc от 100/0 до 0/100) с получением промежуточного соединения **I103** (21,7 г, выход 85%) в виде желтого масла.

3.1.1.17. Синтез промежуточного соединения **I106**



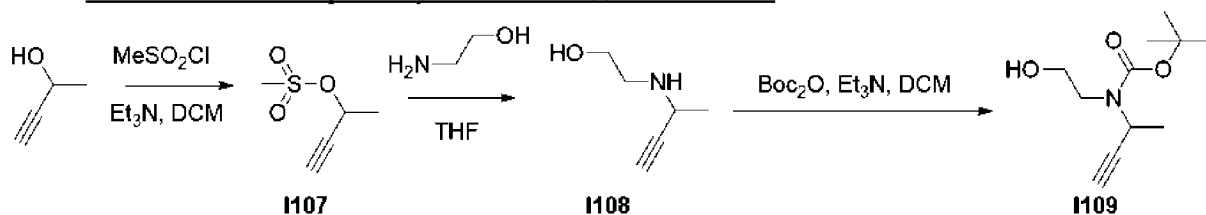
К раствору **I103** (21,2 г, 28 ммоль) в сухом THF (510 мл) добавляли трет-бутил-(1-(4-(дифторметокси)фенил)этил)(2-гидроксиэтил)карбамат (26 г, 28 ммоль) и трифенилфосфин (46,4 г, 168 ммоль). Реакционную смесь герметично запечатывали в N₂-атм. Затем добавляли DIAD (32,7 мл, 168 ммоль) и смесь перемешивали при к. т. в течение

16 ч. Растворители выпаривали и неочищенное вещество повторно растворяли в DIPE и добавляли нас. NaHCO_3 . Смесь перемешивали в течение 15 мин. Образовавшееся твердое вещество отфильтровывали. Органический слой отделяли и выпаривали при пониженном давлении. Коричневое масло очищали с помощью колоночной хроматографии (гептан/(EtOH:EtOAc 10/30) от 100/0 до 0/100). Остаток растирали в порошок в DIPE. Суспензию перемешивали при к. т. в течение ночи. Твердое вещество отфильтровывали и фильтрат выпаривали с получением оранжевого масла, 5-(трет-бутил)-3-этил-(R)-2-(2-((трет-бутоксикарбонил)(пиридин-2-илметил)амино)этил)-6-метил-2,4,6,7-тетрагидро-5H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,5-дикарбоксилата **I104** (75 г, выход 71%), которое использовали как таковое на следующей стадии.

В колбу загружали 5-(трет-бутил)-3-этил-(R)-2-(2-((трет-бутоксикарбонил)(пиридин-2-илметил)амино)этил)-6-метил-2,4,6,7-тетрагидро-5H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,5-дикарбоксилат **I104** (20 г, 15,2 ммоль) в сухом 1,4-диоксане (94 мл). Добавляли HCl (40 мл, 4 М в диоксане, 158 ммоль) и смесь перемешивали при к. т. в течение 3 дней. Смесь концентрировали *in vacuo*. Продукт выпаривали совместно с диэтиловым эфиром и полученную желтоватую пену растирали в порошок в диэтиловом эфире. Образовавшееся желтоватое твердое вещество отфильтровывали и высушивали *in vacuo* при 45°C в течение ночи с получением этил-(R)-6-метил-2-(2-((пиридин-2-илметил)амино)этил)-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксилат-HCl **I105** (10,4 г, 52% чистота, выход 82%). Фильтрат выпаривали и остаток снова растирали в порошок в эфире. Осадок отфильтровывали с получением второй фракции **I105** (бежевое твердое вещество) (1,5 г, чистота 52%, выход 11%), которую высушивали *in vacuo* в течение ночи при 45°C. Неочищенные фракции использовали как таковые на следующей стадии.

В пробирку для работы под давлением загружали **I105** (10,4 г, 13 ммоль) в толуоле (24 мл). Добавляли 1,5,7-триазабицикло[4.4.0]ец-5-ен (TBD) (7,22 г, 51,8 ммоль) и флакон закрывали в N_2 -атм. Смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали и концентрировали *in vacuo*. Продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (DCM/[MeOH/7 М NH_3] от 100/0 до 90/10) с получением (R)-3-метил-9-(пиридин-2-илметил)-1,2,3,4,8,9-гексагидропиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a]пиразин-10(7H)-она **I106** (5 г, количественный выход) в виде желтого масла, которое затвердевало после отстаивания при к. т.

3.1.1.18. Синтез промежуточного соединения **I109**



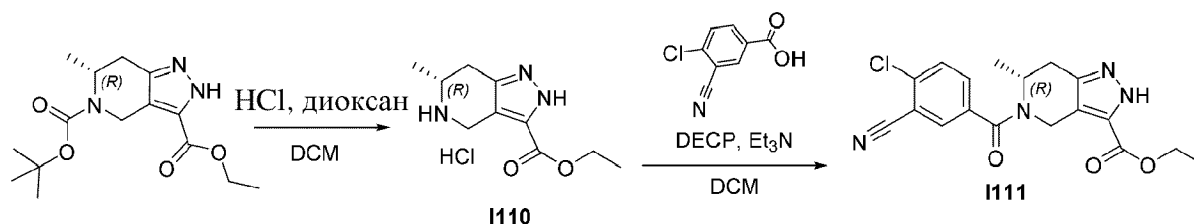
Добавляли по каплям MsCl (99,8 г, 871 ммоль) к раствору 3-бутин-2-ола (50,4 г, 719 ммоль), триэтиламина (108 г, 1075 ммоль), DCM (504 мл) в течение 30 мин. на ледяной

бане. Реакционную смесь перемешивали 2 часа при комнатной температуре, затем промывали водой (500 мл). Органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 2-(бут-3-ин-2-иламино)этан-1-ола **I107** в виде бледного масла, который использовали как таковой на следующей стадии.

I107 (112 г, 753 ммоль), 2-аминоэтан-1-ол (115 г, 1882 ммоль) в THF (750 мл) нагревали с обратным холодильником в течение выходных дней. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*, и добавляли нас. водн. NaHCO_3 (300 мл), и смесь экстрагировали с помощью Et_2O (3×300 мл). Объединенные органические фазы высушивали над Na_2SO_4 и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (гептан/ EtOAc от 90/10 до 0/100) с получением 2-(бут-3-ин-2-иламино)этан-1-ола **I108** (37 г, выход 43%) в виде прозрачного масла.

Et_3N (59 мл, 426 ммоль) добавляли к раствору 2-(бут-3-ин-2-иламино)этан-1-ола **I108** (37 г, 328 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбоната (86 г, 393 ммоль) в DCM (500 мл) и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (DCM/MeOH от 100/0 до 80/20) с получением трет-бутил-бут-3-ин-2-ил(2-гидроксиэтил)карбамата **I109** (53 г, 75%).

3.1.1.18. Синтез промежуточного соединения **I111**



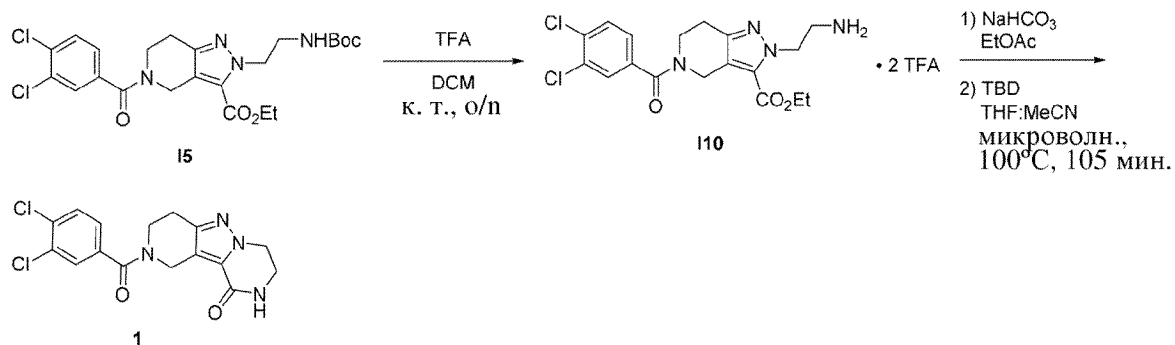
К перемешиваемому раствору 5-(трет-бутил)-3-этил-(R)-6-метил-2,4,6,7-тетрагидро-5Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,5-дикарбоксилата (20 г, 64,7 ммоль) в DCM (200 мл) добавляли HCl (81 мл, 4 М в диоксане, 323 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Через одну ночь реакционную смесь выпаривали, остаток дважды выпаривали совместно с диэтиловым эфиром. Остаток растирали в порошок в диэтиловом эфире (200 мл), и осадок фильтровали, и промывали диэтиловым эфиром (2×50 мл), и высушивали в вакуумной печи в течение 3 ч. с получением этил-(R)-6-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксилата **I110** (18 г, количественный выход) в виде желтого порошка, который использовали как таковой на следующей стадии.

В пробирку загружали (R)-6-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксилат **I110** (1 г, 3,95 ммоль) и Et_3N (1,6 мл, 11,8 ммоль) в DCM (20 мл). Добавляли 4-хлор-3-цианобензойную кислоту (788 мг, 4,34 ммоль) и флакон закрывали крышкой. добавляли по каплям диэтилцианофосфонат (0,85 мл, 5,13 ммоль) и смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Добавляли 10 мл полунас. водн. раств. NaHCO_3 . После энергичного перемешивания в течение 5 минут слои разделяли. Органический слой высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с

помощью колоночной хроматографии (гептан/EtOAc от 100/0 до 0/100) с получением этил-(R)-5-(4-хлор-3-цианобензоил)-6-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксилата **I111** (836 мг, выход 57%) в виде пены.

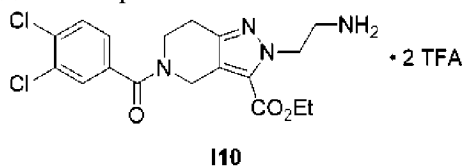
3.1.2. Синтез соединений

3.1.2.1. Синтез соединения **1**



Промежуточное соединение **I10**

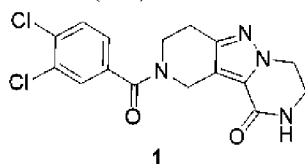
Этил-2-(2-аминоэтил)-5-(3,4-дихлорбензоил)-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксилат • 2TFA



Добавляли TFA (4,49 мл, 58,7 ммоль) к раствору промежуточного соединения **I5** (3,00 г, 5,87 ммоль) в DCM (100 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения **I10**, которое использовали как таковое на следующей стадии.

Соединение **1**

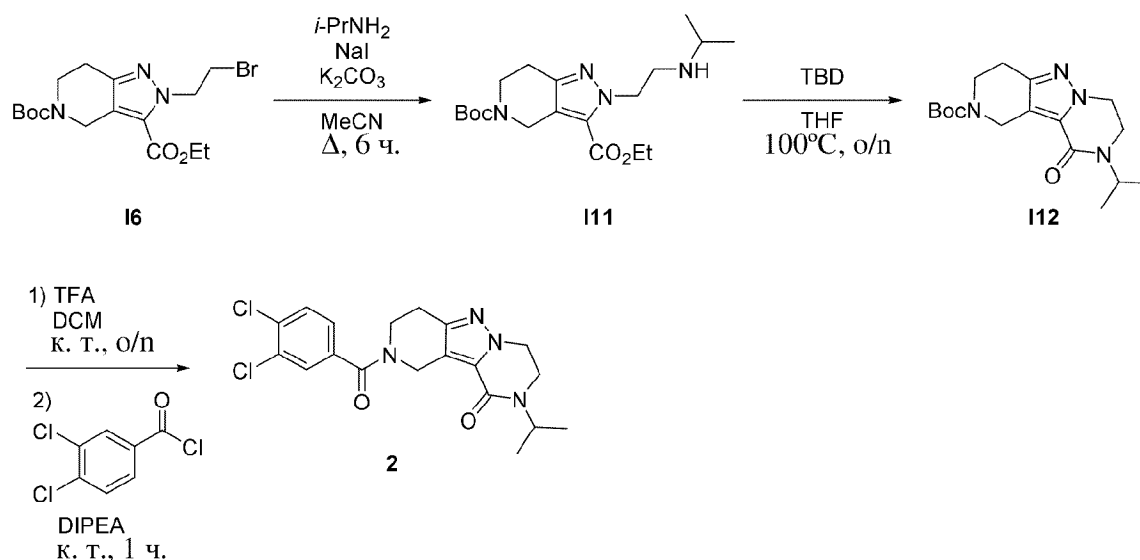
2-(3,4-Дихлорбензоил)-1,2,3,4,8,9-гексагидропиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-а]пиразин-10(7H)-он



Промежуточное соединение **I10** растворяли в EtOAc (150 мл). Раствор промывали с помощью NaHCO₃ (нас., водн., 150 мл), высушивали (MgSO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли в THF (5 мл) и MeCN (1 мл) и добавляли TBD (245 мг, 1,76 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 105 мин. в микроволновой печи Biotage. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и при этом в течение ночи образовывался осадок. Белые кристаллы отфильтровывали, промывали с помощью MeCN и высушивали при 50°C под вакуумом с получением соединения **1** (872 мг, 41% за 2 стадии).

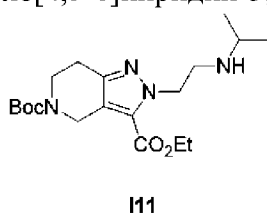
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 101°C) δ ppm 7,78 (br s, 1H), 7,67 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,65 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,40 (dd, J=8,3, 1,9 Гц, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,17-4,23 (m, 2H), 3,64-3,82 (m, 2H), 3,55-3,62 (m, 2H), 2,74 (t, J=5,9 Гц, 2H); **LCMS** (способ В): Rt=1,53 мин., масса/заряд рассч. для C₁₆H₁₄Cl₂N₄O₂ 364,0, найденное значение 365 [M+H]⁺.

3.1.2.2. Синтез соединения **2**



Промежуточное соединение **111**

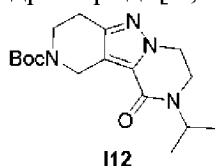
5-*трет*-Бутил-3-этил-2-{2-[(пропан-2-ил)амино]этил}-2,4,6,7-тетрагидро-5Н-пирозоло[4,3-с]пиридин-3,5-дикарбоксилат



Смесь промежуточного соединения **16** (0,70 г, 1,74 ммоль), изопропиламина (1,03 г, 17,4 ммоль), K₂CO₃ (481 мг, 3,48 ммоль) и NaI (26,1 мг, 0,17 ммоль) в MeCN (115 мл) перемешивали с обратным холодильником в течение 6 ч. Реакционную смесь фильтровали через декалит и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, гептан/(EtOAc/(EtOH/7 М водн. NH₃ в MeOH), 75/25/2), градиент от 30:70 до 0:100) с получением промежуточного соединения **111** (105 мг, 16%) в виде коричневого масла.

Промежуточное соединение **112**

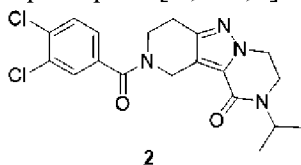
трет-Бутил-10-оксо-9-(пропан-2-ил)-3,4,7,8,9,10-гексагидропиридо[4',3':3,4]пирозоло[1,5 а]пиазин-2(1H)-карбоксилат



Смесь промежуточного соединения **I11** (105 мг, 0,276 ммоль) и TBD (11,5 мг, 82,8 мкмоль) в THF (2 мл) перемешивали при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (диоксид кремния, гептан/EtOAc, градиент от 80:20 до 0:100) с получением промежуточного соединения **I12** (82 мг, 89%).

Соединение 2

2-(3,4-Дихлорбензоил)-9-(пропан-2-ил)-1,2,3,4,8,9-гексагидропиридо[4',3':3,4]пирозоло[1,5-а]пиразин-10(7Н)-он

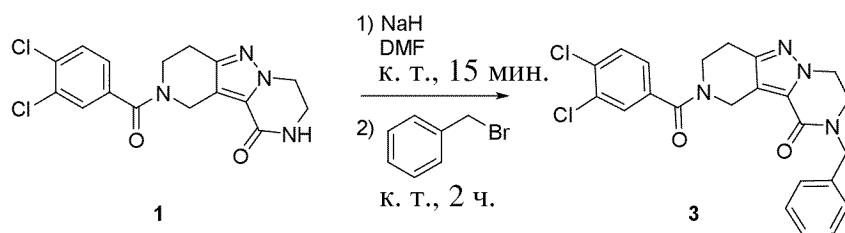


Добавляли TFA (0,19 мл, 2,45 ммоль) к раствору промежуточного соединения **112** (82 мг, 0,24 ммоль) в DCM (30 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в DCM (30 мл). Добавляли DIPEA (0,169 мл, 0,98 ммоль), затем 3,4-дихлорбензоилхлорид (51,4 мг, 0,245 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. и смесь подвергали колоночной флеш-хроматографии (диоксид кремния, гептан/(EtOAc/EtOH, 3:1), градиент от 70:30 до 0:100) с получением соединения **2** (82 мг, 82%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 101 °С) δ ppm 7,67 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,65 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,40 (dd, J=8,4, 2,0 Гц, 1H), 4,61-4,72 (m, 3H), 4,21-4,27 (m, 2H), 3,67-3,77 (m, 2H), 3,61-3,66 (m, 2H), 2,73 (t, J=5,9 Гц, 2H), 1,15 (d, J=6,8 Гц, 6H); **LCMS** (способ D): Rt=1,85 мин., *масса/заряд* расщ. для C₁₉H₂₀Cl₂N₄O₂ 406,1, найденное значение 407,2 [M+H]⁺; **т.пл.** 190 °С.

3.1.2.3. Синтез соединения 3

9-Бензил-2-(3,4-дихлорбензоил)-1,2,3,4,8,9-гексагидропиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-а]пиразин-10(7H)-он



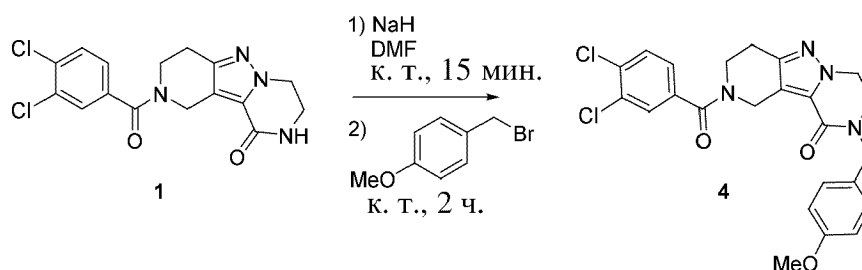
К раствору соединения **1** (125 мг, 0,34 ммоль) в безводном DMF (4,1 мл) добавляли NaN (60% дисперсия в минеральном масле, 20,5 мг, 0,51 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин. и добавляли бензилбромид (44,8 мкл, 0,38 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение еще 2 ч. Реакционную смесь гасили водой и разбавляли с помощью MeOH. Растворители выпаривали при пониженном давлении. Неочищенную смесь

очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (диоксид кремния, DCM/MeOH, градиент от 100:0 до 90:10) с получением соединения **3** (145 мг, 93%) в виде стекловидного белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 81°C) δ ppm 7,67-7,71 (m, 2H), 7,43 (dd, J=8,1, 2,0 Гц, 1H), 7,24-7,37 (m, 5H), 4,71 (br s, 2H), 4,64 (s, 2H), 4,25-4,29 (m, 2H), 3,63-3,82 (m, 4H), 2,74 (t, J=5,8 Гц, 2H) LCMS (способ C): Rt=1,05 мин., масса/заряд рассч. для C₂₃H₂₀Cl₂N₄O₂ 454,0, найденное значение 455,3 [M+H]⁺.

3.1.2.4. Синтез соединения **4**

2-(3,4-Дихлорбензоил)-9-[(4-метоксифенил)метил]-1,2,3,4,8,9-гексагидропиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a]пиразин-10(7H)-он



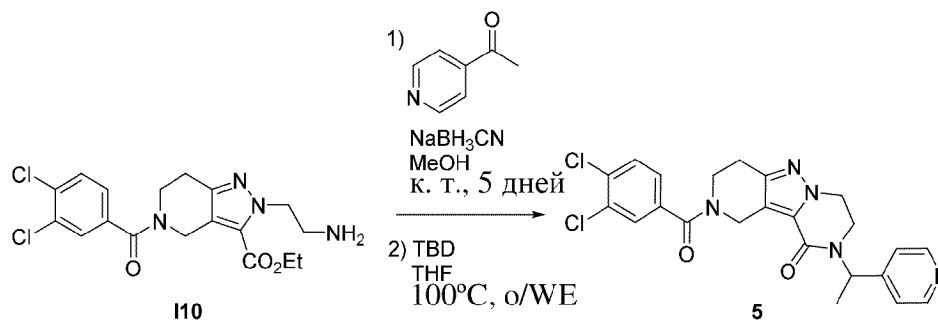
Соединение **4** получали в соответствии с процедурой, указанной для синтеза соединения **3**.

Неочищенную смесь очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (диоксид кремния, гептан/(EtOAc/EtOH, 3:1), градиент от 80:20 до 0:100) с получением соединения **4** (153 мг, 95%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 101°C) δ ppm 7,68 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,66 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,41 (dd, J=8,1, 2,0 Гц, 1H), 7,20-7,27 (m, 2H), 6,85-6,93 (m, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,21-4,27 (m, 2H), 3,74 (s, 3 H), 3,69-3,73 (m, 2H), 3,61-3,67 (m, 2H), 2,74 (t, J=5,8 Гц, 2H); LCMS (способ B): Rt=1,98 мин., масса/заряд рассч. для C₂₄H₂₂Cl₂N₄O₃ 484,0, найденное значение 485,1 [M+H]⁺.

3.1.2.5. Синтез соединения **5**

2-(3,4-Дихлорбензоил)-9-[1-(пиридин-4-ил)этил]-1,2,3,4,8,9-гексагидропиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a]пиразин-10(7H)-он



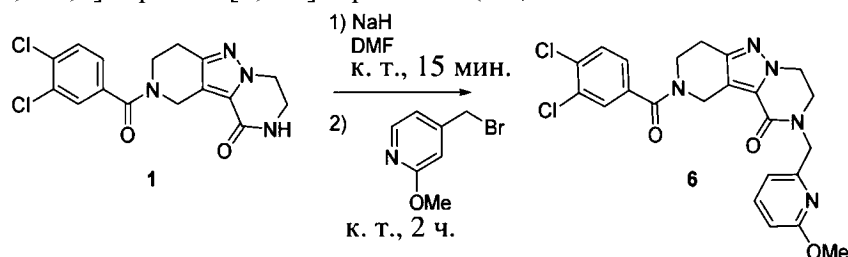
Промежуточное соединение **110** (1,06 г, 1,66 ммоль) и 4-ацетилпиридин (605 мг, 4,99 ммоль) растворяли в MeOH (20 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре и порциями добавляли цианоборгидрид натрия (1,10 г, 16,6 ммоль) дважды в

день в течение 5 дней. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в EtOAc и промывали с помощью Na₂CO₃ (водн.). Органический слой высушивали (MgSO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (диоксид кремния, гептан/(EtOAc/EtOH, 3:1), градиент от 80:20 до 0:100). Остаток растворяли в THF (2 мл) в пробирке для микроволновой обработки. Добавляли TBD (69,5 мг, 0,50 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение выходных дней. Смесь концентрировали при пониженном давлении и неочищенную смесь очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (диоксид кремния, гептан/(EtOAc/EtOH, 3:1), градиент от 80:20 до 0:100). Остаток высушивали в течение ночи под вакуумом при 50°C с получением соединения **5** (18,2 мг, 2,3%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 101°C) δ ppm 8,51-8,54 (m, 2H), 7,68 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,66 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,41 (dd, J=8,1, 2,0 Гц, 1H), 7,30-7,33 (m, 2H), 5,73 (q, J=7,2 Гц, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,18-4,32 (m, 2H), 3,65-3,79 (m, 3H), 3,36-3,44 (m, 1H), 2,74 (t, J=5,8 Гц, 2H), 1,56 (d, J=7,0 Гц, 3H); LCMS (способ D): Rt=1,73 мин., масса/заряд рассч. для C₂₃H₂₁Cl₂N₅O₂ 469,1, найденное значение 470,2 [M+H]⁺.

3.1.2.6. Синтез соединения **6**

2-(3,4-Дихлорбензоил)-9-[(2-метоксипиридин-4-ил)метил]-1,2,3,4,8,9-гексагидропиридо[4',3':3,4]пирозоло[1,5-а]пиазин-10(7H)-он



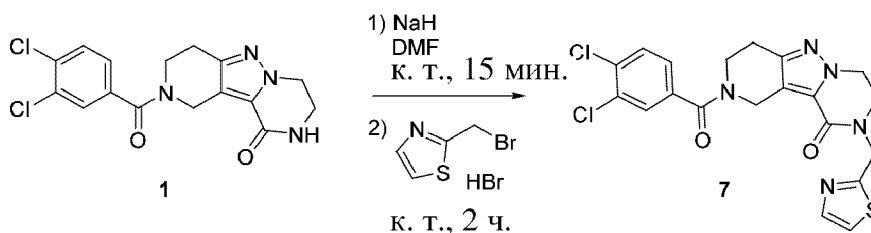
Соединение **6** получали в соответствии с процедурой, указанной для синтеза соединения **3**.

Неочищенную смесь очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (диоксид кремния, гептан/EtOAc, градиент от 100:0 до 0:100). Вторую очистку осуществляли посредством препаративной HPLC (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 30×150 мм, подвижная фаза: NH₄HCO₃ (0,25% в воде)/MeCN) с получением соединения **6** (59 мг, 37%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆, 83°C) δ ppm 7,66-7,70 (m, 2H), 7,64 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,42 (dd, J=8,3, 1,8 Гц, 1H), 6,90 (br d, J=7,1 Гц, 1H), 6,67 (d, J=8,3 Гц, 1H), 4,59-4,74 (m, 4H), 4,33 (t, J=6,0 Гц, 2H), 3,87 (br t, J=6,0 Гц, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,57-3,83 (m, 2H), 2,75 (br t, J=5,5 Гц, 2H); LCMS (способ C): Rt=1,01 мин., масса/заряд рассч. для C₂₃H₂₁Cl₂N₅O₃ 485,1, найденное значение 486,2 [M+H]⁺.

3.1.2.7. Синтез соединения **7**

2-(3,4-Дихлорбензоил)-9-[(1,3-тиазол-2-ил)метил]-1,2,3,4,8,9-гексагидропиридо[4',3':3,4]пирозоло[1,5-а]пиазин-10(7H)-он



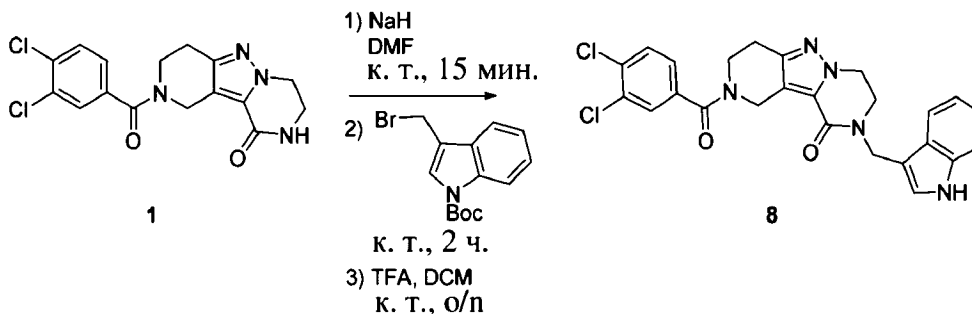
Соединение **7** получали в соответствии с процедурой, указанной для синтеза соединения **3**.

Неочищенную смесь очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (диоксид кремния, гептан/EtOAc, градиент от 100:0 до 0:100). Вторую очистку осуществляли посредством препаративной HPLC (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 30×150 мм, подвижная фаза: NH_4HCO_3 (0,25% в воде)/MeCN) с получением соединения **7** (99 мг, выход 65%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6 , 81°C) δ ppm 7,73 (d, $J=3,3$ Гц, 1H), 7,66-7,71 (m, 2H), 7,63 (d, $J=3,3$ Гц, 1H), 7,42 (dd, $J=8,1, 2,0$ Гц, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,69 (br s, 2H), 4,28-4,36 (m, 2H), 3,84-3,89 (m, 2H), 3,63-3,80 (m, 2H), 2,75 (t, $J=5,8$ Гц, 2H); LCMS (способ C): $R_t=0,88$ мин., масса/заряд расч. для $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ 461,0, найденное значение 462,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

3.1.2.8. Синтез соединения **8**

2-(3,4-Дихлорбензоил)-9-[(1H-индол-3-ил)метил]-1,2,3,4,8,9-гексагидропиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a]пиразин-10(7H)-он



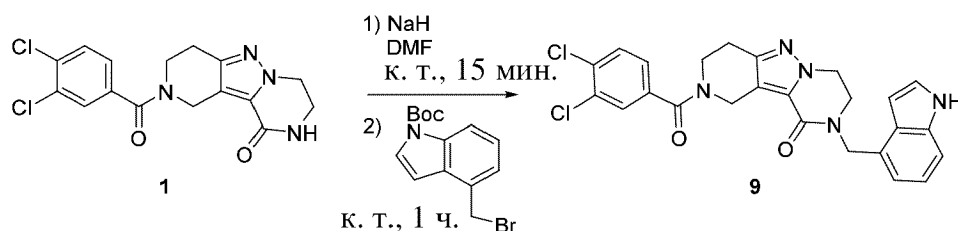
К смеси соединения **1** (208 мг, 0,57 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли NaH (60% дисперсия в минеральном масле, 34,2 мг, 0,85 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин. при комнатной температуре. Добавляли *трет*-бутил-3-(бромметил)-1H-индол-1-карбоксилат (194 мг, 0,63 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение еще 2 ч. Реакционную смесь гасили с помощью MeOH (1 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (диоксид кремния, гептан/(EtOAc/EtOH, 3:1), градиент от 80:20 до 0:100). Продукт растворяли в DCM (10 мл) и добавляли TFA (0,44 мл, 5,70 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь промывали с помощью NaHCO_3 (нас., водн., 250 мл), высушивали (MgSO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (диоксид кремния, гептан/(EtOAc/EtOH, 3:1), градиент

от 80:20 до 0:100) с получением соединения **8** (41 мг, 15%) в виде светло-желтой смолы.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 101°C) δ ppm 10,75 (s, 1H), 7,69 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,67 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,56 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,42 (dd, J=8,1, 2,0 Гц, 1H), 7,36 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,34 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,04-7,10 (m, 1H), 6,93-6,98 (m, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,74 (s, 2H), 4,13-4,18 (m, 2H), 3,66-3,80 (m, 2H), 3,59-3,65 (m, 2H), 2,73 (t, J=5,8 Гц, 2H); **LCMS** (способ В): Rt=1,91 мин., масса/заряд рассч. для C₂₅H₂₁Cl₂N₅O₂ 493,1, найденное значение 494,1 [M+H]⁺.

3.1.2.9. Синтез соединения **9**

2-(3,4-Дихлорбензоил)-9-[(1H-индол-4-ил)метил]-1,2,3,4,8,9-гексагидропиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a]пиразин-10(7H)-он



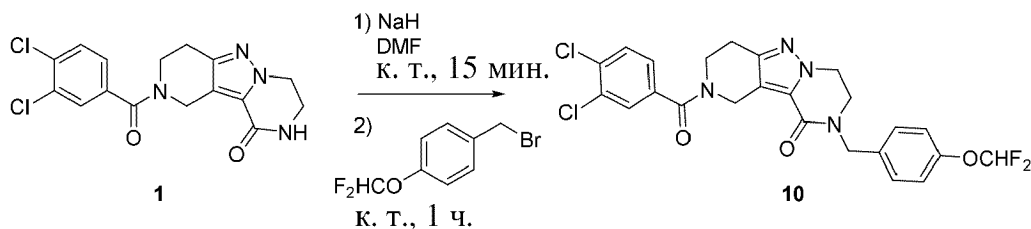
Соединение **9** получали в соответствии с процедурой, указанной для синтеза соединения **3**.

Неочищенную смесь очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (диоксид кремния, DMC/MeOH, градиент от 100:0 до 90:10). Вторую очистку осуществляли посредством препаративной HPLC (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 30×150 мм, подвижная фаза: NH₄HCO₃ (0,25% в воде)/MeCN). Остаток растирали в порошок в DIPE. Твердые вещества собирали с помощью фильтрования с получением соединения **9** (109 мг, 64%) в виде сероватого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 81°C) δ ppm 10,96 (s, 1H), 7,71 (d, J=6,4 Гц, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,42-7,46 (m, 1H), 7,35 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,28 (t, J=2,8 Гц, 1H), 7,05 (t, J=7,6 Гц, 1H), 6,95 (d, J=7,0 Гц, 1H), 6,48 (br s, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,66-4,83 (m, 2H), 4,12-4,21 (m, 2H), 3,64-3,86 (m, 2H), 3,56-3,62 (m, 2H), 2,74 (t, J=5,7 Гц, 2H); **LCMS** (способ С): Rt=0,97 мин., масса/заряд рассч. для C₂₅H₂₁Cl₂N₅O₂ 493,1, найденное значение 494,3 [M+H]⁺.

3.1.2.10. Синтез соединения **10**

2-(3,4-Дихлорбензоил)-9-{[4-(дифторметокси)фенил]метил}-1,2,3,4,8,9-гексагидропиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a]пиразин-10(7H)-он

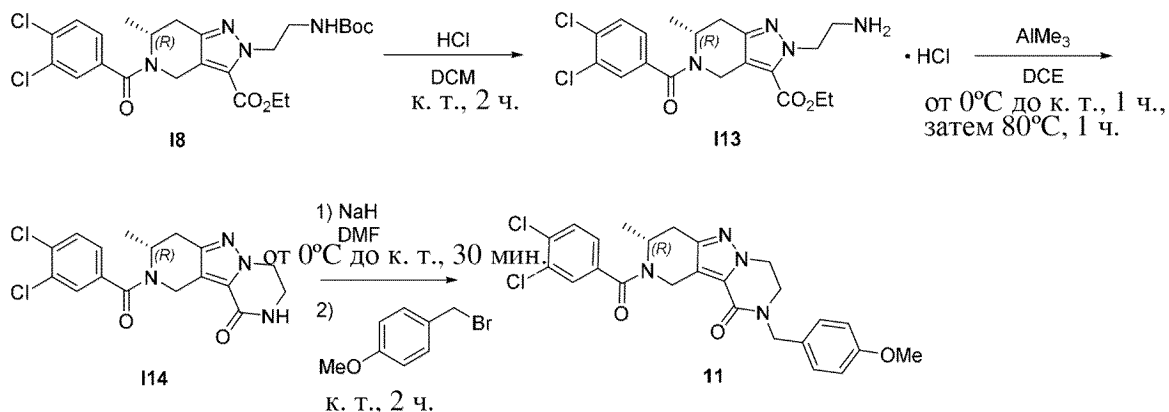


Соединение **10** получали в соответствии с процедурой, указанной для синтеза соединения **3**.

Неочищенную смесь очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (диоксид кремния, гептан/EtOAc, градиент от 100:0 до 0:100) с получением соединения **10** (147 мг, 85%) в виде белой пены.

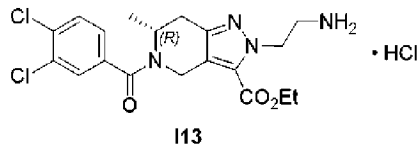
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 81°C) δ ppm 7,69 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,67 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,42 (dd, J=8,3, 1,8 Гц, 1H), 7,34-7,39 (m, 2H), 7,11-7,16 (m, 2H), 7,09 (t, J=74,2 Гц, 1H), 4,66-4,78 (m, 2H), 4,63 (s, 2H), 4,24-4,30 (m, 2H), 3,66-3,84 (m, 4H), 2,74 (t, J=5,7 Гц, 2H).

3.1.2.11. Синтез соединения **11**



Промежуточное соединение **113**

Гидрохлорид этил-(6R)-2-(2-аминоэтил)-5-(3,4-дихлорбензоил)-6-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксилата

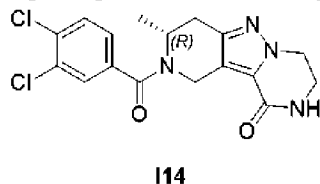


Реакцию проводили в безводных условиях и в атмосфере аргона.

HCl (4 н. в 1,4-диоксане, 24,8 мл, 99,0 ммоль) добавляли по каплям к раствору промежуточного соединения **18** (3,47 г, 6,60 ммоль) в DCM (60 мл) при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Смесь концентрировали до сухого состояния и выпаривали совместно с DCM (2×40 мл) с получением промежуточного соединения **113** в виде белого твердого вещества, которое использовали как таковое на следующей стадии.

Промежуточное соединение **114** (C251)

(3R)-2-(3,4-Дихлорбензоил)-3-метил-1,2,3,4,8,9-гексагидропиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-а]пиразин-10(7H)-он



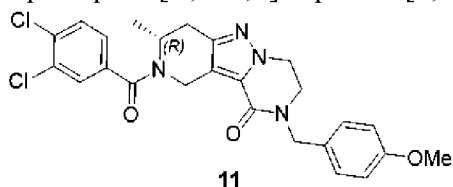
Реакцию проводили в безводных условиях и в атмосфере аргона.

К раствору промежуточного соединения **113** в DCE (110 мл) добавляли AlMe₃ (2 М

в толуоле, 9,91 мл, 19,8 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. и при 80°C в течение еще одного часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли с помощью DCM (50 мл). Порциями добавляли $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ (~10 г). Смесь перемешивали в течение 5 минут и добавляли безводный Na_2SO_4 . Суспензию фильтровали и промывали с помощью DCM (50 мл). Фильтрат промывали с помощью NaHCO_3 (нас., водн., 150 мл), HCl (1 М, водн., 150 мл) и солевого раствора (150 мл). Органический слой высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (диоксид кремния, DCM/MeOH, градиент от 100:0 до 95:5) с получением промежуточного соединения **II4** (2,20 г, 85% за 2 стадии) в виде белого твердого вещества.

Соединение 11

(3R)-2-(3,4-Дихлорбензоил)-9-[(4-метоксифенил)метил]-3-метил-1,2,3,4,8,9-гексагидропиридо[4',3':3,4]пирозоло[1,5-a]пиазин-10(7H)-он



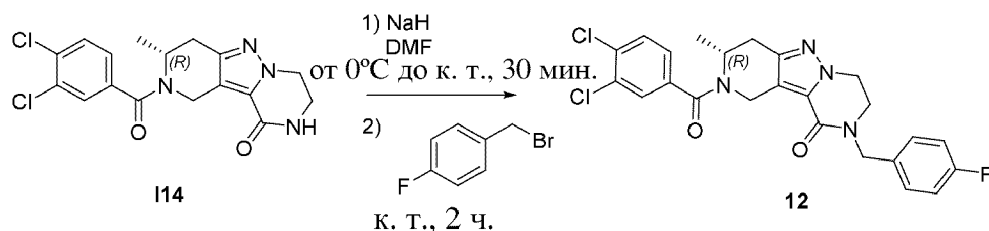
Реакцию проводили в безводных условиях и в атмосфере аргона.

К раствору промежуточного соединения **II4** (350 мг, 0,92 ммоль) в DMF (15 мл) при 0°C добавляли NaNH (60% в минеральном масле, 55,4 мг, 1,38 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин., затем добавляли 4-метоксибензилбромид (204 мг, 1,02 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. и разбавляли с помощью EtOAc (100 мл), промывали с помощью H_2O (3×100 мл), солевого раствора, высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (диоксид кремния, DCM/MeOH, градиент от 100:0 до 97:3). Остаток солубилизировали в EtOAc (100 мл) и раствор последовательно промывали с помощью H_2O (3×100 мл) и солевого раствора (100 мл), высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **11** (391 мг, 84%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6 , 80°C) δ ppm 7,72 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,70 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,43 (dd, $J=8,2$, 1,7 Гц, 1H), 7,27 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 6,82 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 5,10 (br.s, 1H), 4,82-4,54 (m, 3H), 4,39-4,22 (m, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,68 (t, $J=5,9$ Гц, 2H), 2,95 (dd, $J=16,2$, 5,6 Гц, 1H), 2,58 (d, $J=16,2$ Гц, 1H), 1,18 (d, $J=6,6$ Гц, 3H); LCMS (способ A): $R_t=10,5$ мин., масса/заряд рассч. для $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3$ 498, масса/заряд, найденное значение 499 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

3.1.2.12. Синтез соединения 12

(3R)-2-(3,4-Дихлорбензоил)-9-[(4-фторфенил)метил]-3-метил-1,2,3,4,8,9-гексагидропиридо[4',3':3,4]пирозоло[1,5-a]пиазин-10(7H)-он



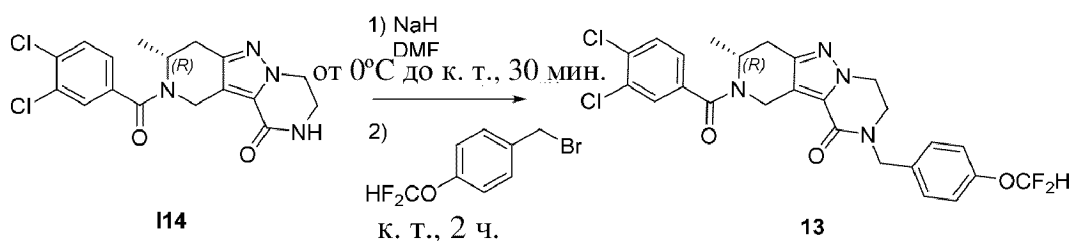
Соединение **12** получали в соответствии с процедурой, указанной для синтеза соединения **11**.

Неочищенную смесь очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (диоксид кремния, DCM/MeOH, градиент от 100:0 до 97:3). Остаток солубилизировали в EtOAc (100 мл) и последовательно промывали с помощью H₂O (3×100 мл) и солевого раствора (100 мл), высушивали (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **12** (360 мг, 86%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 80°C) δ ppm 7,72 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,70 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,43 (dd, J=8,2, 1,7 Гц, 1H), 7,41-7,36 (m, 2H), 7,19-7,12 (m, 2H), 5,19-4,98 (m, 1H), 4,80-4,59 (m, 3H), 4,36-4,24 (m, 3H), 3,72 (t, J=6,1 Гц, 2H), 2,95 (dd, J=15,8, 5,9 Гц, 1H), 2,58 (d, J=15,8 Гц, 1H), 1,18 (d, J=6,7 Гц, 3H); **LCMS** (способ А): Rt=10,7 мин., масса/заряд расщ. для C₂₄H₂₁Cl₂FN₄O₂ 486, масса/заряд, найденное значение 487 [M+H]⁺.

3.1.2.13. Синтез соединения **13**

(3R)-2-(3,4-Дихлорбензоил)-9-[[4-(дифторметокси)фенил]метил]-3-метил-1,2,3,4,8,9-гексагидропиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a]пиразин-10(7H)-он



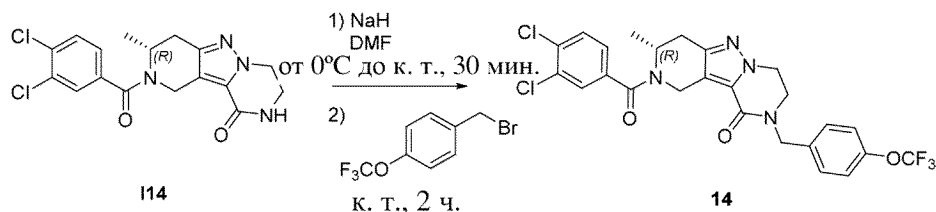
Соединение **13** получали в соответствии с процедурой, указанной для синтеза соединения **11**.

Неочищенную смесь очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (диоксид кремния, DCM/MeOH, градиент от 100:0 до 97:3). Остаток солубилизировали в EtOAc (100 мл) и последовательно промывали с помощью H₂O (3×100 мл) и солевого раствора (100 мл), высушивали (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **13** (375 мг, 80%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 80°C) δ ppm 7,72 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,70 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,43 (dd, J=8,2, 1,7 Гц, 1H), 7,40 (d, J=8,3 Гц, 2H), 7,16 (d, J=8,3 Гц, 2H), 7,14 (t, J=74,0 Гц, 1H), 5,08 (br.s, 1H), 4,80-4,52 (m, 3H), 4,38-4,23 (m, 3H), 3,73 (t, J=6,2 Гц, 2H), 2,96 (dd, J=15,6, 5,4 Гц, 1H), 2,58 (d, J=15,6 Гц, 1H), 1,18 (d, J=6,4 Гц, 3H); **LCMS** (способ А): Rt=10,8 мин., масса/заряд расщ. для C₂₅H₂₂Cl₂F₂N₄O₃ 534, масса/заряд, найденное значение 535 [M+H]⁺.

3.1.2.14. Синтез соединения **14**

(3R)-2-(3,4-Дихлорбензоил)-3-метил-9-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-1,2,3,4,8,9-гексагидропиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-а]пиразин-10(7H)-он



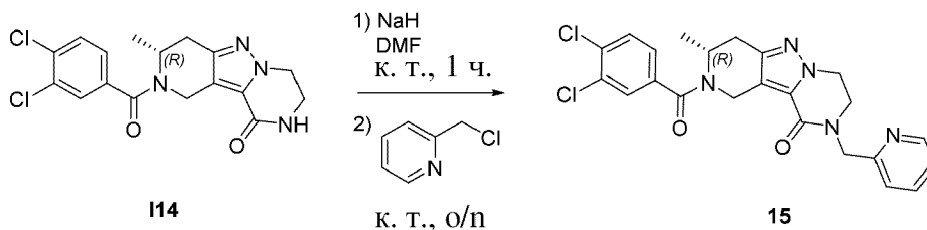
Соединение **14** получали в соответствии с процедурой, указанной для синтеза соединения **11**.

Неочищенную смесь очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (диоксид кремния, DCM/MeOH, градиент от 100:0 до 97:3). Остаток солубилизировали в EtOAc (100 мл) и смесь последовательно промывали с помощью H₂O (3×100 мл) и солевого раствора (100 мл), высушивали (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **14** (385 мг, 80%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 80°C) δ ppm 7,72 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,70 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,48 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,43 (dd, J=8,2, 1,7 Гц, 1H), 7,32 (d, J=8,4 Гц, 2H), 5,09 (br.s, 1H), 4,87-4,52 (m, 3H), 4,38-4,23 (m, 3H), 3,75 (t, J=6,2 Гц, 2H), 2,96 (dd, J=16,0, 6,0 Гц, 1H), 2,59 (d, J=16,0 Гц, 1H), 1,18 (d, J=6,4 Гц, 3H); LCMS (способ А): Rt=11,4 мин., масса/заряд расщ. для C₂₅H₂₁Cl₂F₃N₄O₃ 552, масса/заряд, найденное значение 553 [M+H]⁺.

3.1.2.15. Синтез соединения **15**

(3R)-2-(3,4-Дихлорбензоил)-3-метил-9-[(пиридин-2-ил)метил]-1,2,3,4,8,9-гексагидропиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-а]пиразин-10(7H)-он



Реакцию проводили в безводных условиях и в атмосфере аргона.

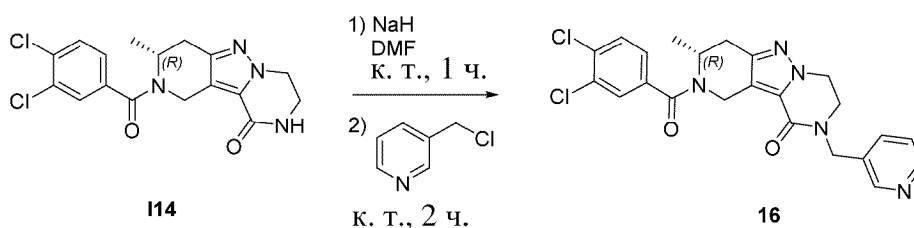
NaH (60% в минеральном масле, 66,4 мг, 1,66 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения **114** (130 мг, 0,33 ммоль) в DMF (4 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли 2-пиколилхлорид (109 мг, 0,66 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь объединяли с другой фракцией (0,05 ммоль) и разбавляли с помощью H₂O (40 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали с помощью NaHCO₃ (нас., водн., 50 мл) и солевого раствора (3×50 мл), высушивали (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (диоксид кремния, DCM/MeOH, градиент от 100:0 до 90:10). Вторую

очистку осуществляли с помощью колоночной флеш-хроматографии с обращенной фазой (C-18, вода/MeCN, градиент от 75:25 до 25:75) с получением соединения **15** (90 мг, 50%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 80°C) δ ppm 8,52 (ddd, J=4,8, 1,6, 0,8 Гц, 1H), 7,76 (td, J=7,6, 2,0 Гц, 1H), 7,71 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,69 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,42 (dd, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,36 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,28 (ddd, J=8,0, 5,2, 0,8 Гц, 1H), 5,05 (br.s, 1H), 4,80-4,72 (m, 2H), 4,63 (br.s, 1H), 4,39-4,26 (m, 3H), 3,90-3,80 (m, 2H), 2,95 (dd, J=16,0, 6,0 Гц, 1H), 2,58 (d, J=16,0 Гц, 1H), 1,17 (d, J=6,4 Гц, 3H); LCMS (способ А): Rt=8,6 мин., масса/заряд расч. для C₂₃H₂₁Cl₂N₅O₂ 469, масса/заряд, найденное значение 470 [M+H]⁺.

3.1.2.16. Синтез соединения **16**

(3R)-2-(3,4-Дихлорбензоил)-3-метил-9-[(пиридин-3-ил)метил]-1,2,3,4,8,9-гексагидропиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-а]пиазин-10(7H)-он



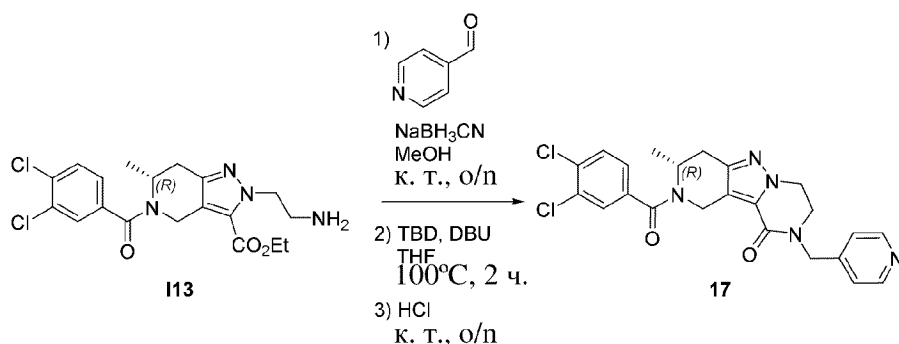
Соединение **16** получали в соответствии с процедурой, указанной для синтеза соединения **15**.

Неочищенную смесь очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (диоксид кремния, DCM/MeOH, градиент от 100:0 до 90:10). Остаток выпаривали совместно с EtOAc (2×5 мл) с получением соединения **16** (163 мг, 85%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 80°C) δ ppm 8,57 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,50 (dd, J=4,8, 1,6 Гц, 1H), 8,50 (dt, J=7,6, 1,6 Гц, 1H), 7,71 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,69 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,42 (dd, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,42 (ddd, J=7,6, 4,8, 0,8 Гц, 1H), 5,08 (br.s, 1H), 4,73-4,64 (m, 3H), 4,36-4,26 (m, 3H), 3,81-3,71 (m, 2H), 2,95 (dd, J=15,6, 5,6 Гц, 1H), 2,57 (d, J=15,6 Гц, 1H), 1,17 (d, J=6,8 Гц, 3H); LCMS (способ А): Rt=7,9 мин., масса/заряд расч. для C₂₃H₂₁Cl₂N₅O₂ 469, масса/заряд, найденное значение 470 [M+H]⁺.

3.2.1.17. Синтез соединения **17**

(3R)-2-(3,4-Дихлорбензоил)-3-метил-9-[(пиридин-4-ил)метил]-1,2,3,4,8,9-гексагидропиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-а]пиазин-10(7H)-он

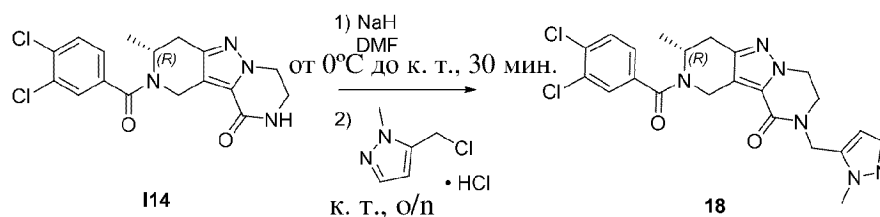


Цианоборгидрид натрия (134 мг, 2,02 ммоль) добавляли к смеси промежуточного соединения **113** (440 мг, 0,67 ммоль) и 4-пиридинкарбоксальдегида (108 мг, 1,01 ммоль) в MeOH (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли дополнительное количество 4-пиридинкарбоксальдегида (108 мг, 1,01 ммоль) и цианоборгидрида натрия (134 мг, 2,02 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в THF (3 мл). Добавляли DBU (0,50 мл, 3,37 ммоль) и TBD (28,1 мг, 0,20 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. в герметично запечатанной пробирке для работы под давлением и смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (диоксид кремния, гептан/(EtOAc/EtOH, 3:1), градиент от 80:20 до 0:100). Остаток растворяли в MeOH (3 мл). Добавляли HCl (1М водн., 1 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Раствор концентрировали в устройстве для концентрирования образцов. Остаток растворяли в DCM (2 мл), и раствор промывали с помощью Na₂CO₃ (водн.) и высушивали над картриджем HM-N Isolute. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (диоксид кремния, гептан/(EtOAc/EtOH, 3:1), градиент от 80:20 до 0:100) с получением соединения **17** (48 мг, 15%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 101°C) δ ppm 8,48-8,54 (m, 2H), 7,68 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,65 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,39 (dd, J=8,1, 2,0 Гц, 1H), 7,27-7,32 (m, 2H), 4,94-5,17 (m, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,23-4,36 (m, 3H), 3,73-3,78 (m, 2H), 2,89-2,98 (m, 2H), 2,57 (d, J=15,8 Гц, 1H), 1,17 (d, J=7,0 Гц, 3H); LCMS (способ В): Rt=1,72 мин., масса/заряд рассч. для C₂₃H₂₁Cl₂N₅O₂ 469,1, найденное значение 470,1 [M+H]⁺.

3.2.1.18. Синтез соединения **18**

(3R)-2-(3,4-Дихлорбензоил)-3-метил-9-[(1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил]-1,2,3,4,8,9-гексагидропиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a]пиразин-10(7H)-он



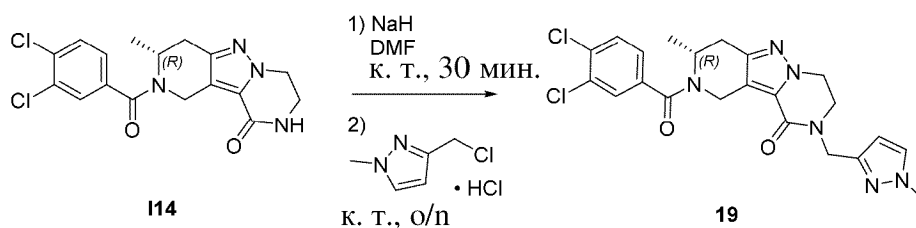
Реакцию проводили в безводных условиях и в атмосфере аргона.

К раствору промежуточного соединения **114** (130 мг, 285 мкмоль, чистота 83%) в DMF (5 мл) добавляли NaH (60% в минеральном масле, 12,5 мг, 0,31 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. К раствору гидрохлорида 5-(хлорметил)-1-метил-1H-пиразола (52,3 мг, 0,31 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли NaH (60% в минеральном масле, 12,5 мг, 0,31 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. и добавляли к смеси промежуточного соединения **114** и NaH в DMF. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, разбавляли с помощью H₂O (150 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×150 мл). Объединенные органические экстракты промывали с помощью NaHCO₃ (нас., водн., 3×150 мл), солевого раствора (150 мл), высушивали (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенную смесь очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (диоксид кремния, циклогексан/EtOAc, градиент от 80:20 до 50:50). Вторую очистку осуществляли с помощью колоночной флеш-хроматографии с обращенной фазой (C-18, MeCN/H₂O, градиент от 1:9 до 1:1). Остаток дополнительно очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (диоксид кремния, DCM/MeOH, градиент от 100:0 до 95:5). Продукт выпаривали совместно с EtOH и высушивали при 50°C под вакуумом в течение ночи с получением соединения **18** (83,2 мг, 62%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 80°C) δ ppm 7,71 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,69 (d, J= 2,1 Гц, 1H), 7,42 (dd, J=8,0, 2,1Гц, 1H), 7,34 (d, J=1,8 Гц, 1H), 6,27 (d, J=1,8 Гц, 1H), 5,08 (br.s, 1H), 4,83-4,52 (m, 3H), 4,38-4,21 (m, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,74-3,69 (m, 2H), 2,95 (dd, J=16,3, 6,6 Гц, 1H), 2,57 (d, J=16,3 Гц, 1H), 1,17 (d, J=6,8 Гц, 3H); LCMS (способ А): Rt=9,1 мин., масса/заряд рассч. для C₂₂H₂₂Cl₂N₆O₂ 472, масса/заряд, найденное значение 473 [M+H]⁺.

3.2.1.19. Синтез соединения **19**

(3R)-2-(3,4-Дихлорбензоил)-3-метил-9-[(1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил]-1,2,3,4,8,9-гексагидропиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a]пиразин-10(7H)-он



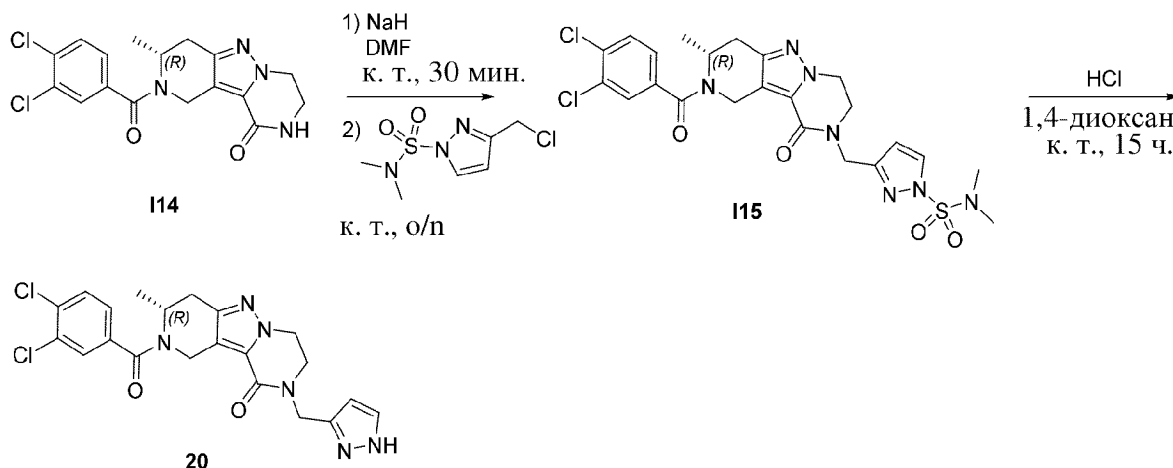
Соединение **19** получали в соответствии с процедурой, указанной для синтеза соединения **18**.

Неочищенную смесь очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (диоксид кремния, EtOAc/MeOH, градиент от 99:1 до 92:8). Остаток растирали в порошок в Et₂O (3 мл) и последовательно выпаривали совместно с EtOAc и смесью EtOAc и EtOH (1:1, 4×5 мл) с получением соединения **19** (92 мг, 43%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 80°C) δ ppm 7,71 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,69 (d, J=2,0 Гц,

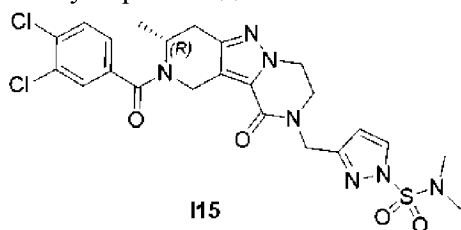
1H), 7,58 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,42 (dd, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 6,15 (d, J=2,0 Гц, 1H), 5,06 (br.s, 1H), 4,63 (br.s, 1H), 4,63-4,54 (m, 2H), 4,32-4,22 (m, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,75-3,71 (m, 2H), 2,94 (dd, J=16,0, 5,2 Гц, 1H), 2,57 (d, J=16,0 Гц, 1H), 1,17 (d, J=6,8 Гц, 3H); LCMS (способ А): Rt=9,1 мин., масса/заряд расч. для C₂₂H₂₂Cl₂N₆O₂ 472, масса/заряд, найденное значение 473 [M+H]⁺.

3.2.1.20. Синтез соединения 20



Промежуточное соединение 115

3-[[[(3R)-2-(3,4-Дихлорбензоил)-3-метил-10-оксо-1,3,4,7,8,10-гексагидропиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-а]пиразин-9(2H)-ил]метил}-N, N-диметил-1H-пиразол-1-сульфонамид



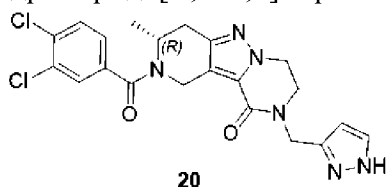
Реакцию проводили в безводных условиях и в атмосфере аргона.

К раствору промежуточного соединения **114** (185 мг, 0,49 ммоль) в DMF (9 мл) добавляли NaH (60% в минеральном масле, 21,4 мг, 0,54 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли раствор 3-(хлорметил)-N, N-диметил-1H-пиразол-1-сульфонамида (120 мг, 0,54 ммоль) в DMF (9 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли дополнительное количество 3-(хлорметил)-N, N-диметил-1H-пиразол-1-сульфонамида (21,4 мг, 0,54 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение еще 3 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью H₂O (45 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×45 мл). Объединенные органические слои промывали с помощью NaHCO₃ (нас., водн., 3×45 мл) и солевого раствора (45 мл), высушивали (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенную смесь объединяли с другой фракцией (0,11 ммоль) и очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (диоксид кремния, EtOAc/MeOH, градиент от 99:1 до 92:8) с получением промежуточного

соединения **115** (208 мг, 70%).

Соединение 20

(3R)-2-(3,4-Дихлорбензоил)-3-метил-9-[(1H-пиразол-3-ил)метил]-1,2,3,4,8,9-гексагидропиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a]пиразин-10(7H)-он



20

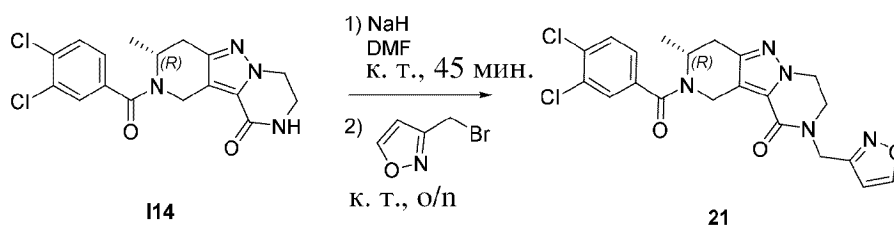
Реакцию проводили в безводных условиях и в атмосфере аргона.

Промежуточное соединение **115** (188 мг, 0,33 ммоль) сольбилизовали в HCl (4 н. в 1,4-диоксане, 9,13 мл, 36,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. и гасили с помощью NaHCO₃ (нас., водн., 9 мл). Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (3×25 мл). Объединенные органические слои промывали водой (25 мл) и соевым раствором (25 мл), высушивали (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (диоксид кремния, DCM/MeOH, 96:4). Остаток растирали в порошок в Et₂O (3 мл), выпаривали совместно с EtOAc (2×5 мл) и EtOH (2×5 мл) и высушивали под вакуумом в течение ночи при 55°C с получением соединения **20** (60 мг, 39%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 80°C) δ ppm 12,52 (br.s, 1H), 7,71 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,69 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,62 (br.s, 1H), 7,42 (dd, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 6,19 (d, J=1,6 Гц, 1H), 5,07 (br.s, 1H), 4,79-4,53 (m, 3H), 4,37-4,21 (m, 3H), 3,78-3,68 (m, 2H), 2,95 (dd, J=16,0, 6,0 Гц, 1H), 2,57 (d, J=16,0 Гц, 1H), 1,17 (d, J=6,8 Гц, 3H); LCMS (способ А): Rt=8,8 мин., масса/заряд рассч. для C₂₁H₂₀Cl₂N₆O₂ 458, масса/заряд, найденное значение 459 [M+H]⁺.

3.2.1.21. Синтез соединения 21

(3R)-2-(3,4-Дихлорбензоил)-3-метил-9-[(1,2-оксазол-3-ил)метил]-1,2,3,4,8,9-гексагидропиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a]пиразин-10(7H)-он



114

21

Соединение **21** получали в соответствии с процедурой, указанной для синтеза соединения **15**.

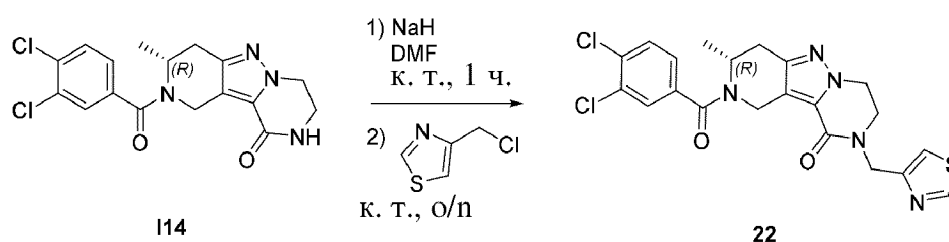
Неочищенную смесь очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (диоксид кремния, DCM/MeOH, градиент от 100:0 до 95:5). Вторую очистку осуществляли с помощью препаративной HPLC (колонок XBridge 5 мкм OBD, 30×150 мм, 40 мл/мин., H₂O+0,1% HCOOH/MeOH: 54/46). Остаток поглощали в смеси EtOAc (30 мл) и NaHCO₃ (нас., водн., 30 мл). Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc

(2×25 мл). Объединенные органические экстракты высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **21** (52 мг, 28%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6 , 80°C) δ ppm 8,82 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,71 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,69 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,42 (dd, $J=8,4$, 2,0 Гц, 1H), 6,54 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 5,06 (br.s, 1H), 4,80-4,72 (m, 2H), 4,60 (br.s, 1H), 4,38-4,26 (m, 3H), 3,87-3,77 (m, 2H), 2,95 (dd, $J=16,0$, 5,6 Гц, 1H), 2,58 (d, $J=16,0$ Гц, 1H), 1,17 (d, $J=6,8$ Гц, 3H); LCMS (способ А): $R_t=9,4$ мин., масса/заряд рассч. для $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_3$ 459, масса/заряд, найденное значение 460 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

3.2.1.22. Синтез соединения **22**

(3R)-2-(3,4-Дихлорбензоил)-3-метил-9-[(1,3-тиазол-4-ил)метил]-1,2,3,4,8,9-гексагидропиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a]пиразин-10(7H)-он

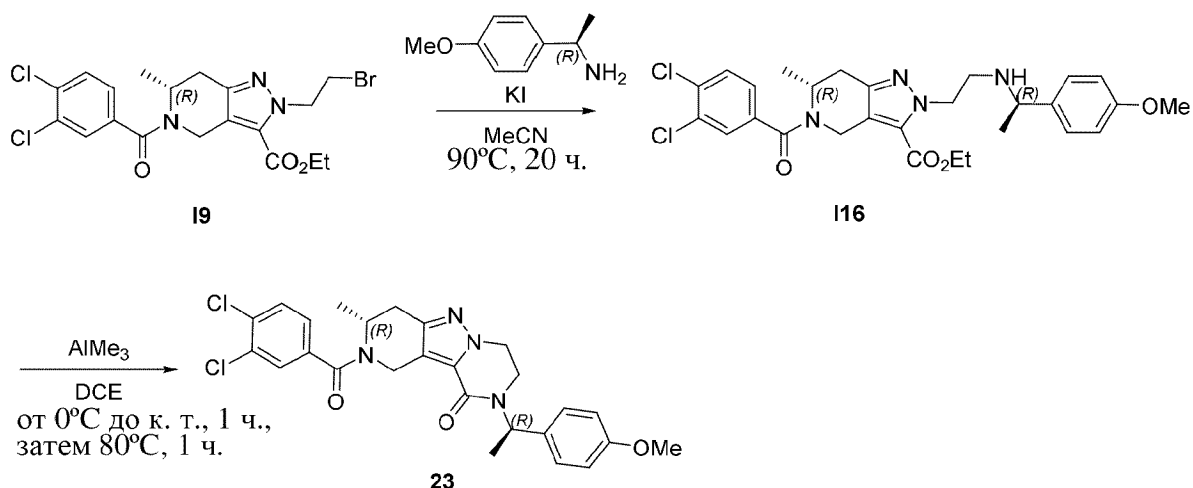


Соединение **22** получали в соответствии с процедурой, указанной для синтеза соединения **15**.

Неочищенную смесь очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (диоксид кремния, DCM/MeOH , градиент от 100:0 до 95:5) с получением 120 мг соединения **22**, содержавшего примеси. Фракцию объединяли с другой партией (0,38 ммоль) и очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (диоксид кремния, DCM/MeOH , градиент от 100:0 до 90:10). Вторую очистку осуществляли с помощью колоночной флеш-хроматографии (C-18, $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$, градиент от 60:40 до 0:100). Остаток снова очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (диоксид кремния, EtOAc) с получением соединения **22** (50 мг, 15%) в виде белого твердого вещества.

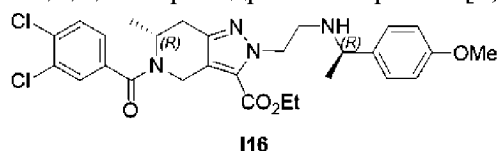
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6 , 80°C) δ ppm 9,04 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,71 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,69 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,59 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,42 (dd, $J=8,0$, 1,6 Гц, 1H), 5,07 (br.s, 1H), 4,84-4,75 (m, 2H), 4,60 (br.s, 1H), 4,37-4,26 (m, 3H), 3,88-3,78 (m, 2H), 2,95 (dd, $J=16,0$, 6,0 Гц, 1H), 2,58 (d, $J=16,0$ Гц, 1H), 1,17 (d, $J=6,8$ Гц, 3H); LCMS (способ А): $R_t=9,3$ мин., масса/заряд рассч. для $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ 475, масса/заряд, найденное значение 476 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

3.2.1.23. Синтез соединения **23**



Промежуточное соединение **116**

Этил-(6R)-5-(3,4-дихлорбензоил)-2-(2-{[(1R)-1-(4-метоксифенил)этил]амино}этил)-6-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксилат

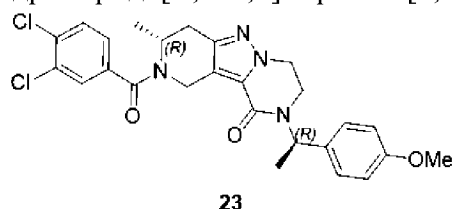


Реакцию проводили в безводных условиях и в атмосфере аргона.

К раствору промежуточного соединения **19** (700 мг, 1,39 ммоль) в MeCN (25 мл) добавляли KI (92,2 мг, 0,56 ммоль) и (R)-(-)-1-(4-метокси-фенил)-этиламин (1,0 мл, 6,95 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 20 ч. и разбавляли с помощью H₂O (150 мл). Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (3×150 мл). Объединенные органические экстракты высушивали (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенную смесь очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (диоксид кремния, DCM/MeOH, градиент от 100:0 до 95:5) с получением промежуточного соединения **116** (523 мг, 67%).

Соединение **23**

(3R)-2-(3,4-Дихлорбензоил)-9-[(1R)-1-(4-метоксифенил)этил]-3-метил-1,2,3,4,8,9-гексагидропиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-а]пиразин-10(7H)-он



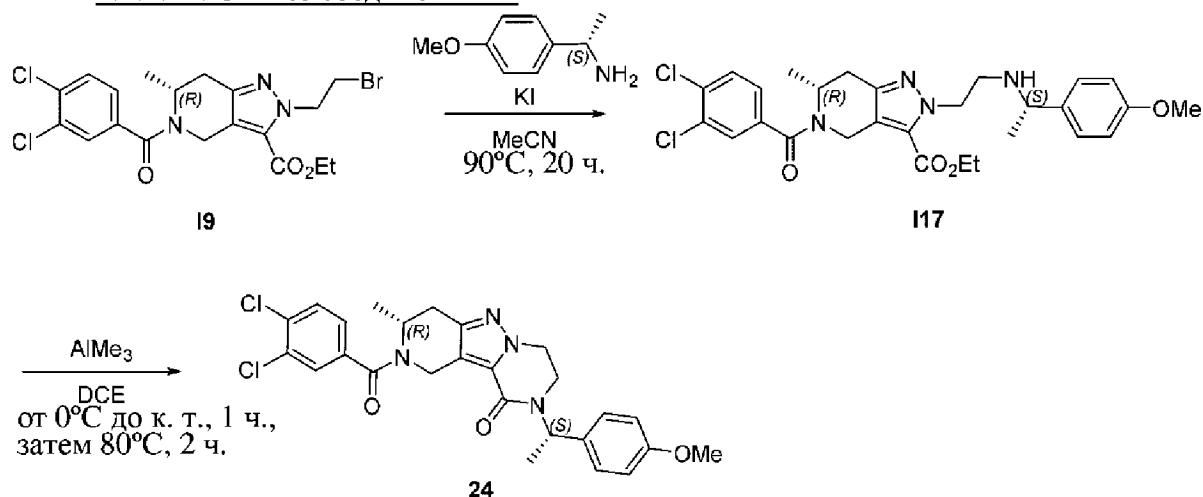
Реакцию проводили в безводных условиях и в атмосфере аргона.

К раствору промежуточного соединения **116** (524 мг, 0,94 ммоль) в DCE (6 мл) при 0°C добавляли AlMe₃ (2 М в толуоле, 1,40 мл, 2,80 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. и при 80°C в течение 1 ч. Добавляли дополнительное количество AlMe₃ (2 М в толуоле, 1,40 мл, 2,80 ммоль) и реакцию перемешивали при 80°C в течение еще одного часа. Реакционную

смесь разбавляли с помощью DCM (150 мл) и добавляли $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ (1,5 г). Смесь перемешивали в течение 30 мин., высушивали (Na_2SO_4) и фильтровали. Органический слой промывали с помощью HCl (1 н., водн., 3×150 мл), высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (диоксид кремния, DCM/MeOH, градиент от 100:0 до 95:5) с получением соединения **23** (340 мг, 71%).

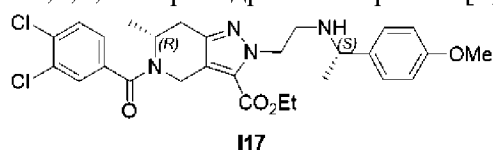
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, 80°C) δ ppm 7,71 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,69 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,42 (dd, $J=8,3, 2,1$ Гц, 1H), 7,30 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 6,93 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 5,78 (q, $J=7,0$ Гц, 1H), 5,07 (br.s, 1H), 4,63 (br.s, 1H), 4,38-4,21 (m, 2H), 4,19-4,11 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,71-3,62 (m, 1H), 3,33-3,26 (m, 1H), 2,95 (dd, $J=16,3, 6,6$ Гц, 1H), 2,57 (d, $J=16,3$ Гц, 1H), 1,54 (d, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,18 (d, $J=6,8$ Гц, 3H); **LCMS** (способ А): $R_t=10,9$ мин., *масса/заряд* рассчит. для $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3$ 512, *масса/заряд*, найденное значение 513 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

3.2.1.24. Синтез соединения **24**



Промежуточное соединение **117**

Этил-(6R)-5-(3,4-дихлорбензоил)-2-(2-([(1S)-1-(4-метоксифенил)этил]амино)этил)-6-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксилат

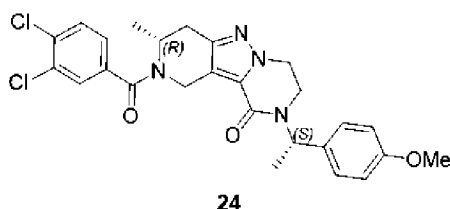


Промежуточное соединение **117** получали в соответствии с процедурой, указанной для синтеза промежуточного соединения **116**.

Неочищенную смесь очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (диоксид кремния, циклогексан/EtOAc, градиент от 90:10 до 0:100). Вторую очистку осуществляли с помощью колоночной флеш-хроматографии (диоксид кремния, DCM/MeOH, градиент от 100:0 до 95:5) с получением промежуточного соединения **117** (631 мг, 81%).

Соединение **24**

(3R)-2-(3,4-Дихлорбензоил)-9-[(1S)-1-(4-метоксифенил)этил]-3-метил-1,2,3,4,8,9-гексагидропиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-а]пиразин-10(7H)-он

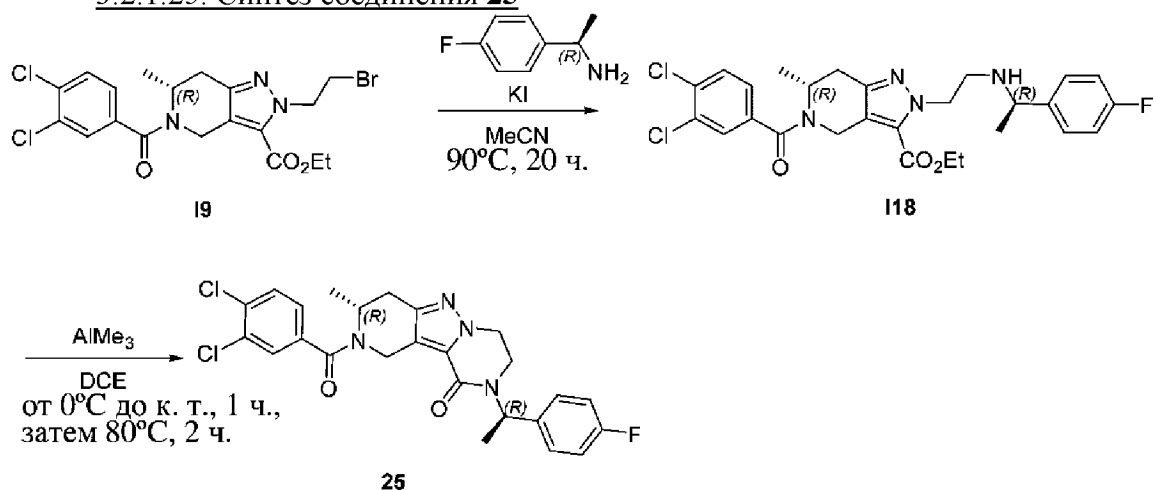


Соединение **24** получали в соответствии с процедурой, указанной для синтеза соединения **23**.

Неочищенную смесь очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (диоксид кремния, DCM/MeOH, градиент от 100:0 до 95:5) с получением соединения **24** (447 мг, 77%, чистота 95%).

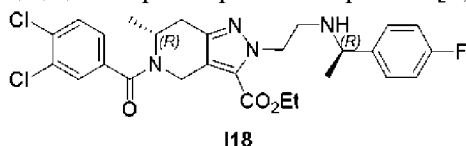
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 80°C) δ ppm 7,71 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,69 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,42 (dd, J=8,3, 2,1 Гц, 1H), 7,28 (d, J=8,6 Гц, 2H), 6,92 (d, J=8,6 Гц, 2H), 5,78 (q, J=7,0 Гц, 1H), 5,11 (br.s, 1H), 4,62 (br.s, 1H), 4,37-4,21 (m, 2H), 4,16-4,05 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,70-3,63 (m, 1H), 3,30-3,22 (m, 1H), 2,94 (dd, J=16,3, 6,6 Гц, 1H), 2,56 (d, J=16,3 Гц, 1H), 1,54 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,17 (d, J=6,8 Гц, 3H); **LCMS** (способ A): Rt=10,8 мин., *масса/заряд* рассчит. для C₂₆H₂₆Cl₂N₄O₃ 512, *масса/заряд*, найденное значение 513 [M+H]⁺.

3.2.1.25. Синтез соединения **25**



Промежуточное соединение **118**

Этил-(6R)-5-(3,4-дихлорбензоил)-2-(2-([(1R)-1-(4-фторфенил)этил]амино)этил)-6-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксилат

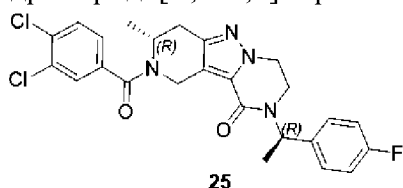


Промежуточное соединение **118** получали в соответствии с процедурой, указанной для синтеза промежуточного соединения **116**.

Неочищенную смесь очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (диоксид кремния, циклогексан/EtOAc, градиент от 90:10 до 0:100) с получением промежуточного соединения **118** (397 мг, 79%).

Соединение **25**

(3R)-2-(3,4-Дихлорбензоил)-9-[(1R)-1-(4-фторфенил)этил]-3-метил-1,2,3,4,8,9-гексагидропиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-а]пиразин-10(7H)-он

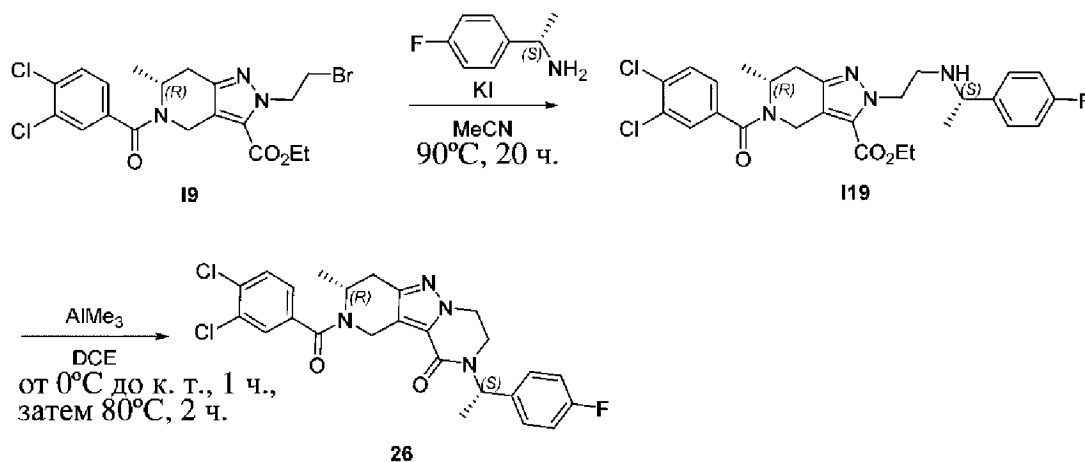


Соединение **25** получали в соответствии с процедурой, указанной для синтеза соединения **23**.

Неочищенную смесь очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (диоксид кремния, DCM/MeOH, градиент от 100:0 до 95:5). Очистку осуществляли посредством препаративной SFC (неподвижная фаза: Chiralpak Daicel ID 20×250 мм, подвижная фаза: CO₂, i-PrOH+0,4% i-PrNH₂) с получением соединения **25** (195 мг, 56%).

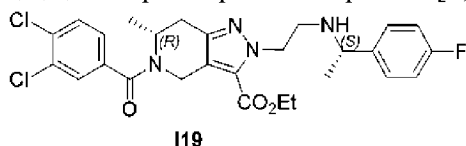
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,16 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,54 (d, J=7,0 Гц, 3H), 2,55 (d, J=16,1 Гц, 1H), 2,87-2,95 (m, 1H), 3,21-3,41 (m, 1H), 3,56-3,74 (m, 1H), 4,05-4,36 (m, 3H), 4,53 (br s, 1H), 5,05 (br s, 1H), 5,78 (q, J=7,0 Гц, 1H), 7,09-7,16 (m, 2H), 7,36-7,43 (m, 3H), 7,62-7,71 (m, 2H); LCMS (способ D): Rt=2,14 мин., масса/заряд рассч. для C₂₅H₂₃Cl₂FN₄O₂, 500,1; масса/заряд, найденное значение 501,0 [M+H]⁺.

3.2.1.26. Синтез соединения **26**



Промежуточное соединение **I19**

Этил-(6R)-5-(3,4-дихлорбензоил)-2-(2-{[(1S)-1-(4-фторфенил)этил]амино}этил)-6-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксилат



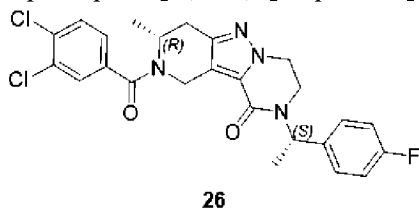
Промежуточное соединение **I19** получали в соответствии с процедурой, указанной для синтеза промежуточного соединения **I16**.

Неочищенную смесь очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (диоксид кремния, циклогексан/EtOAc, градиент от 90:10 до 0:100) с получением

промежуточного соединения **119** (709 мг, 72%).

Соединение 26

(3R)-2-(3,4-Дихлорбензоил)-9-[(1S)-1-(4-фторфенил)этил]-3-метил-1,2,3,4,8,9-гексагидропиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a]пиразин-10(7H)-он

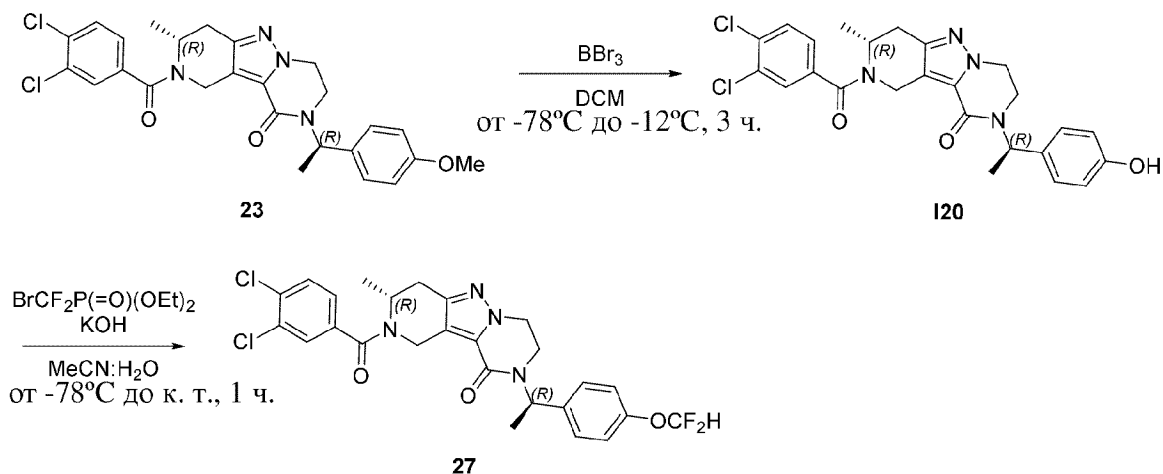


Соединение **26** получали в соответствии с процедурой, указанной для синтеза соединения **23**.

Неочищенную смесь очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (диоксид кремния, DCM/EtOAc, градиент от 50:50 до 20:80, затем DCM/MeOH, градиент от 100:0 до 95: 5). Вторую очистку осуществляли с помощью колоночной флеш-хроматографии (диоксид кремния, DCM/THF, градиент от 100:0 до 70:30). Наконец, остаток очищали посредством препаративной SFC (неподвижная фаза: Chiralpak Diacel AD 20×250 мм, подвижная фаза: CO₂, EtOH+0,4% i-PrNH₂) с получением соединения **26** (80 мг, 26%).

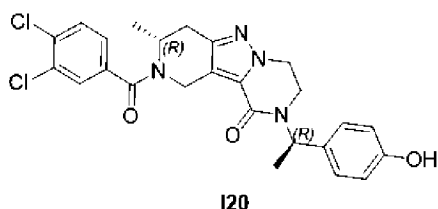
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,16 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,55 (d, J=7,3 Гц, 3H), 2,56 (d, J=16,1 Гц, 1H), 2,92 (dd, J=16,0, 5,8 Гц, 1H), 3,30 (ddd, J=13,2, 7,0, 4,7 Гц, 1H), 3,69 (ddd, J=13,0, 8,1, 4,6 Гц, 1H), 4,08-4,17 (m, 1H), 4,21-4,32 (m, 2H), 4,55-4,74 (m, 1H), 4,94-5,22 (m, 1H), 5,79 (q, J=7,2 Гц, 1H), 7,09-7,16 (m, 2H), 7,35-7,42 (m, 2H), 7,64-7,71 (m, 2H); LCMS (способ D): Rt=2,14 мин., масса/заряд расщ. для C₂₅H₂₃Cl₂FN₄O₂, 500,1; масса/заряд, найденное значение 501,2 [M+H]⁺.

3.2.1.27. Синтез соединения 27



Промежуточное соединение 120

(3R)-2-(3,4-Дихлорбензоил)-9-[(1R)-1-(4-гидроксифенил)этил]-3-метил-1,2,3,4,8,9-гексагидропиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a]пиразин-10(7H)-он

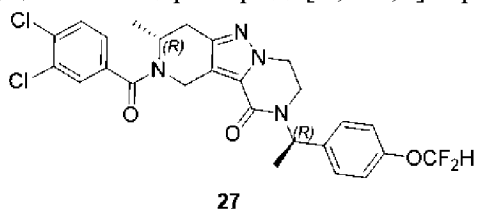


Реакцию проводили в безводных условиях и в атмосфере аргона.

К раствору соединения **23** (200 мг, 0,39 ммоль) в DCM (4 мл) при -78°C добавляли VBr_3 (1 М в DCM, 2,34 мл, 2,34 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч., нагревали до -35°C и перемешивали в течение 1 ч., нагревали до -12°C и перемешивали в течение еще одного часа. Реакционную смесь гасили с помощью NaHCO_3 (нас., водн., 15 мл), и смесь перемешивали в течение 15 мин. и концентрировали при пониженном давлении. Добавляли MeOH (10 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические слои высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенную смесь очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (диоксид кремния, DCM/EtOAc, градиент от 60:40 до 0:10) с получением промежуточного соединения **120** (135 мг, 65%, чистота 93%).

Соединение 27

(3R)-2-(3,4-Дихлорбензоил)-9-{(1R)-1-[4-(дифторметокси)фенил]этил}-3-метил-1,2,3,4,8,9-гексагидропиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a]пиразин-10(7H)-он



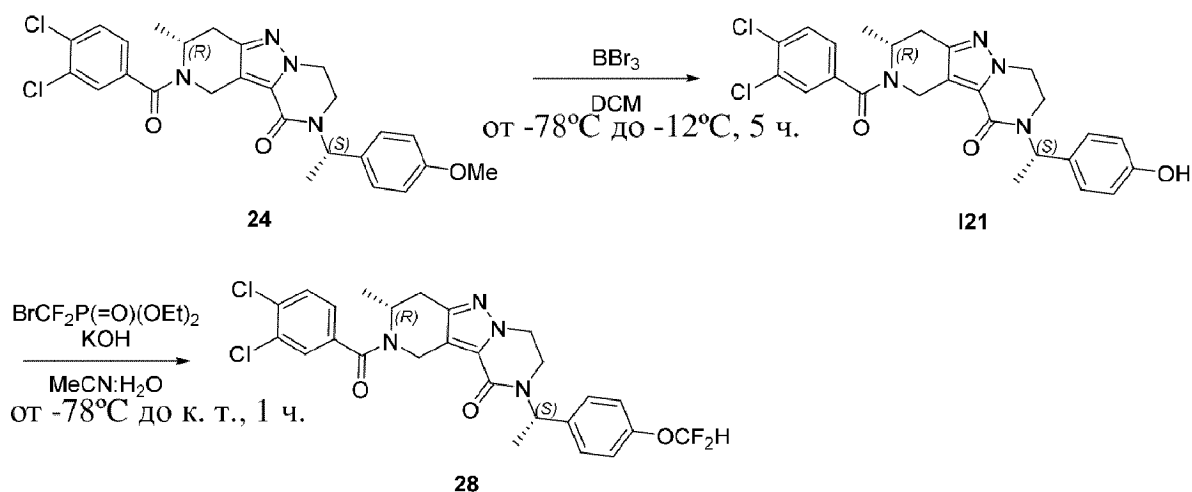
Реакцию проводили в атмосфере аргона.

К суспензии промежуточного соединения **120** (100 мг, 0,20 ммоль) и KOH (225 мг, 4,00 ммоль) в H_2O (350 мкл) и MeCN (350 мкл) при -78°C добавляли диэтил[(бромдифтор)метил]фосфонат (71 мкл, 0,40 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. и разбавляли с помощью EtOAc (50 мл). Смесь промывали с помощью NaHCO_3 (нас., водн.), солевого раствора, высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (диоксид кремния, DCM/MeOH, градиент от 100:0 до 97:3) с получением соединения **27** (48 мг, 43%) в виде светло-желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, 80°C) δ ppm 7,73 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,70 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,47-7,41 (m, 3H), 7,18 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,15 (t, $J=74,2$ Гц, 1H), 5,81 (q, $J=7,2$ Гц, 1H), 5,05 (br.s, 1H), 4,65 (br.s, 1H), 4,37-4,15 (m, 3H), 3,75-3,67 (m, 1H), 3,39-3,31 (m, 1H), 2,95 (dd, $J=16,0$, 6,0 Гц, 1H), 2,58 (d, $J=16,0$ Гц, 1H), 1,56 (d, $J=7,2$ Гц, 3H), 1,18 (d, $J=6,7$ Гц, 3H); LCMS (способ A): $R_t=11,1$ мин., масса/заряд рассч. для $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_3$ 548,

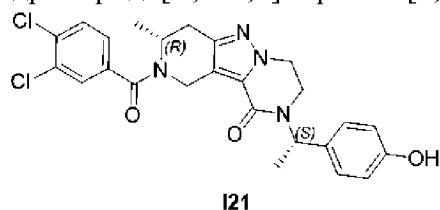
масса/заряд, найденное значение 549 [M+H]⁺.

3.2.1.28. Синтез соединения **28**



Промежуточное соединение **121**

(3R)-2-(3,4-Дихлорбензоил)-9-[(SR)-1-(4-гидроксифенил)этил]-3-метил-1,2,3,4,8,9-гексагидропиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-а]пиразин-10(7H)-он

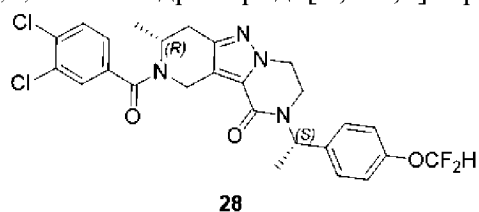


Промежуточное соединение **121** получали в соответствии с процедурой, указанной для синтеза промежуточного соединения **120**.

Неочищенную смесь очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (диоксид кремния, DCM/EtOAc, градиент от 60:40 до 0:100) с получением промежуточного соединения **121** (173 мг, 65%, чистота 91%).

Соединение **28**

(3R)-2-(3,4-Дихлорбензоил)-9-{(1S)-1-[4-(диформетокси)фенил]этил}-3-метил-1,2,3,4,8,9-гексагидропиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-а]пиразин-10(7H)-он



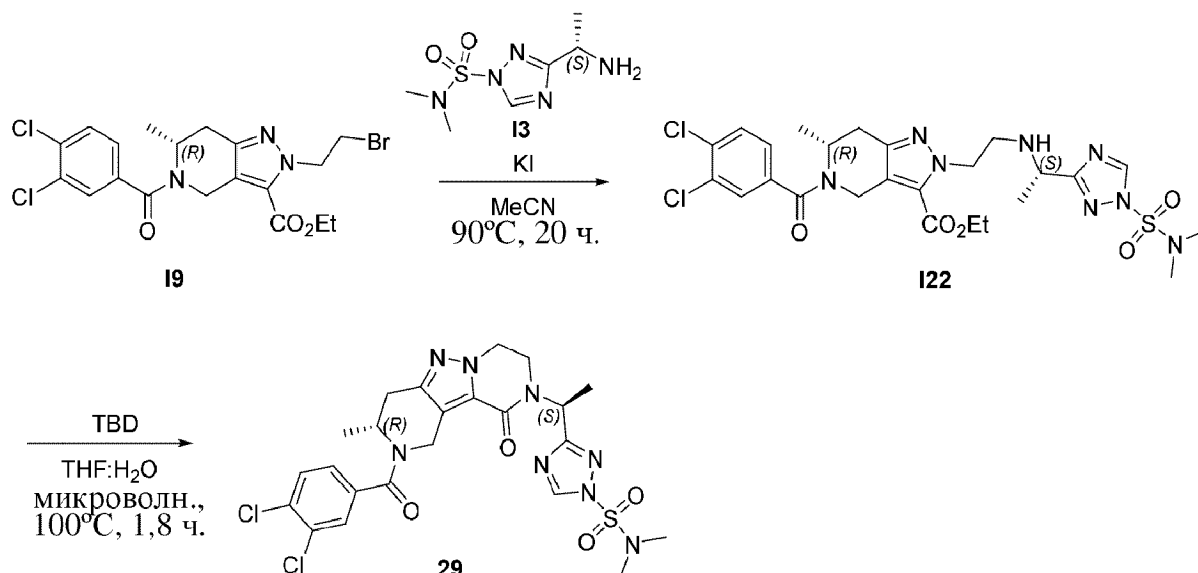
Соединение **28** получали в соответствии с процедурой, указанной для синтеза соединения **27**.

Неочищенную смесь очищали несколько раз (3 раза) с помощью колоночной флеш-хроматографии (диоксид кремния, DCM/MeOH, градиент от 100:0 до 97:3) с получением соединения **28** (67 мг, 47%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 80°C) δ ppm 7,72 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,70 (d, J= 1,9 Гц,

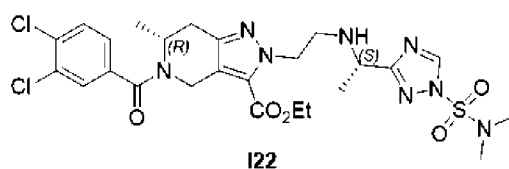
1H), 7,46-7,41 (m, 3H), 7,17 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,14 (t, J=74,1 Гц, 1H), 5,81 (q, J=7,2 Гц, 1H), 5,10 (br.s, 1H), 4,62 (br.s, 1H), 4,37-4,26 (m, 2H), 4,21-4,13 (m, 1H), 3,77-3,68 (m, 1H), 3,37-3,29 (m, 1H), 2,95 (dd, J=16,0, 5,6 Гц, 1H), 2,58 (d, J=16,0 Гц, 1H), 1,57 (d, J=6,9 Гц, 3H), 1,18 (d, J=6,9 Гц, 3H); **LCMS** (способ A): Rt=11,1 мин., масса/заряд рассчит. для C₂₆H₂₄Cl₂F₂N₄O₃ 548, масса/заряд, найденное значение 549 [M+H]⁺.

3.2.1.29. Синтез соединения **29**



Промежуточное соединение **122**

Этил-(6R)-5-(3,4-дихлорбензоил)-2-[2-((1S)-1-[1-(диметилсульфамоил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил]этил)аминоэтил]-6-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксилат

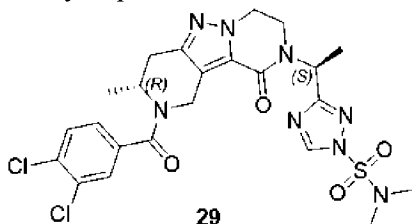


Реакцию проводили в безводных условиях и в атмосфере аргона.

Промежуточное соединение **19** (362 мг, 0,74 ммоль) растворяли в MeCN (12 мл). Добавляли KI (49,2 мг, 0,30 ммоль) и промежуточное соединение **13** (820 мг, 3,70 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 20 ч. Добавляли дополнительное количество KI (49,2 мг, 0,30 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение еще 1,5 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью H₂O (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические слои высушивали (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (диоксид кремния, DCM/MeOH, градиент от 100:0 до 95:5). Вторую очистку осуществляли с помощью колоночной флеш-хроматографии (диоксид кремния, DCM/MeOH, 95:5) с получением чистой фракции промежуточного соединения **122** (292 мг, 61%) и другой фракции, содержавшей примеси (49 мг, 9%, чистота 84%).

Соединение 29

3-{(1S)-1-[(3R)-2-(3,4-Дихлорбензоил)-3-метил-10-оксо-1,3,4,7,8,10-гексагидропиридо[4',3':3,4]пиазоло[1,5-а]пиазин-9(2H)-ил]этил}-N, N-диметил-1H-1,2,4-триазол-1-сульфонамид



Реакцию проводили в атмосфере аргона.

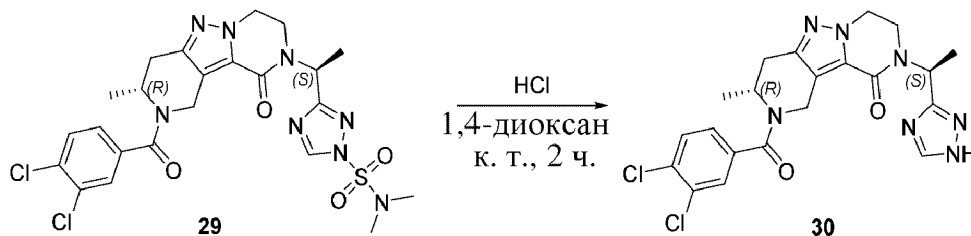
Промежуточное соединение **I22** (292 мг, 0,45 ммоль) растворяли в MeCN (1,1 мл) и H₂O (5,9 мл). Добавляли TBD (37,9 мг, 0,27 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 100°C в условиях микроволнового излучения в течение 1,8 ч. Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния. Неочищенную смесь очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (диоксид кремния, DCM/MeOH, градиент от 98:2 до 95:5) с получением соединения **29** (215 мг, 71%, чистота 87%).

Выпаривали 28 мг соединения **29** совместно с EtOAc (3×2 мл) и высушивали под вакуумом при 50°C в течение 20 ч. с получением чистого соединения **29** (24 мг) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 80°C) δ ppm 9,00 (s, 1H), 7,72 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,69 (d, J= 2,1 Гц, 1H), 7,42 (dd, J=8,3, 2,1 Гц, 1H), 5,86 (q, J=6,9 Гц, 1H), 5,06 (br.s, 1H), 4,61 (br.s, 1H), 4,39-4,19 (m, 3H), 3,86-3,78 (m, 1H), 3,65-3,58 (m, 1H), 2,95 (dd, J=16,3, 6,6 Гц, 1H), 2,91 (s, 6H), 2,58 (d, J=16,3 Гц, 1H), 1,61 (d, J=6,9 Гц, 3H), 1,17 (d, J=6,8 Гц, 3H); LCMS (способ А): Rt=10,1 мин., масса/заряд расщ. для C₂₃H₂₆Cl₂N₈O₄S 580, масса/заряд, найденное значение 581 [M+H]⁺.

3.2.1.30. Синтез соединения 30

(3R)-2-(3,4-Дихлорбензоил)-3-метил-9-[(1S)-1-(1H-1,2,4-триазол-3-ил)этил]-1,2,3,4,8,9-гексагидропиридо[4',3':3,4]пиазоло[1,5-а]пиазин-10(7H)-он



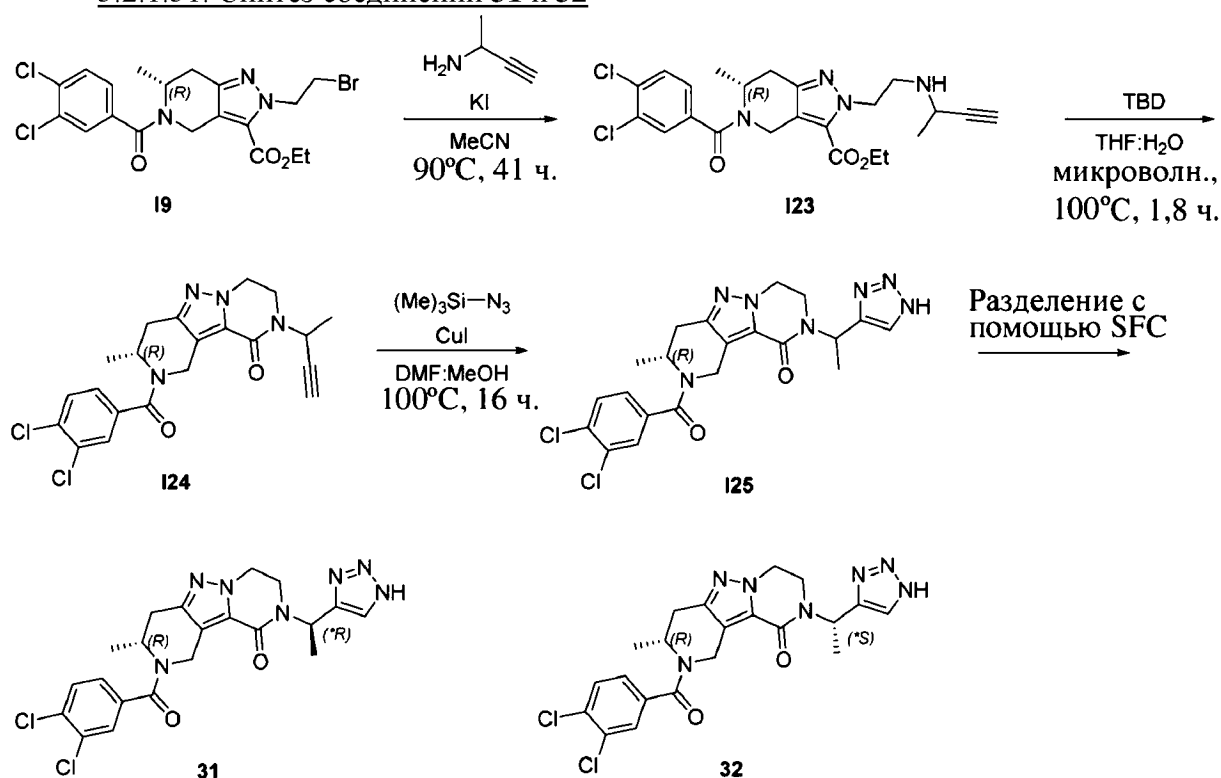
Реакцию проводили в безводных условиях и в атмосфере аргона.

Соединение **29** (178 мг, 0,27 ммоль, чистота 87%) солибилизировали в 1,4-диоксане (1 мл) и добавляли HCl (4 н. в 1,4-диоксане, 5 мл, 20 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. и концентрировали до сухого состояния. Остаток разбавляли в DCM (5 мл) и промывали с помощью NaHCO₃ (нас., водн., 3×5 мл). Объединенные органические слои высушивали (Na₂SO₄), фильтровали и

концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (диоксид кремния, DCM/MeOH, градиент от 100:0 до 95:5). Остаток выпаривали совместно с EtOH (3×3 мл) и высушивали под вакуумом при 50°C в течение 48 ч. с получением соединения **30** (102 мг, 80%) в виде белого твердого вещества.

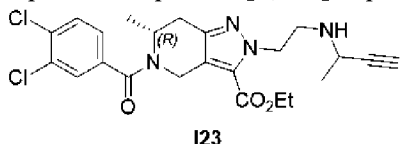
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 80°C) δ ppm 13,74 (br.s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,71 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,69 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,42 (dd, J=8,3, 2,1 Гц, 1H), 5,86 (q, J=7,2 Гц, 1H), 5,08 (br.s, 1H), 4,62 (br.s, 1H), 4,35-4,15 (m, 3H), 3,81-3,72 (m, 1H), 3,62-3,53 (m, 1H), 2,95 (dd, J=16,3, 6,6 Гц, 1H), 2,57 (d, J=16,3 Гц, 1H), 1,57 (d, J=7,2 Гц, 3H), 1,17 (d, J=6,8 Гц, 3H); **LCMS** (способ А): Rt=8,5 мин., масса/заряд расч. для C₂₁H₂₁Cl₂N₇O₂ 473, масса/заряд, найденное значение 474 [M+H]⁺.

3.2.1.31. Синтез соединений **31** и **32**



Промежуточное соединение **123**

Этил-(6R)-2-{2-[(бут-3-ин-2-ил)амино]этил}-5-(3,4-дихлорбензоил)-6-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксилат



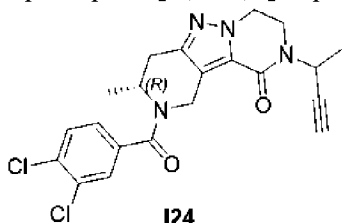
Реакцию проводили в безводных условиях и в атмосфере аргона.

Промежуточное соединение **19** (214 мг, 0,42 ммоль) растворяли в MeCN (7,60 мл). Добавляли KI (28,2 мг, 0,17 ммоль) и 1-метилпроп-2-иниламин (179 мкл, 2,12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 24 ч. Добавляли дополнительное

количество KI (28,2 мг, 0,17 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 17 ч. Добавляли 1-метилпроп-2-иниламин (71,5 мкл, 0,85 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение еще 2 ч. Реакционную смесь переносили в герметично запечатанную пробирку, добавляли 1-метилпроп-2-иниламин (179 мкл, 2,12 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли в воде (30 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои высушивали (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (диоксид кремния, DCM/MeOH, градиент от 100:0 до 95:5) с получением промежуточного соединения **I23** (177 мг, 78%, чистота 89%) в виде желтоватой смолы.

Промежуточное соединение I24

(3R)-9-(Бут-3-ин-2-ил)-2-(3,4-дихлорбензоил)-3-метил-1,2,3,4,8,9-гексагидропиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-а]пиразин-10(7H)-он



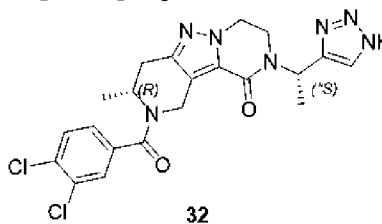
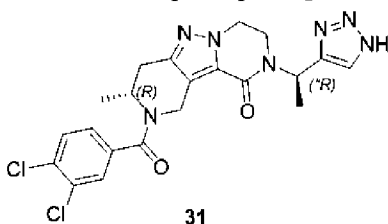
Реакцию проводили в безводных условиях и в атмосфере аргона.

Промежуточное соединение **I23** (177 мг, 0,33 ммоль, чистота 89%) растворяли в MeCN (0,6 мл) и THF (2,92 мл). Добавляли TBD (13,8 мг, 0,10 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 100°C в условиях микроволнового излучения в течение 1,8 ч. Добавляли дополнительное количество TBD (13,8 мг, 0,10 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 100°C в условиях микроволнового излучения в течение еще 1,8 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (диоксид кремния, DCM/MeOH, градиент от 100:0 до 95:5) с получением промежуточного соединения **I24** (156 мг, 84%, чистота 77%).

Соединения 31 и 32

(3R)-2-(3,4-Дихлорбензоил)-3-метил-9-[(1*R)-1-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)этил]-1,2,3,4,8,9-гексагидропиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-а]пиразин-10(7H)-он

(3R)-2-(3,4-Дихлорбензоил)-3-метил-9-[(1*S)-1-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)этил]-1,2,3,4,8,9-гексагидропиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-а]пиразин-10(7H)-он



Реакцию проводили в безводных условиях и в атмосфере аргона.

Промежуточное соединение **I24** (126 мг, 0,22 ммоль, чистота 77%) растворяли в

DMF (1,35 мл) и MeOH (150 мкл). Добавляли CuI (2,14 мг, 0,01 ммоль) и триметилсилилазид (44,3 мкл, 0,34 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Смесь объединяли с другой фракцией (0,05 ммоль) и концентрировали до сухого состояния. Остаток разбавляли с помощью EtOAc (5 мл) и промывали водой (3×5 мл). Органический слой высушивали (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (диоксид кремния, DCM/MeOH, градиент от 100:0 до 95:5). Остаток выпаривали совместно с EtOAc (3×2 мл) и высушивали под вакуумом при 50°C с получением соединения **I25** (77 мг, 72%) в виде белого твердого вещества.

Диастереоизомеры разделяли посредством препаративной SFC (неподвижная фаза: Chiralpak Daicel ID 20×250 мм, подвижная фаза: CO₂, EtOH+0,4% i-PrNH₂) с получением соединений **31** и **32**.

Соединение 31

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 81°C) δ ppm 14,10-14,97 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,66-7,72 (m, 2H), 7,41 (dd, J=8,1, 2,0 Гц, 1H), 5,89 (q, J=7,0 Гц, 1H), 4,87-5,25 (m, 1H), 4,44-4,83 (m, 1H), 4,15-4,35 (m, 3H), 3,66-3,75 (m, 1H), 3,40-3,46 (m, 1H), 2,93 (dd, J=16,0, 5,8 Гц, 1H), 2,56 (d, J=15,8 Гц, 1H), 1,55 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,16 (d, J=6,8 Гц, 3H); LCMS (способ D): Rt=1,65 мин., масса/заряд рассч. для C₂₁H₂₁Cl₂N₇O₂ 473,1, масса/заряд, найденное значение 474,2 [M+H]⁺.

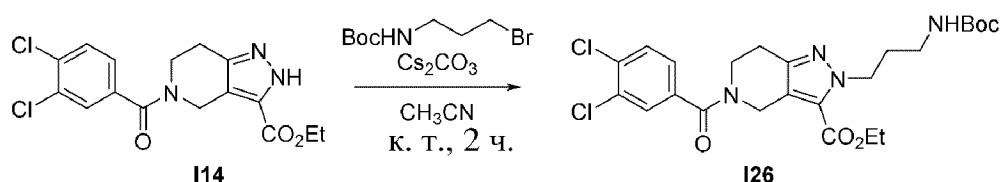
Соединение 32

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 81°C) δ ppm 14,45-14,80 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,66-7,72 (m, 2H), 7,41 (dd, J=8,1, 2,0 Гц, 1H), 5,89 (q, J=7,0 Гц, 1H), 4,86-5,30 (m, 1H), 4,42-4,83 (m, 1H), 4,23-4,32 (m, 2H), 4,13-4,21 (m, 1H), 3,67-3,76 (m, 1H), 3,37-3,49 (m, 1H), 2,93 (dd, J=15,8, 5,7 Гц, 1H), 2,56 (d, J=15,8 Гц, 1H), 1,56 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,16 (d, J=6,8 Гц, 3H); LCMS (способ D): Rt=1,65 мин., масса/заряд рассч. для C₂₁H₂₁Cl₂N₇O₂ 473,1, масса/заряд, найденное значение 474,2 [M+H]⁺.

3.2. СИНТЕЗ 7-ЧЛЕННЫХ КОЛЕЦ

3.2.1. Синтез промежуточного соединения I26

Этил-2-{3-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]пропил}-5-(3,4-дихлорбензоил)-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксилат

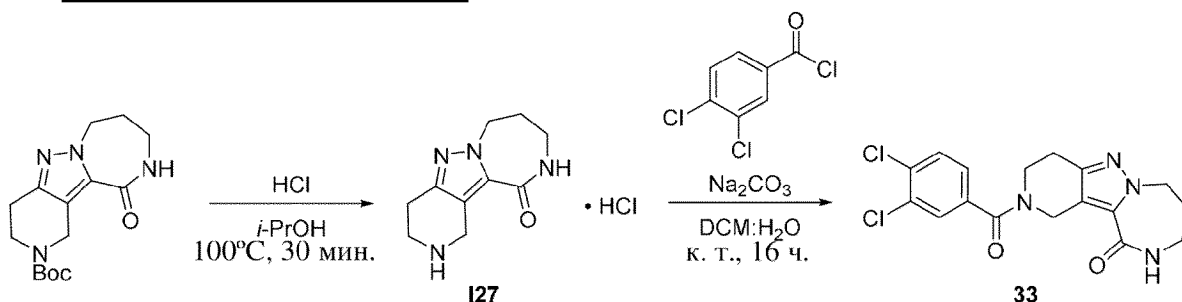


Смесь промежуточного соединения **I14** (1,00 г, 2,70 ммоль), Cs₂CO₃ (1,32 г, 4,05 ммоль) и 3-(*бос*-амино)пропилбромид (676 мг, 2,84 ммоль) в MeCN (30 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью

колоночной флеш-хроматографии (диоксид кремния, гептан/(EtOAc/EtOH,3:1), градиент от 90:10 до 0:100) с получением промежуточного соединения **126** (850 мг, 60%).

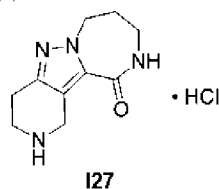
3.2.2. Синтез соединений

3.2.2.1. Синтез соединения 33



Промежуточное соединение 127

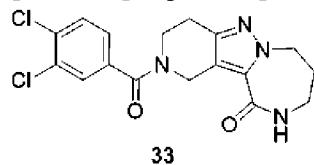
Гидрохлорид 1,2,3,4,7,8,9,10-октагидро-11H-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-11-она



В пробирку для работы под давлением загружали трет-бутил-11-оксо-3,4,7,8,9,10-гексагидро-1H-пиридо[2,3]пиразоло[2,4-b][1,4]дiazепин-2-карбоксилат (250 мг, 0,78 ммоль) в *i*-PrOH (5 мл). Добавляли HCl (6 М в *i*-PrOH, 1,3 мл, 7,80 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 30 мин. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали в порошок в DIPE. Твердые вещества собирали с помощью фильтрования и высушивали с получением промежуточного соединения **127** (200 мг, колич.) в виде белого твердого вещества.

Соединение 33

2-(3,4-Дихлорбензоил)-1,2,3,4,7,8,9,10-октагидро-11H-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-11-он



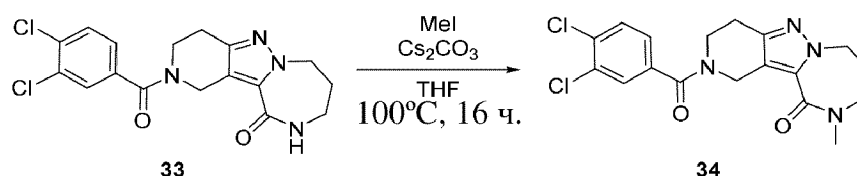
В пробирку для работы под давлением загружали промежуточное соединение **127** (198 мг, 0,82 ммоль), 3,4-дихлорбензоилхлорид (185 мг, 0,86 ммоль), DCM (2,6 мл), воду (2,61 мл) и Na₂CO₃ (432 мг, 4,08 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Осадок собирали с помощью фильтрования и промывали водой и DIPE. Продукт высушивали под вакуумом с получением соединения **33** (220 мг, 71%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 100°C) δ ppm 7,72 (br s, 1 H), 7,66 (d, J=8,1 Гц, 1H),

7,63 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,39 (dd, $J=8,1, 2,0$ Гц, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,34 (t, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,62-3,78 (m, 2H), 3,19-3,27 (br s, 2H), 2,70 (t, $J=5,8$ Гц, 2H), 2,09-2,16 (m, 2H); **LCMS** (способ C): $R_t=0,79$ мин., *масса/заряд* рассчит. для $C_{17}H_{16}Cl_2N_4O_2$ 378,0, найденное значение 379,1 $[M+H]^+$; **т.пл.** 237 °C.

3.2.2.2. Синтез соединения **34**

2-(3,4-Дихлорбензоил)-10-метил-1,2,3,4,7,8,9,10-октагидро-11Н-пиридо[4',3':3,4]пирозоло[1,5-а][1,4]дiazепин-11-он

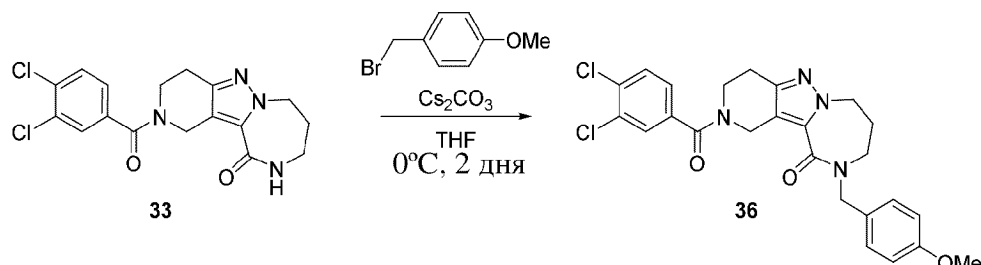


Соединение **33** (60,0 мг, 158 мкмоль), MeI (19,7 мкл, 0,32 ммоль) и Cs_2CO_3 (103 мг, 0,32 ммоль) отмеряли во флакон для микроволновой обработки. Добавляли THF (2 мл) и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разделяли между водой и 2-МеTHF. Слои разделяли и органическую фазу высушивали ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (диоксид кремния, гептан/(EtOAc/EtOH, 3:1), градиент от 100:0 до 0:100). Продукт растирали в порошок в DIPE и MeCN. Твердые вещества собирали с помощью фильтрования и высушивали под вакуумом с получением соединения **34** (29 мг, 47%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$, 100°C) δ ppm 7,67 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,64 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,40 (dd, $J=8,4, 2,0$ Гц, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,28 (t, $J=6,8$ Гц, 2H), 3,63-3,77 (m, 2H), 3,36-3,41 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,70 (t, $J=5,9$ Гц, 2H), 2,16-2,23 (m, 2H); **LCMS** (способ C): $R_t=0,83$ мин., *масса/заряд* рассчит. для $C_{18}H_{18}Cl_2N_4O_2$ 392,1, найденное значение 393,1 $[M+H]^+$.

3.2.2.4. Синтез соединения **36**

2-(3,4-Дихлорбензоил)-10-[(4-метоксифенил)метил]-1,2,3,4,7,8,9,10-октагидро-11Н-пиридо[4',3':3,4]пирозоло[1,5-а][1,4]diazепин-11-он



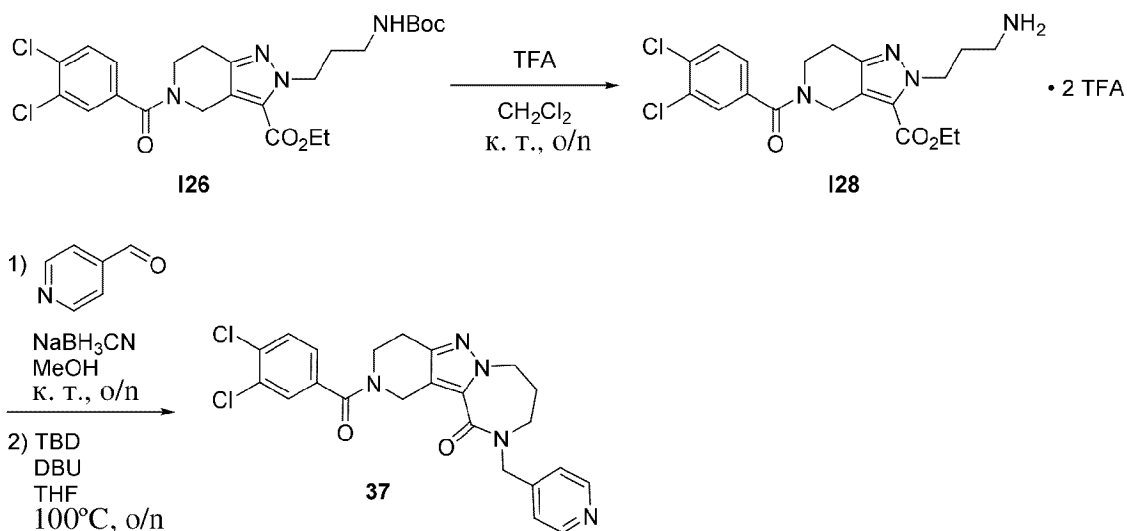
Соединение **36** получали в соответствии с процедурой, указанной для синтеза соединения **34**.

Неочищенную смесь очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (диоксид кремния, гептан/(EtOAc/EtOH, 3:1), градиент от 100:0 до 0:100). Продукт

растирали в порошок в DIPE. Твердые вещества собирали с помощью фильтрования и высушивали под вакуумом с получением соединения **36** (31 мг, 39%) в виде белого твердого вещества.

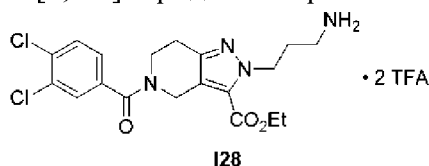
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 100°C) δ ppm 7,67 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,64 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,40 (dd, J=8,3, 1,9 Гц, 1H), 7,22-7,28 (m, 2H), 6,86-6,92 (m, 2H), 4,64 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,24 (t, J=6,8 Гц, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,67-3,74 (m, 2H), 3,31-3,37 (m, 2H), 2,71 (t, J=5,8 Гц, 2H), 1,97-2,05 (m, 2H); **LCMS** (способ C): Rt=1,04 мин., масса/заряд расщ. для C₂₅H₂₄Cl₂N₄O₃ 498,1, найденное значение 499,1 [M+H]⁺; **т.пл.** 236 °C.

3.2.2.5. Синтез соединения **37**



Промежуточное соединение **128**

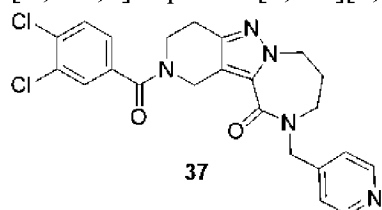
Этил-2-(3-аминопропил)-5-(3,4-дихлорбензоил)-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксилат • 2TFA



TFA (1,24 мл, 16,2 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения **126** (850 мг, 1,62 ммоль) в DCM (100 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения **128**, которое использовали как таковое на следующей стадии.

Соединение **37**

2-(3,4-Дихлорбензоил)-10-[(пиридин-4-ил)метил]-1,2,3,4,7,8,9,10-октагидро-11H-пиридо[4,3':3,4]пиразоло[1,5-а][1,4]дизаепин-11-он

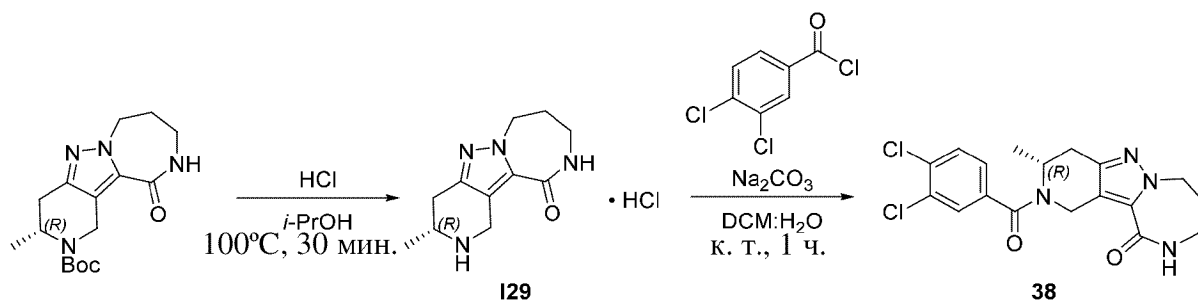


Цианоборгидрид натрия (56,6 мг, 0,86 ммоль) добавляли к смеси промежуточного соединения **128** (373 мг, 0,57 ммоль) и 4-пиридинкарбоксальдегида (61,2 мг, 0,57 ммоль) в MeOH (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Добавляли дополнительное количество 4-пиридинкарбоксальдегида (61,2 мг, 0,57 ммоль) и цианоборгидрида натрия (56,6 мг, 0,86 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи и концентрировали при пониженном давлении.

Остаток растворяли в THF (3 мл). Добавляли TBD (23,8 мг, 0,17 ммоль) и DBU (0,43 мл, 2,85 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение ночи в пробирке для работы под давлением. Смесь концентрировали при пониженном давлении и неочищенную смесь очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (диоксид кремния, гептан/(EtOAc/EtOH, 3:1), градиент от 80:20 до 0:100) с получением соединения **37** (99 мг, 37%).

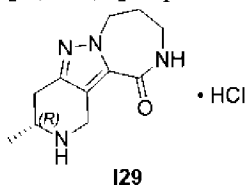
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 101°C) δ ppm 8,47-8,54 (m, 2H), 7,67 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,64 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,40 (dd, J=8,3, 1,9 Гц, 1H), 7,27 (d, J=5,7 Гц, 2H), 4,68 (s, 2H), 4,64 (s, 2H), 4,32 (t, J=6,7 Гц, 2H), 3,64-3,78 (m, 2H), 3,43 (dd, J=6,8, 5,5 Гц, 2H), 2,73 (t, J=5,9 Гц, 2H), 2,09-2,17 (m, 2H); LCMS (способ В): Rt=1,66 мин., масса/заряд расч. для C₂₃H₂₁Cl₂N₅O₂ 469,0, найденное значение 470,2 [M+H]⁺.

3.2.2.6. Синтез соединения **38**



Промежуточное соединение **129**

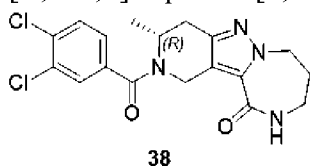
Гидрохлорид (3R)-3-метил-1,2,3,4,7,8,9,10-октагидро-11Н-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-11-она



В пробирку для работы под давлением загружали *трет*-бутил-(3R)-3-метил-11-оксо-3,4,7,8,9,10-гексагидро-1Н-пиридо[2,3]пиразоло[2,4-*b*][1,4]дiazепин-2-карбоксилат (250 мг, 0,78 ммоль) в *i*-PrOH (5 мл). Добавляли HCl (6 М в *i*-PrOH, 1,3 мл, 7,80 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 30 мин. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали в порошок в DIPE. Твердые вещества собирали с помощью фильтрования и высушивали с получением промежуточного соединения **129** (200 мг, колич.) в виде белого твердого вещества.

Соединение 38

(3R)-2-(3,4-Дихлорбензоил)-3-метил-1,2,3,4,7,8,9,10-октагидро-11Н-пиридо[4',3':3,4]пирозоло[1,5-а][1,4]дiazепин-11-он

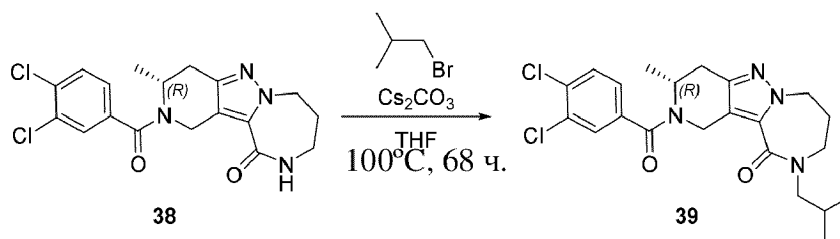


В пробирку для работы под давлением загружали промежуточное соединение **129** (200 мг, 0,78 ммоль), 3,4-дихлорбензоилхлорид (177 мг, 0,82 ммоль), DCM (2,5 мл, 39 ммоль) и воду (2,5 мл). Добавляли порциями Na₂CO₃ (413 мг, 3,90 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Слои разделяли и органическую фазу высушивали (MgSO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (диоксид кремния, гептан/(EtOAc/EtOH, 3:1), градиент от 100:0 до 0:100). Продукт растирали в порошок в DIPE, собирали с помощью фильтрования и высушивали под вакуумом с получением соединения **38** (172 мг, 56%) в виде белого рассыпчатого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 100°C) δ ppm 7,74 (br s, 1H), 7,66 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,62 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,37 (dd, J=8,3, 1,9 Гц, 1H), 4,87-5,12 (m, 1H), 4,47-4,74 (m, 1H), 4,29-4,41 (m, 2H), 4,20 (br d, J=17,4 Гц, 1H), 3,21-3,28 (m, 2H), 2,94 (s, 1H), 2,90 (dd, J=15,8, 5,9 Гц, 1H), 2,52 (d, J=15,8 Гц, 1H), 2,09-2,18 (m, 2H), 1,14 (d, J=6,8 Гц, 3H); LCMS (способ C): Rt=0,83 мин., масса/заряд рассч. для C₁₈H₁₈Cl₂N₄O₂ 392,1, найденное значение 393,2 [M+H]⁺.

3.2.2.7. Синтез соединения 39

(3R)-2-(3,4-Дихлорбензоил)-3-метил-10-(2-метилпропил)-1,2,3,4,7,8,9,10-октагидро-11Н-пиридо[4',3':3,4]пирозоло[1,5-а][1,4]дiazепин-11-он



Соединение **39** получали в соответствии с процедурой, указанной для синтеза соединения **34**.

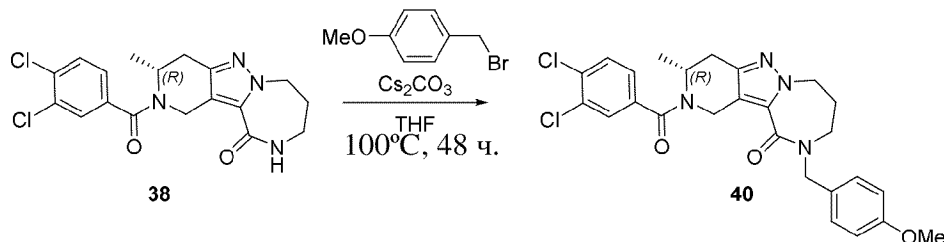
Неочищенную смесь очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (диоксид кремния, гептан/EtOAc, градиент от 100:0 до 0:100) с получением соединения **39** (45 мг, 66%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 57°C) δ ppm 7,43-7,54 (m, 2H), 7,23 (dd, J=8,1, 1,6 Гц, 1H), 5,28 (s, 1H), 4,56-5,55 (m, 1H), 4,28-4,48 (m, 3H), 3,32-3,53 (m, 3H), 3,18-3,30 (m, 1H), 2,91-3,07 (m, 1H), 2,62 (br d, J=15,9 Гц, 1H), 2,21-2,32 (m, 2H), 1,90-2,05 (m, 1H), 1,25 (br d,

$J=6,9$ Гц, 3H), 0,92-1,01 (m, 6H); **LCMS** (способ D): $R_t=2,02$ мин., *масса/заряд* рассчит. для $C_{22}H_{26}Cl_2N_4O_2$ 448,1, найденное значение 449,3 $[M+H]^+$.

3.2.2.8. Синтез соединения **40**

(3R)-2-(3,4-Дихлорбензоил)-10-[(4-метоксифенил)метил]-3-метил-1,2,3,4,7,8,9,10-октагидро-11Н-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-11-он

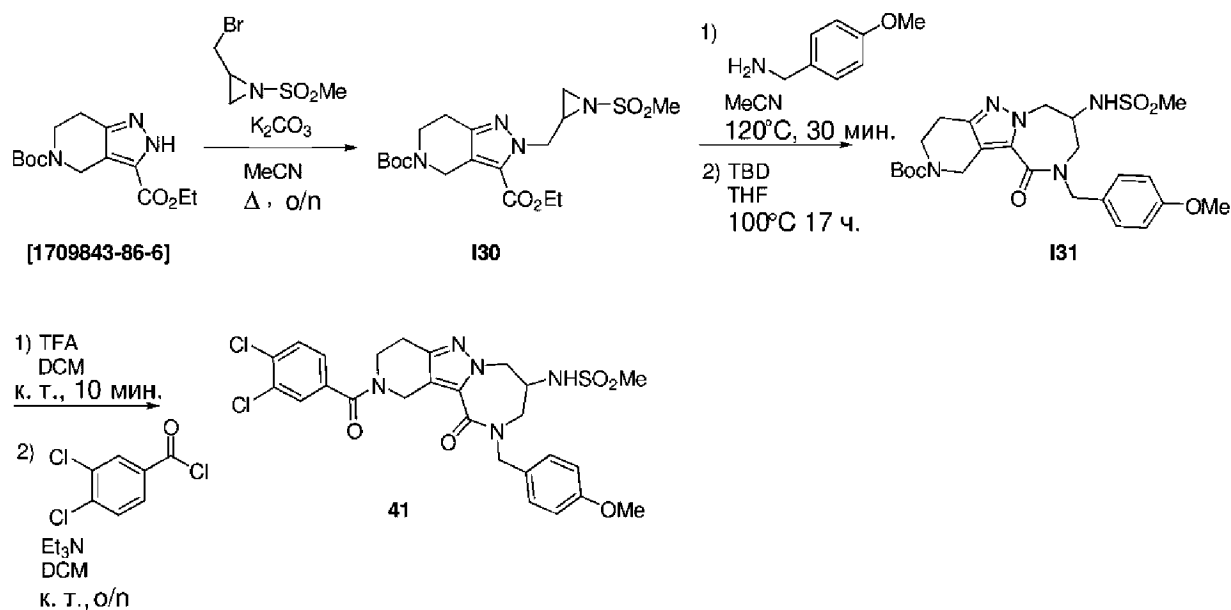


Соединение **40** получали в соответствии с процедурой, указанной для синтеза соединения **34**.

Неочищенную смесь очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (диоксид кремния, гептан/(EtOAc/EtOH, 3:1), градиент от 100:0 до 0:100). Еще одну очистку осуществляли посредством препаративной SFC (неподвижная фаза: Chiralcel Diacel OJ 20 $\times$ 250 мм, подвижная фаза: CO_2 , EtOH+0,4% *i*-PrNH₂) с получением соединения **40** (38 мг, 29%).

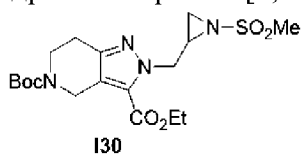
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆, 100°C) δ ppm 7,67 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,64 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,38 (dd, $J=8,3, 1,9$ Гц, 1H), 7,24-7,29 (m, 2H), 6,86-6,92 (m, 2H), 4,87-5,13 (m, 1H), 4,52-4,71 (m, 3H), 4,18-4,29 (m, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,31-3,39 (m, 2H), 2,91 (dd, $J=16,2, 6,1$ Гц, 1H), 2,52 (d, $J=16,1$ Гц, 1H), 1,97-2,05 (m, 2H), 1,16 (d, $J=6,8$ Гц, 3H); **LCMS** (способ D): $R_t=2,04$ мин., *масса/заряд* рассчит. для $C_{26}H_{26}Cl_2N_4O_3$ 512,1, найденное значение 513,3 $[M+H]^+$.

3.2.2.9. Синтез соединения **41**



Промежуточное соединение **I30**

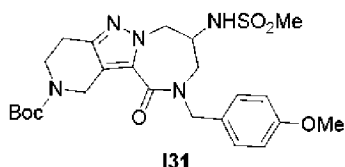
5-*трет*-Бутил-3-этил-2-{[1-(метансульфонил)азиридин-2-ил]метил}-2,4,6,7-тетрагидро-5Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,5-дикарбоксилат



Смесь 5-*трет*-бутил-3-этил-3,7-дигидро-2Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,5(4Н)-дикарбоксилата (2,55 г, 8,63 ммоль), эпибромгидрина (5,00 г, 23,4 ммоль) и K₂CO₃ (3,58 г, 25,9 ммоль) в MeCN (75 мл) перемешивали с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь все еще горячей фильтровали через дикалит. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (диоксид кремния, гептан/EtOAc, градиент от 80:20 до 0:100) с получением промежуточного соединения **130** (850 мг, 23%).

Промежуточное соединение 31

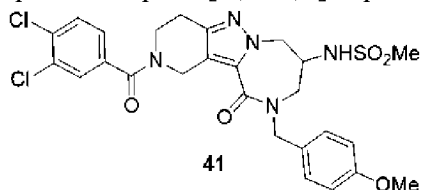
трет-Бутил-8-[(метансульфонил)амино]-10-[(4-метоксифенил)метил]-11-оксо-1,3,4,7,8,9,10,11-октагидро-2Н-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2-карбоксилат



Смесь промежуточного соединения **130** (600 мг, 1,40 ммоль), 4-метоксибензилбромида (192 мг, 1,40 ммоль) в MeCN (5 мл) перемешивали при 120°C в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и неочищенную смесь очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (диоксид кремния, гептан/(EtOAc/EtOH, 3:1), градиент от 80:20 до 0:100). Остаток (275 мг) растворяли в THF (2 мл) и добавляли TBD (58,5 мг, 0,42 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в герметично запечатанной пробирке в течение 17 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении и неочищенную смесь очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (диоксид кремния, гептан/(EtOAc/EtOH, 3:1), градиент от 80:20 до 0:100) с получением промежуточного соединения **131** (86 мг, 12%) в виде прозрачного масла.

Соединение 41

N-{2-(3,4-Дихлорбензоил)-10-[(4-метоксифенил)метил]-11-оксо-1,3,4,7,8,9,10,11-октагидро-2Н-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-8-ил} метансульфонамид



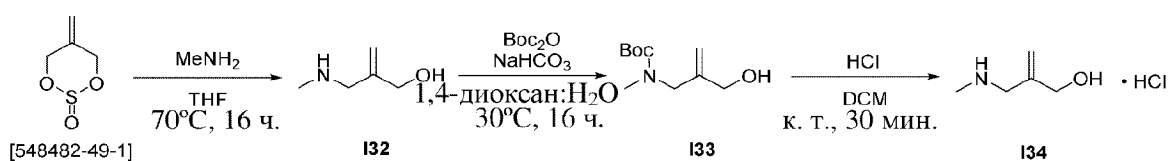
TFA (0,13 мл, 1,66 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения **131**

(86,0 мг, 0,17 ммоль) в DCM (10 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в DCM (20 мл). Добавляли Et₃N (92 мкл, 0,66 ммоль), затем 3,4-дихлорбензоилхлорид (36,4 мг, 0,17 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь промывали водой, высушивали (MgSO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (диоксид кремния, гептан/(EtOAc/EtOH, 3:1), градиент от 80:20 до 0:100). Остаток растворяли в MeOH (5 мл) и добавляли по каплям воду до тех пор, пока раствор оставался мутным. Смесь перемешивали в течение 2 ч. Осадок собирали с помощью фильтрования и высушивали под вакуумом при 50°C с получением соединения **41** (61 мг, 62%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 150°C) δ ppm 7,63 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,59 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,36 (dd, J=8,1, 2,0 Гц, 1H), 7,21-7,27 (m, 2H), 6,86-6,91 (m, 2H), 6,81 (br s, 1H), 4,81 (d, J=14,5 Гц, 1H), 4,58-4,69 (m, 2H), 4,39-4,49 (m, 2H), 4,24-4,31 (m, 1H), 3,91-4,01 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,70-3,75 (m, 2H), 3,40-3,48 (m, 1H), 3,26-3,34 (m, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,74 (t, J=5,8 Гц, 2H); LCMS (способ В): Rt=1,84 мин., масса/заряд расч. для C₂₆H₂₇Cl₂N₅O₅S 591,1, найденное значение 592,1 [M+H]⁺.

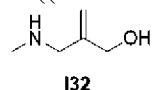
3.2.2.10. Синтез соединения **42**

а) Синтез промежуточного соединения **I34**



Промежуточное соединение **I32**

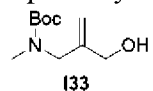
2-((Метиламино)метил)проп-2-ен-1-ол



Смесь 5-метилден-1,3,2-диоксатиан-2-оксида (20,0 г, 149 ммоль) в метанамина (2 М в THF, 223 мл) в герметично запечатанной пробирке перемешивали при 70°C в течение 16 ч. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения **I32** в виде желтой жидкости, которое использовали как таковое на следующей стадии.

Промежуточное соединение **I33**

трет-Бутил-(2-(гидроксиметил)аллил)(метил)карбамат

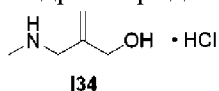


К раствору промежуточного соединения **I32** в 1,4-диоксане (60 мл) и H₂O (60 мл) добавляли Boc₂O (22,7 г, 104 ммоль) и NaHCO₃ (12,5 г, 148 ммоль). Реакционную смесь

перемешивали при 30°C в течение 16 ч. Смесь разбавляли с помощью EtOAc (400 мл) и промывали солевым раствором (3×80 мл). Органический слой высушивали (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/EtOAc, градиент от 20:1 до 1:1) с получением промежуточного соединения **I33** (12,5 г, 42% за 2 стадии) в виде светло-желтой жидкости.

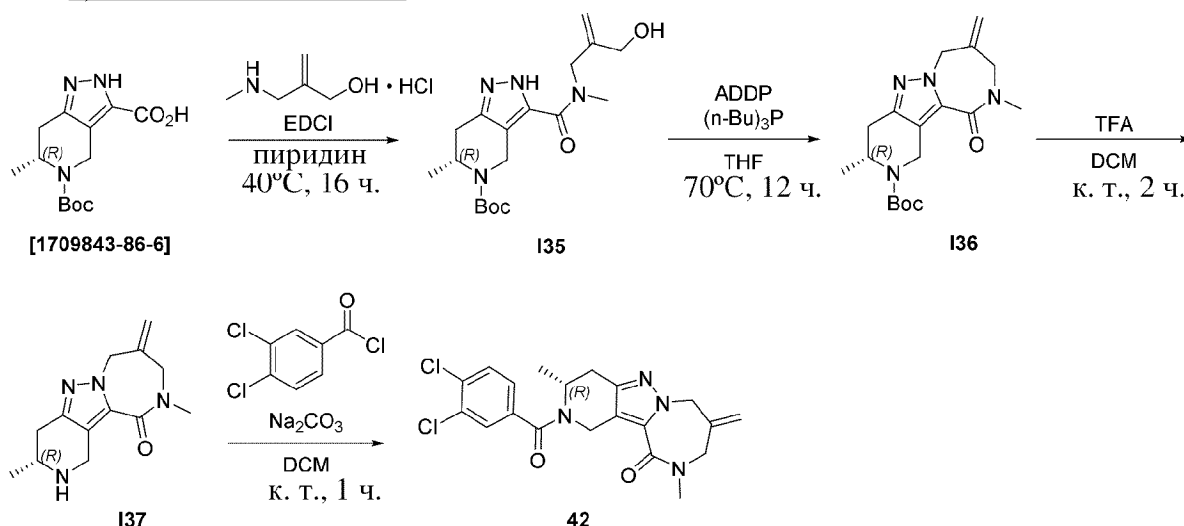
Промежуточное соединение **I34**

Гидрохлорид 2-((метиламино)метил)проп-2-ен-1-ола



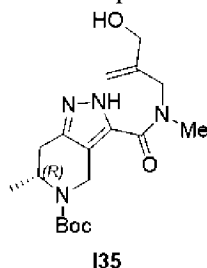
К раствору промежуточного соединения **I33** (9,50 г, 47,2 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли HCl (4 М в 1,4-диоксане, 30 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 30 мин. и концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения **I34** в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

b) Синтез соединения **42**



Промежуточное соединение **I35**

(R)-трет-Бутил-3-((2-(гидроксиметил)аллил)(метил)карбамоил)-6-метил-6,7-дигидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5(4H)-карбоксилат

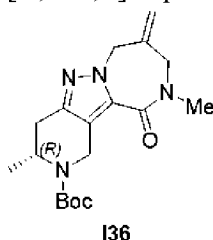


К смеси (R)-5-(трет-бутоксикарбонил)-6-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоновой кислоты (4,09 г, 14,5 ммоль) и промежуточного соединения **I34** (2,0 г) в пиридине (15 мл) добавляли EDCI (4,18 г, 21,8 ммоль). Реакционную смесь

перемешивали при 40°C в течение 16 ч. и разбавляли с помощью EtOAc (400 мл). Полученный в результате раствор промывали с помощью HCl (1 н., водн.) (4×30 мл), высушивали (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/EtOAc, градиент от 1:1 до 0:1). Остаток растирали в порошок с EtOAc и петролейным эфиром (1:1, 10 мл) с получением промежуточного соединения **I35** (2,2 г, 35%, чистота 85%) в виде светло-желтого твердого вещества.

Промежуточное соединение I36

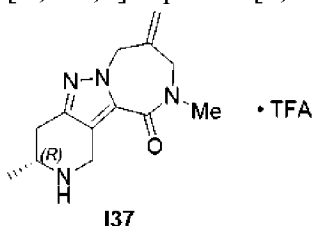
(R)-трет-Бутил-3,10-диметил-8-метилен-11-оксо-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1H-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2(7H)-карбоксилат



К смеси промежуточного соединения **I35** (1,60 г, 3,73 ммоль) в THF (2 мл) добавляли ADDP (1,88 г, 7,46 ммоль) и трибутилфосфин (1,51 г, 7,46 ммоль) в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 12 ч. и разбавляли водой (100 мл). Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (2×150 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (40 мл), высушивали (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/EtOAc, градиент от 5:1 до 0:1) с получением промежуточного соединения **I36** (1,7 г, 61%, чистота 94%) в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение I37

(3R)-3,10-Диметил-8-метилен-1,2,3,4,7,8,9,10-октагидро-11H-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-11-он•TFA

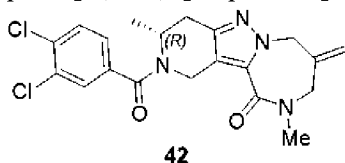


В герметично запечатанную пробирку загружали промежуточное соединение **I36** (108 мг, 0,31 ммоль) и DCM (1 мл). Добавляли TFA (0,24 мл, 3,13 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения **I37**, которое использовали как таковое на следующей стадии.

Соединение 42

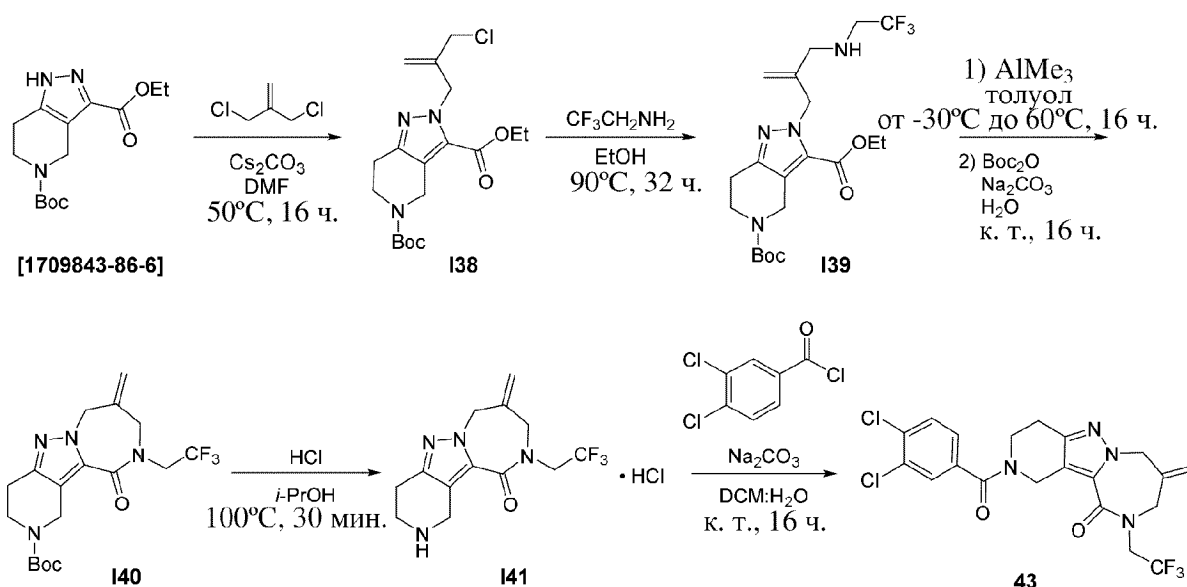
(3R)-2-(3,4-Дихлорбензоил)-3,10-диметил-8-метилен-1,2,3,4,7,8,9,10-октагидро-

11Н-пиридо[4',3':3,4]пирозоло[1,5-а][1,4]дiazепин-11-он

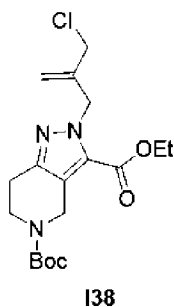


Промежуточное соединение **I37** растворяли в DCM (1 мл) и воде (1 мл). Добавляли 3,4-дихлорбензоилхлорид (70,9 мг, 0,33 ммоль), затем порциями Na_2CO_3 (166 мг, 1,56 ммоль) в течение 10 мин. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Слои разделяли и органическую фазу высушивали (MgSO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (диоксид кремния, гептан/ EtOAc). Вторую очистку осуществляли посредством препаративной HPLC (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 50×150 мм, подвижная фаза: NH_4HCO_3 (0,25% в H_2O)/MeOH). Остаток выпаривали совместно с MeOH и высушивали под вакуумом с получением соединения **42** (72 мг, 53% за 2 стадии) в виде рассыпчатого белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6 , 100°C) δ ppm 7,67 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,63 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,38 (dd, $J=8,1, 2,0$ Гц, 1H), 5,12-5,20 (m, 2H), 4,97 (s, 2H), 4,55-4,70 (m, 1H), 4,21 (br d, $J=17,2$ Гц, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,87-2,93 (m, 1H), 2,53 (d, $J=16,1$ Гц, 1H), 1,15 (d, $J=6,8$ Гц, 3H); LCMS (способ C): $R_t=0,95$ мин., масса/заряд расч. для $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2$ 418,2, найденное значение 419,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

3.2.2.11. Синтез соединения **43**Промежуточное соединение **I38**

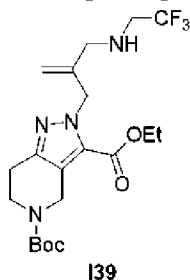
5-трет-Бутил-3-этил-2-(2-(хлорметил)аллил)-6,7-дигидро-2Н-пирозоло[4,3-с]пиридин-3,5(4Н)-дикарбоксилат



Смесь 5-трет-бутил-3-этил-6,7-дигидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,5(4H)-дикарбоксилата (60,0 г, 203 ммоль), 3-хлор-2-(хлорметил)проп-1-ена (50,8 г, 406 ммоль) и Cs₂CO₃ (99,3 г, 305 ммоль) в DMF (600 мл) дегазировали и продували с помощью N₂ (3 раза). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч. в атмосфере N₂. Смесь выливали в воду (3 л) и перемешивали в течение 5 мин. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (3×1 л). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (3 л), высушивали (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/EtOAc, градиент от 100:1 до 10:1) с получением промежуточного соединения **I38** (30,00 г, 38%) в виде желтого масла.

Промежуточное соединение I39

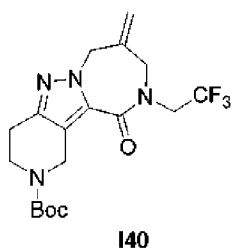
5-трет-Бутил-3-этил-2-(2-(((2,2,2-трифторэтил)амино)метил)аллил)-6,7-дигидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,5(4H)-дикарбоксилат



Раствор промежуточного соединения **I38** (500 мг, 1,30 ммоль) и 2,2,2-трифторэтанамина (3,86 г, 39,0 ммоль) в EtOH (50,00 мл) перемешивали при 90°C в течение 32 ч. Смесь разбавляли с помощью EtOAc (120 мл) и промывали с помощью NaHCO₃ (нас., водн., 120 мл). Органическую фазу высушивали (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (диоксид кремния) с получением промежуточного соединения **I39** (460 мг, 79%) в виде желтого масла.

Промежуточное соединение I40

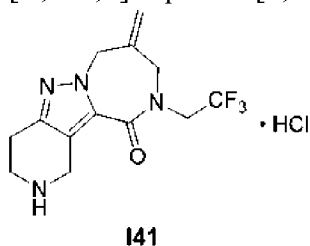
трет-Бутил-8-метил-11-оксо-10-(2,2,2-трифторэтил)-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1H-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2(7H)-карбоксилат



К раствору промежуточного соединения **I39** (460,0 мг, 1,03 ммоль) в толуоле (10,00 мл) добавляли $\text{Al}(\text{Me})_3$ (2 М в толуоле, 2,06 мл) при -30°C . Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили с помощью H_2O (10,00 мл). Добавляли Na_2CO_3 (109,2 мг, 1,03 ммоль) и Boc_2O (270 мг, 1,24 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Смесь разбавляли с помощью EtOAc (50 мл) и промывали с помощью HCl (1 М, водн., 50 мл). Органическую фазу высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (диоксид кремния) с получением промежуточного соединения **I40** (390 мг, 95%) в виде желтого твердого вещества.

Промежуточное соединение I41

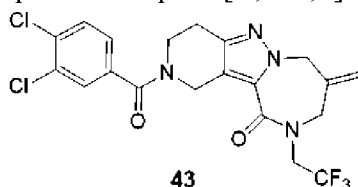
Гидрохлорид 8-метилен-10-(2,2,2-трифторэтил)-1,2,3,4,7,8,9,10-октагидро-11Н-пиридо[4',3':3,4]пирозоло[1,5-а][1,4]дiazепин-11-она



В герметично запечатанную пробирку загружали промежуточное соединение **I40** (214 мг, 0,51 ммоль) и $i\text{-PrOH}$ (3,26 мл). Добавляли HCl (6 М в $i\text{-PrOH}$, 0,85 мл, 5,10 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 30 мин. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали в порошок в DIPE , фильтровали и высушивали с получением промежуточного соединения **I41** (169 мг, 95%) в виде белого твердого вещества.

Соединение 43

2-(3,4-Дихлорбензоил)-8-метилен-10-(2,2,2-трифторэтил)-1,2,3,4,7,8,9,10-октагидро-11Н-пиридо[4',3':3,4]пирозоло[1,5-а][1,4]дiazепин-11-он

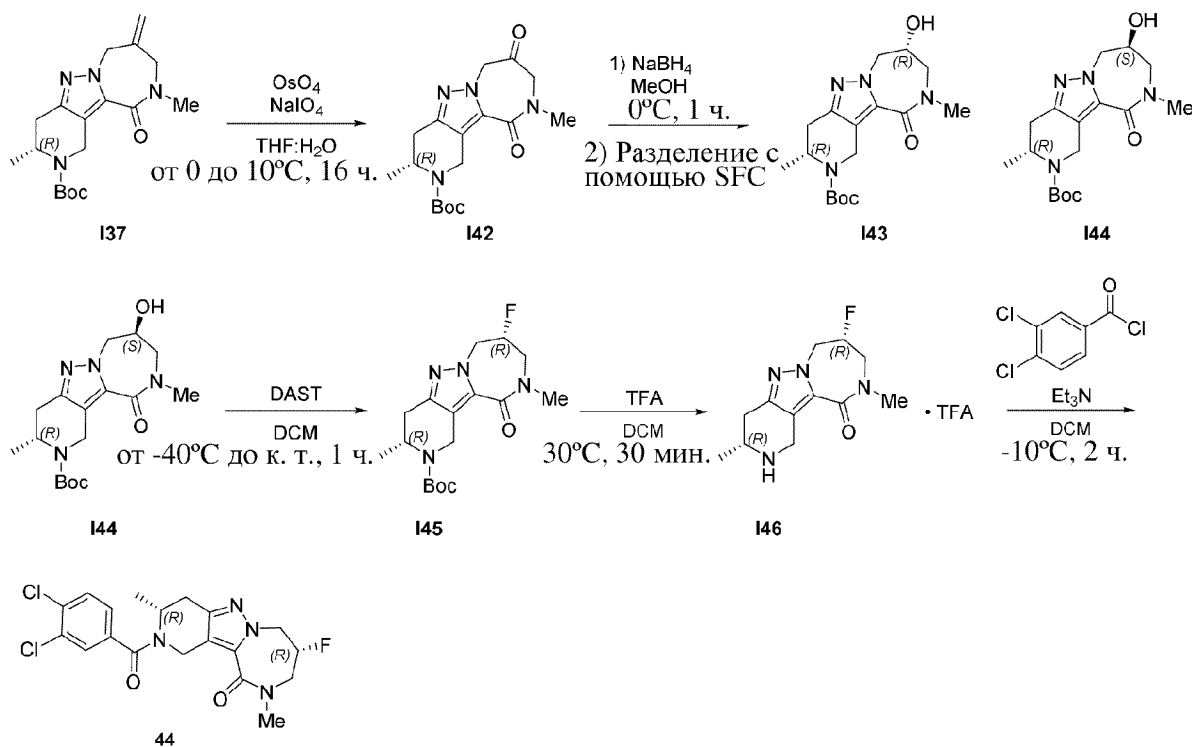


В герметично запечатанную пробирку загружали промежуточное соединение **I41** (169 мг, 0,48 ммоль), 3,4-дихлорбензоилхлорид (109 мг, 0,51 ммоль), DCM (1,5 мл) и воду

(1,5 мл). Порциями добавляли Na_2CO_3 (255 мг, 2,41 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Слои разделяли и органическую фазу высушивали (MgSO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (диоксид кремния, гептан/ EtOAc , градиент от 100:0 до 0:100) с получением соединения **43** (183 мг, 78%).

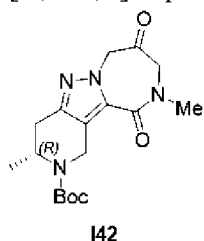
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6 , 100°C) δ ppm 8,66 (dd, $J=4,8$, 1,5 Гц, 1H), 8,44 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,69-7,73 (m, 1H), 7,65-7,69 (m, 2H), 7,56 (dd, $J=8,0$, 4,7 Гц, 1H), 7,41 (dd, $J=8,1$, 2,0 Гц, 1H), 7,12-7,18 (m, 2H), 6,78-6,83 (m, 2H), 6,42 (br s, 1H), 4,34 (br d, $J=2,4$ Гц, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,58-3,66 (m, 2H), 2,41 (t, $J=5,8$ Гц, 2H); **LCMS** (способ C): $R_t=1,04$ мин., масса/заряд рассч. для $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_3$ 535,1, найденное значение 536,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

3.2.2.12. Синтез соединения **44**



Промежуточное соединение **I42**

трет-Бутил-(3R)-3,10-диметил-8,11-диоксо-1,3,4,7,8,9,10,11-октагидро-2H-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2-карбоксилат



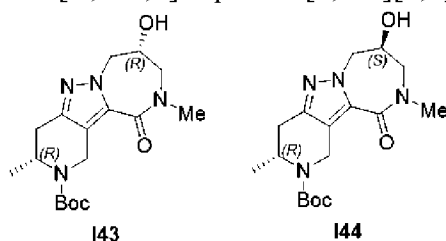
К смеси промежуточного соединения **I37** (1,30 г, 3,49 ммоль) в THF (60 мл) и H_2O

(20 мл) добавляли OsO_4 (177 мг, 698 мкмоль) и NaIO_4 (2,24 г, 10,5 ммоль) при 0°C . Реакционную смесь перемешивали при 10°C в течение 16 ч. Смесь объединяли с другой фракцией (объем 2 г) и разбавляли с помощью EtOAc (100 мл) и Na_2SO_3 (нас., водн., 100 мл). Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (20 мл), высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/ EtOAc , градиент от 1:1 до 0:1) с получением промежуточного соединения **I42** (2,9 г, чистота 70%) в виде желтого твердого вещества.

Промежуточные соединения **I43** и **I44**

трет-Бутил-(3R,8R)-8-гидрокси-3,10-диметил-11-оксо-1,3,4,7,8,9,10,11-октагидро-2H-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2-карбоксилат

трет-Бутил-(3R,8S)-8-гидрокси-3,10-диметил-11-оксо-1,3,4,7,8,9,10,11-октагидро-2H-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2-карбоксилат



К смеси промежуточного соединения **I42** (2,9 г, чистота 70%) в MeOH (30 мл) добавляли NaBH_4 (551 мг, 14,6 ммоль) при 0°C . Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. и реакцию гасили с помощью H_2O (80 мл) при 0°C . Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×80 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (40 мл), высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток объединяли с другой партией (объем 200 мг) и очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/ EtOAc , градиент от 1:1 до 0:1) с получением смеси промежуточных соединений **I43** и **I44** (1,95 г, чистота 89%) в виде желтого масла.

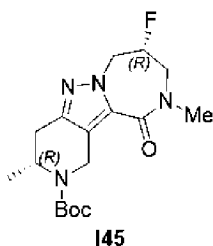
Диастереоизомеры разделяли с помощью SFC (колонка: AD (250 мм x 30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: $\text{CO}_2/\text{i-PrOH}$ (с 1% NH_3 в H_2O), изократическое элюирование: 80:20) с получением промежуточного соединения **I43** и промежуточного соединения **I44**.

Анализ SFC: колонка: Chiralpak AD-3 $100 \times 4,6$ мм вн. д., 3 мкм; подвижная фаза: i-PrOH (0,05% DEA) в CO_2 от 5% до 40%; скорость потока: 3 мл/мин.; длина волны: 254 нм

I44: $R_t = 1,918$ мин.

Промежуточное соединение **I45**

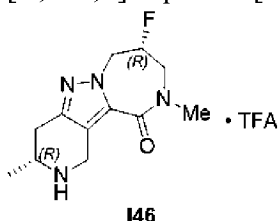
трет-Бутил-(3R,8R)-8-фтор-3,10-диметил-11-оксо-1,3,4,7,8,9,10,11-октагидро-2H-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2-карбоксилат



К смеси промежуточного соединения **144** (700 мг, 1,70 ммоль) в DCM (15 мл) добавляли DAST (1,09 г, 6,79 ммоль) при -40°C . Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили с помощью H_2O (20 мл) и NaHCO_3 (нас., водн., 20 мл). Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (3×80 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (40 мл), высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную смесь объединяли с другой партией (объем 700 мг) и очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/EtOAc, градиент от 3:1 до 0:1) с получением промежуточного соединения **145** (470 мг, чистота 93%) в виде светло-желтого твердого вещества.

Промежуточное соединение 146

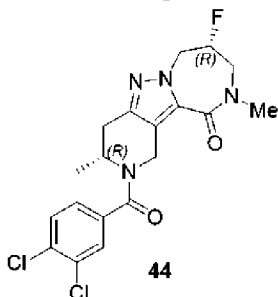
(3R,8R)-8-Фтор-3,10-диметил-1,2,3,4,7,8,9,10-октагидро-11Н-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-11-он-•TFA



Промежуточное соединение **146** получали в соответствии с процедурой, указанной для синтеза промежуточного соединения **149**.

Соединение 44

(3R,8R)-8-Фтор-3,10-диметил-1,2,3,4,7,8,9,10-октагидро-11Н-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-11-он

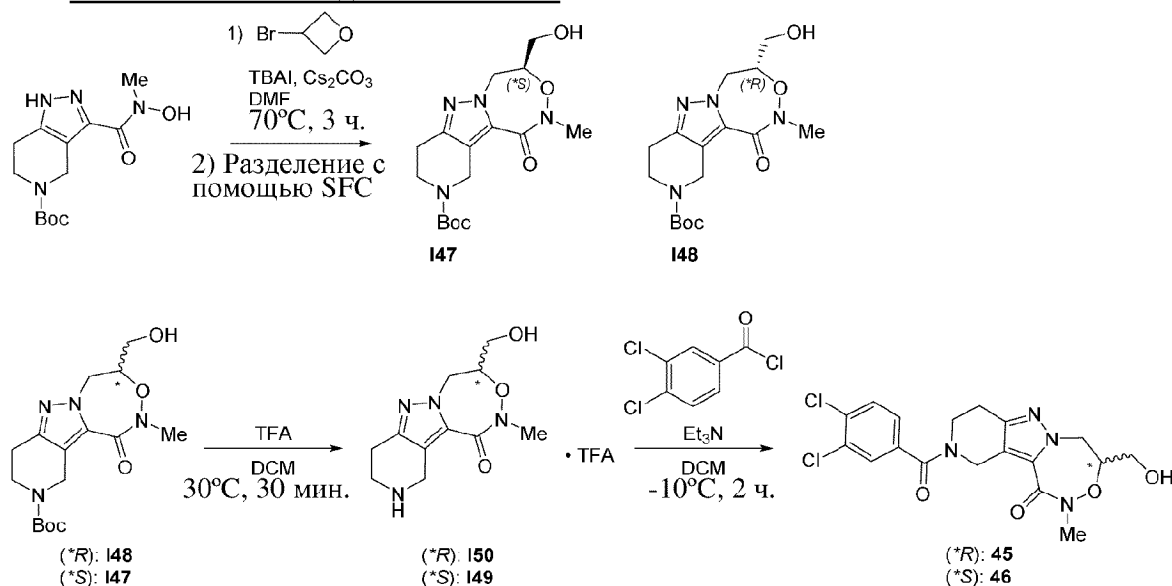


Соединение **44** получали в соответствии с процедурой, указанной для синтеза соединения **46**.

MS (ESI): *масса/заряд* рассчит. для $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{FN}_4\text{O}_2$ 424; *масса/заряд, найденное значение*, 425 $[\text{M}+\text{H}]^+$; **^1H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 7,75-7,66 (m, 2H), 7,43 (dd, $J=1,9, 8,2$ Гц, 1H), 4,64-4,17 (m, 8H), 3,07 (br s, 3H), 2,95 (br dd, $J=5,9, 15,9$ Гц, 1H), 2,58 (br

d, J=15,8 Гц, 1H), 1,17 (d, J=6,8 Гц, 3H).

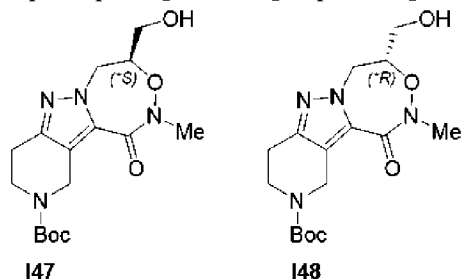
3.2.2.13. Синтез соединений **45** и **46**



Промежуточные соединения **147** и **148**

трет-Бутил-(4¹S)-4-(гидроксиметил)-2-метил-1-оксо-1,4,5,8,9,11-гексагидропиридо[4',3':3,4]пиразоло[5,1-d][1,2,5]оксадиазепин-10(2H)-карбоксилат

трет-Бутил-(4¹R)-4-(гидроксиметил)-2-метил-1-оксо-1,4,5,8,9,11-гексагидропиридо[4',3':3,4]пиразоло[5,1-d][1,2,5]оксадиазепин-10(2H)-карбоксилат



Смесь *трет*-бутил-3-(гидрокси(метил)карбамоил)-6,7-дигидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5(4H)-карбоксилата (8,00 г, 27,0 ммоль), 3-бромоксетана (4,07 г, 29,7 ммоль), TBAI (997 мг, 2,70 ммоль) и Cs₂CO₃ (13,2 г, 40,5 ммоль) в DMF (80 мл) дегазировали и продували с помощью N₂ (3 раза). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 3 ч. в атмосфере N₂ и смесь выливали в воду (200 мл). Смесь перемешивали в течение 5 мин. и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (2×300 мл), высушивали (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/EtOAc, градиент от 100:1 до 1:2) с получением смеси диастереоизомеров (4,50 г, 46%) в виде желтого твердого вещества.

Диастереоизомеры очищали с помощью SFC (колонка: AD (250 мм x 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: CO₂/MeOH (с 0,1% NH₃ в H₂O), изократическое элюирование: 75:25)

с получением промежуточного соединения **I47** и промежуточного соединения **I48**.

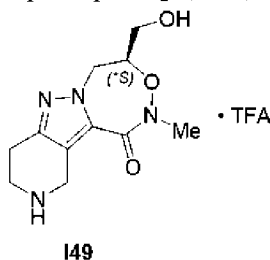
Анализ SFC: колонка: Chiralpak AD-3 100 × 4,6 мм вн. д., 3 мкм; подвижная фаза: MeOH (0,05% DEA) в CO₂ от 5% до 40%; скорость потока: 3 мл/мин.; длина волны: 220 нм.

I47: Rt=1,77 мин.

I48: Rt=2,03 мин.

Промежуточное соединение **I49**

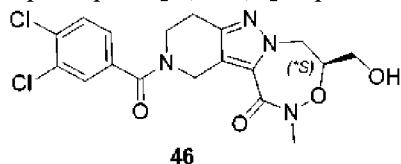
(4*S)-4-(Гидроксиметил)-2-метил-4,5,8,9,10,11-гексагидропиридо[4',3':3,4]пиразоло[5,1-d][1,2,5]оксадиазепин-1(2H)-он • TFA



К раствору промежуточного соединения **I47** (100 мг, 284 мкмоль) в DCM (10 мл) добавляли TFA (1,07 г, 9,36 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 30°C в течение 30 мин. и концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения **I49**, которое использовали как таковое на следующей стадии.

Соединение **46**

(4*S)-10-(3,4-Дихлорбензоил)-4-(гидроксиметил)-2-метил-4,5,8,9,10,11-гексагидропиридо[4',3':3,4]пиразоло[5,1-d][1,2,5]оксадиазепин-1(2H)-он

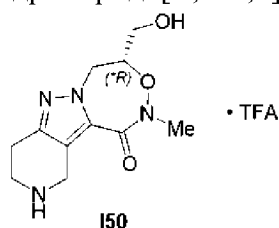


К смеси промежуточного соединения **I49** и Et₃N (91,2 мг, 901 мкмоль) в DCM (40 мл) добавляли по каплям раствор 3,4-дихлорбензоилхлорида (62,9 мг, 0,30 ммоль) в DCM (5 мл) при -10°C. Реакционную смесь перемешивали при -10°C в течение 2 ч. и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью обращенно-фазовой HPLC (Gilson GX-281 полупрепаративная HPLC с Phenomenex Synergi C-18 (10 мкм, 150×25 мм) или Boston Green ODS C18 (5 мкм, 150×30 мм) и подвижная фаза 5-99% MeCN в H₂O (с 0,225% FA) в течение 10 мин. и затем удерживание при 100% MeCN в течение 2 мин., при скорости потока 25 мл/мин.) с получением соединения **46** (76 мг, 62%) в виде бесцветного масла.

MS (ESI): масса/заряд рассч. для C₁₈H₁₈Cl₂N₄O₄ 424; масса/заряд, найденное значение, 425 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,59-7,52 (m, 2H), 7,32-7,30 (m, 1H), 4,99-4,53 (m, 4H), 4,41 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,08-3,74 (m, 4H), 3,29 (s, 3H), 2,92 -2,84 (m, 2H), 2,04 (d, J=5,2 Гц, 1H).

Промежуточное соединение **I50**

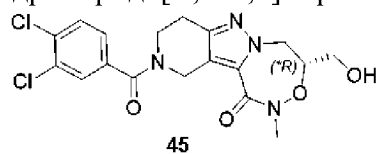
(4*R)-4-(Гидроксиметил)-2-метил-4,5,8,9,10,11-гексагидропиридо[4',3':3,4]пиразоло[5,1-d][1,2,5]оксадиазепин-1(2H)-он • TFA



Промежуточное соединение **150** синтезировали в соответствии с процедурой, указанной для синтеза промежуточного соединения **149**.

Соединение 45

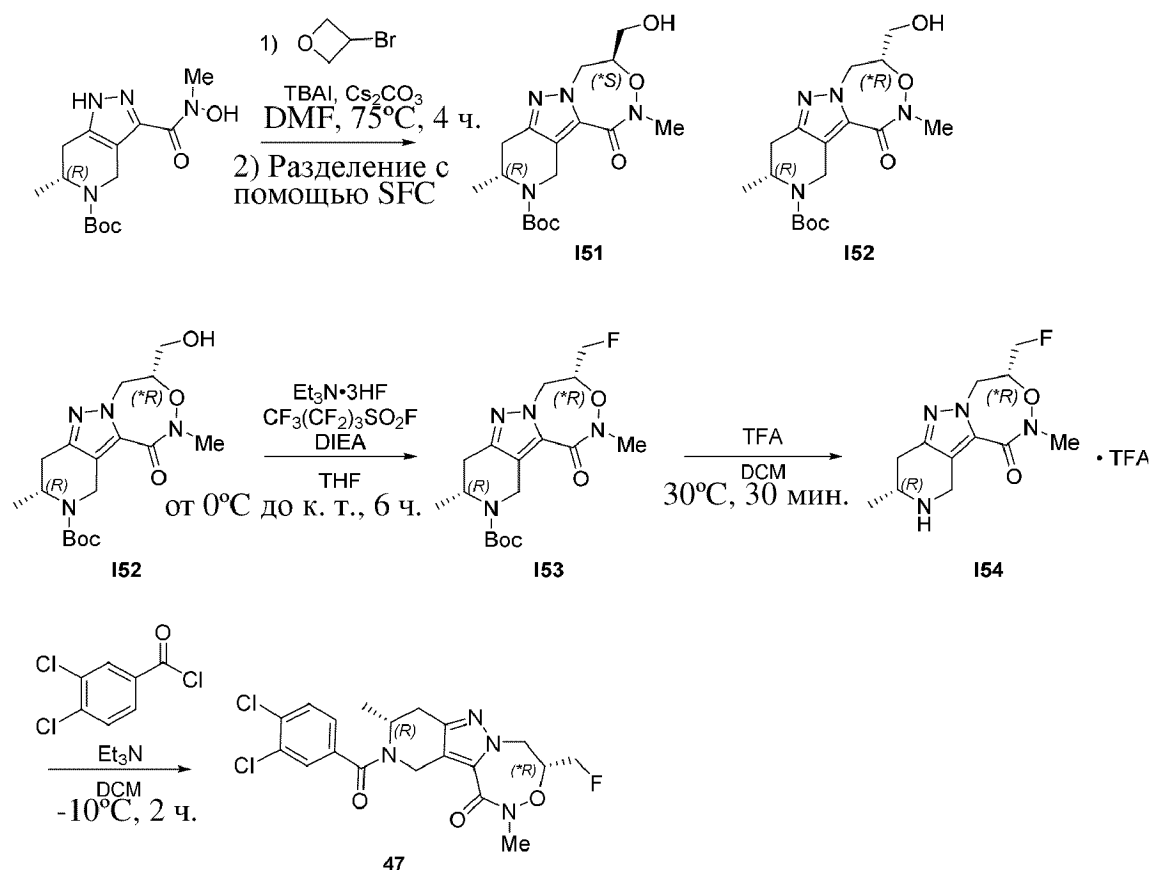
(4*R)-10-(3,4-Дихлорбензоил)-4-(гидроксиметил)-2-метил-4,5,8,9,10,11-гексагидропиридо[4',3':3,4]пиразоло[5,1-d][1,2,5]оксадиазепин-1(2H)-он



Соединение **45** синтезировали в соответствии с процедурой, указанной для синтеза соединения **46**.

MS (ESI): *масса/заряд* расщ. для $C_{18}H_{18}Cl_2N_4O_4$ 424; *масса/заряд, найденное значение*, 425 $[M+H]^+$; **^1H ЯМР** (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm 7,57 (s, 1H), 7,50 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,29-7,27 (m, 1H), 4,95-4,66 (m, 2H), 4,56-4,51 (m, 2H), 4,42 -4,40 (m, 1H), 3,86-3,81 (m, 1H), 3,75-3,72 (m, 3H), 3,26 (s, H) 2,89-2,01 (m, 2H), 2,00 (s, 1H).

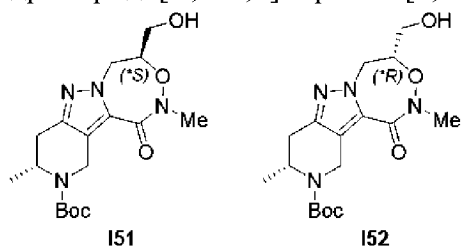
3.2.2.14. Синтез соединения 47



Промежуточные соединения **151** и **152**

трет-Бутил-(4*S,9R)-4-(гидроксиметил)-2,9-диметил-1-оксо-1,4,5,8,9,11-гексагидропиридо[4',3':3,4]пиразоло[5,1-d][1,2,5]оксадиазепин-10(2H)-карбоксилат

трет-Бутил-(4*R,9R)-4-(гидроксиметил)-2,9-диметил-1-оксо-1,4,5,8,9,11-гексагидропиридо[4',3':3,4]пиразоло[5,1-d][1,2,5]оксадиазепин-10(2H)-карбоксилат



К раствору *трет*-бутил-(R)-трет-бутил-3-(гидрокси(метил)карбамоил)-6-метил-6,7-дигидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5(4H)-карбоксилата (2,30 г, 7,41 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли Cs_2CO_3 (7,24 г, 22,2 ммоль), затем 3-бромоксетан (1,32 г, 9,63 ммоль) и TBAI (274 мг, 741 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение 4 ч. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл) и H_2O (20 мл). Органический слой промывали с помощью H_2O (2×20 мл), высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/EtOAc, градиент от 1:1 до 0:1) с получением смеси диастереоизомеров (1,80 г, 56%, чистота 85%) в виде белого твердого вещества.

Диастереоизомеры очищали с помощью SFC (колонка: DAICEL CHIRALCEL OD (250 мм x 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: CO₂/*i*-PrOH (с 0,1% NH₃ в H₂O), изократическое элюирование: 75:25) с получением промежуточного соединения **I51** и промежуточного соединения **I52**.

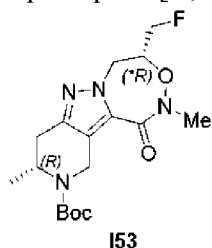
Анализ SFC: колонка: Chiralcel OD-3 100 × 4,6 мм вн. д., 3 мкм; подвижная фаза: *i*-PrOH (0,05% DEA) в CO₂ от 5% до 40%; скорость потока: 3 мл/мин.; длина волны: 220 нм.

I51: Rt=1,861 мин.

I52: Rt=2,036 мин.

Промежуточное соединение **I53**

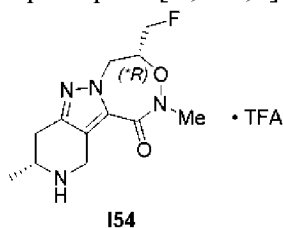
трет-Бутил-(4*R,9R)-4-(фторметил)-2,9-диметил-1-оксо-1,4,5,8,9,11-гексагидропиридо[4',3':3,4]пиразоло[5,1-d][1,2,5]оксадиазепин-10(2H)-карбоксилат



К смеси промежуточного соединения **I52** (4,32 г, 11,6 ммоль) в THF (80 мл) добавляли 1,1,2,2,3,3,4,4,4-нонафторбутан-1-сульфонилфторид (10,5 г, 34,9 ммоль) и TREAT-HF (5,63 г, 34,9 ммоль), затем DIPEA (13,5 г, 104,5 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Реакционную смесь гасили с помощью добавления HCl (1 н., водн., 100 мл) и разбавляли водой (100 мл). Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (3×200 мл). Объединенные органические экстракты высушивали (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/EtOAc, градиент от 100:1 до 5:1) с получением промежуточного соединения **I53** (2,5 г, 58%) в виде бесцветного масла.

Промежуточное соединение **I54**

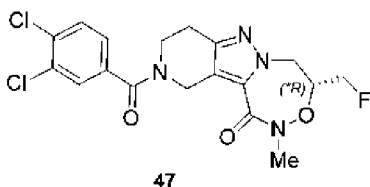
(4*R,9R)-4-(Фторметил)-2,9-диметил-4,5,8,9,10,11-гексагидропиридо[4',3':3,4]пиразоло[5,1-d][1,2,5]оксадиазепин-1(2H)-он • TFA



Промежуточное соединение **I54** получали в соответствии с процедурой, указанной для синтеза промежуточного соединения **I49**.

Соединение **47**

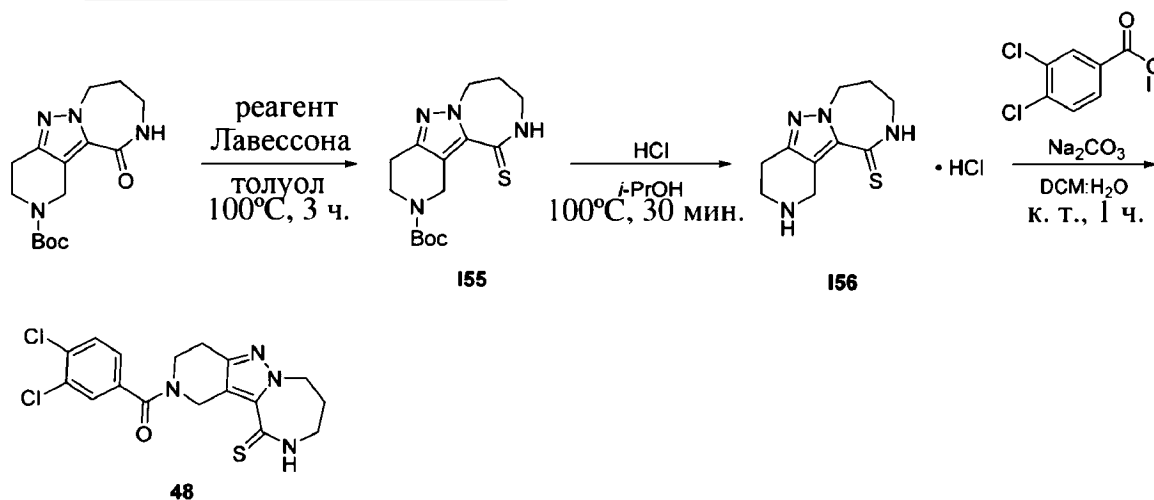
(4*R,9R)-10-(3,4-Дихлорбензоил)-4-(фторметил)-2,9-диметил-4,5,8,9,10,11-гексагидропиридо[4',3':3,4]пиразоло[5,1-d][1,2,5]оксадиазепин-1(2H)-он



Соединение **47** синтезировали в соответствии с процедурой, указанной для синтеза соединения **46**.

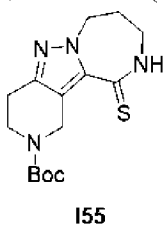
MS (ESI): *масса/заряд* рассчит. для $C_{19}H_{19}Cl_2FN_4O_3$, 440; *масса/заряд, найденное значение*, 441 $[M+H]^+$; **^1H ЯМР** (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm 7,54-7,50 (m, 2H), 7,25 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 5,60-5,44 (m, 2H), 4,71-4,58 (m, 5H), 4,40-4,36 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 2,67 (d, $J=15,6$ Гц, 1H), 1,26 (s, 3H).

3.2.2.15. Синтез соединения **48**



Промежуточное соединение **I55**

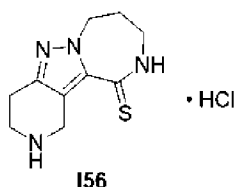
трет-Бутил-11-тиоксо-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1H-пиридо[4',3':3,4]пирозоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2(7H)-карбоксилат



К раствору *трет*-бутил-11-оксо-1,3,4,7,8,9,10,11-октагидро-2H-пиридо[4',3':3,4]пирозоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2-карбоксилата (250 мг, 816 мкмоль) в толуоле (5 мл) добавляли реагент Лавессона (165 мг, 408 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при $110^\circ C$ в течение 3 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью препаративной TLC (EtOAc) с получением промежуточного соединения **I55** (258 мг, 98%) в виде желтого твердого вещества.

Промежуточное соединение **I56**

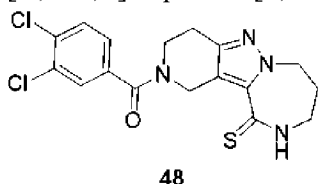
Гидрохлорид 1,2,3,4,7,8,9,10-октагидро-11H-пиридо[4',3':3,4]пирозоло[1,5-а][1,4]дiazепин-11-тиона



В герметично запечатанную пробирку загружали промежуточное соединение **155** (54,0 мг, 0,17 ммоль) в *i*-PrOH (1,07 мл). Добавляли HCl (6 М в *i*-PrOH, 0,28 мл, 1,68 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 30 мин. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали в порошок в DIPE, фильтровали и высушивали с получением промежуточного соединения **156** (35 мг, 81%) в виде желтого твердого вещества.

Соединение 48

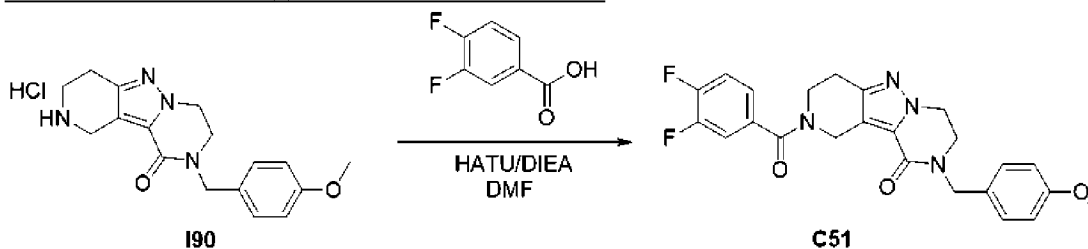
(3,4-Дихлорфенил)(11-сульфанилиден-1,3,4,7,8,9,10,11-октагидро-2Н-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2-ил)метанон



В герметично запечатанную пробирку загружали промежуточное соединение **156** (35 мг, 135 мкмоль), 3,4-дихлорбензоилхлорид (30,7 мг, 0,14 ммоль), DCM (0,5 мл) и воду (0,5 мл). Порциями добавляли Na₂CO₃ (71,7 мг, 0,68 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Слои разделяли и органическую фазу высушивали (MgSO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (диоксид кремния, гептан/(EtOAc/EtOH, 3:1), градиент от 100:0 до 0:100). Остаток растирали в порошок в DIPE, фильтровали и высушивали под вакуумом с получением соединения **48** (31 мг, 58%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 100°C) δ ppm 10,01-10,29 (m, 1H), 7,66 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,63 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,40 (dd, J=8,1, 2,0 Гц, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,26 (t, J=6,9 Гц, 2H), 3,66-3,76 (m, 2H), 3,25 (q, J=6,2 Гц, 2H), 2,71 (t, J=5,9 Гц, 2H), 2,20 (quin, J=6,8 Гц, 2H); LCMS (способ C): Rt=1,01 мин., масса/заряд расч. для C₁₇H₁₆Cl₂N₄OS 394,0, масса/заряд, найденное значение 395,1 [M+H]⁺.

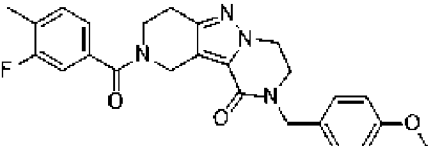
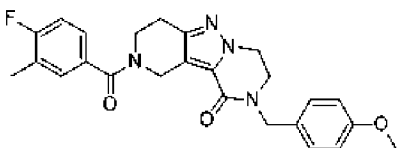
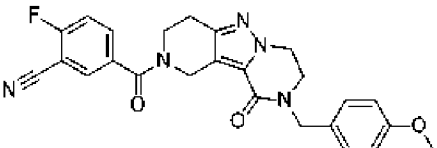
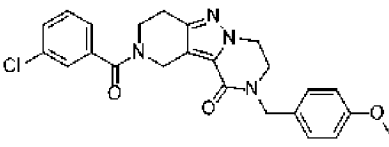
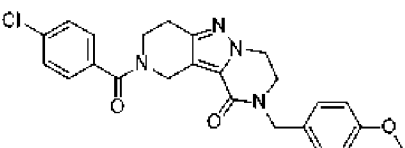
3.2.2.15. Синтез соединения C51 и аналогов



К раствору 3,4-дифторбензойной кислоты (30 мг, 0,19 ммоль) в N, N-диметилформамиде (3 мл) добавляли гексафторфосфат 2-(7-азабензотриазол-1-ил)-N, N-

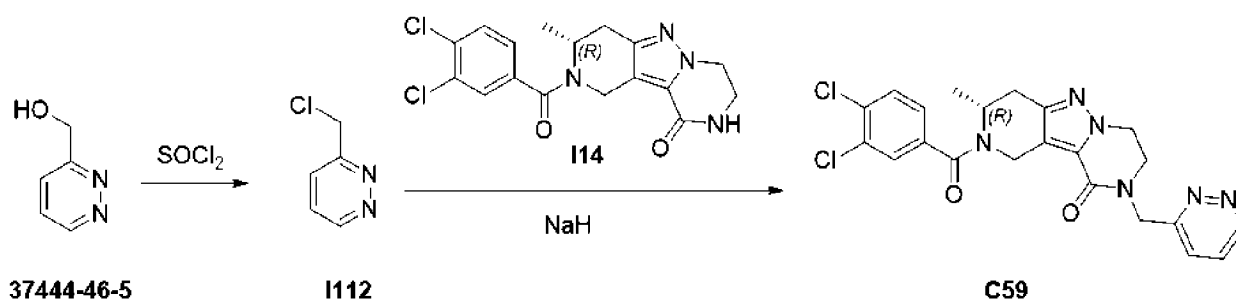
N',N'-тетраметилурия (105 мг, 0,276 ммоль). Затем добавляли промежуточное соединение **I90** (50 мг, 0,14 ммоль, чистота 95%) и N, N-диизопропилэтиламин (90 мг, 0,70 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь выливали в воду (10 мл) и дважды экстрагировали этилацетатом (10 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (5 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением остатка, который очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Waters Xbrige C18 (5 мкм 19 * 150 мм), подвижная фаза А: вода (0,1% бикарбонат аммония), подвижная фаза В: ацетонитрил, УФ: 214 нм, скорость потока: 15 мл/мин., градиент: 20-75% (%В)) с получением **соединения C51** (35 мг, выход 56%, чистота 98,7% согласно LCMS) в виде белого твердого вещества.

Соединения, перечисленные в таблице ниже, получали аналогичным образом.

№ соед.	Структура	Реагенты	Выход
C53		1. Промежуточное соединение I90 2. 3-Фтор-4-метилбензойная кислота 3. HATU 4. N, N-Диизопропилэтиламин 5. DMF	32%
C49		1. Промежуточное соединение I90 2. 4-Фтор-3-метилбензойная кислота 3. HATU 4. N, N-Диизопропилэтиламин 5. DMF	31%
C52		1. Промежуточное соединение I90 2. 3-Циано-4-фторбензойная кислота 3. HATU 4. N, N-Диизопропилэтиламин 5. DMF	90%
C54		1. Промежуточное соединение I90 2. 3-Хлорбензойная кислота 3. HATU 4. N, N-Диизопропилэтиламин 5. DMF	26%
C50		1. Промежуточное соединение I90 2. 4-Хлорбензойная кислота 3. HATU 4. N, N-Диизопропилэтиламин 5. DMF	39%

C62		1. Промежуточное соединение I90 2. 3-Хлор-4-(дифторметил)бензойная кислота I60 3. HATU 4. N, N-Диизопропилэтиламин 5. DMF	43%
C57		1. Промежуточное соединение I90 2. 4-Хлор-3-(дифторметил)бензойная кислота I64 3. HATU 4. N, N-Диизопропилэтиламин 5. DMF	29%
C56		1. Промежуточное соединение I90 2. 3,4,5-Трифторбензойная кислота 3. HATU 4. N, N-Диизопропилэтиламин 5. DMF	62%
C64		1. Промежуточное соединение I90 2. 4-Хлор-3-цианобензойная кислота 3. HATU 4. N, N-Диизопропилэтиламин 5. DMF	59%
C70		1. Промежуточное соединение I90 2. 3-Циано-4-(дифторметил)бензойная кислота I69 3. HATU 4. N, N-Диизопропилэтиламин 5. DMF	35%
C68		1. Промежуточное соединение I90 2. 4-(Дифторметил)-3-фторбензойная кислота I71 3. HATU 4. N, N-Диизопропилэтиламин 5. DMF	33%

3.2.2.16. Синтез соединения **C59** и аналогов



К раствору пиридазин-3-илметанола (220,0 мг, 2,0 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли раствор сернистого дихлорида (595,0 мг, 5,0 ммоль) в DCM (2 мл) по каплям при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь концентрировали с получением неочищенного промежуточного соединения **I112** (200,0 мг, выход 78,1%, чистота 90% согласно ¹H ЯМР) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,71-9,69 (m, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,64-8,62 (m, 1H), 5,13-5,12 (m, 2H).

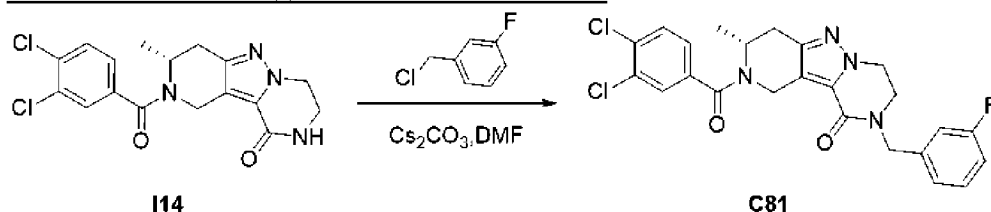
К раствору промежуточного соединения **I112** (100 мг, 0,26 ммоль, получение было указано в EP19176933) в DMF (2 мл) добавляли 60 вес.%. NaH в минеральном масле (16,0 мг, 0,4 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Затем промежуточное соединение **I14** (40,0 мг, 0,31 ммоль) добавляли в данную смесь. Смесь перемешивали при 25°C в течение 3 часов. Смесь обрабатывали водой (10 мл) при 0°C и перемешивали в течение 10 минут. Затем EtOAc (10 мл) три раза добавляли в экстракт требуемого соединения. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (30 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC с получением соединения **C59** (41,0 мг, выход 33,6%, чистота 98,2% согласно LCMS) в виде бледно-желтого твердого вещества.

Соединения, перечисленные в таблице ниже, получали аналогичным образом.

№ соед.	Структура	Реагенты	Выход
C60		1. Промежуточное соединение I14 2. 2-(Хлорметил)пиримидин 3. NaH 4. DMF	36,0%
C65		1. Промежуточное соединение I14 2. 2-(Бромметил)пиразин 3. NaH 4. DMF	23,6%
C58		1. Промежуточное соединение I14 2. 1-(2-Бромэтил)-4-метоксибензол 3. NaH 4. DMF	19,5%

№ соед.	Структура	Реагенты	Выход
C69		1. Промежуточное соединение II4 2. 2-(Бромметил)-5-(дифторметокси)пиридин 3. NaH 4. N, N-Диметилформамид	18%
C66		1. Промежуточное соединение II4 2. 1-(Бромметил)-3(дифторметокси)бензол 3. NaH 4. N, N-Диметилформамид	64%
C67		1. Промежуточное соединение II4 2. 1-(Бромметил)-2(дифторметокси)бензол 3. NaH 4. N, N-Диметилформамид	64%

3.2.2.17. Синтез соединения **C81** и аналогов



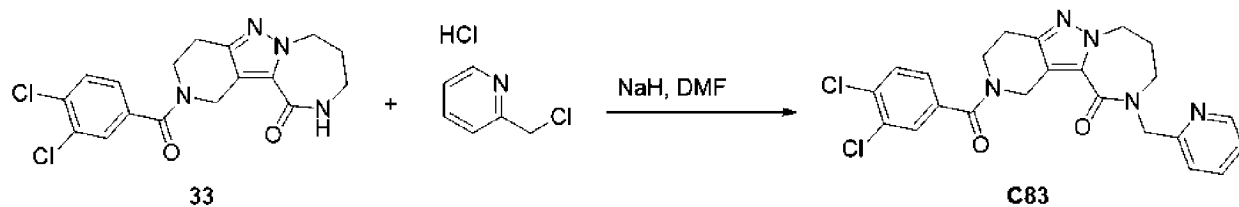
Смесь 1-(хлорметил)-3-фторбензола (70 мг, 0,18 ммоль), промежуточного соединения **II4** (31 мг, 0,21 ммоль) и карбоната цезия (176 мг, 0,56 ммоль) в N, N-диметилформамиде (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл). Органический слой промывали солевым раствором (10 мл), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (дихлорметан:метанол=50:1) и дополнительно очищали с помощью препаративной TLC (дихлорметан:метанол=20:1) с получением **соединения C81** (37 мг, выход 42%, чистота 97,35% согласно LCMS) в виде белого твердого вещества.

Соединения, перечисленные в таблице ниже, получали аналогичным образом.

№ соед.	Структура	Реагенты	Выход
C82		1. Промежуточное соединение II4 2. 4-(Хлорметил)бензонитрил 3. Карбонат цезия 4. N, N-Диметилформамид	37%

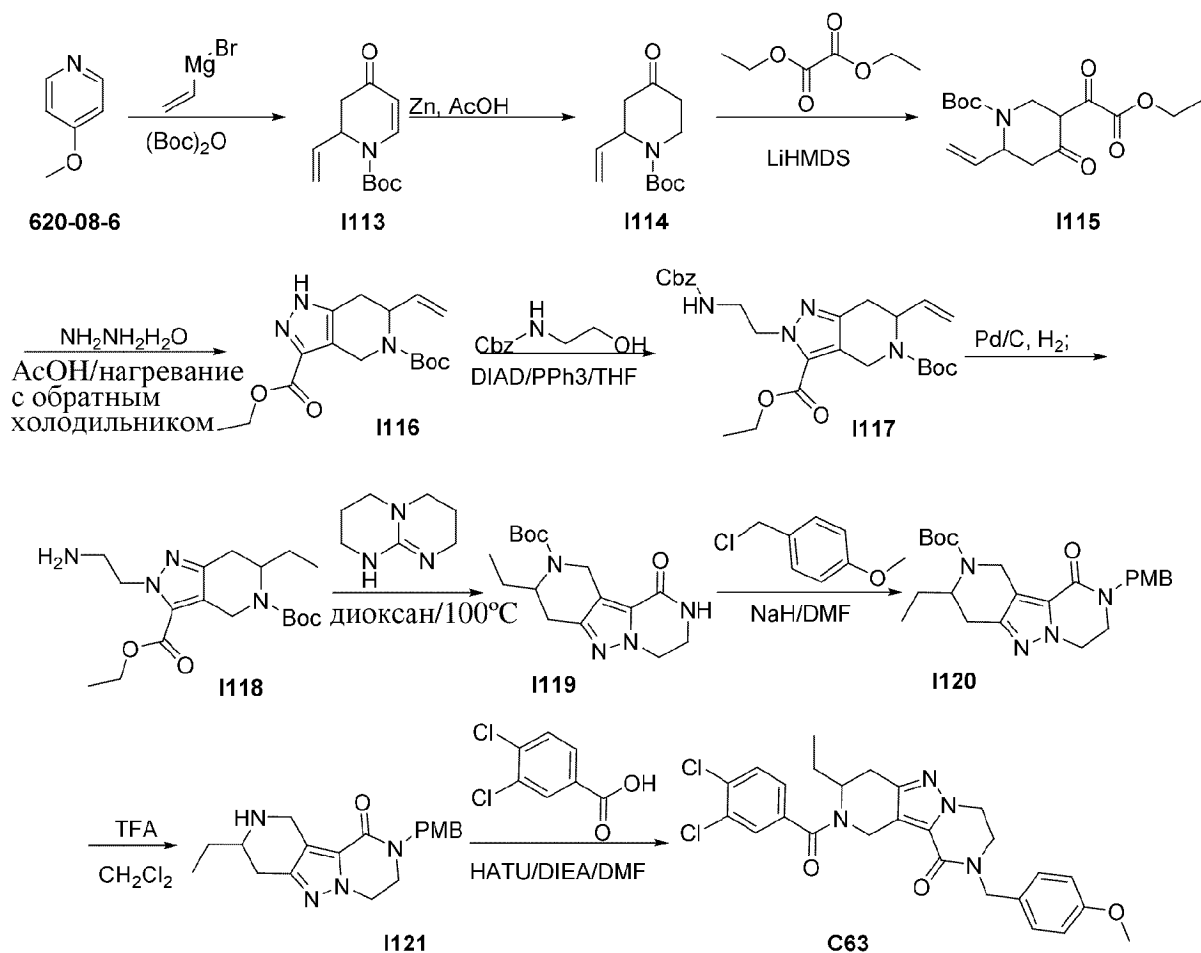
C80		1. Промежуточное соединение II4 2. 1-(Хлорметил)-2-фторбензол 3. Карбонат цезия 4. N, N-Диметилформамид	39%
------------	--	---	-----

3.2.2.18. Синтез соединения **C83**



В пробирку загружали 2-(3,4-дихлорбензоил)-1,2,3,4,7,8,9,10-октагидро-11Н-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-11-он **33** (73 мг, 0,19 ммоль) в сухом DMF (1,2 мл) в N₂-атм. Добавляли NaH 60 вес.% в минеральном масле (38,5 мг, 0,96 ммоль) и смесь перемешивали в течение 1 ч. при к. т. Добавляли гидрохлорид 2-(хлорметил)пиридина (66 мг, 0,39 ммоль) и смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали с помощью Me-THF. Органический слой отделяли, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали in vacuo. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 30×150 мм, подвижная фаза: 0,25% раствор NH₄HCO₃ в воде, CH₃CN). Остаток растворяли в MeOH и концентрировали in vacuo с получением 2-(3,4-дихлорбензоил)-10-(пиридин-2-илметил)-1,2,3,4,7,8,9,10-октагидро-11Н-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-11-она **C83** (18,8 мг, выход 21%) в виде белой пены.

3.2.2.19. Синтез соединения **C63**



К раствору 4-метоксипиридина (10,5 г, 96,12 ммоль) в тетрагидрофуране (100 мл) порциями добавляли ди-трет-бутил-дикарбонат (21,0 г, 96,22 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. Затем К смеси добавляли по каплям 1 М бромид винилмагния в тетрагидрофуране (100 мл, 100 ммоль) в течение 30 мин. при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Смесь обрабатывали гидрохлоридом (1 М, 200 мл) при 5°C и перемешивали в течение 10 минут. Затем смесь три раза экстрагировали этилацетатом (100 мл). Объединенные органические слои промывали с помощью 10% водного раствора бикарбоната натрия (100 мл), затем солевого раствора (100 мл), высушивали над Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат выпаривали с получением промежуточного соединения **I113** (8,5 г, выход 35%, чистота 90% согласно ¹H ЯМР). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,79 (s, 1H), 5,84-5,76 (m, 1H), 5,30-5,11 (m, 3H), 5,09-5,02 (m, 1H), 2,93-2,87 (m, 1H), 2,54-2,51 (m, 1H), 1,47 (s, 9H).

В взвесь промежуточного соединения **I113** (9,00 г, 36,28 ммоль, чистота 90%) в уксусной кислоте (50 мл) добавляли активированную цинковую пыль (12,1 г, 185,0 ммоль) при 25°C. После добавления полученную в результате смесь перемешивали при 70°C в течение 14 часов. Смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали этанолом (200 мл). Фильтрат концентрировали in vacuo до сухого состояния. Остаток очищали с помощью колонки C18 (подвижная фаза А: вода (+ 0,1% бикарбонат аммония), подвижная фаза В: ацетонитрил, градиент: 05-55% (%В)) с получением промежуточного соединения **I114**

(2,31 г, выход 25%, чистота 90% согласно ^1H ЯМР) в виде коричневого масла. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 5,85-5,74 (m, 1H), 5,30-5,15 (m, 3H), 4,23-4,15 (m, 1H), 3,40-3,30 (m, 1H), 2,77-2,33 (m, 4H), 1,53 (s, 9H).

К раствору промежуточного соединения **I114** (10,5 г, 41,9 ммоль, чистота 90%) в тетрагидрофуране (50 мл) добавляли по каплям бис(триметилсилил)амид лития (63 мл, 63 ммоль) при -65°C . Смесь перемешивали при -65°C в течение 30 мин. Затем добавляли диэтилоксалат (7,8 г, 53,8 ммоль) и смесь перемешивали при температуре от -65°C до комнатной температуры в течение ночи. Реакционную смесь выливали в воду (100 мл) и три раза экстрагировали дихлорметаном (50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного вещества. Неочищенное вещество очищали посредством хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат=3: 1) с получением промежуточного соединения **I115** (7,5 г) в виде желтого масла. LCMS (ESI): $R_t=2,210$ мин., масса, рассчит. Для $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_6$ 325,15, масса/заряд, найденное значение 270,1 $[\text{M}+\text{H}-56]^+$.

Раствор промежуточного соединения **I115** (7,5 г, 16,13 ммоль, чистота 70%) и гидрата гидразина (1,5 г, 39,8 ммоль, чистота 85%) в ледяной уксусной кислоте (20 мл) перемешивали при 100°C в течение 4 часов. Реакционную смесь выливали в воду (100 мл) и три раза экстрагировали дихлорметаном (200 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением остатка, который очищали посредством хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат=1: 1) с получением промежуточного соединения **I116** (1,2 г, выход 27%, чистота 90% согласно LCMS) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 5,75-5,66 (m, 1H), 5,29-5,49 (m, 4H), 4,43-4,33 (m, 2H), 4,19-4,13 (m, 1H), 3,05-2,92 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,3 (t, $J=7,2$ Гц, 3H).

К смеси промежуточного соединения **I116** (570 мг, 1,60 ммоль, чистота 90%) в тетрагидрофуране (30 мл) при 0°C последовательно добавляли бензил-(2-гидроксиэтил)карбамат (360 мг, 1,84 ммоль), трифенилфосфин (670 мг, 2,55 ммоль) и диизопропилазодикарбоксилат (610 мг, 3,02 ммоль). После добавления смесь перемешивали при 0°C до комнатной температуры в течение ночи. Смесь концентрировали *in vacuo* с получением остатка, который очищали с помощью колонки C18 (подвижная фаза А: вода (+ 0,1% бикарбонат аммония), подвижная фаза В: ацетонитрил, градиент: 05-65% (%В)) с получением промежуточного соединения **I117** (437 мг, выход 55%, чистота 100% согласно LCMS) в виде желтого масла. LCMS (ESI): $R_t=1,78$ мин., масса, рассчит. Для $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_6$ 498,25, масса/заряд, найденное значение 499,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

К смеси промежуточного соединения **I117** (230 мг, 0,46 ммоль, чистота 100%) в этаноле (15 мл) добавляли 10% палладий на активированном угле (прибл. на 50% увлажненный, 23 мг) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной

температуре в атмосфере водорода (1 атм.) в течение 16 часов. Смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением промежуточного соединения **I118** (200 мг, выход 81%, чистота 68% согласно LCMS) в виде серого масла. LCMS (ESI): $R_t=1,62$ мин., масса, рассчит. Для $C_{18}H_{30}N_4O_4$ 366,23, масса/заряд, найденное значение 367,1 $[M+H]^+$.

К смеси промежуточного соединения **I118** (200 мг, 0,37 ммоль, чистота 68%) в 1,4-диоксане (8 мл) добавляли 2,3,4,6,7,8-гексагидро-1H-пиримидо[1,2-а]пиримидин (20 мг, 0,14 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при 100°C в течение 2 часов. Смесь концентрировали *in vacuo* с получением остатка, который очищали с помощью колонки C18 (подвижная фаза А: вода (+ 0,1% бикарбонат аммония), подвижная фаза В: ацетонитрил, градиент: 05-45% (%B)) с получением промежуточного соединения **I119** (95 мг, выход 80%, чистота 100% согласно LCMS) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): $R_t=1,45$ мин., масса, рассчит. Для $C_{16}H_{24}N_4O_3$ 320,18, масса/заряд, найденное значение 321,1 $[M+H]^+$.

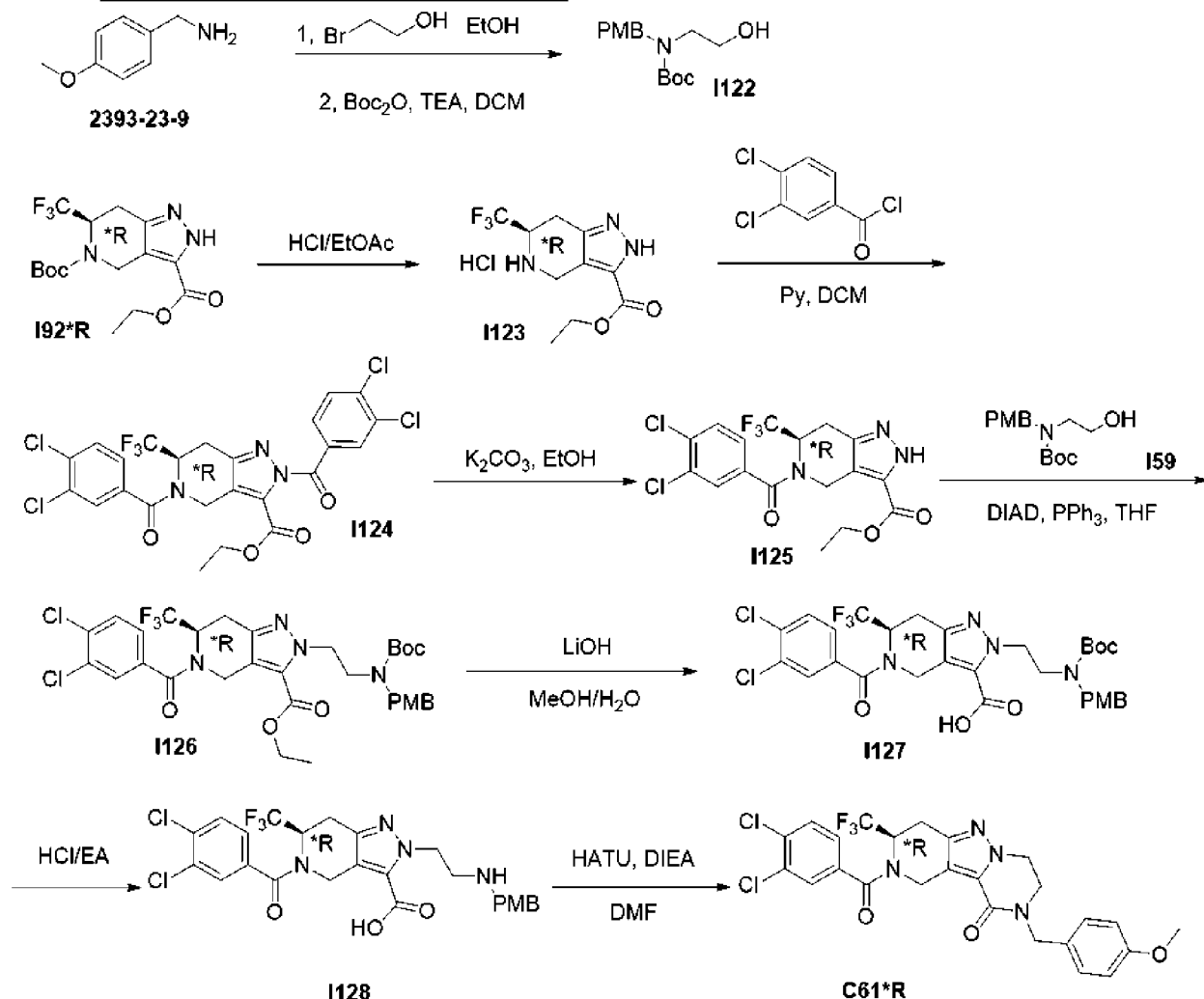
В охлажденную льдом смесь 60 вес.%. гидрида натрия в минеральном масле (24 мг, 0,60 ммоль) в N, N-диметилформамиде (4 мл) добавляли промежуточное соединение **I119** (125 мг, 0,39 ммоль, чистота 100%) при температуре ниже 10°C. После перемешивания смеси при 10°C в течение 30 мин. добавляли по каплям раствор 4-метоксибензилхлорида (73 мг, 0,47 ммоль) в N, N-диметилформамиде (1 мл). Смесь перемешивали при 10°C в течение 120 мин. Затем смесь гасили водой (50 мл) и дважды экстрагировали этиловым эфиром (30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (80 мл), высушивали над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением промежуточного соединения **I120** (198 мг, выход 100%, чистота 87% согласно LCMS) в виде серого масла. LCMS (ESI): $R_t=1,71$ мин., масса, рассчит. Для $C_{24}H_{32}N_4O_4$ 440,24, масса/заряд, найденное значение 441,1 $[M+H]^+$.

К раствору промежуточного соединения **I120** (198 мг, 0,39 ммоль, чистота 87%) в дихлорметане (5 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1 мл) при комнатной температуре. Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали *in vacuo* до сухого состояния. Затем остаток разбавляли дихлорметаном (50 мл) и нейтрализовали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (50 мл). Смесь дважды экстрагировали дихлорметаном (50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл) и высушивали над сульфатом натрия. Смесь концентрировали *in vacuo* с получением промежуточного соединения **I121** (146 мг, выход 99%, чистота 90% согласно LCMS) в виде серого твердого вещества. LCMS (ESI): $R_t=1,36$ мин., масса, рассчит. Для $C_{19}H_{24}N_4O_2$ 340,19, масса/заряд, найденное значение 341,1 $[M+H]^+$.

К смеси промежуточного соединения **I121** (145 мг, 0,38 ммоль, чистота 100%) и 3,4-дихлорбензойной кислоты (100 мг, 0,52 ммоль) в дихлорметане (15 мл) добавляли N, N-диизопропилэтиламин (250 мг, 1,93 ммоль) и гексафторфосфат O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N, N, N',N'-тетраметилурония (290 мг, 0,76 ммоль) при комнатной температуре.

Полученную в результате смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. Смесь концентрировали *in vacuo* с получением остатка, который очищали с помощью колонки C18 (подвижная фаза А: вода (+ 0,02% ацетат аммония), подвижная фаза В: ацетонитрил, градиент: 05-60% (%В)) с получением соединения **C63** (79 мг, выход 40%, чистота 99% согласно LCMS) в виде белого твердого вещества.

3.2.2.20. Синтез соединения **C61**R***



К раствору (4-метоксифенил)метанамина (16,3 г, чистота 98%, 116 ммоль) в этаноле (60 мл) добавляли 2-бромэтанол (5,00 г, чистота 96%, 38,4 ммоль). После перемешивания при 85°C в течение ночи смесь концентрировали *in vacuo* до сухого состояния. Остаток растворяли в дихлорметане (60 мл) и добавляли триэтиламин (7,80 г, 77,083 ммоль), ди-трет-бутил-дикарбонат (33,6 г, 154 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь обрабатывали насыщенным водным раствором хлорида аммония (100 мл), соевым раствором (50 мл) и три раза экстрагировали дихлорметаном (50 мл). Объединенную органическую фазу высушивали над Na₂SO₄(тверд. вещ.), фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат=10: 1 до 2: 1) с получением промежуточного соединения **I122** (6,88 г, чистота 90% согласно ¹H ЯМР, 57% выход) в виде желтого масла. LCMS

(ESI): $R_t=1,36$ мин., масса, рассчит. для $C_{15}H_{23}NO_4$ 281,16, масса/заряд, найденное значение 226,1 $[M-56+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 7,16 (d, $J=6,8$ Гц, 2H), 6,86 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 4,41 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,67 (s, 2H), 3,37 (s, 2H), 3,12 (br s, 1H), 1,48 (s, 9H).

К раствору промежуточного соединения **I92**R*** (904 мг, 2,49 ммоль) в этилацетате (4 мл) добавляли 3 М HCl/EA (20 мл, 60 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение 4 часов смесь концентрировали *in vacuo* с получением промежуточного соединения **I123** (715 мг, чистота 90% согласно ^1H ЯМР, 86% выход) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) 10,95 (br s, 3H), 4,77-4,70 (m, 1H), 4,42-4,28 (m, 4H), 3,31-3,26 (m, 1H), 3,11-3,04 (m, 1H), 1,31 (t, $J=7,2$ Гц, 3H). LCMS (ESI): $R_t=1,50$ мин., масса, рассчит. для $C_{10}H_{13}ClF_3N_3O_2$ 299,1, масса/заряд, найденное значение 264,2 $[M-HCl+H]^+$.

К раствору промежуточного соединения **I123** (120 мг, чистота 90%, 0,360 ммоль) в пиридине (5 мл) добавляли 3,4-дихлорбензоилхлорид (400 мг, 1,91 ммоль) в дихлорметане (1 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали *in vacuo* с получением остатка, который очищали с помощью C18-колонки (ацетонитрил:вода, содержащая 0,1% бикарбоната аммония=10% до 80%) с получением промежуточного соединения **I124** (340 мг, чистота 55%, выход 83%) в виде желтого твердого вещества. LCMS (ESI): $R_t=2,056$ мин., масса, рассчит. Для $C_{24}H_{16}Cl_4F_3N_3O_4$ 609,21, масса/заряд, найденное значение 610,0 $[M+H]^+$.

Смесь промежуточного соединения **I124** (340 мг, чистота 55%, 0,307 ммоль) и карбоната калия (120 мг, 0,868 ммоль) в этаноле (10 мл) перемешивали при 40°C в течение 2 часов. Смесь концентрировали *in vacuo* с получением остатка, который очищали с помощью C18-колонки (ацетонитрил:вода (0,1% бикарбонат аммония=10% до 70%) с получением промежуточного соединения **I125** (120 мг, чистота 90% согласно ЯМР, выход 81%) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): $R_t=1,67$ мин., масса, рассчит. Для $C_{17}H_{14}Cl_2F_3N_3O_3$ 435,04, масса/заряд, найденное значение 435,9 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 7,65-7,51 (m, 2H), 7,40-7,30 (m, 1H), 5,95 (br s, 0,7H), 5,58 (br s, 0,3H), 4,91-4,22 (m, 5H), 3,33-3,15 (m, 2H), 1,26 (t, $J=7,2$ Гц, 3H).

К смеси промежуточного соединения **I125** (120 мг, чистота 90%, 0,248 ммоль), промежуточного соединения **I122** (150 мг, чистота 90%, 0,480 ммоль) и трифенилфосфина (130 мг, 0,496 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли диизопропилазодикарбоксилат (100 мг, 0,495 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали *in vacuo* с получением остатка, который очищали с помощью C18-колонки (ацетонитрил:вода, содержащая 0,1% бикарбоната аммония=10% до 80%) с получением промежуточного соединения **I126** (30 мг, чистота 100%, выход 17%) в виде желтого твердого вещества. LCMS (ESI): $R_t=2,047$ мин., масса, рассчит. Для $C_{32}H_{35}Cl_2F_3N_4O_6$ 698,19, масса/заряд, найденное значение 699,2 $[M+H]^+$.

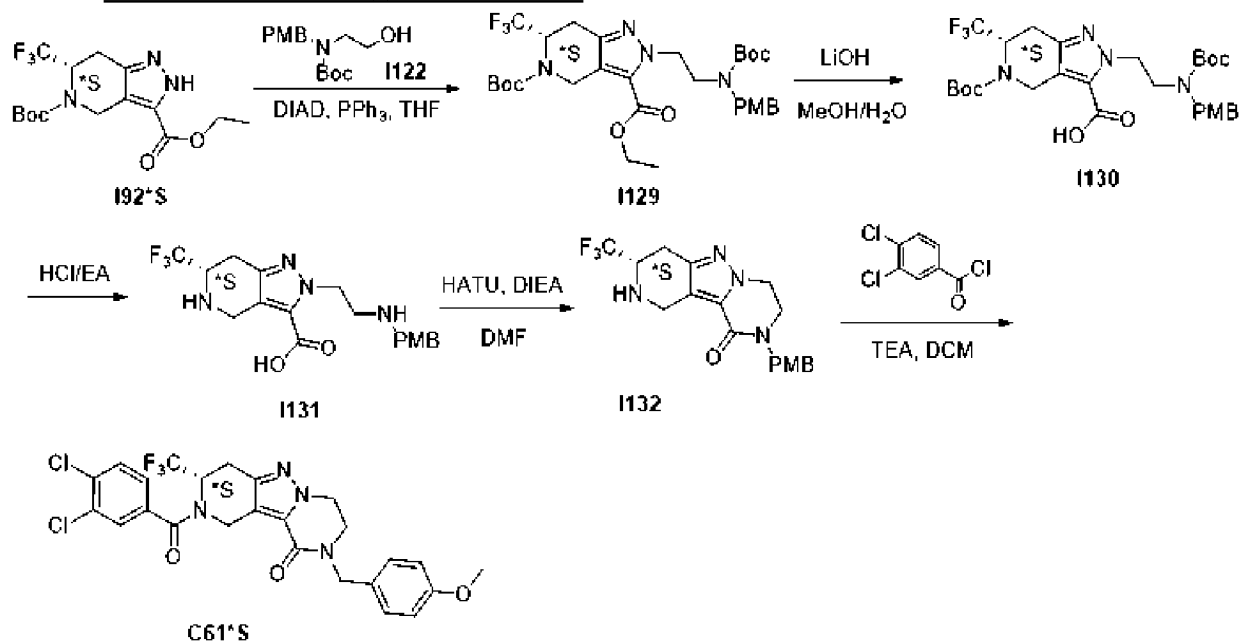
Смесь промежуточного соединения **I126** (35 мг, 0,05 ммоль) и гидрата гидроксида лития (11 мг, 0,25 ммоль) в смеси тетрагидрофуран/вода (0,5 мл/0,2 мл) перемешивали при

25°C в течение 5 часов. Смесь концентрировали с получением неочищенного промежуточного соединения **I127** (50 мг, неочищенное, чистота 60% согласно LCMS) в виде белого твердого вещества, которое применяли непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. LCMS (ESI): $R_t=1,49$ мин., масса, рассчит. Для $C_{30}H_{31}Cl_2F_3N_4O_6$ 670,16, масса/заряд, найденное значение 671,5 $[M+H]^+$.

Раствор промежуточного соединения **I127** (50 мг, 0,0744 ммоль) в 4 М HCl/EtOAc (2 мл) перемешивали при 25°C в течение 3 часов. Смесь концентрировали *in vacuo* с получением остатка, который очищали с помощью C18-колонки (ацетонитрил:вода, содержащая 0,1% бикарбоната аммония=10% до 80%) с получением промежуточного соединения **I128** (29 мг, выход 89%, чистота 40% согласно LCMS) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): $R_t=1,42$ мин., масса, рассчит. Для $C_{25}H_{23}Cl_2F_3N_4O_4$ 570,1, масса/заряд, найденное значение 571,4 $[M+H]^+$.

Смесь промежуточного соединения **I128** (25 мг, 0,044 ммоль), гексафторфосфата 2-(7-азабензотриазол-1-ил)-N, N, N',N'-тетраметилуруния (25 мг, 0,066 ммоль) и N, N-диизопропилэтиламина (17 мг, 0,132 ммоль) в N, N-диметилформамиде (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь очищали с помощью C18-колонки (ацетонитрил:вода, содержащая 0,1% бикарбоната аммония=10% до 80%) с получением соединения **C61*R** (9 мг, выход 38%, чистота 99,67% согласно LCMS) в виде белого твердого вещества.

3.2.2.21. Синтез соединения **C61*S**



К смеси промежуточного соединения **I92*S** (0,8 г, 2,20 ммоль), промежуточного соединения **I122** (1,0 г, чистота 90%, 3,20 ммоль) и трифенилфосфина (1,1 г, 4,19 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл) добавляли диизопропилазодикарбоксилат (0,85 г, 4,20 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали *in vacuo* с получением остатка, который очищали с помощью C18-колонки (ацетонитрил:вода, содержащая 0,1% бикарбоната аммония=10% до 80%) с

получением промежуточного соединения **I129** (1,0 г, чистота 90% согласно ЯМР, выход 65%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 7,12-7,04 (m, 2H), 6,82 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 5,42-5,31 (m, 0,5H), 5,16-5,03 (m, 1,5H), 4,79-4,58 (m, 2H), 4,42-4,05 (m, 5H), 3,78 (s, 3H), 3,65-3,42 (m, 2H), 3,14-3,02 (m, 2H), 1,52 (s, 9H), 1,43-1,38 (m, 12H).

К раствору промежуточного соединения **I129** (550 мг, чистота 90%, 0,790 ммоль) в метаноле (30 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (300 мг, 7,15 ммоль) в 20 мл воды. Затем реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 3 часов. Смесь концентрировали *in vacuo* с удалением органического растворителя. Водный слой разбавляли водой (100 мл) и подкисляли с помощью 1 М раствора хлористоводородной кислоты до pH ~5. Смесь дважды экстрагировали этилацетатом (100 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 (тверд. вещ.), фильтровали и концентрировали с получением промежуточного соединения **I130** (450 мг, чистота 95% согласно ЯМР, выход 90%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 7,15-7,02 (m, 2H), 6,85-6,78 (m, 2H), 5,39 (br s, 0,5H), 5,19-5,05 (m, 1,5H), 4,78-4,61 (m, 2H), 4,31-4,12 (m, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,68-3,46 (m, 2H), 3,18-3,03 (m, 2H), 1,54-1,50 (m, 9H), 1,41 (s, 9H).

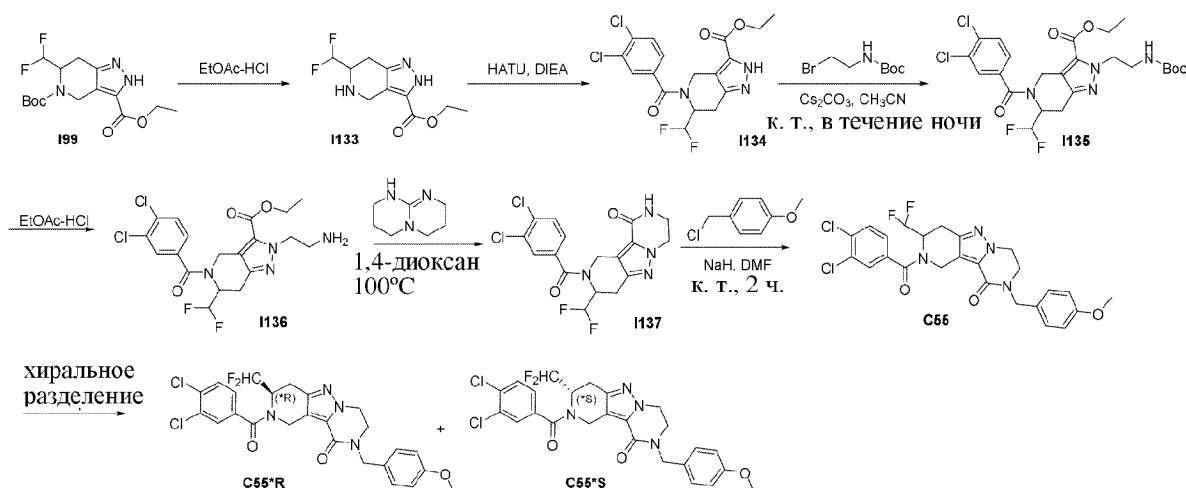
Раствор промежуточного соединения **I130** (450 мг, чистота 95%, 0,714 ммоль) в смеси HCl/ этилацетат (30 мл) перемешивали при 25°C в течение 3 часов. Смесь концентрировали *in vacuo* с получением промежуточного соединения **I131** (240 мг, чистота 100%, выход 72%) в виде желтого твердого вещества. LCMS (ESI): $R_t=1,142$ мин., масса, рассчит. для $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$ 398,16, масса/заряд, найденное значение 399,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Смесь промежуточного соединения **I131** (140 мг, чистота 100%, 0,301 ммоль), гексафторфосфата 2-(7-азабензотриазол-1-ил)-N, N, N',N'-тетраметилурония (160 мг, 0,421 ммоль) и N, N-диизопропилэтиламина (200 мг, 1,55 ммоль) в N, N-диметилформамиде (15 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь обрабатывали ледяной водой (50 мл) и дважды экстрагировали этилацетатом (50 мл). Объединенные органические фазы дважды промывали солевым раствором (50 мл). Органический слой высушивали над Na_2SO_4 (тверд. вещ.), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью C18-колонки (ацетонитрил:вода, содержащая 0,1% бикарбоната аммония=5% до 40%) с получением промежуточного соединения **I132** (100 мг, чистота 97%, выход 85%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) 7,26 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,90 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,23-4,28 (m, 3H), 3,98 (d, $J=16,8$ Гц, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,69 (t, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,65-3,55 (m, 1H), 2,97-2,92 (m, 1H), 2,77-2,70 (m, 1H).

К раствору промежуточного соединения **I132** (100 мг, 97%, чистота, 0,255 ммоль) в пиридине (5 мл) добавляли 3,4-дихлорбензоилхлорид (100 мг, 0,477 ммоль) в дихлорметане (1 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью C18-колонки (ацетонитрил:вода, содержащая 0,1% бикарбоната аммония=10% до 70%) с получением соединения **C61*S** (60 мг, чистота 99,5%, выход 42%) в виде белого твердого

вещества.

3.2.2.22. Синтез соединения **C55*R** и **C55*S**



Смесь промежуточного соединения **199** (6 г, 17,4 ммоль) в 4 М HCl/EtOAc (50 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем смесь концентрировали *in vacuo* до сухого состояния. Остаток нейтрализовали насыщенным водным гидрокарбонатом натрия (50 мл) и три раза экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения **1133** (4,5 г, чистота 90% согласно ¹H ЯМР, 95% выход) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,01-5,69 (m, 1H), 4,33-4,20 (m, 3H), 3,96-3,75 (m, 1H), 3,23-3,13 (m, 1H), 2,88-2,83 (m, 1H), 2,69-2,62 (m, 1H), 2,47-2,32 (m, 3H), 2,07-2,04 (m, 1H), 1,31 (t, J=7,2 Гц, 3H).

К раствору 3,4-дихлорбензойной кислоты (3,5 г, 18 ммоль), гексафторфосфата 2-(7-азабензотриазол-1-ил)-N, N, N',N'-тетраметилурония (6,8 г, 18 ммоль) и N, N-диизопропилэтиламина (4,6 г, 3,6 ммоль) в N, N-диметилформамиде (25 мл) добавляли промежуточное соединение **1133** (3,1 г, чистота 95%, 12 ммоль). Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли этилацетатом (30 мл) и промывали солевым раствором (20 мл), высушивали над Na₂SO₄ (тв. вещ.) и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат=10: 1 до 4: 1) с получением промежуточного соединения **1134** (3 г, чистота 90%, выход 56%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,55-7,56 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 6,03-5,41 (m, 2H), 4,82-4,07 (m, 4H), 3,15 (br s, 2H), 1,26 (t, J=7,2 Гц, 3H).

К раствору промежуточного соединения **1134** (3 г, чистота 90%, 6,48 ммоль) и трет-бутил-(2-бромэтил)карбамата (2,88 г, 18 ммоль) в ацетонитриле (50 мл) добавляли карбонат цезия (6,3 г, 19,4 ммоль) при комнатной температуре. Затем смесь перемешивали

при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния, остаток разбавляли этилацетатом (50 мл) и промывали дважды водой (50 мл) и соевым раствором (50 мл). Органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 (тверд. вещ.), фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат=2: 1 до 1: 1) с получением промежуточного соединения **II35** (1,9 г, чистота 90%, выход 43%) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,55-7,45 (m, 2H), 3,48 (s, 2H), 3,09-3,03 (m, 2H), 1,40 (s, 12H).

Смесь промежуточного соединения **II35** (2,3 г, 3,7 ммоль) в 4 М HCl/EtOAc (30 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток нейтрализовали насыщенным водным гидрокарбонатом натрия (30 мл) и три раза экстрагировали этилацетатом (30 мл). Объединенные органические фазы промывали соевым раствором (20 мл), высушивали над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением промежуточного соединения **II36** (1,5 г, чистота 90%, выход 91%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,79-7,73 (m, 2H), 7,47-7,46 (m, 1H), 6,41-6,01 (m, 1H), 5,43-5,32 (m, 1H), 4,83-4,11 (m, 8H), 3,01 (s, 3H), 1,36-1,06 (m, 3H).

К раствору промежуточного соединения **II36** (600 мг, чистота 90%, 1,2 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) добавляли 2,3,4,6,7,8-гексагидро-1H-пиримидо[1,2-a]пиримидин (51 мг, 0,36 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в атмосфере азота в течение 2 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния. Остаток растворяли в этилацетате (25 мл) и смесь промывали дважды водой (15 мл) и соевым раствором (15 мл). Органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 (тверд. вещ.), фильтровали и концентрировали с получением промежуточного соединения **II37** (500 мг, чистота 90%, выход 93%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,25-8,19 (m, 1H), 7,75 (s, 2H), 7,47-7,46 (m, 1H), 6,28-5,99 (m, 1H), 5,40-5,26 (m, 1H), 4,60-4,02 (m, 4H), 3,60-3,57 (m, 2H), 3,27-3,18 (m, 4H).

К раствору промежуточного соединения **II37** (400 мг, чистота 90%, 0,88 ммоль) в N, N-диметилформамиде (8 мл) добавляли 1-(хлорметил)-4-метоксибензол (320 мг, 1 ммоль) и гидрид натрия (80 мг, 60 вес.%, 1,76 ммоль) при комнатной температуре. Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь гасили с помощью водн. NH_4Cl (25 мл) и три раза экстрагировали с помощью EtOAc (25 мл), объединенные органические фазы промывали дважды водой (15 мл) и соевым раствором (15 мл), высушивали над Na_2SO_4 (тверд. вещ.) и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением соединения **C55** (300 мг, чистота 90%, выход 60%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,56-7,53 (m, 2H), 7,32-7,30 (m, 1H), 7,26-7,21 (m, 2H), 6,91-6,83 (m, 2H), 6,03-5,48 (m, 2H), 4,70-4,62 (m, 2H), 4,26 (s, 2H), 3,86-3,78 (m, 3H), 3,62 (s, 2H), 3,11-3,89 (m, 2H), 1,58 (s, 2H), 0,88-0,83 (m, 1H).

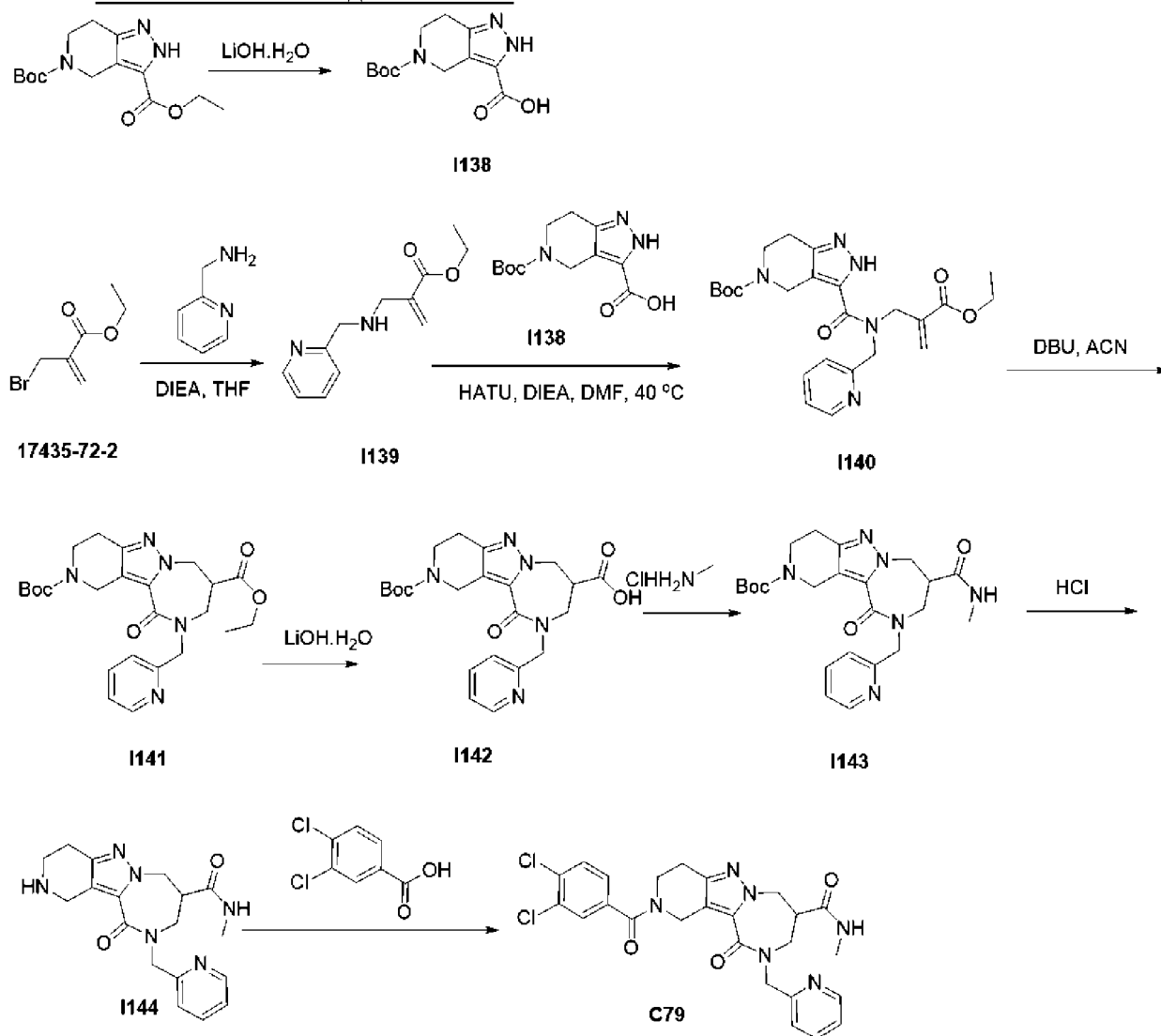
Рацемическую смесь соединения **C55** (300 мг, чистота 90%, 0,56 ммоль) разделяли с помощью хиральной препаративной HPLC (условие разделения: колонка: Chiralpak IB

4,6 мкм, 20 * 250 мм; подвижная фаза: гексан: EtOH: DEA=95: 5: 0,2 при 15 мл/мин.; температура: 30°C; длина волны: 230 нм) с получением соединений **C55*R** (56,3 мг, чистота 99%, выход 38%, э. и. 99,9%) и **C55*S** (59 мг, чистота 99%, выход 38%, э. и. 99,9%) в виде желтых твердых веществ.

Соединение C55*R: хиральная HPLC (Chiralpak IB 5 мкм, 4,6 * 250 мм; подвижная фаза: IE-гексан-EtOH-40-60. LSM при 1 мл/мин.; температура: 30°C; длина волны: 254 нм, R_T=11,173 мин.).

Соединение C55*S: хиральная HPLC (Chiralpak IB 5 мкм, 4,6 * 250 мм; подвижная фаза: IE-гексан-EtOH-40-60. LSM при 1 мл/мин.; температура: 30°C; длина волны: 254 нм, R_T=12,795 мин.).

3.2.2.23. Синтез соединения С79



Смесь промежуточного соединения, 5-(трет-бутил)-3-этил-2,4,6,7-тетрагидро-5Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,5-дикарбоксилата (1 г, 3,39 ммоль), и гидрата гидроксида лития (427 мг, 0,48 ммоль) в смеси тетрагидрофуран/вода (10 мл/3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли водой (10 мл) и подкисляли с помощью 1 н. хлористоводородной кислоты до pH=6. Затем смесь три раза экстрагировали этилацетатом (10 мл). Объединенные органические слои промывали

солевым раствором (20 мл), высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo* с получением промежуточного соединения **I138** (200 мг, выход 22%, чистота 100% согласно LCMS) в виде желтых твердых веществ. LCMS (ESI): $R_t=0,94$ мин., масса, рассчит. Для $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4$ 267,1, масса/заряд, найденное значение 266,2 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 4,48 (s, 2H), 3,60-3,57 (m, 2H), 2,67-2,64 (m, 2H), 1,41 (s, 9H).

К смеси пиридин-2-илметанамина (1,12 г, 10,4 ммоль), N-диизопропилэтиламина (4,0 г, 31,08 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) добавляли этил-2-(бромметил)акрилат (2,00 г, 10,4 ммоль). Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь выливали в воду (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл). Органический слой концентрировали *in vacuo* с получением остатка, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан:метанол=50: 1) с получением промежуточного соединения **I139** (1,0 г, выход 43%, чистота 80% согласно LCMS) в виде желтого масла. LCMS (ESI): $R_t=1,24$ мин., масса, рассчит. Для $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ 220,1, масса/заряд, найденное значение 221,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Смесь промежуточного соединения **I138** (1,21 г, 4,54 ммоль), промежуточного соединения **I139** (1,00 г, 4,54 ммоль), гексафторфосфата 2-(7-азабензотриазол-1-ил)-N, N, N',N'-тетраметилурия (2,59 г, 6,81 ммоль) и N-диизопропилэтиламина (1,76 г, 13,6 ммоль) в N, N-диметилформамиде (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь выливали в воду (50 мл) и три раза экстрагировали этилацетатом (30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл) и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан:метанол=50:1) с получением промежуточного соединения **I140** (300 мг, выход 14%, чистота 80% согласно LCMS) в виде желтого масла. LCMS (ESI): $R_t=1,50$ мин., масса, рассчит. Для $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_5$ 469,2, масса/заряд, найденное значение 470,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Смесь промежуточного соединения **I140** (300 мг, 0,64 ммоль) и 1,8-диазабицикло[5.4.0]-7-ундецена (48 мг, 0,32 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) перемешивали при 50°C в течение 3 часов в атмосфере азота. Затем смесь концентрировали *in vacuo* с получением остатка, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан:метанол=50: 1) с получением промежуточного соединения **I141** (120 мг, выход 40%, чистота 80% согласно LCMS) в виде желтого масла. LCMS (ESI): $R_t=1,51$ мин., масса, рассчит. Для $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_5$ 469,2, масса/заряд, найденное значение 470,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Смесь промежуточного соединения **I141** (120 мг, 0,26 ммоль) и гидрата гидроксида лития (32 мг, 0,767 ммоль) в смеси тетрагидрофуран/вода (2: 1, 3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. Затем смесь подкисляли с помощью 1 н. хлористоводородной кислоты до pH=6. Смесь концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного промежуточного соединения **I142** (200 мг, неочищенное) в виде желтого

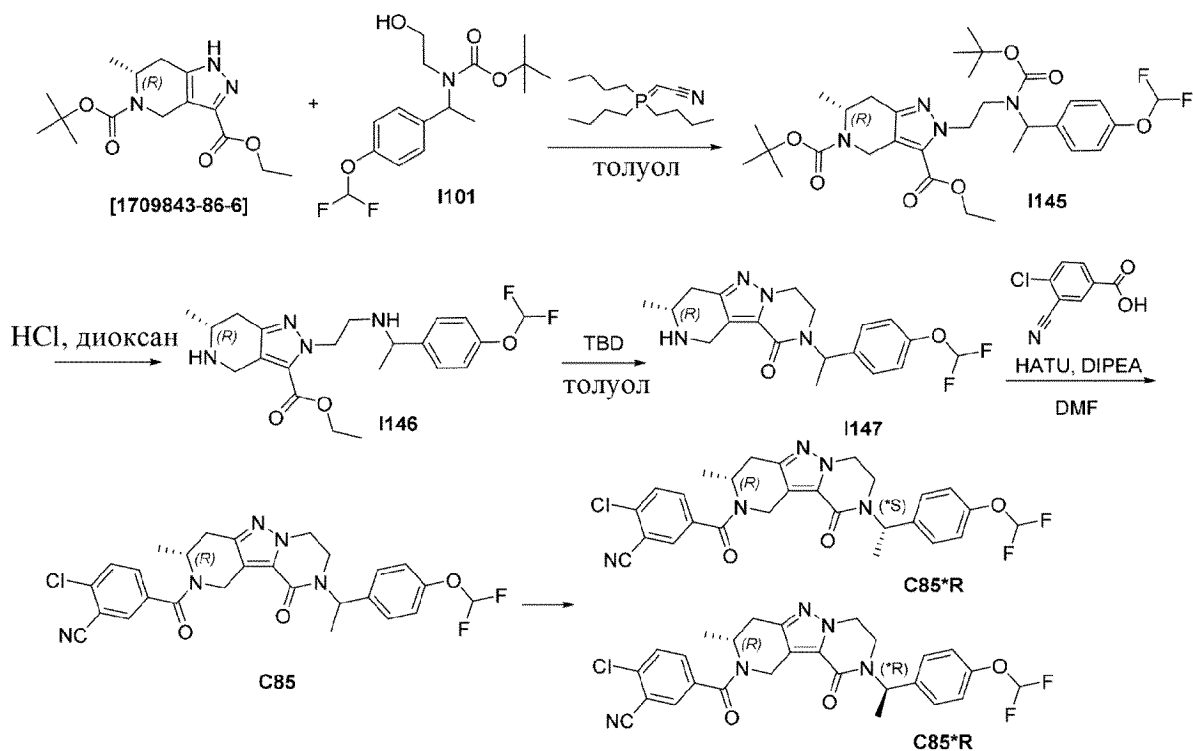
масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

Смесь неочищенного промежуточного соединения **I142** (200 мг неочищенного, 0,45 ммоль), гидрохлорида метанамина (93 мг, 1,36 ммоль), гексафторфосфата 2-(7-азабензотриазол-1-ил)-N, N, N',N'-тетраметилурония (258 мг, 0,68 ммоль) и N-диизопропилэтиламина (293 мг, 2,27 ммоль) в N, N-диметилформамиде (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем смесь выливали в воду (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл). Органический слой промывали солевым раствором (10 мл), высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан:метанол=30:1) с получением промежуточного соединения **I143** (25 мг, выход 13%, чистота 90% согласно LCMS) в виде желтого масла. LCMS (ESI): $R_t=1,37$ мин., масса, рассчит. Для $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_4$ 454,2, масса/заряд, найденное значение 455,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Смесь промежуточного соединения **I143** (25 мг, 0,055 ммоль) в смеси гидрохлорид/эфир (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Смесь концентрировали *in vacuo* с получением промежуточного соединения **I144** (25 мг, выход 100%, чистота 90% согласно LCMS) в виде желтого масла. LCMS (ESI): $R_t=0,64$ мин., масса, рассчит. Для $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_2$ 354,2, масса/заряд, найденное значение 355,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Смесь промежуточного соединения **I144** (25 мг, 0,07 ммоль), 3,4-дихлорбензойной кислоты (14 мг, 0,07 ммоль), гексафторфосфата 2-(7-азабензотриазол-1-ил)-N, N, N',N'-тетраметилурония (53 мг, 0,14 ммоль), N-диизопропилэтиламина (45 мг, 0,35 ммоль) в N, N-диметилформамиде (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь обрабатывали водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл). Органический слой высушивали над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением остатка, который очищали с помощью препаративной HPLC (ACN/ H_2O =50%) с получением соединения **C79** (10 мг, выход 27%, чистота 99,7% согласно LCMS) в виде белого твердого вещества.

3.2.2.24. Синтез соединений **C85*R** и **C85*S**



В пробирку загружали трет-бутил-(1-(4-(дифторметокси)фенил)этил)(2-гидроксиэтил)карбамат (500 мг, 1,62 ммоль), **I101** (642 мг, 1,94 ммоль) в сухом толуоле (2 мл). Смесь продували азотом в течение 2 мин. Добавляли цианометилентрибутилфосфоран (2,1 мл, 1 М, 2,10 ммоль) и флакон закрывали крышкой. Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали *in vacuo* и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (гептан/EtOAc от 100/5 до 50/50) с получением 5-(трет-бутил)-3-этил-(6R)-2-(2-((трет-бутоксикарбонил)(1-(4-(дифторметокси)фенил)этил)амино)этил)-6-метил-2,4,6,7-тетрагидро-5Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,5-дикарбоксилата **I145** (899 мг, выход 89%) в виде бледно-коричневого масла.

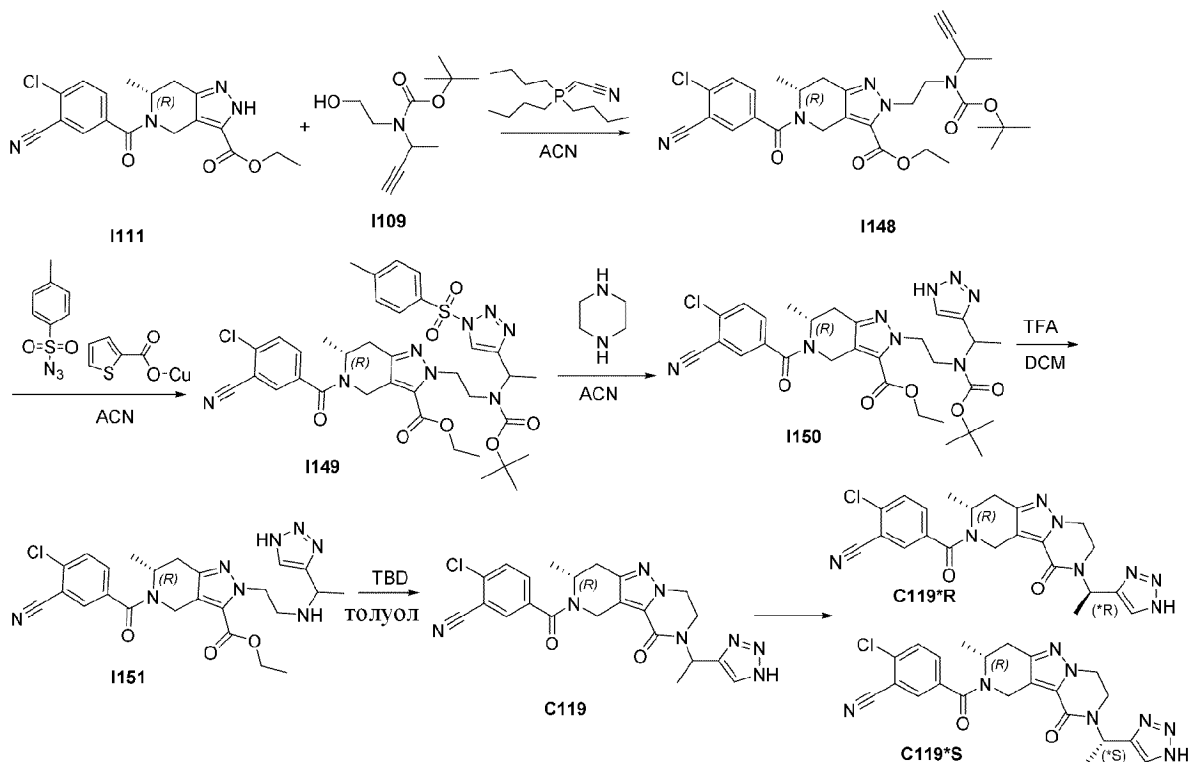
В пробирку загружали 5-(трет-бутил)-3-этил-(6R)-2-(2-((трет-бутоксикарбонил)(1-(4-(дифторметокси)фенил)этил)амино)этил)-6-метил-2,4,6,7-тетрагидро-5Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,5-дикарбоксилат **I145** (899 мг, 1,44 ммоль) в сухом 1,4-диоксане (11,3 мл). Добавляли HCl (3,6 мл, 4 М в диоксане, 14,44 ммоль) и смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Смесь концентрировали *in vacuo*. Полученный в результате осадок растирали в порошок в DIPE, отфильтровывали и высушивали под вакуумом с получением этил-(6R)-2-(2-((1-(4-(дифторметокси)фенил)этил)амино)этил)-6-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксилата **I146** (715 мг, количественный выход).

В пробирку загружали этил-(6R)-2-(2-((1-(4-(дифторметокси)фенил)этил)амино)этил)-6-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксилат **I146** (715 мг, 1,44 ммоль) в толуоле (18 мл). Добавляли 1,5,7-триазабицикло[4.4.0]дец-5-ен (TBD) (602 мг, 4,33 ммоль) и флакон закрывали крышкой.

Смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. (полное преобразование). Смесь охлаждали и промывали водой. Органический слой отделяли, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на картридже SNAP 25 г в системе Biotage с использованием градиента (гептан/[EtOAc-EtOH(3:1) + 2% NH_4OH]) от 0/100 до 100/0) с получением (3R)-9-(1-(4-(дифторметокси)фенил)этил)-3-метил-1,2,3,4,8,9-гексагидропиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a]пиразин-10(7H)-она **I147** (430 мг, выход 79%) в виде масла.

К раствору (3R)-9-(1-(4-(дифторметокси)фенил)этил)-3-метил-1,2,3,4,8,9-гексагидропиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a]пиразин-10(7H)-она **I147** (338 мг, 0,81 ммоль) и 4-хлор-3-цианобензойной кислоты (185 мг, 0,97 ммоль) в сухом DMF (5,4 мл) добавляли HATU (460 мг, 1,21 ммоль) и DIPEA (0,56 мл, 3,23 ммоль) при к. т. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь выливали в воду (10 мл), и образовывался розовый осадок. Твердое вещество отфильтровывали и продукт очищали посредством препаративной HPLC (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 50×150 мм, подвижная фаза: 0,25% раствор NH_4HCO_3 в воде, CH_3CN) с получением желтой пены. Полученный продукт **C85** дополнительно очищали с помощью SFC с разделением энантиомеров. Очистку осуществляли посредством препаративной SFC (неподвижная фаза: Chiralcel Diacel OJ 20×250 мм, подвижная фаза: CO_2 , EtOH+0,4 $i\text{PrNH}_2$) с получением **C85*R** (87 мг, выход 20%) и **C85*S** (79 мг, выход 18%), оба в виде желтоватых твердых веществ.

3.2.2.25. Синтез **C119*R** и **C119*S**



В пробирку загружали этил-(R)-5-(4-хлор-3-цианобензоил)-6-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксилат **I111** (836 мг, 2,24 ммоль), трет-

бутил-бут-3-ин-2-ил(2-гидроксиэтил)карбамат **I109** (573 мг, 2,69 ммоль) в сухом толуоле (14 мл). Смесь продували азотом в течение 2 минут. Добавляли цианометилентрибутилфосфоран (0,77 мл, 2,92 ммоль) и флакон закрывали крышкой. Смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали *in vacuo* и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (гептан/EtOAc от 100/0 до 50/50) с получением этил-(6R)-2-(2-(бут-3-ин-2-ил(трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-5-(4-хлор-3-цианобензоил)-6-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксилата **I148** (979 мг, выход 64%) в виде красного масла.

I148 (979 мг, 1,72 ммоль) растворяли в DCM (21 мл) и охлаждали на ледяной бане. Добавляли п-толуолсульфонилазид (1,39 мл, 2,07 ммоль), разбавленный в DCM, затем тиофен-2-карбоксилат меди(i) (32,9 мг, 0,17 ммоль) и перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь фильтровали, частично концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (гептан/EtOAc от 100/0 до 0/100) с получением этил-(6R)-2-(2-((трет-бутоксикарбонил)(1-(1-тозил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)этил)амино)этил)-5-(4-хлор-3-цианобензоил)-6-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксилата **I149** (1,32 г, количественный выход) в виде белой пены.

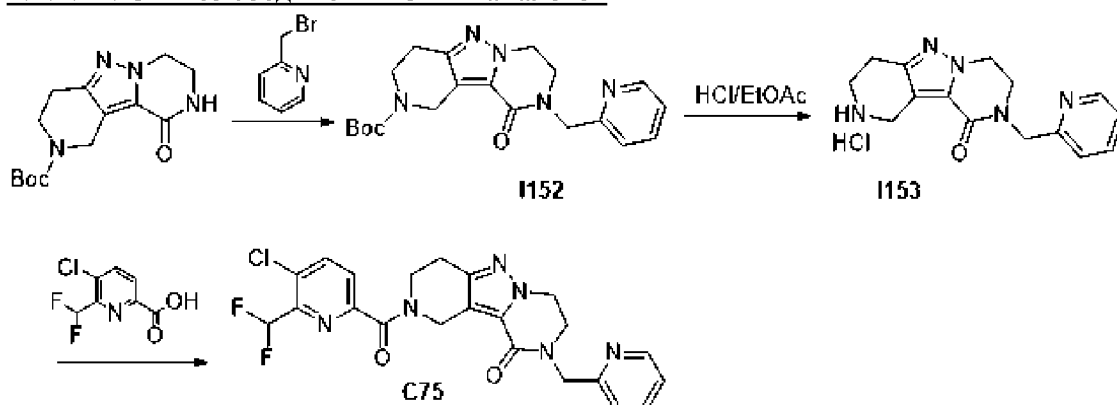
В пробирку загружали этил-(6R)-2-(2-((трет-бутоксикарбонил)(1-(1-тозил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)этил)амино)этил)-5-(4-хлор-3-цианобензоил)-6-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксилат **I149** (1,32 г, 1,72 ммоль) в сухом ацетонитриле (ACN) (15 мл). Добавляли пиперазин (620 мг, 7,21 ммоль) и смесь перемешивали при 100°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (гептан/EtOAc от 100/0 до 0/100) с получением этил-(6R)-2-(2-((1-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)этил)(трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-5-(4-хлор-3-цианобензоил)-6-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксилата **I150** (544 мг, выход 52%) в виде белой пены.

В пробирку загружали этил-(6R)-2-(2-((1-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)этил)(трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-5-(4-хлор-3-цианобензоил)-6-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксилат **I150** (544 мг, 0,89 ммоль) в сухом DCM (4 мл). Добавляли TFA (0,82 мл, 10,7 ммоль) и смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Смесь концентрировали *in vacuo*. Остаток разделяли между водой и Me-TNF и нейтрализовали с помощью Na₂CO₃. Органический слой отделяли, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Продукт, этил-(6R)-2-(2-((1-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)этил)амино)этил)-5-(4-хлор-3-цианобензоил)-6-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксилат **I151**, использовали как таковой на следующей стадии.

В пробирку загружали **I151** (455 мг, 0,62 ммоль) в сухом толуоле (5 мл). Добавляли 1,5,7-триазабицикло[4.4.0]дец-5-ен (600 мг, 4,31 ммоль) и флакон закрывали крышкой. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали и промывали водой. Органический слой отделяли, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Продукт очищали с помощью колоночной хроматографии

(гептан/EtOAc от 100/0 до 0/100). Полученный в результате продукт растирали в порошок в DIPE, отфильтровывали и высушивали под вакуумом с получением 5-((3R)-9-(1-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)этил)-3-метил-10-оксо-1,2,3,4,7,8,9,10-октагидропиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a]пиразин-2-карбонил)-2-хлорбензонитрила **C119** (198 мг, выход 69%). Рацемическую смесь очищали с помощью препаративной SFC (неподвижная фаза: Chiralpak Diacel AD 20×250 мм, подвижная фаза: CO₂, iPrOH+0,4 iPrNH₂). Две полученные фракции растирали в порошок в DIPE, отфильтровывали и высушивали под вакуумом с получением **C119*R** (50 мг, выход 17%) и **C119*S** (50 мг, выход 17%).

3.2.2.26. Синтез соединения **C75** и аналогов



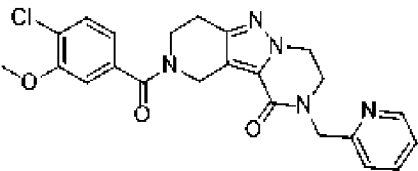
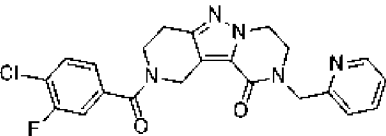
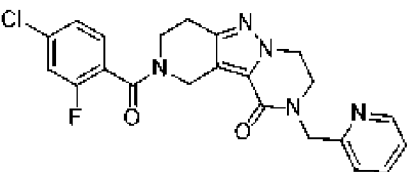
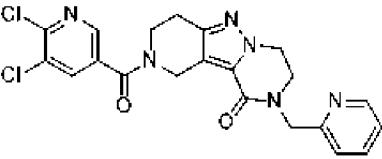
К раствору 60 вес.% гидрида натрия в минеральном масле (1,2 г, 20 ммоль) в N, N-диметилформамиде (30 мл) добавляли трет-бутил-10-оксо-3,4,7,8,9,10-гексагидропиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a]пиразин-2(1H)-карбоксилат (3 г, 10 ммоль) при 0°C. После перемешивания при 0°C в течение 30 мин. к смеси добавляли 2-(бромметил)пиридин (2,64 г, 15 ммоль) при 0°C. Затем смесь перемешивали при 0°C в атмосфере азота в течение 2 часов. Смесь гасили насыщенным хлоридом аммония (30 мл) и дважды экстрагировали этилацетатом (100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над Na₂SO₄ (тверд. вещ.) и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением остатка, который очищали с помощью C18-колонки (ацетонитрил:вода=50-70%) с получением промежуточного соединения **I152** (3 г, чистота 90% согласно ¹H ЯМР, 77% выход) в виде желтого масла. LCMS (ESI): R_t=1,46 мин., масса, рассчит. для C₂₀H₂₅N₅O₃ 383,20, масса/заряд, найденное значение 384,5 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,55 (d, J=4,4 Гц, 1H), 7,70-7,66 (m, 1H), 7,37 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,24-7,20 (t, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,71 (s, 2H), 4,33-4,30 (t, J=5,6 Гц, 2H), 3,88-3,86 (m, 2H), 3,71 (s, 2H), 2,77 (s, 2H), 1,48 (s, 9H).

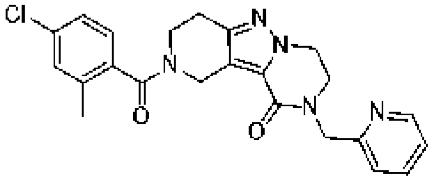
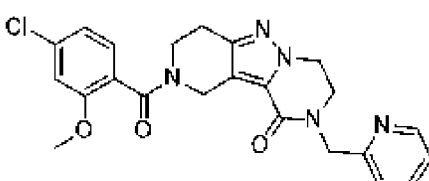
К раствору промежуточного соединения **I152** (1,00 г, 2,6 ммоль) в 4 М HCl/EtOAc (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением гидрохлоридной соли промежуточного соединения **I53** (900 мг, чистота 80% согласно ¹H ЯМР, неочищенная) в виде желтого твердого вещества. LCMS (ESI): R_t=0,34 мин., масса, рассчит. для C₁₅H₁₇N₅O 283,14, масса/заряд, найденное значение 284,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц,

CDCl_3) δ 9,73 (s, 2H), 8,80-8,79 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,95 (d, $J=4,0$ Гц, 1H), 7,86 (s, 1H), 5,02 (s, 2H), 4,49 (t, $J=6,0$ Гц, 2H), 4,22 (s, 2H), 4,01-3,98(m, 2H), 3,38 (s, 2H), 2,95-2,93 (m, 2H).

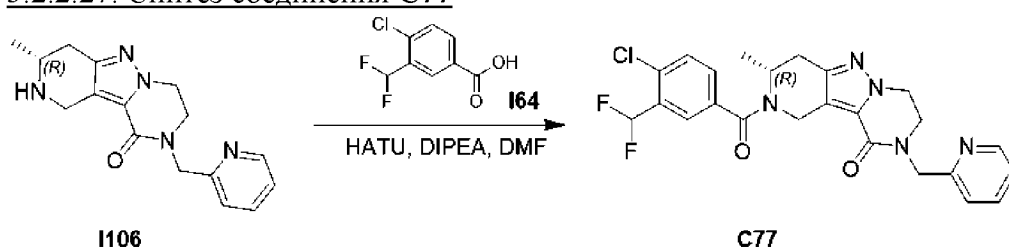
Раствор промежуточного соединения **I153** (100 мг, 0,28 ммоль), промежуточного соединения **I76** (62 мг, 0,28 ммоль), гексафторфосфата 2-(7-азабензотриазол-1-ил)-N, N, N',N'-тетраметилурония (175 мг, 0,42 ммоль) и N, N-диизопропилэтиламина (115 мг, 0,84 ммоль) в N, N-диметилформамиде (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь выливали в воду (20 мл) и дважды экстрагировали этилацетатом (20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над Na_2SO_4 (тверд. вещ.) и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением остатка, который очищали с помощью C18-колонки (ацетонитрил:вода=35% до 65%) с получением **соединения C75** (80 мг, чистота 99,8%, выход 60%) в виде белого твердого вещества.

Соединения, перечисленные в таблице ниже, получали аналогичным образом.

№ соед.	Структура	Реагенты	Выход
C71		1. Промежуточное соединение I153 2. 4-Хлор-3-метоксибензойная кислота 3. HATU 4. N, N-Диизопропилэтиламин 5. DMF	27%
C78		1. Промежуточное соединение I153 2. 4-Хлор-3-фторбензойная кислота 3. HATU 4. N, N-Диизопропилэтиламин 5. DMF	24%
C72		1. Промежуточное соединение I153 2. 4-Хлор-2-фторбензойная кислота 3. HATU 4. N, N-Диизопропилэтиламин 5. DMF	23%
C73		1. Промежуточное соединение I153 2. 5,6-Дихлорникотиновая кислота 3. HATU 4. N, N-Диизопропилэтиламин 5. DMF	39%

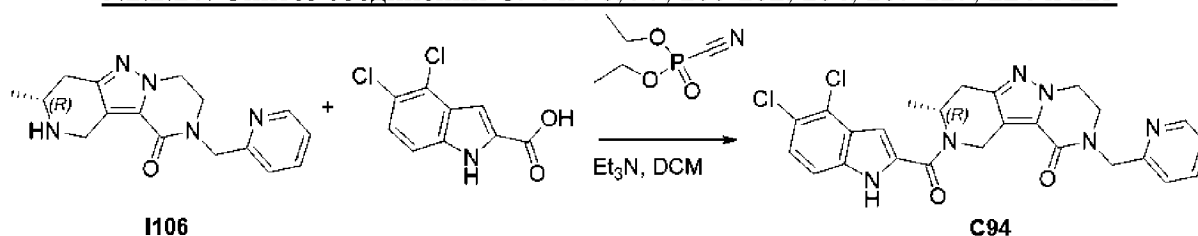
C74		1. Промежуточное соединение I153 2. 4-Хлор-2-метилбензойная кислота 3. HATU 4. N, N-Диизопропилэтиламин 5. DMF	35%
C76		1. Промежуточное соединение I153 2. 4-Хлор-2-метоксибензойная кислота 3. HATU 4. N, N-Диизопропилэтиламин 5. DMF	47%

3.2.2.27. Синтез соединения **C77**



К раствору промежуточного соединения **I106** (100 мг, чистота 95%, 0,34 ммоль) и 4-хлор-3-(дифторметил)бензойной кислоты (76 мг, 0,37 ммоль) в N, N-диметилформамиде (5 мл) добавляли гексафторфосфат O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N, N, N',N'-тетраметилурония (192 мг, 0,51 ммоль) и N, N-диизопропилэтиламин (130 мг, 1,01 ммоль) при 0°C. После перемешивания при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 2 часов смесь выливали в воду (30 мл) и три раза экстрагировали этилацетатом (30 мл). Объединенные органические слои промывали водой (30 мл), высушивали над Na₂SO₄(тверд. вещ.) и фильтровали. Фильтрат концентрировали in vacuo с получением остатка, который очищали с помощью C18-колонки (ацетонитрил:вода=35% до 65%) с получением соединения **C77** (17 мг, выход 10%, чистота 99,1%) в виде белого твердого вещества.

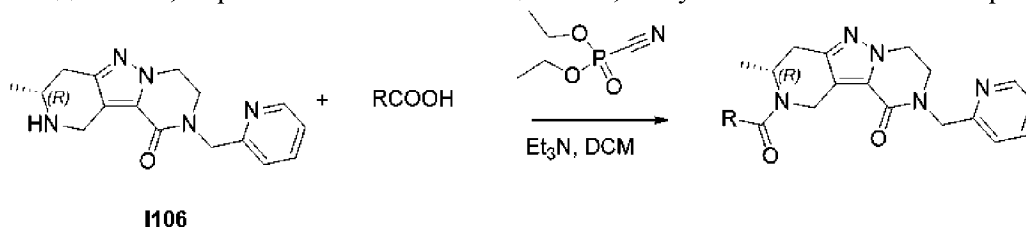
3.2.2.28. Синтез соединений **C94** и **96, 97, 100-102, 104, 107-117, 124** и **125**



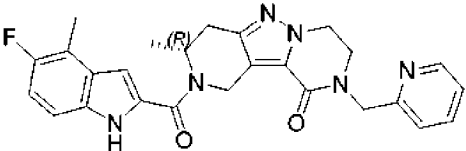
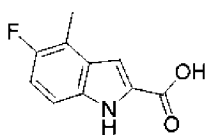
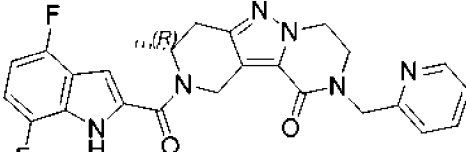
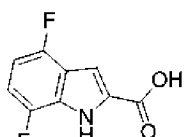
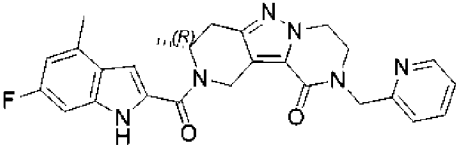
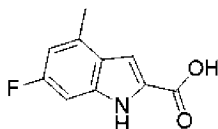
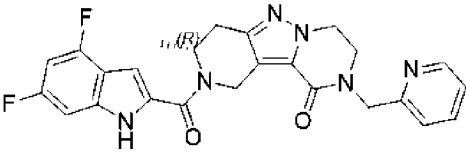
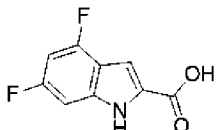
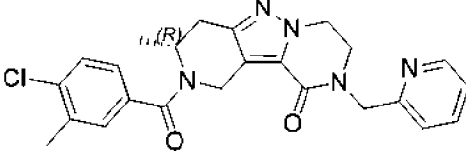
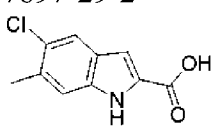
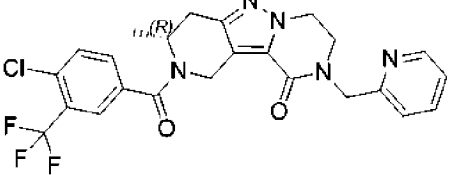
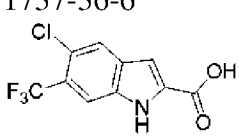
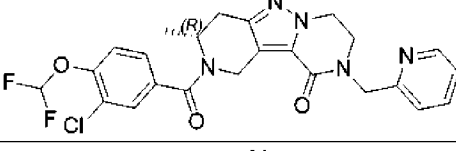
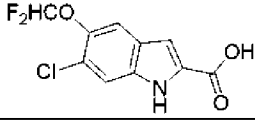
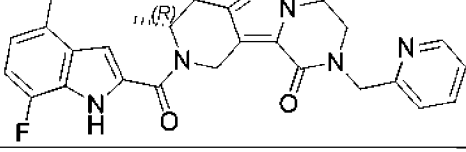
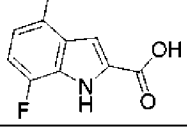
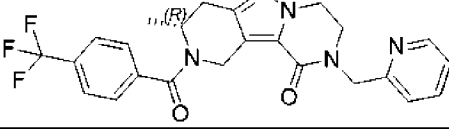
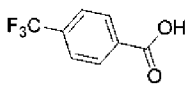
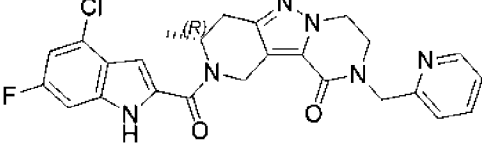
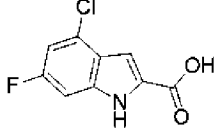
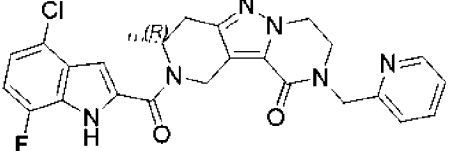
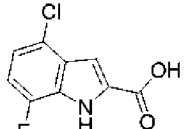
В пробирку загружали **I106** (300 мг, 1,00 ммоль), 4,5-дихлор-1h-индол-2-карбоновую кислоту (279 мг, 1,21 ммоль) и (0,56 мл, 4,04 ммоль) в сухом DCM (6 мл) и флакон герметично запечатывали в N₂-атм. По каплям добавляли диэтилцианофосфонат (0,22 мл, 1,31 ммоль) и смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь непосредственно очищали посредством колоночной хроматографии (DCM/MeOH от 100/0

до 90/10). Полученный остаток перекристаллизовывали в MeOH/ACN. Серые кристаллы собирали с помощью фильтрования с получением (R)-2-(4,5-дихлор-1H-индол-2-карбонил)-3-метил-9-(пиридин-2-илметил)-1,2,3,4,8,9-гексагидропиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a]пиразин-10(7H)-она **C94** (302 мг, выход 59%).

Соединения, перечисленные в таблице ниже, получали аналогичным образом.



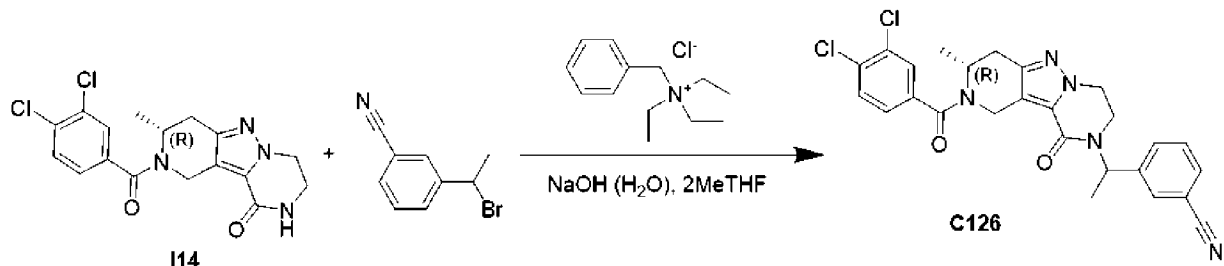
№ соед.	Структура	RCCOH	Выход %
C94		231295-84-4 	59
C96*		24621-73-6 	38
C97		884494-64-8 	71
C100		2091608-10-3 	62
C101		884494-61-5 	61
C102		169674-08-2 	64
C104		1260777-52-3 	54

C107		50536-62-4		57
C108		247564-67-6		61
C109		1249870-64-1		60
C110		247564-66-5		65
C111		7697-29-2		43
C112		1737-36-6		41
C113		1192829-74-5		18
C114		383132-49-8		54
C115		455-24-3		47
C116		383133-62-8		72
C117		383133-62-8		64

C124		I85		35
C125		I79		11

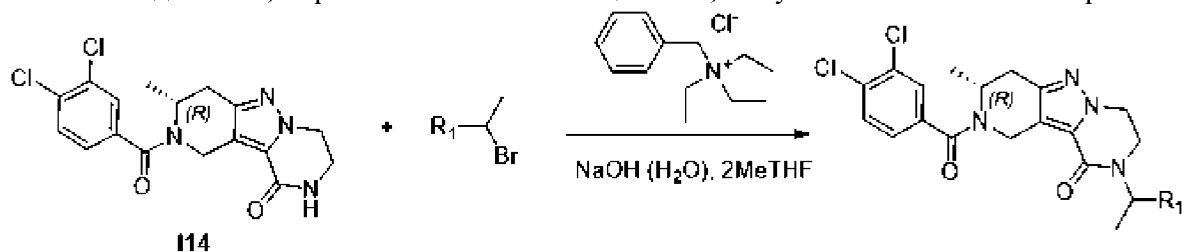
* Применяли 1-пропанфосфоновый ангидрид (1,5 экв.) (вместо DECP), Et₃N (4 экв.) заменяли на DIPEA и DCM заменяли на DMF.

3.2.2.29. Синтез соединений **C126** и **123**, **127-131**

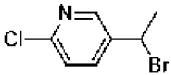
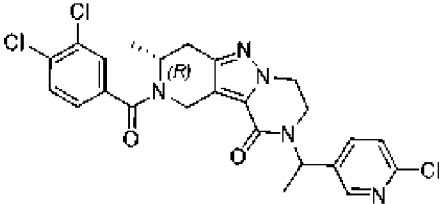
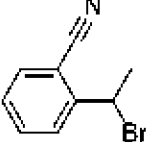
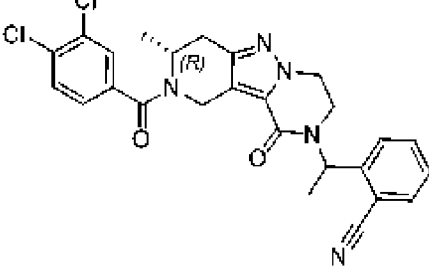
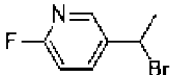
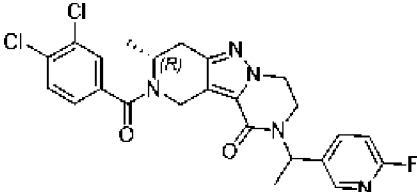
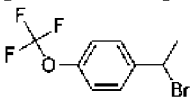
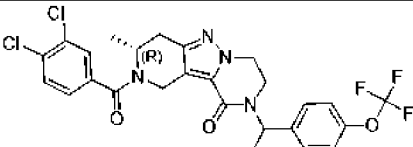
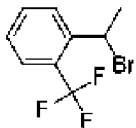
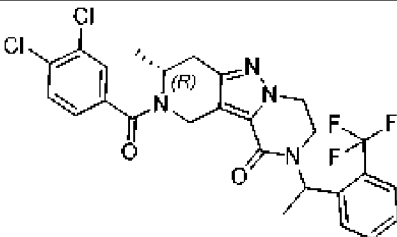


Раствор **I14** (50 мг, 0,132 ммоль) в 2-МеТНФ (5 мл) добавляли в пробирку Radley, содержащую 3-(1-бромэтил)бензонитрил [1096159-01-1] (33 мг, 0,158 ммоль). Затем добавляли раствор хлорида бензилтриэтиламмония [56-37-1] (3 мг, 0,013 ммоль) в дистиллированной воде (10 мкл) и раствор NaOH (50% в H₂O) [1310-73-2] (348 мкл, 1,515 г/мл, 6,59 ммоль). Двухфазную смесь энергично перемешивали в течение 1 часа при 50°C и затем в течение ночи при комнатной температуре. Добавляли H₂O (500 мкл), двухфазную смесь фильтровали через картриджи для высушивания HM-N и ополаскивали с помощью 2-МеТНФ (2×6 мл). Фильтрат концентрировали и остаток очищали с помощью препаративной HPLC (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 30×150 мм, подвижная фаза: 0,25% раствор NH₄HCO₃ в воде, CH₃CN) с получением **C126** в виде твердого вещества.

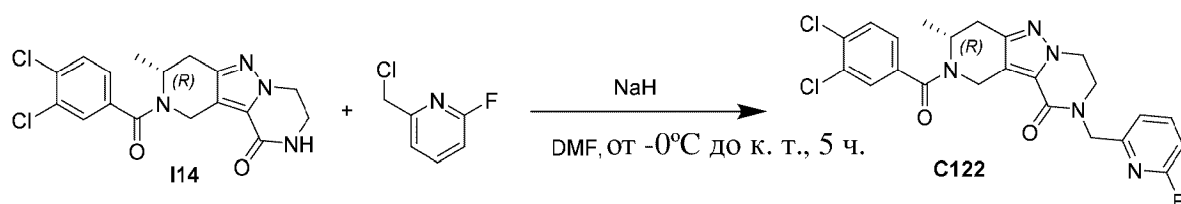
Соединения, перечисленные в таблице ниже, получали аналогичным образом.



№ соед.	Реагент	Продукт	Выход (%)
C131	[88563-83-1] 		31

№ соед.	Реагент	Продукт	Выход (%)
C130	[1824272-95-8] 		35
C129	[40603-95-0] 		67
C128	[1253571-23-1] 		60
C127	[68120-57-0] 		49
C123	[194152-29-9] 		RS не выделял и

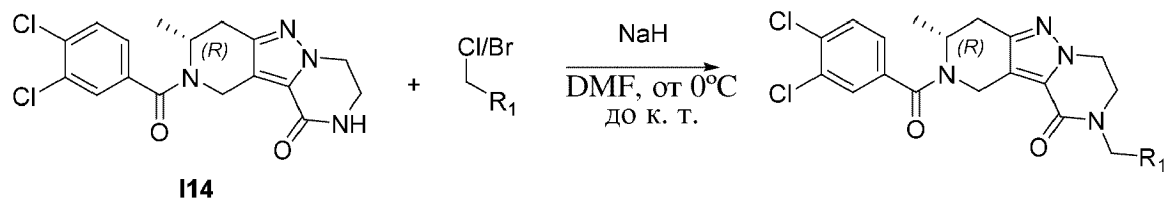
3.2.2.30. Синтез соединений **C122** и **91**, **95**, **106** и **120**



NaH [7646-69-7] (14 мг, 0,360 ммоль, 60%) добавляли к раствору **I14** (100 мг, 0,24 ммоль) в DMF (2 мл) при 0°C. Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 минут перед добавлением 2-(хлорметил)-6-фторпиридина [315180-16-6] (0,054 мл, 0,48 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов и затем разбавляли с помощью EtOAc и воды. Органический слой отделяли, промывали водным насыщенным раствором NaHCO₃, соевым раствором (2×15 мл), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали in vacuo. Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии (DCM/MeOH от 100 до 95:5). Продукт выпаривали совместно с EtOH и высушивали под вакуумом. Затем

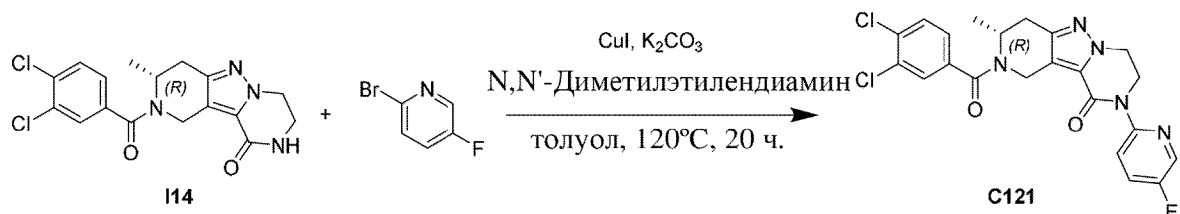
его растирали в порошок в Et₂O (6 мл) и промывали с помощью EtOH (10 мл) с получением соединения **C122** (86 мг, выход 48%) в виде бежевого порошка.

Соединения, перечисленные в таблице ниже, получали аналогичным образом.



№ соед.	Реагент	Структура	Выход (%)
C120	[946773-13-3] 		20
C106	[101990-70-9] 		67
C95	[1261686-95-6] 		56
C91	[70258-18-3] 		79

3.2.2.30. Синтез соединения **C121**

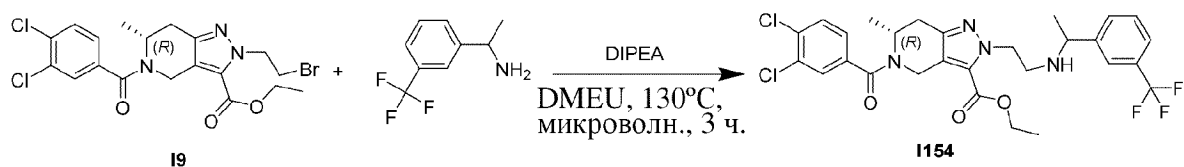


К раствору **114** (150 мг, 0,36 ммоль) в толуоле (1,2 мл) последовательно добавляли 2-бром-5-фторпиридин [41404-58-4] (53 мг, 0,24 ммоль), CuI [7681-65-4] (14 мг, 0,072 ммоль), N, N'-диметилэтилендиамин [110-70-3] (0,023 мл, 0,216 ммоль, 0,819 г/мл) и K₂CO₃ [584-08-7] (99 мг, 0,52 ммоль) в атмосфере аргона. Реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 20 часов. H₂O (20 мл) и EtOAc (20 мл) добавляли в реакционную смесь, водный слой отделяли и экстрагировали с помощью EtOAc (2×10 мл).

Объединенные органические слои промывали соевым раствором (10 мл), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (DCM/MeOH от 100:0 до 95:5). Полученное твердое вещество выпаривали совместно с EtOH, высушивали под вакуумом и перекристаллизовывали с помощью EtOAc/EtOH. Твердое вещество собирали с помощью фильтрования с получением **C121** (130 мг, выход 72%) в виде белого порошка.

3.2.2.31. Синтез соединений **C118** и **86-88, 90, 92, 93, 98, 99** и **103**

Промежуточное соединение **I154** и аналоги

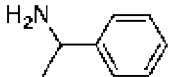
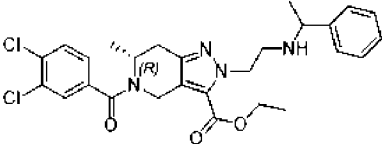
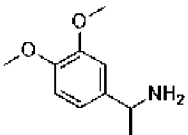
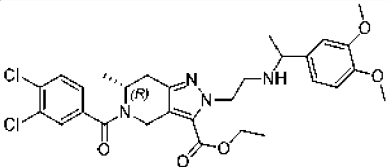
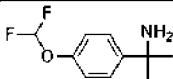
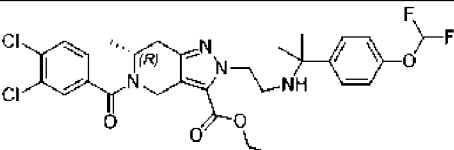
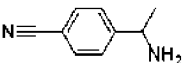
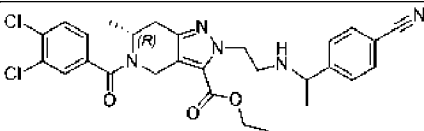
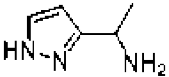
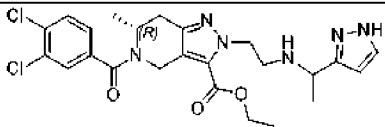
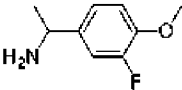
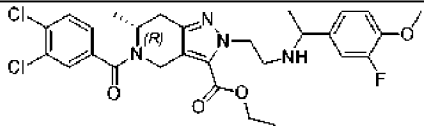


DIPEA [7087-68-5] (0,1 мл, 0,589 ммоль, 0,75 г/мл) добавляли к раствору промежуточного соединения **19** (300 мг, 0,491 ммоль) и 1-(3-трифторметилфенил)этиламина [59382-36-4] (139 мг, 0,736 ммоль) в DMEU (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при микроволновом облучении при 125°C в течение 1 часа. Реакционную смесь использовали на следующей стадии без какой-либо очистки.

Соединения, перечисленные в таблице ниже, получали аналогичным образом.



Реагент	Полученное промежуточное соединение
[2179323-61-6] 	 I155
[42088-91-5] 	 I156
[24358-62-1] 	 I157

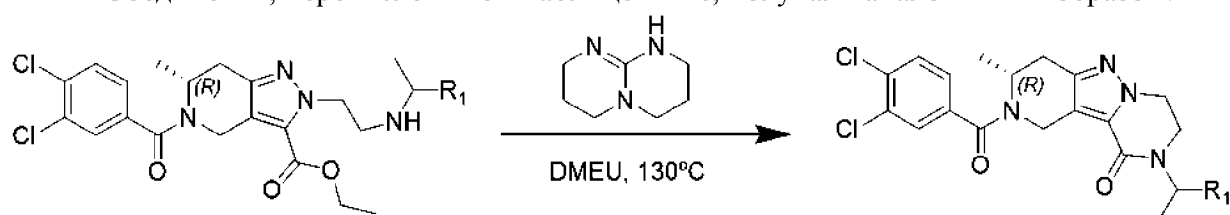
Реагент	Полученное промежуточное соединение
[618-36-0] 	 I158
[50919-08-9] 	 I159
[306761-19-3] 	 I160
[86225-78-7] 	 I161
[1179072-43-5] 	 I162
[105321-49-1] 	 I163



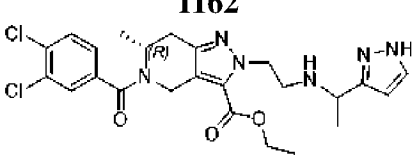
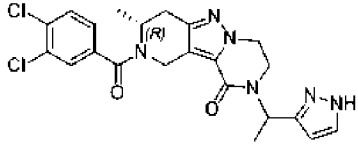
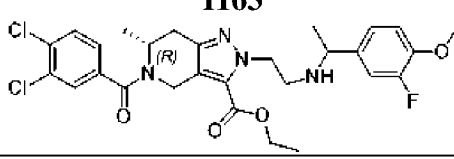
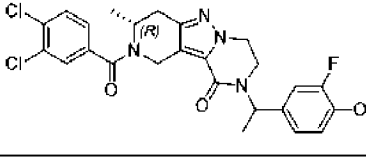
1,5,7-Триазабицикло[4.4.0]дец-5-ен [5807-14-7] (150 мг, 1,08 ммоль) добавляли к раствору **I154** (293 мг, 0,49 ммоль) в 1,3-диметил-2-имидазолидиноне [80-73-9] (3 мл) во флаконе для микроволновой обработки. Реакционную смесь нагревали при 130°C в течение 1 часа в микроволновой печи. Затем ее разбавляли с помощью CH₃CN и очищали с помощью RP-HPLC (неподвижная фаза: RP Xbridge Prep C18 OBD-10 мкм, 50×150 мм, подвижная фаза: 0,25% раствор NH₄HCO₃ в воде, CH₃CN). Твердое вещество

перекристаллизовывали с помощью MeOH (2 мл). Продукт фильтровали, промывали с помощью H₂O и высушивали при 50°C под вакуумом с получением соединения **C118** (85 мг, выход 31%).

Соединения, перечисленные в таблице ниже, получали аналогичным образом.

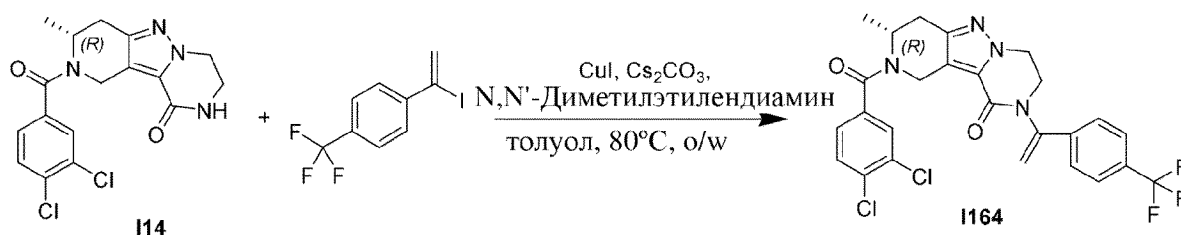


Реагент	Структура соединения	№ соед.	Выход (%)
I155 		C103	35
I156 		C99	62
I157 		C98	59
I158 		C93	57
I159 		C92	58
I160 		C90	9
I161 		C88	48

 I162	 C87	58
 I163	 C86	23

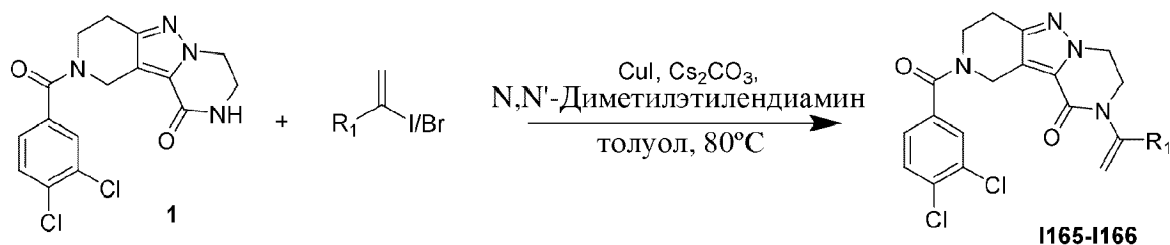
3.2.2.32. Синтез соединений **C84** и **89** и **105**

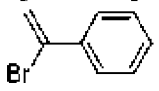
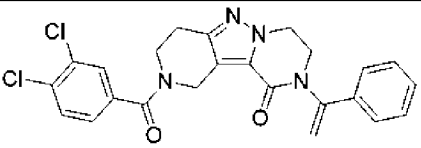
Синтез промежуточного соединения **I164**

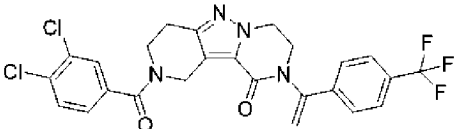


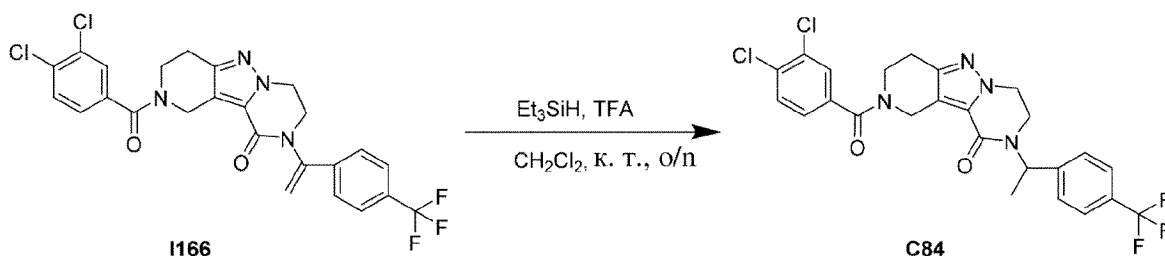
Во флаконе в N₂-атм. **I14** (250 мг, 0,659 ммоль), 1-(1-йодэтил)-4-(трифторметил)бензол [359887-55-1] (393 мг, 1,318 ммоль), CuI [7681-65-4] (75 мг, 0,396 ммоль), Cs₂CO₃ [534-17-8] (430 мг, 1,318 ммоль) растворяли в толуоле [108-88-3] (3 мл). Затем добавляли N, N'-диметилэтилендиамин [110-70-3] (85 мкл, 0,791 ммоль, 0,819 г/мл) и реакцию смесь перемешивали при 80°C в течение выходных дней. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl и экстрагировали с помощью EtOAc (3 раза). Объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (гептан/EtOAc от 50/50 до 20/80) с получением **I164** (186 мг, выход 51%, 0,339 ммоль) в виде белого твердого вещества.

Промежуточные соединения, перечисленные в таблице ниже, получали аналогичным образом.



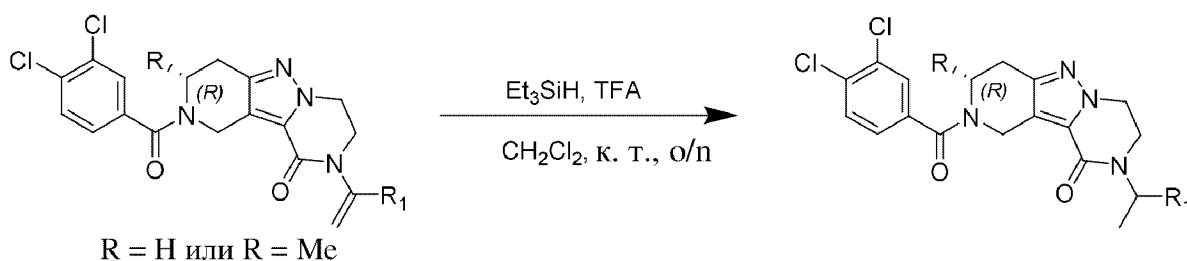
Реагент	Промежуточное соединение	Выход (%)
[98-81-7] 	 I165	81

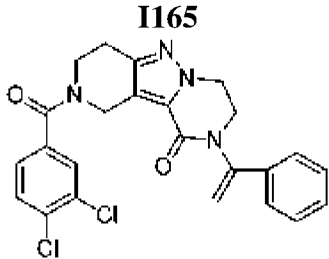
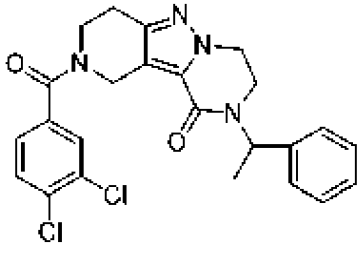
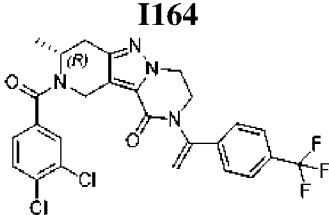
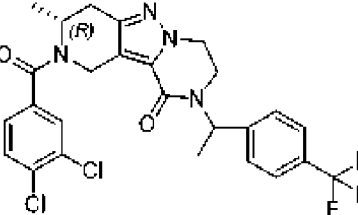
[359887-55-1]	 I166	74
---------------	---	----



В энергично перемешиваемый раствор **I166** (68 мг, 0,146 ммоль) (68 мг, 0,146 ммоль) в CH_2Cl_2 (1,5 мл) в атмосфере N_2 добавляли Et_3SiH [617-86-7] (116 мкл, 0,728 ммоль, 0,728 г/мл). По каплям добавляли TFA [1493-13-6] (32 мкл, 0,364 ммоль, 1,696 г/мл) при 0°C . Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Неочищенную смесь выливали в водный раствор NaOH (1 М) и экстрагировали с помощью DCM (4 раза). Объединенные органические слои высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (100% EtOAc) с получением **C84** (34 мг, выход 28%) в виде белого твердого вещества.

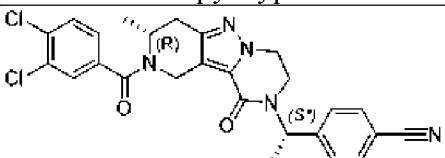
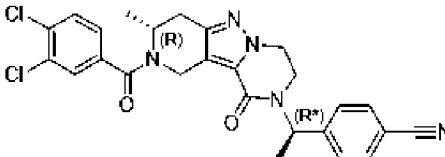
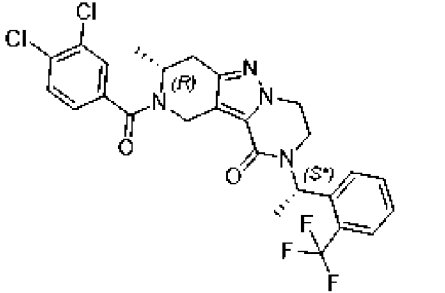
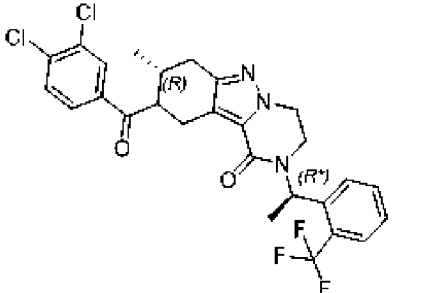
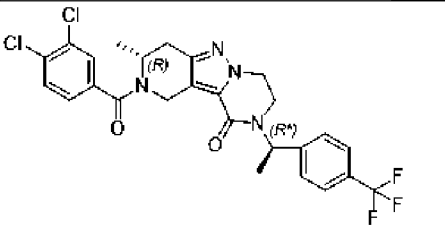
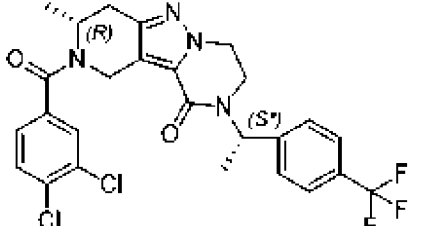
Соединения, перечисленные в таблице ниже, получали аналогичным образом.



Реагент	Структура соединения	№ соед.	Выход (%)
I165 		C89	29
I164 		C105	74

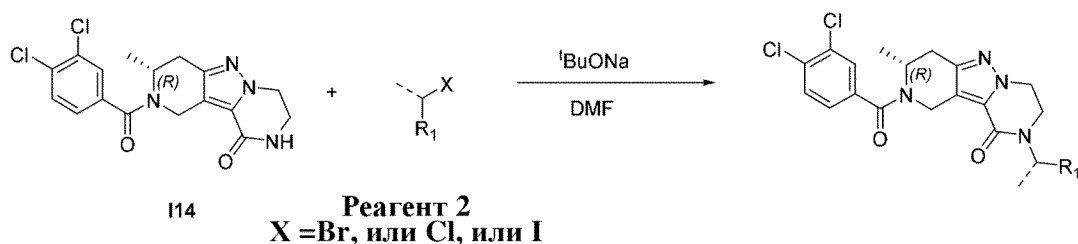
3.2.2.33. Разделение диастереоизомеров

Диастереоизомеры, перечисленные в таблице ниже, получали путем разделения с помощью SFC соответствующей смеси.

№ соед.	Структура	Способ
C88*S		Препаративная SFC (неподвижная фаза: Chiralpak Diacel AD 20×250 мм, подвижная фаза: CO ₂ , EtOH+0,4 iPrNH ₂)
C88*R		Препаративная SFC (неподвижная фаза: Chiralpak Diacel AD 20×250 мм, подвижная фаза: CO ₂ , EtOH+0,4 iPrNH ₂)
C123*R		Препаративная SFC (неподвижная фаза: Chiralpak Diacel AD 20×250 мм, подвижная фаза: CO ₂ , EtOH-iPrOH (50-50) + 0,4% iPrNH ₂)
C123*S		Препаративная SFC (неподвижная фаза: Chiralpak Diacel AD 20×250 мм, подвижная фаза: CO ₂ , EtOH-iPrOH (50-50) + 0,4% iPrNH ₂)
C105*R		Препаративная SFC (неподвижная фаза: Chiralpak Daicel IC 20×250 мм, подвижная фаза: CO ₂ , EtOH+0,4 iPrNH ₂)
C105*S		Препаративная SFC (неподвижная фаза: Chiralpak Daicel IC 20×250 мм, подвижная фаза: CO ₂ , EtOH+0,4 iPrNH ₂)

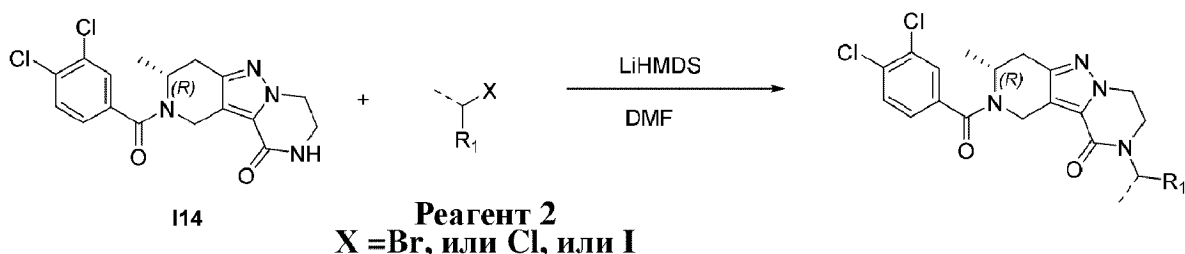
3.2.2.34. Синтез соединений C132 и 133-250

Общая процедура X1



114 (1 ммоль) и **реагент 2** (1,2 ммоль) помещали во флакон. Добавляли DMF (1 мл) и раствор $t\text{BuONa}$ (3 ммоль, 3,0 экв.) [865-48-5] в THF. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при 60°C. После охлаждения до температуры окружающей среды смесь гасили избытком уксусной кислоты и выпаривали. Остаток растворяли в DMSO, фильтровали и раствор подвергали очистке с помощью HPLC*.

Общая процедура X2

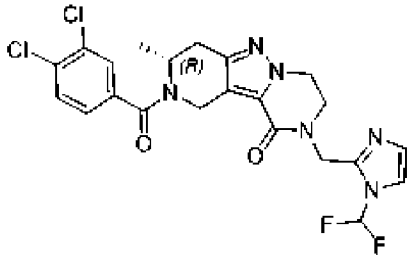
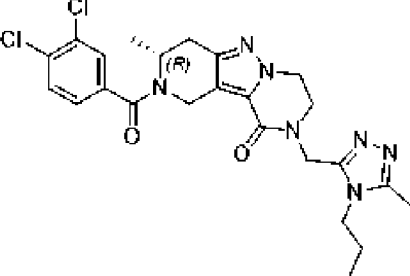
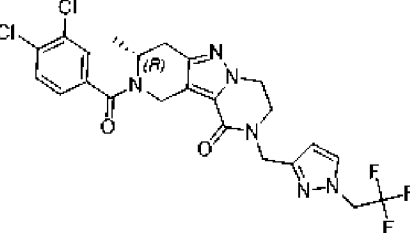
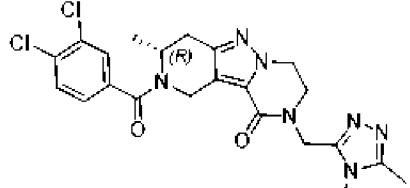
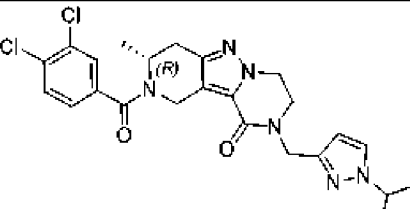
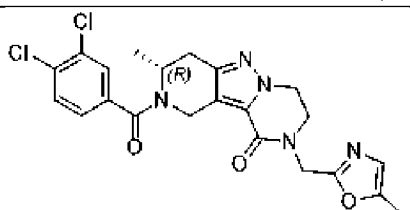
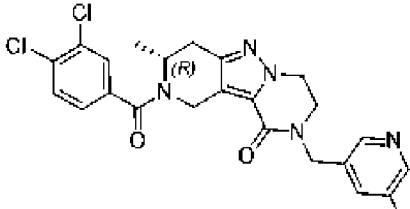
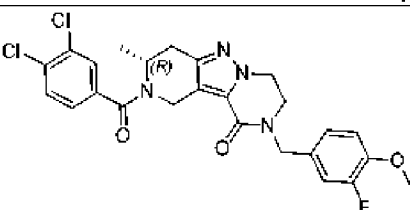


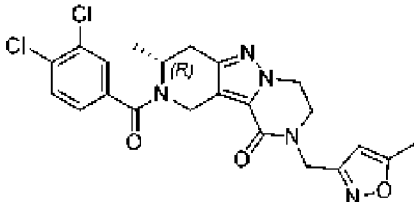
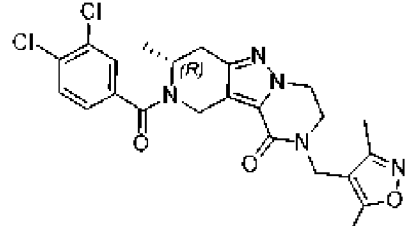
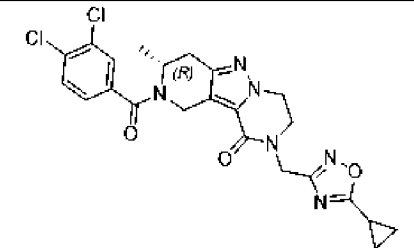
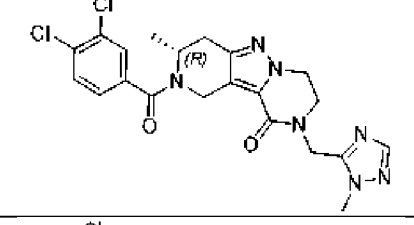
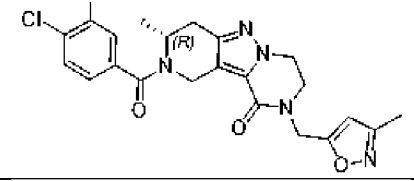
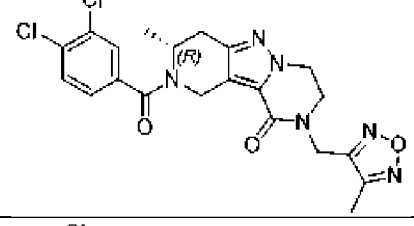
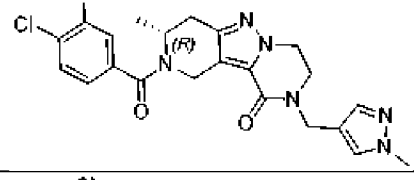
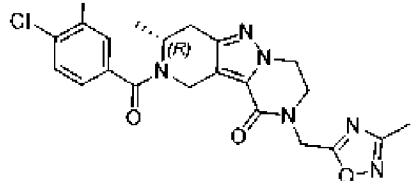
114 (1 ммоль) и **реагент 2** (1,3 ммоль) помещали во флакон. Затем добавляли сухой DMF (1 мл) и раствор LiHMDS (2 ммоль, 2,0 экв.) в THF. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при 60°C. После охлаждения до температуры окружающей среды смесь гасили избытком уксусной кислоты и выпаривали. Остаток растворяли в DMSO, фильтровали и раствор подвергали очистке с помощью HPLC*.

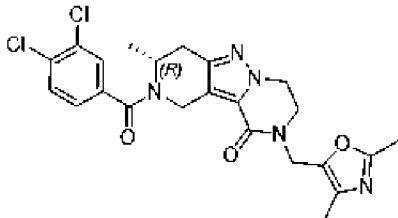
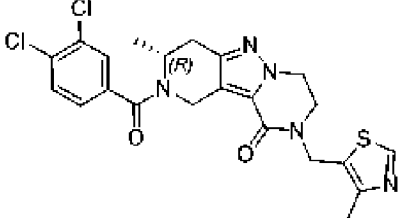
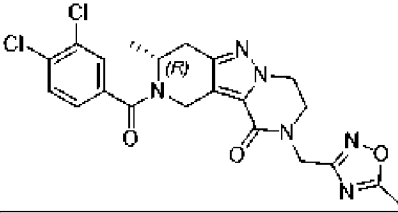
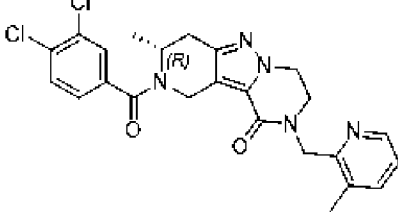
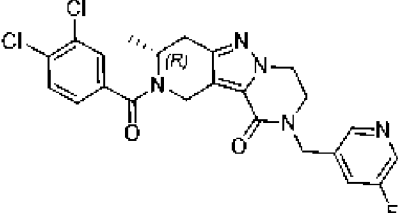
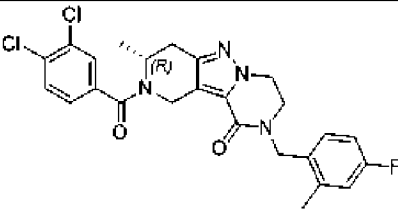
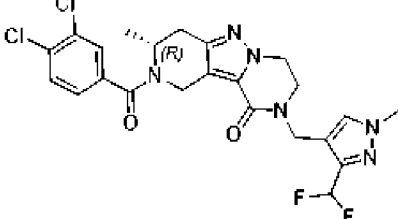
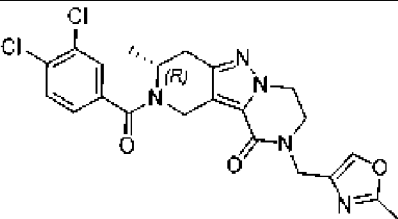
*Очистку осуществляли с применением систем Agilent 1260 Infinity, оснащенных DAD и детектором массы. Применяли препаративную колонку Waters Sunfire C18 OBD, 100 Å, 5 мкм, 19 мм x 100 мм, с картриджем SunFire C18 Prep Guard, 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 10 мм. В качестве элюента применяли деионизированную воду (фаза А) и метанол степени очистки для HPLC (фаза В). В некоторых случаях в качестве добавки для улучшения разделения продуктов применяли аммиак или TFA. В таких случаях образовывались соответственно свободные основания и соли TFA продуктов.

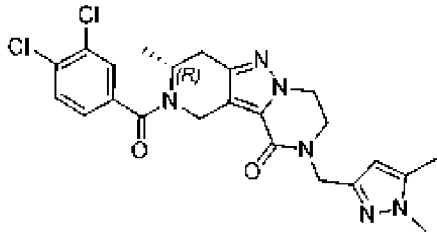
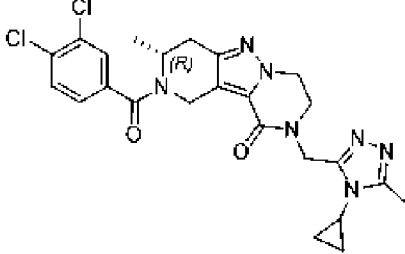
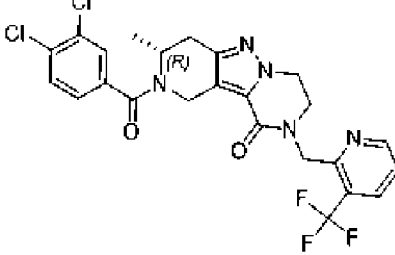
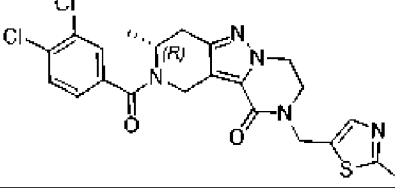
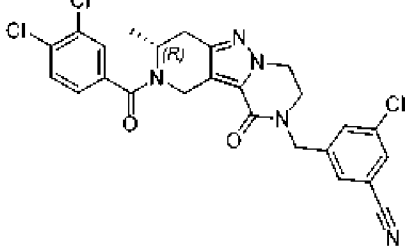
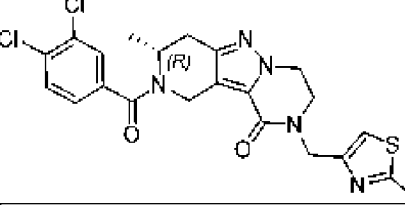
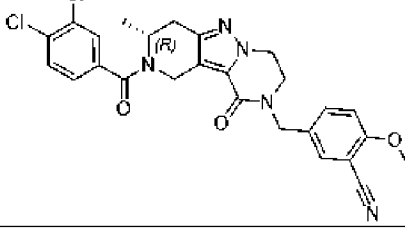
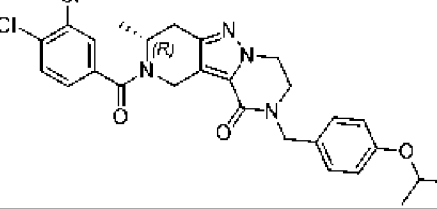
Соединения, перечисленные в таблице ниже, синтезировали путем применения способа X1 или способа X2.

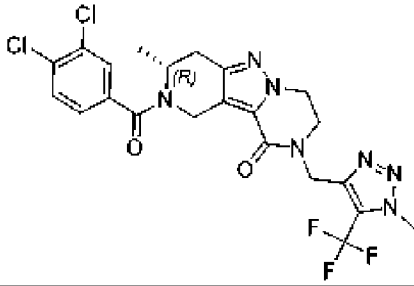
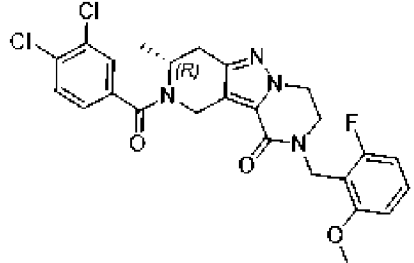
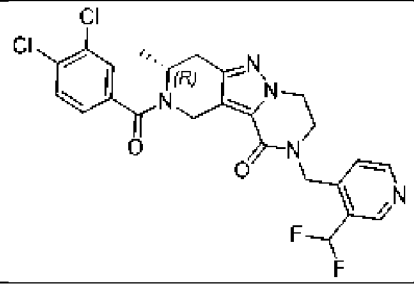
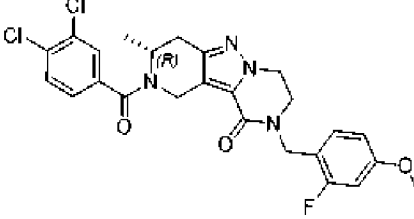
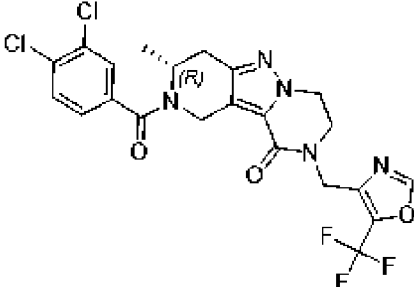
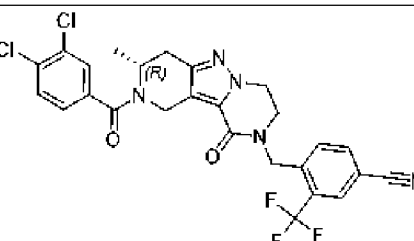
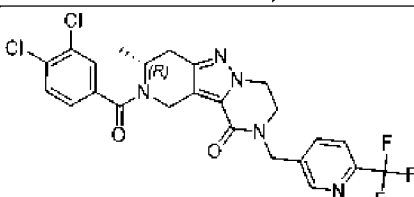
№ соед.	Структура	Способ	Способ HPLC	Выход (%)
C132		X1	RP, MeOH+аммиак, градиент 50-100%	21

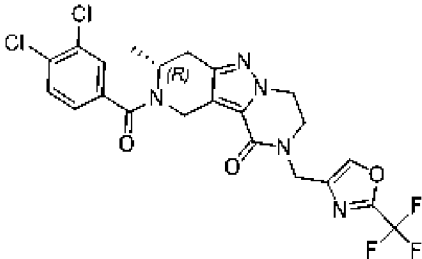
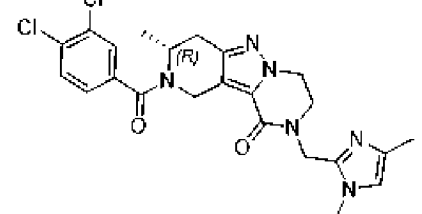
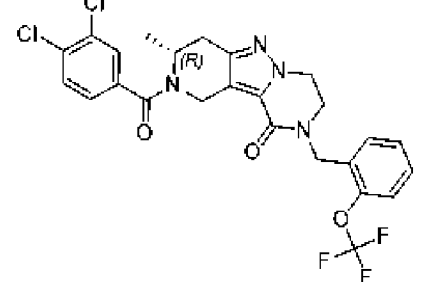
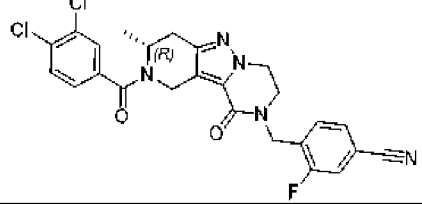
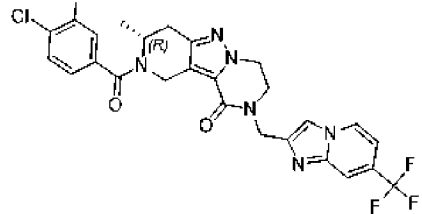
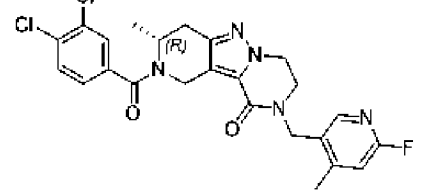
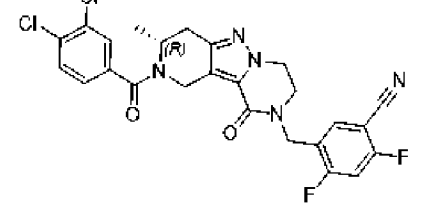
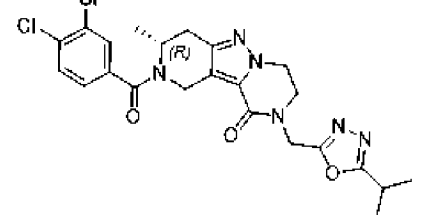
C133		X1	RP, MeOH+аммиак, градиент 40-90%	19
C134		X1	RP, MeOH+аммиак, градиент 30-80%	32
C135		X1	RP, MeOH+аммиак, градиент 40-90%	39
C136		X1	RP, MeOH+аммиак, градиент 30-80%	11
C137		X2	RP, MeOH+аммиак, градиент 50-100%	45
C138		X1	RP, MeOH+аммиак, градиент 30-80%	29
C139		X1	RP, MeOH+аммиак, градиент 50-100%	40
C140		X1	RP, MeOH+аммиак, градиент 50-100%	43

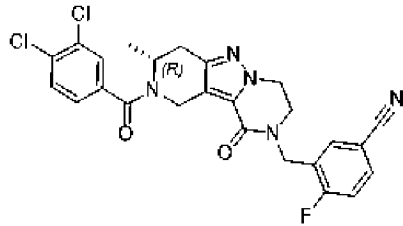
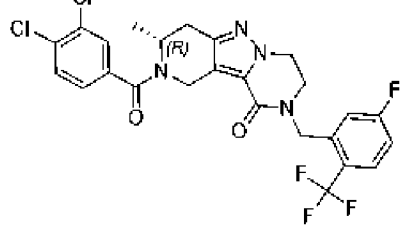
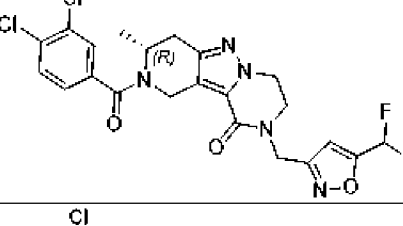
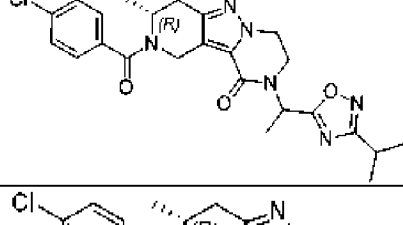
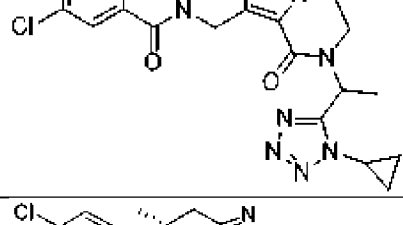
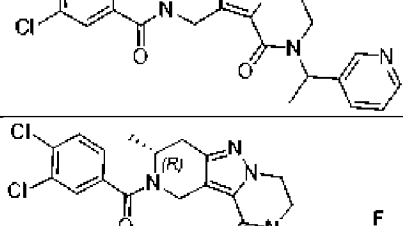
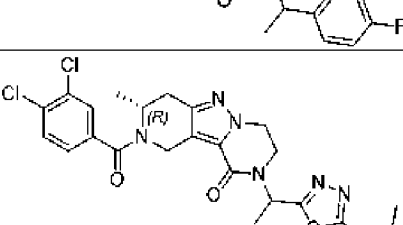
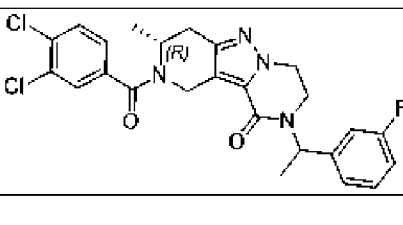
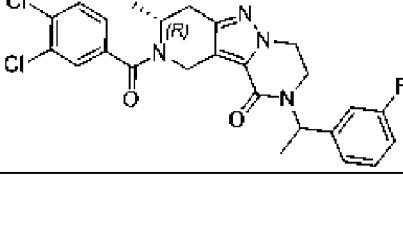
C141		X2	RP, MeOH+аммиак, градиент 40-90%	41
C142		X1	RP, MeOH+аммиак, градиент 40-90%	37
C143		X1	RP, MeOH+аммиак, градиент 30-80%	25
C144		X1	RP, MeOH+аммиак, градиент 30-80%	27
C145		X1	RP, MeOH+аммиак, градиент 40-90%	29
C146		X1	RP, MeOH+аммиак, градиент 40-90%	23
C147		X1	RP, MeOH+аммиак, градиент 40-90%	20
C148		X1	RP, MeOH+аммиак, градиент 30-80%	14

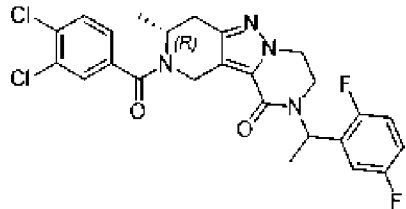
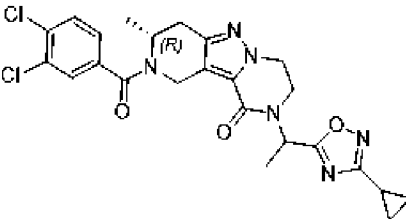
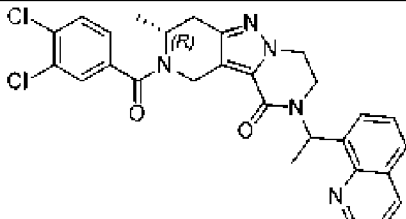
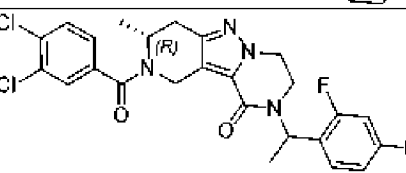
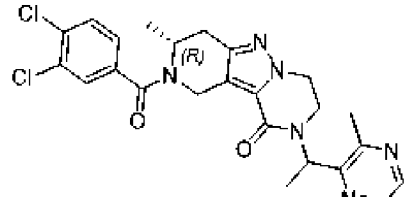
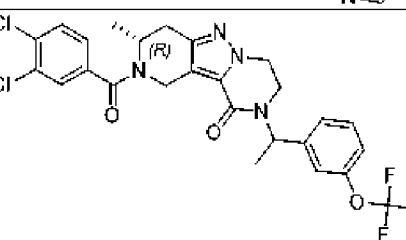
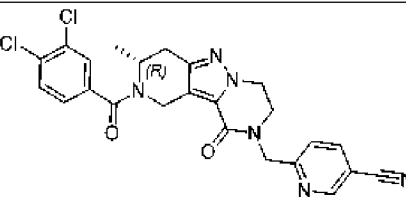
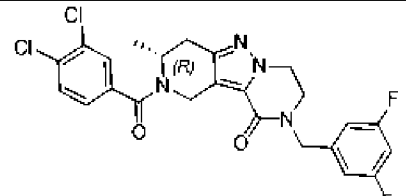
C149		X1	RP, MeOH+аммиак, градиент 40-90%	4
C150		X1	RP, MeOH+аммиак, градиент 50-100%	22
C151		X1	RP, MeOH+аммиак, градиент 30-80%	16
C152		X1	RP, MeOH+аммиак, градиент 50-100%	15
C153		X1	RP, MeOH+аммиак, градиент 50-100%	21
C154		X1	RP, MeOH+аммиак, градиент 60-100%	34
C155		X1	RP, MeOH+аммиак, градиент 40-90%	35
C156		X1	RP, MeOH+аммиак, градиент 30-80%	33

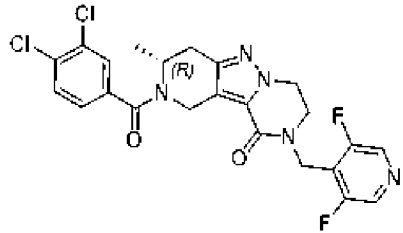
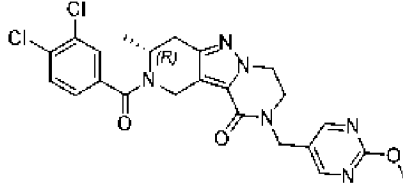
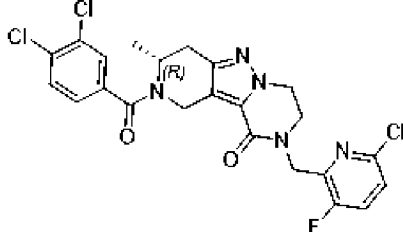
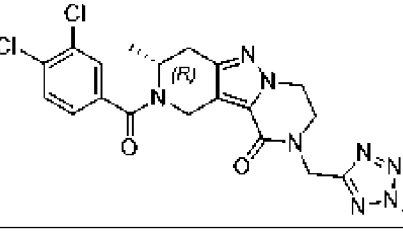
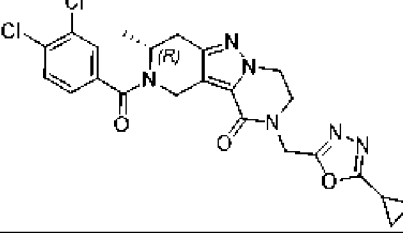
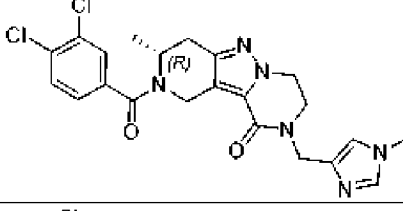
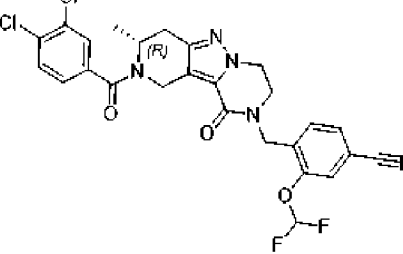
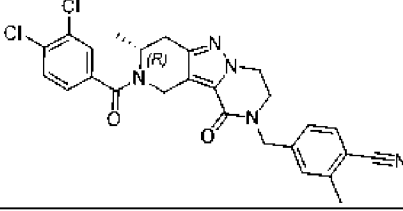
C157		X1	RP, MeOH+аммиак, градиент 40-90%	14
C158		X1	RP, MeOH+аммиак, градиент 30-80%	13
C159		X1	RP, MeOH+аммиак, градиент 50-100%	12
C160		X1	RP, MeOH+аммиак, градиент 50-100%	16
C161		X1	RP, MeOH+аммиак, градиент 50-100%	19
C162		X1	RP, MeOH+аммиак, градиент 50-100%	30
C163		X1	RP, MeOH+аммиак, градиент 50-100%	41
C164		X1	RP, MeOH+аммиак, градиент 60-100%	26

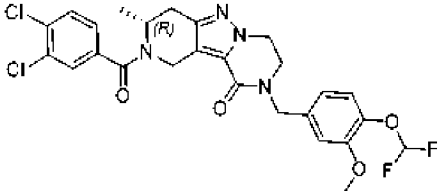
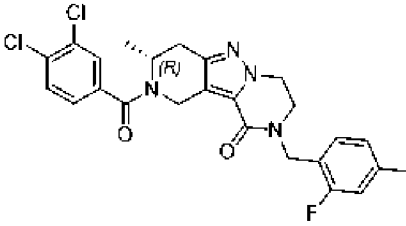
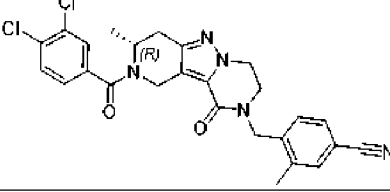
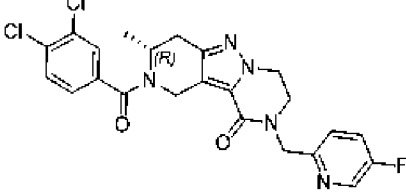
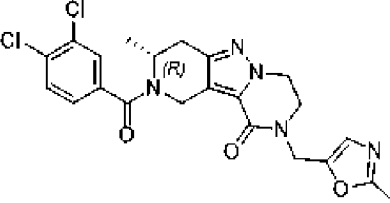
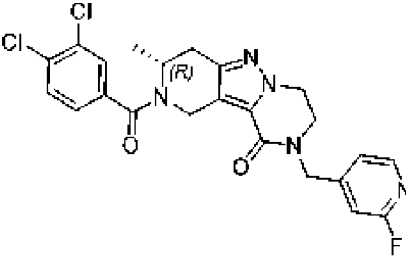
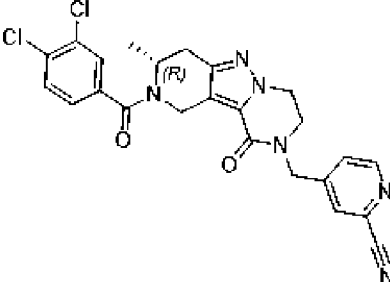
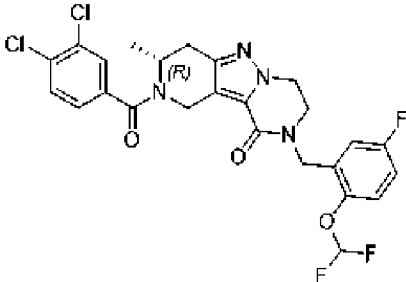
C165		X1	RP, MeOH+аммиак, градиент 40-90%	44
C166		X1	RP, MeOH+аммиак, градиент 50-100%	42
C167		X1	RP, MeOH+аммиак, градиент 40-90%	19
C168		X1	RP, MeOH+аммиак, градиент 50-100%	25
C169		X1	RP, MeCN+аммиак, градиент 40-90%	14
C170		X1	RP, MeOH+аммиак, градиент 60-100%	15
C171		X1	RP, MeOH+аммиак, градиент 50-100%	34

C172		X1	RP, MeOH+аммиак, градиент 40-90%	29
C173		X1	RP, MeOH+аммиак, градиент 40-90%	19
C174		X1	RP, MeOH+аммиак, градиент 60-100%	31
C175		X1	RP, MeOH+аммиак, градиент 50-100%	16
C176		X1	RP, MeOH+аммиак, градиент 50-100%	20
C177		X1	RP, MeOH+аммиак, градиент 50-100%	40
C178		X1	RP, MeOH+аммиак, градиент 50-100%	26
C179		X1	RP, MeOH+аммиак, градиент 30-80%	31

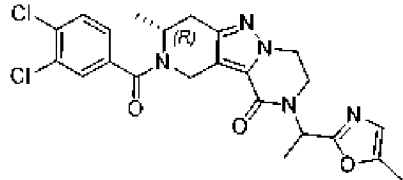
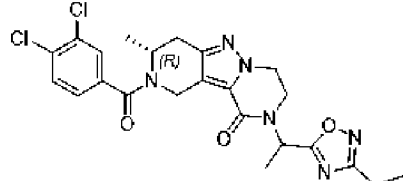
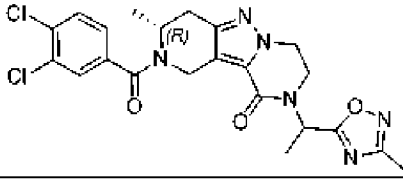
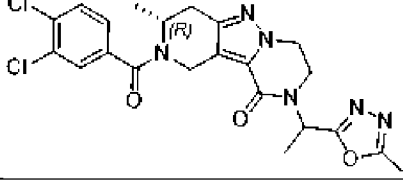
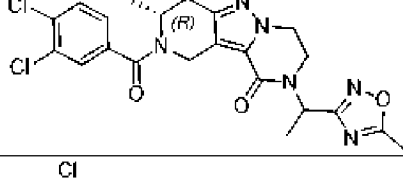
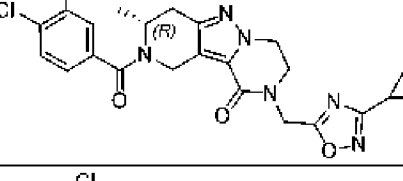
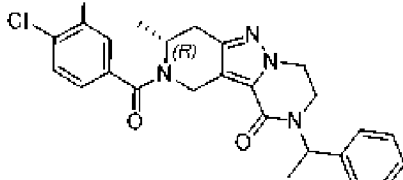
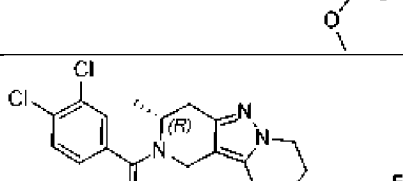
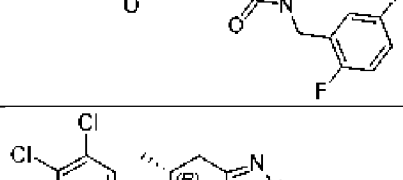
C180		X1	RP, MeOH+аммиак, градиент 50-100%	20
C181		X1	RP, MeOH+аммиак, градиент 60-100%	17
C182		X1	RP, MeOH+аммиак, градиент 40-90%	53
C183		X1	RP, MeOH+аммиак, градиент 50-100%	23
C184		X1	RP, MeCN+аммиак, градиент 40-90%	33
C185		X1	RP, MeOH+аммиак, градиент 50-100%	13
C186		X1	RP, MeOH+аммиак, градиент 60-100%	28
C187		X2	RP, MeOH+аммиак, градиент 40-90%	14
C188		X2	RP, MeOH+аммиак, градиент 60-100%	28

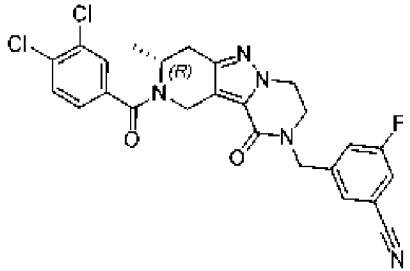
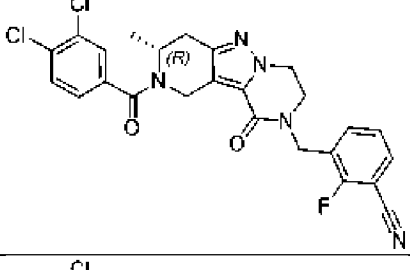
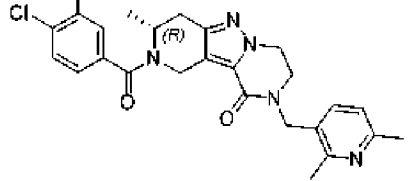
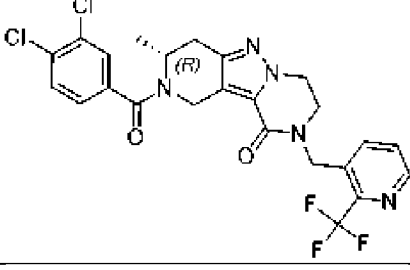
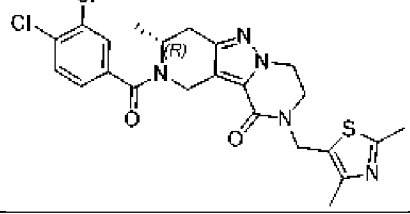
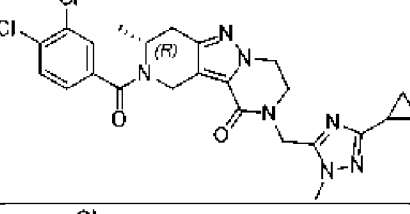
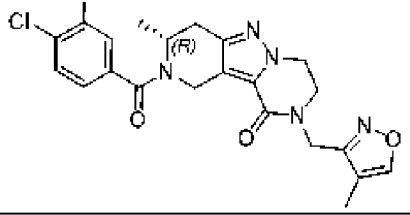
C189		X2	RP, MeOH+аммиак, градиент 60-100%	24
C190		X1	RP, MeOH+аммиак, градиент 40-90%	19
C191		X1	RP, MeOH+аммиак, градиент 50-100%	21
C192		X1	RP, MeOH+аммиак, градиент 60-100%	32
C193		X1	RP, MeOH+аммиак, градиент 40-90%	41
C194		X1	RP, MeOH+аммиак, градиент 60-100%	30
C195		X1	RP, MeOH+аммиак, градиент 40-90%	9
C196		X1	RP, MeOH+аммиак, градиент 60-100%	13

C197		X1	RP, MeOH+аммиак, градиент 50-100%	28
C198		X1	RP, MeOH+аммиак, градиент 40-90%	12
C199		X1	RP, MeCN+аммиак, градиент 50-100%	18
C200		X1	RP, MeOH+аммиак, градиент 30-80%	20
C201		X1	RP, MeOH+аммиак, градиент 30-80%	17
C202		X1	RP, MeOH+аммиак, градиент 30-80%	38
C203		X1	RP, MeOH+аммиак, градиент 50-100%	30
C204		X1	RP, MeOH+аммиак, градиент 50-100%	15

C205		X1	RP, MeOH+аммиак, градиент 50-100%	24
C206		X1	RP, MeOH+аммиак, градиент 65-85%	14
C207		X1	RP, MeCN+вода, градиент 45-70%	10
C208		X1	RP, MeCN+вода, градиент 25-50%	14
C209		X1	RP, MeCN+HCOOH, градиент 20-40%	15
C210		X1	RP, MeOH+аммиак, градиент 50-100%	12
C211		X1	RP, MeCN+HCOOH, градиент 25-55%	10
C212		X1	RP, MeOH+аммиак, градиент 55-70%	21

C213		X1	RP, MeOH+аммиак, градиент 50-100%	9
C214		X1	RP, MeOH+аммиак, градиент 30-80%	15
C215		X1	RP, MeCN+HCOOH, градиент 35-70%	19
C216		X1	RP, MeCN+HCOOH, градиент 40-70%	16
C217		X2	RP, MeOH+аммиак, градиент 50-100%	19
C218		X1	RP, MeCN+аммиак, градиент 50-100%	14
C219		X1	RP, MeOH+аммиак, градиент 40-90%	27
C220		X1	RP, MeOH+аммиак, градиент 30-80%	17

C221		X1	RP, MeCN+аммиак, градиент 40-90%	19
C222		X1	RP, MeCN+HCOOH, градиент 35-60%	10
C223		X1	RP, MeOH+аммиак, градиент 30-80%	15
C224		X1	RP, MeOH+аммиак, градиент 30-80%	16
C225		X1	RP, MeOH+аммиак, градиент 30-80%	16
C226		X1	RP, MeCN+HCOOH, градиент 30-55%	10
C227		X1	RP, MeOH+аммиак, градиент 50-100%	13
C228		X2	RP, MeOH+аммиак, градиент 60-100%	17
C229		X1	RP, MeCN+аммиак, градиент 30-80%	9

C230		X1	RP, MeOH+аммиак, градиент 50-100%	14
C231		X1	RP, MeOH+аммиак, градиент 50-100%	9
C232		X1	RP, MeCN+HCOOH, градиент 15-40%	13
C233		X1	RP, MeCN+HCOOH, градиент 40-70%	14
C234		X1	RP, MeCN+HCOOH, градиент 30-60%	12
C235		X1	RP, MeCN+HCOOH, градиент 20-45%	9
C236		X1	RP, MeCN+аммиак, градиент 40-90%	5

C237		X1	RP, MeCN+аммиак, градиент 50-100%	7
C238		X1	RP, MeCN+вода, градиент 35-65%	7
C239		X1	RP, MeCN+аммиак, градиент 35-60%	11
C240		X1	RP, MeOH+аммиак, градиент 50-100%	9
C241		X1	RP, MeOH+аммиак, градиент 40-90%	9
C242		X2	RP, MeCN+HCOOH, градиент 10-40%	21
C243		X1	RP, MeCN+вода, градиент 35-60%	3
C244		X1	RP, MeCN+HCOOH, градиент 55-75%	19

C245		X1	RP, MeOH+аммиак, градиент 40-90%	28
C246		X1	RP, MeOH+аммиак, градиент 30-80%	13
C247		X1	RP, MeCN+аммиак, градиент 30-80%	13
C248		X1	RP, MeCN+HCOOH, градиент 55-80%	7
C249		X1	RP, MeCN+аммиак, градиент 20-45%	8
C250		X1	RP, MeOH+аммиак, градиент 50-100%	4

3.2.3. Данные LCMS для соединений **C49-C250**

№ соед.	Rt (мин.)	[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Способ LCMS
C49	3,74	449		G
C50	4,00	451		G
C51	3,76	452		G
C52	3,66	460		G
C53	3,11	449		G
C54	4,17	451		G
C55*R	3,41	535		H
C55*S	3,41	535		H
C56	3,41	471		G
C57	2,39	501		G
C58	4,05	513		H
C59	3,51	470		G
C60	3,37	471		H
C61*S	4,02	552		H
C62	2,50	501		G
C63	4,16	513		H

№ соед.	Rt (мин.)	[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Способ LCMS
C64	3,08	476		G
C65	2,62	471		H
C61*R	3,58	553		H
C66	4,14	535		H
C67	3,44	535		H
C68	3,55	485		H
C69	3,85	536		H
C70	3,38	492		H
C71	3,00	452		H
C72	2,86	440		H
C73	2,90	457		H
C74	2,93	436		H
C75	2,79	472		H
C76	2,31	452		G
C77	3,46	486		H
C78	3,05	440		H
C79	3,00	527		H
C80	4,14	487		G
C81	4,27	486		G
C82	3,84	494		H
C83	1,76	470		B
C84	1,19	537		C
C85*R	1,96	540	598 [M+CH ₃ COO] ⁻	E
C85*S	1,95	540	598 [M+CH ₃ COO] ⁻	E
C86	1,14	531		C
C87	0,92	473	531 [M+CH ₃ COO] ⁻	C
C88	1,09	508	566 [M+CH ₃ COO] ⁻	C
C89	1,12	469		C
C90	1,19	563	621 [M+CH ₃ COO] ⁻	C
C91	10,10	504		A
C92	1,09	543		C
C93	2,15	483		I
C94	1,05	509	507	C
C95	10,50	512		A
C96	0,98	475	473	C
C97	0,97	495	493	C
C98	2,29	561		I
C99	1,94	484		I

№ соед.	Rt (мин.)	[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Способ LCMS
C100	0,88	484	482	C
C101	0,93	477	475	C
C102	0,97	493	491	C
C103	1,80	485		I
C104	1,56	510	508	I
C105	1,23	551		C
C105*R	2,23	551	609 [M+CH ₃ COO] ⁻	D
C105*S	2,24	551	609 [M+CH ₃ COO] ⁻	D
C106	9,90	500		A
C107	0,94	473	471	C
C108	0,92	477	475	C
C109	0,95	473	471	C
C110	0,94	477	475	C
C111	0,94	450		C
C112	0,98	504		C
C113	0,92	502		C
C114	0,95	473	471	C
C115	0,93	470		C
C116	0,99	493	491	C
C117	0,98	493	491	C
C118	1,26	551		C
C119*R	1,47	465		J
C119*S	1,48	465		J
C120	10,90	522		A
C121	10,60	474		A
C122	10,00	488		A
C123*R	2,17	551		E
C123*S	2,19	551		E
C124	0,97	509	507	C
C125	1,05	527	525	C
C88*R	2,03	508		D
C88*S	2,03	508		D
C126	2,05	508		I
C127	2,31	567	625 [M+CH ₃ COO] ⁻	D
C128	1,95	502	560 [M+CH ₃ COO] ⁻	D
C129	2,00	508	566 [M+CH ₃ COO] ⁻	D
C130	2,02	518	516	I
C131	2,07	513	571	J

№ соед.	Rt (мин.)	[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Способ LCMS
			[M+CH ₃ COO] ⁻	
C132	1,43	504		F
C133	1,34	509		F
C134	1,13	516		F
C135	1,26	541		F
C136	1,04	488		F
C137	1,39	501		F
C138	1,33	474		F
C139	0,99	484		F
C140	1,34	517		F
C141	1,23	474		F
C142	1,35	488		F
C143	1,38	501		F
C144	1,22	474		F
C145	1,33	474		F
C146	1,38	475		F
C147	1,26	473		F
C148	1,30	475		F
C149	1,33	488		F
C150	1,32	490		F
C151	1,36	475		F
C152	1,23	484		F
C153	1,33	488		F
C154	1,52	501		F
C155	1,22	523		F
C156	1,31	474		F
C157	1,32	487		F
C158	1,26	514		F
C159	1,51	538		F
C160	1,32	490		F
C161	1,49	530		F
C162	1,35	490		F
C163	1,24	524		F
C164	1,57	527		F
C165	1,25	542		F
C166	1,45	517		F
C167	1,19	520		F
C168	1,49	517		F
C169	1,40	528		F
C170	1,48	562		F
C171	1,44	538		F
C172	1,33	528		F
C173	1,09	487		F

№ соед.	Rt (мин.)	[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Способ LCMS
C174	1,45	553		F
C175	1,47	512		F
C176	1,26	577		F
C177	1,26	502		F
C178	1,33	530		F
C179	1,34	503		F
C180	1,37	512		F
C181	1,44	555		F
C182	1,40	510		F
C183	1,52	517		F
C184	1,36	515		F
C185	1,16	484		F
C186	1,53	519		F
C187	1,25	531		F
C188	1,39	501		F
C189	1,48	519		F
C190	1,45	515		F
C191	1,44	534		F
C192	1,49	519		F
C193	1,24	499		F
C194	1,44	567		F
C195	1,21	495		F
C196	1,51	505		F
C197	1,21	506		F
C198	1,30	501		F
C199	1,39	522		F
C200	1,26	475		F
C201	1,30	501		F
C202	0,89	473		F
C203	1,47	560		F
C204	1,27	508		F
C205	1,32	565		F
C206	1,56	501		F
C207	1,49	508		F
C208	1,37	488		F
C209	1,37	474		F
C210	1,33	488		F
C211	1,34	495		F
C212	1,38	553		F
C213	1,48	538		F
C214	1,29	474		F
C215	1,42	524		F
C216	1,46	512		F

№ соед.	Rt (мин.)	[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Способ LCMS
C217	1,52	531		F
C218	1,43	490		F
C219	1,23	499		F
C220	1,34	503		F
C221	1,38	488		F
C222	1,36	503		F
C223	1,36	489		F
C224	1,29	489		F
C225	1,33	489		F
C226	1,33	501		F
C227	1,51	513		F
C228	1,47	505		F
C229	1,18	474		F
C230	1,48	512		F
C231	1,43	512		F
C232	1,08	498		F
C233	1,42	538		F
C234	1,35	504		F
C235	1,18	514		F
C236	1,23	474		F
C237	1,33	538		F
C238	1,38	512		F
C239	1,30	500		F
C240	1,49	522		F
C241	1,18	474		F
C242	0,95	473		F
C243	1,37	623		F
C244	1,51	501		F
C245	1,18	505		F
C246	1,20	485		F
C247	1,29	489		F
C248	1,51	519		F
C249	1,06	488		F
C250	0,99	484		F

3.2.4. Данные SFC

№ соед.	Rt (мин.)	[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Способ SFC
C85*R	3,04	599 [M+iPrNH ₂]	538	SFC_C
C85*S	3,4	599 [M+iPrNH ₂]	538	SFC_C
C105*R	4,9	610 [M+iPrNH ₂]	549	SFC_A
C105*S	5,66	610 [M+iPrNH ₂]	549	SFC_A
C119*R	5,19	465	465	SFC_D
C119*S	5,85	465	465	SFC_D
C123*R	4,88	511		SFC_B

C123*S	5,29	511		SFC_B
C88*R	7,51	508	506	SFC_E
C88*S	8,45	508	506	SFC_E

3.2.5. Данные ¹H ЯМР

№ соедин.	Описание ЯМР
C49	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,42-7,40 (m, 1H), 7,35-7,32 (m, 1H), 7,25-7,20 (m, 3H), 6,91-6,90 (m, 2H), 4,78 (s, 1H), 4,61-4,53 (m, 3H), 4,26 (s, 2H), 3,91-3,88 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,64-3,49 (m, 3H), 2,74 (s, 2H), 2,28 (s, 3H).
C50	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,56-7,48 (m, 4H), 7,27-7,22 (m, 2H), 6,99-6,80 (m, 2H), 4,80 (s, 1H), 4,61-4,51 (m, 3H), 4,26 (s, 2H), 3,91 (s, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,65-3,56 (m, 3H), 2,74 (s, 2H).
C51	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,65-7,51 (m, 2H), 7,40-7,32 (m, 1H), 7,30-7,19 (m, 2H), 6,97-6,86 (m, 2H), 4,79 (s, 1H), 4,61-4,51 (m, 3H), 4,26 (s, 2H), 3,97-3,81 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,66-3,55 (m, 3H), 2,75 (s, 2H).
C52	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,11 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,66-7,62 (m, 2H), 7,26-7,21 (m, 1H), 6,91 (s, 2H), 4,80 (s, 1H), 4,61-4,51 (m, 3H), 4,27 (s, 2H), 3,91 (s, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,66-3,55 (m, 3H), 2,75 (s, 2H).
C53	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,39-7,36 (m, 1H), 7,26-7,19 (m, 4H), 6,90 (s, 2H), 4,79 (s, 1H), 4,61-4,51 (m, 3H), 4,25 (s, 2H), 3,89 (s, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,64-3,57 (m, 3H), 2,73 (s, 2H), 2,28 (s, 3H).
C54	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,57-7,49 (m, 3H), 7,43-7,41 (m, 1H), 7,28-7,21 (m, 2H), 6,97-6,85 (m, 2H), 4,80 (s, 1H), 4,61-4,50 (m, 3H), 4,25 (s, 2H), 3,90 (s, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,66-3,55 (m, 3H), 2,74 (s, 2H).
C55*R	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,71-7,69 (m, 2H), 7,44 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,33-7,20 (m, 2H), 6,92 (s, 2H), 6,26-5,80 (m, 1H), 5,60-5,42 (m, 1H), 4,69-4,37 (m, 4H), 4,31 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,73 (s, 2H), 3,26-2,91 (m, 2H).
C55*S	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,68-7,66 (m, 2H), 7,41 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,31-7,17 (m, 2H), 6,95-6,83 (m, 2H), 6,25-5,77 (m, 1H), 5,59-5,39 (m, 1H), 4,77-4,38 (m, 4H), 4,28 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,69 (s, 2H), 3,21-2,89 (m, 2H).
C56	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,61-7,44 (m, 2H), 7,28-7,20 (m, 2H), 6,97-6,81 (m, 2H), 4,78 (s, 1H), 4,61-4,52 (m, 3H), 4,26 (s, 2H), 3,89 (s, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,65-3,55 (m, 3H), 2,74 (s, 2H).

C57	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,75-7,67 (m, 3H), 7,39-7,12 (m, 3H), 6,97-6,85 (m, 2H), 4,81 (s, 1H), 4,61-4,51 (m, 3H), 4,26 (s, 2H), 3,91 (s, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,66-3,52 (m, 3H), 2,75 (s, 2H).
C58	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7,55-7,49 (m, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,15-7,10 (m, 2H), 6,86-6,82 (m, 2H), 5,43-5,38 (m, 1H), 4,79-4,12 (m, 4H), 3,76-3,44 (m, 7H), 3,12-2,60 (m, 4H), 1,25 (s, 3H).
C59	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9,16 (dd, J=4,8, 1,2 Гц, 1H), 7,63 (br s, 1H), 7,52 (s, 2H), 7,51-7,49 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 5,73-5,37 (m, 1H), 5,01-4,69 (m, 3H), 4,38-4,35 (m, 3H), 4,02-3,98 (m, 2H), 3,16-2,91 (m, 1H), 2,67 (br s, 1H), 1,25 (s, 3H).
C60	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,71-8,69 (m, 2H), 7,52 (s, 1 H), 7,47 (br s, 1H), 7,25-7,21 (m, 2H), 5,71-5,37 (m, 1H), 5,13-4,87 (m, 2H), 4,71-4,29 (m, 4H), 4,03-3,88 (m, 2H), 3,16-2,95 (m, 1H), 2,76-2,61 (m, 1H), 1,25 (s, 3H).
C61*S	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) 7,85-7,72 (m, 2H), 7,56-7,44 (m, 1H), 7,33-7,15 (m, 2H), 6,96-6,82 (m, 2H), 6,00-5,85 (m, 0,6H), 5,44-5,29 (m, 0,4H), 4,92 (br s, 0,4H), 4,71-4,45 (m, 3,2H), 4,38-4,17 (m, 2,4H), 3,73 (s, 3H), 3,69-3,57 (m, 2H), 3,41-3,35 (m, 0,3H), 3,27-3,17 (m, 0,7H), 3,12-3,02 (m, 0,6H), 2,98-2,88 (m, 0,4H).
C62	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,79 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,58 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,40-7,13 (m, 3H), 6,93-6,87 (m, 2H), 4,82 (s, 1H), 4,62-4,50 (m, 3H), 4,28-4,24 (m, 2H), 3,92 (s, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,66-3,61 (m, 2H), 3,54 (s, 1H), 2,77-2,73 (m, 2H).
C63	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆ , 60 оС) δ 7,78-7,73 (m, 2H), 7,46 (dd, J=8,4, 1,8 Гц, 1H), 7,29 (d, J=7,8 Гц, 2H), 6,98-6,92 (m, 2H), 5,86-5,43 (m, 1H), 4,68-4,58 (m, 2H), 4,31-4,27 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,71-3,68 (m, 2H), 3,19-3,16 (m, 1H), 3,04-2,95 (m, 1H), 2,77-2,62 (m, 1H), 1,83-1,27 (m, 3H), 0,99-0,79 (m, 3H).
C64	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,17 (s, 1H), 7,91-7,79 (m, 2H), 7,28-7,20 (m, 2H), 6,97-6,85 (m, 2H), 4,81 (s, 1H), 4,61-4,52 (m, 3H), 4,33-4,19 (m, 2H), 3,91 (s, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,66-3,61 (m, 2H), 3,54 (s, 1H), 2,75 (s, 2H).
C65	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,67 (s, 1H), 8,53-8,52 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,49 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,23 (s, 1H), 5,79-5,30 (m, 1H), 4,92-4,89 (m, 1H), 4,77 (br s, 1H), 4,56-4,20 (m, 4H), 3,93-3,90 (m, 2H), 3,05 (br s, 1H), 2,66 (d, J=15,6 Гц, 1H), 1,25 (s, 3H).

C61*R	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) 7,72-7,69 (m, 2H), 7,46-7,44 (m, 1H), 7,30-7,23 (m, 2H), 6,91-6,89 (m, 2H), 5,99-5,56 (m, 1H), 4,95-4,91(m, 1H), 4,67-4,60 (m, 3H), 4,37-4,30 (m, 2H), 3,78-3,71 (m, 5H), 3,26-3,15 (m, 2H).
C66	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,75-7,73 (m, 2H), 7,46-7,05 (m, 6H), 5,46-5,23 (m, 1H), 4,69-4,51 (m, 3H), 4,31 (s, 2H), 4,16-4,10 (m, 1H), 3,72 (s, 2H), 2,94 (d, J=10,0 Гц, 1H), 2,63-2,56 (m, 1H), 1,23-1,13 (m, 3H).
C67	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7,53 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,50 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,45-7,41 (m, 1H), 7,35-7,31 (m, 1H), 7,24-7,20 (m, 2H), 7,13 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,58 (t, J=73,6 Гц, 1H), 5,80-5,63 (m, 0,4H), 5,48-5,30 (m, 0,6H), 4,81-4,67 (m, 2,6H), 4,56-4,29 (m, 3,4H), 3,76-3,71 (m, 2H), 3,14-2,96 (m, 1H), 2,65 (d, J=16,8 Гц, 1H), 1,25 (s, 3H).
C68	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,76-7,72 (m, 1H), 7,52 (d, J=10,8 Гц, 1H), 7,42 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,28-7,13 (m, 3H), 6,93-6,87 (m, 2H), 4,83-4,79 (m, 1H), 4,61-4,50 (m, 3H), 4,28-4,23 (m, 2H), 3,91-3,90 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,66-3,69 (m, 2H), 3,54-3,52 (m, 1H), 2,79-2,73 (m, 2H).
C69	¹ HЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,43 (s, 1H), 7,75-7,73 (m, 2H), 7,65 (br s, 1H), 7,48-7,43 (m, 2H), 7,30 (t, J=73,2 Гц, 1H), 5,42-5,22 (m, 1H), 4,79-4,35 (m, 2H), 4,48-4,08 (m, 4H), 3,86 (br s, 2H), 2,97-2,91 (m, 1H), 1,18-1,12 (m, 3H).
C70	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,18 (s, 1H), 7,95-7,93 (m, 2H), 7,46-7,19 (m, 3H), 6,93-6,87 (m, 2H), 4,85-4,83 (m, 1H), 4,62-4,50 (m, 3H), 4,28-4,24 (m, 2H), 3,96-3,89 (m, 1H), 3,74-3,73 (m, 3H), 3,67-3,60 (m, 2H), 3,53-3,49 (m, 1H), 2,78-2,74 (m, 2H).
C71	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,51-8,49 (m, 1H), 7,76-7,75 (m, 1H), 7,50 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,37-7,29 (m, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,02 (d, J=8,0 Гц, 1H), 4,78-4,58 (m, 4H), 4,33 (s, 2H), 3,88-3,86 (m, 6H), 3,57 (s, 1H), 2,75 (s, 2H)
C72	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,53-8,49 (m, 1H), 7,79-7,75 (m, 1H), 7,62-7,58 (m, 1H), 7,53-7,47 (m, 1H), 7,39-7,26 (m, 3H), 4,80 (d, J=11,2 Гц, 2H), 4,68 (s, 1H), 4,45 (s, 1H), 4,36-4,30 (m, 2H), 3,94 (s, 1H), 3,87-3,79 (m, 2H), 3,52-3,51 (m, 1H), 2,77 (s, 1H), 2,67 (s, 1H).
C73	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,52 (s, 2H), 8,27 (s, 1H), 7,79-7,72 (m, 1H), 7,38-7,21 (m, 2H), 4,79 (s, 2H), 4,70 (s, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,36-4,34 (m, 2H), 3,92-3,73 (m, 3H), 3,64 (s, 1H), 2,76 (s, 2H).

C74	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,56-8,53 (m, 1H), 7,71-7,65 (m, 1H), 7,41-7,28 (m, 1H), 7,23-7,09 (m, 4H), 5,21-4,77 (m, 4H), 4,34-4,31 (m, 2H), 4,22-3,52 (m, 4H), 2,96-2,69 (m, 2H), 2,31-2,23 (m, 3H).
C75	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,54-8,49 (m, 1H), 8,29-8,26 (m, 1H), 7,90-7,72 (m, 2H), 7,39-7,08 (m, 3H), 4,83 (s, 1,4H), 4,80 (s, 1,4H), 4,69 (s, 0,6H), 4,60 (s, 0,6H), 4,37-4,30 (m, 2H), 3,98-3,95 (m, 0,6H), 3,88-3,85 (m, 1,4H), 3,82-3,79 (m, 0,6H), 3,65-3,62 (m, 1,4H), 2,83-2,81 (m, 2H).
C76	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,55-8,53 (m, 1H), 7,71-7,64 (m, 1 H), 7,40-7,28 (m, 1H), 7,26-7,16 (m, 2H), 7,01-6,90 (m, 2H), 5,14-4,98 (m, 1H), 4,86-4,78 (m, 2H), 4,56-4,30 (m, 4H), 3,90-3,84 (m, 2H), 3,82-3,77 (m, 3H), 3,56-3,48 (m, 1H), 2,91-2,66 (m, 2H).
C77	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,52 (m, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,68-7,61 (m, 2H), 7,46-7,35 (m, 2H), 7,11 (t, J=54,4 Гц, 1H), 5,61-5,42 (m, 1H), 5,00-4,86 (m, 2H), 4,76-4,58 (m, 1H), 4,40 (m, 3H), 3,91 (m, 2H), 3,10-3,06 (m, 1H), 2,69 (m, 1H), 1,27 (m, 3H).
C78	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,52 (s, 1H), 7,76-7,67 (m, 2H), 7,564 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,34-7,29 (m, 3H), 4,77-4,56 (m, 4H), 4,34 (s, 2H), 3,90-3,85 (m, 3H), 3,55 (s, 1H), 2,75 (s, 2H).
C79	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,52-8,47 (m, 1H), 7,82-7,80 (m, 1H), 7,76-7,66 (m, 2H), 7,45-7,33 (m, 3H), 5,12-5,00 (m, 1H), 4,75-4,57 (m, 4H), 4,03-4,02 (m, 1H), 3,73-3,57 (m, 3H), 3,25-3,13 (m, 2H), 2,86-2,82 (m, 2H), 2,72 (s, 3H).
C80	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7,53-7,49 (m, 2H), 7,41-7,38 (m, 1H), 7,33-7,29 (m, 1H), 7,26-7,24 (m, 1H), 7,16-7,06 (m, 2H), 5,68-5,42 (m, 1H), 4,82-4,29 (m, 6H), 3,76-3,73 (m, 2H), 3,08-2,98 (m, 1H), 2,67-2,63 (m, 1H), 1,29-1,21 (m, 3H).
C81	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7,53-7,51 (m, 2H), 7,33-7,31 (m, 1H), 7,27-7,26 (m, 0,5H), 7,25-7,24 (m, 0,5H), 7,09-6,98 (m, 3H), 5,64-5,37 (m, 1H), 4,78-4,28 (m, 6H), 3,66-3,63 (m, 2H), 3,11-2,99 (m, 1H), 2,71-2,60 (m, 1H), 1,25 (s, 3H).
C82	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7,67-7,64 (m, 2H), 7,53-7,49 (m, 2H), 7,43-7,41 (m, 2H), 7,26-7,24 (m, 1H), 5,69-5,33 (m, 1H), 4,82-4,31 (m, 6H), 3,68-3,64 (m, 2H), 3,09-2,99 (m, 1H), 2,71-2,63 (m, 1H), 1,25 (s, 3H).

C83	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 100°C) δ ppm 2,11 (quin, J=6,5 Гц, 2 H) 2,72 (t, J=5,9 Гц, 2 H) 3,46-3,51 (m, 2 H) 3,71 (br s, 2 H) 4,32 (t, J=6,8 Гц, 2 H) 4,61 (s, 2 H) 4,75 (s, 2 H) 7,26 (dd, J=7,5, 4,8 Гц, 1 H) 7,32 (d, J=7,9 Гц, 1 H) 7,39 (dd, J=8,1, 2,0 Гц, 1 H) 7,64 (d, J=1,8 Гц, 1 H) 7,67 (d, J=8,1 Гц, 1 H) 7,73 (td, J=7,7, 1,8 Гц, 1 H) 8,50 (d, J=4,9 Гц, 1 H)
C84	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 80°C) δ ppm 1,61 (d, J=7,0 Гц, 3 H) 2,77 (t, J=5,8 Гц, 2 H) 3,39 (ddd, J=13,1, 6,7, 4,6 Гц, 1 H) 3,64-3,86 (m, 3 H) 4,14-4,36 (m, 2 H) 4,73 (br s, 2 H) 5,80-5,91 (m, 1 H) 7,45 (dd, J=8,4, 2,0 Гц, 1 H) 7,56-7,64 (m, 2 H) 7,67-7,75 (m, 4 H)
C85*R	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 100°C) δ ppm 1,17 (d, J=6,9 Гц, 3 H) 1,54 (d, J=7,1 Гц, 3 H) 2,55 (d, J=16,0 Гц, 1 H) 2,87-2,97 (m, 1 H) 3,35 (ddd, J=13,2, 6,7, 4,7 Гц, 1 H) 3,69 (ddd, J=13,2, 8,2, 4,8 Гц, 1 H) 4,11-4,39 (m, 3 H) 4,44-4,81 (m, 1 H) 4,90-5,27 (m, 1 H) 5,78 (q, J=7,1 Гц, 1 H) 7,09 (t, J=74,2 Гц, 1 H) 7,12-7,19 (m, 2 H) 7,41 (d, J=8,5 Гц, 2 H) 7,72-7,77 (m, 1 H) 7,77-7,82 (m, 1 H) 8,00 (d, J=1,9 Гц, 1 H)
C85*S	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 100°C) δ ppm 1,17 (br d, J=6,9 Гц, 3 H) 1,56 (br d, J=6,6 Гц, 3 H) 2,55 (br d, J=15,9 Гц, 1 H) 2,89-2,95 (m, 1 H) 3,26-3,37 (m, 1 H) 3,64-3,78 (m, 1 H) 4,06-4,39 (m, 3 H) 4,42-4,80 (m, 1 H) 4,90-5,29 (m, 1 H) 5,73-5,85 (m, 1 H) 7,08 (br t, J=74,2 Гц, 1 H) 7,14 (br d, J=8,2 Гц, 2 H) 7,40 (br d, J=7,5 Гц, 2 H) 7,71-7,83 (m, 2 H) 7,97-8,02 (m, 1 H)
C86	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 150°C) δ ppm 1,18 (br d, J=6,6 Гц, 3 H) 1,54 (br dd, J=6,9, 3,4 Гц, 3 H) 2,54-2,61 (m, 1 H) 2,94 (br dd, J=15,5, 5,8 Гц, 1 H) 3,32-3,43 (m, 1 H) 3,64-3,73 (m, 1 H) 3,85 (s, 3 H) 4,11-4,19 (m, 1 H) 4,20-4,26 (m, 1 H) 4,31 (br dd, J=17,6, 4,6 Гц, 1 H) 4,67 (br s, 1 H) 5,08 (br dd, J=17,2, 10,3 Гц, 1 H) 5,73 (br d, J=7,3 Гц, 1 H) 7,07-7,19 (m, 3 H) 7,38 (br d, J=8,1 Гц, 1 H) 7,61 (s, 1 H) 7,66 (br d, J=7,9 Гц, 1 H)
C87	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 100°C) δ ppm 1,18 (d, J=6,8 Гц, 3 H) 1,53 (dd, J=6,9, 3,9 Гц, 3 H) 2,58 (br d, J=16,1 Гц, 1 H) 2,93 (br d, J=5,7 Гц, 1 H) 3,45 (br s, 1 H) 3,64-3,73 (m, 1 H) 4,12-4,20 (m, 1 H) 4,22-4,28 (m, 1 H) 4,28-4,34 (m, 1 H) 4,67 (br s, 1 H) 5,08 (br s, 1 H) 5,83 (q, J=7,1 Гц, 1 H) 6,22 (br s, 1 H) 7,42 (dd, J=8,1, 1,1 Гц, 1 H) 7,62 (br s, 1 H) 7,67 (d, J=1,8 Гц, 1 H) 7,69-7,72 (m, 1 H) 12,47 (br s, 1 H)

C88	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , 100°C) δ ppm 1,18 (d, J=7,0 Гц, 3 H) 1,60 (dd, J=7,0, 4,2 Гц, 3 H) 2,58 (d, J=15,8 Гц, 1 H) 2,93 (br d, J=5,7 Гц, 1 H) 3,35-3,46 (m, 1 H) 3,75 (qd, J=8,5, 4,6 Гц, 1 H) 4,17-4,25 (m, 1 H) 4,26-4,29 (m, 1 H) 4,31 (br d, J=6,2 Гц, 1 H) 4,65 (br s, 1 H) 5,09 (br s, 1 H) 5,78-5,85 (m, 1 H) 7,41 (dd, J=8,3, 1,9 Гц, 1 H) 7,57 (dd, J=8,1, 4,2 Гц, 2 H) 7,67 (dd, J=1,8, 1,1 Гц, 1 H) 7,70 (d, J=8,1 Гц, 1 H) 7,78 (dd, J=8,5, 2,8 Гц, 2 H)
C89	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , 100°C) δ ppm 1,57 (d, J=7,3 Гц, 3 H) 2,76 (t, J=5,9 Гц, 2 H) 3,32 (ddd, J=13,3, 6,9, 4,7 Гц, 1 H) 3,63-3,81 (m, 3 H) 4,10-4,19 (m, 1 H) 4,22-4,30 (m, 1 H) 4,73 (s, 2 H) 5,82 (q, J=7,0 Гц, 1 H) 7,26-7,33 (m, 1 H) 7,34-7,40 (m, 4 H) 7,44 (dd, J=8,1, 2,0 Гц, 1 H) 7,66-7,73 (m, 2 H)
C90	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , 100°C) δ ppm 1,13 (d, J=6,8 Гц, 3 H) 1,72 (s, 6 H) 2,54 (br d, J=15,8 Гц, 1 H) 2,86-2,93 (m, 1 H) 3,79-3,85 (m, 2 H) 4,14 (br d, J=16,9 Гц, 1 H) 4,28-4,33 (m, 2 H) 4,50-4,68 (m, 1 H) 4,85-5,02 (m, 1 H) 7,07 (t, J=74,4 Гц, 1 H) 7,05-7,08 (m, 2 H) 7,36 (dd, J=8,3, 1,9 Гц, 1 H) 7,39-7,42 (m, 2 H) 7,61 (d, J=1,8 Гц, 1 H) 7,65 (d, J=8,1 Гц, 1 H)
C91	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , 80°C) δ ppm 1,18 (d, J=6,8 Гц, 3 H) 2,59 (d, J=16,0 Гц, 1 H) 2,96 (dd, J=15,9, 5,9 Гц, 1 H) 3,76-3,82 (m, 2 H) 4,26-4,36 (m, 3 H) 4,64-4,74 (m, 3 H) 4,96-5,20 (m, 1 H) 7,43 (dd, J=8,2, 1,9 Гц, 1 H) 7,47 (d, J=8,3 Гц, 1 H) 7,69 (d, J=1,9 Гц, 1 H) 7,72 (d, J=8,3 Гц, 1 H) 7,82 (dd, J=8,3, 2,4 Гц, 1 H) 8,42 (d, J=2,3 Гц, 1 H)
C92	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , 100°C) δ ppm 1,20 (d, J=7,0 Гц, 3 H) 1,51-1,58 (m, 3 H) 2,59 (d, J=15,8 Гц, 1 H) 2,94 (br d, J=5,9 Гц, 1 H) 3,26-3,41 (m, 1 H) 3,63-3,74 (m, 1 H) 3,76-3,81 (m, 6 H) 4,09-4,21 (m, 1 H) 4,22-4,40 (m, 2 H) 4,49-4,80 (m, 1 H) 4,92-5,23 (m, 1 H) 5,72-5,83 (m, 1 H) 6,90-6,98 (m, 3 H) 7,40-7,46 (m, 1 H) 7,66-7,74 (m, 2 H)
C93	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , 100°C) δ ppm 1,19 (d, J=6,8 Гц, 3 H) 1,55-1,61 (m, 3 H) 2,54-2,64 (m, 1 H) 2,91-2,96 (m, 1 H) 3,26-3,40 (m, 1 H) 3,66-3,78 (m, 1 H) 4,10-4,22 (m, 1 H) 4,23-4,38 (m, 2 H) 4,53-4,78 (m, 1 H) 4,97-5,23 (m, 1 H) 5,79-5,88 (m, 1 H) 7,27-7,34 (m, 1 H) 7,34-7,40 (m, 4 H) 7,41-7,45 (m, 1 H) 7,65-7,74 (m, 2 H)

C94	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 80°C) δ ppm 1,28 (d, J=6,9 Гц, 3 H) 2,71 (d, J=15,9 Гц, 1 H) 3,02-3,14 (m, 1 H) 3,81-3,95 (m, 2 H) 4,30-4,44 (m, 2 H) 4,51 (br d, J=17,4 Гц, 1 H) 4,72-4,87 (m, 2 H) 5,16 (quin, J=6,6 Гц, 1 H) 5,38 (d, J=17,3 Гц, 1 H) 6,86 (d, J=0,8 Гц, 1 H) 7,31 (ddd, J=7,5, 4,8, 1,2 Гц, 1 H) 7,35-7,42 (m, 2 H) 7,44-7,51 (m, 1 H) 7,79 (td, J=7,7, 1,8 Гц, 1 H) 8,55 (ddd, J=4,8, 1,8, 0,9 Гц, 1 H) 11,99 (br s, 1 H)
C95	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,09-1,24 (m, 3 H) 2,56-2,66 (m, 1 H) 2,89-3,01 (m, 1 H) 3,79-3,91 (m, 2 H) 4,05-4,21 (m, 1 H) 4,32-4,57 (m, 3 H) 4,74-4,96 (m, 2 H) 5,24 (br s, 1 H) 7,35-7,51 (m, 3 H) 7,70-7,80 (m, 3 H)
C96	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 80°C) δ ppm 1,25 (d, J=6,9 Гц, 3 H) 2,69 (d, J=15,9 Гц, 1 H) 2,99-3,07 (m, 1 H) 3,79-3,91 (m, 2 H) 4,28-4,42 (m, 2 H) 4,49 (br d, J=17,3 Гц, 1 H) 4,77 (d, J=3,2 Гц, 2 H) 5,16 (quin, J=6,5 Гц, 1 H) 5,38 (d, J=17,3 Гц, 1 H) 6,78-6,85 (m, 1 H) 7,09-7,16 (m, 1 H) 7,16-7,23 (m, 1 H) 7,28 (ddd, J=7,5, 4,9, 1,2 Гц, 1 H) 7,34-7,40 (m, 1 H) 7,41-7,49 (m, 1 H) 7,76 (td, J=7,7, 1,8 Гц, 1 H) 8,52 (ddd, J=4,8, 1,8, 0,9 Гц, 1 H) 11,79 (br s, 1 H)
C97	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 80°C) δ ppm 1,24 (d, J=6,8 Гц, 3 H) 2,68 (br d, J=16,0 Гц, 1 H) 3,01-3,10 (m, 1 H) 3,80-3,92 (m, 2 H) 4,28-4,41 (m, 2 H) 4,47 (br d, J=17,4 Гц, 1 H) 4,78 (s, 2 H) 5,14 (quin, J=6,6 Гц, 1 H) 5,34 (d, J=17,3 Гц, 1 H) 6,95 (d, J=0,8 Гц, 1 H) 7,20-7,32 (m, 2 H) 7,37 (d, J=7,7 Гц, 1 H) 7,77 (td, J=7,7, 1,8 Гц, 1 H) 8,53 (ddd, J=4,8, 1,8, 0,9 Гц, 1 H) 11,92 (br s, 1 H)
C98	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 150°C) δ ppm 1,20 (d, J=6,8 Гц, 3 H) 1,58 (dd, J=7,0, 3,7 Гц, 3 H) 2,60 (d, J=16,1 Гц, 1 H) 2,96 (dd, J=15,8, 5,9 Гц, 1 H) 3,40 (dddd, J=13,2, 8,4, 6,8, 4,8 Гц, 1 H) 3,72 (dddd, J=13,1, 8,1, 4,9, 3,0 Гц, 1 H) 4,14-4,38 (m, 3 H) 4,63-4,75 (m, 1 H) 5,10 (dd, J=17,2, 10,6 Гц, 1 H) 5,73-5,82 (m, 1 H) 7,34 (dd, J=8,1, 3,3 Гц, 2 H) 7,40 (dd, J=8,1, 2,0 Гц, 1 H) 7,53 (dd, J=8,6, 2,0 Гц, 2 H) 7,63 (d, J=1,8 Гц, 1 H) 7,68 (d, J=8,1 Гц, 1 H)
C99	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 150°C) δ ppm 1,20 (dd, J=6,8, 2,6 Гц, 3 H) 1,62 (dd, J=7,0, 3,3 Гц, 3 H) 2,60 (d, J=15,8 Гц, 1 H) 2,97 (br dd, J=16,0, 5,8 Гц, 1 H) 3,58-3,70 (m, 1 H) 3,81 (dddd, J=13,1, 8,1, 4,7, 3,6 Гц, 1 H) 4,16-4,37 (m, 3 H) 4,62-4,77 (m, 1 H) 5,08 (dd, J=17,3, 6,1 Гц, 1 H) 5,83 (qd, J=7,1, 2,1 Гц, 1 H) 7,23-7,31 (m, 1 H) 7,35-7,44 (m, 2 H) 7,63 (t, J=2,0 Гц, 1 H) 7,68 (dd, J=8,1, 3,1 Гц, 1 H) 7,72-7,80 (m, 1 H) 8,51-8,59 (m, 1 H)

C100	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 80°C) δ ppm 1,25 (d, J=6,9 Гц, 3 H) 2,69 (d, J=16,0 Гц, 1 H) 3,01-3,09 (m, 1 H) 3,80-3,94 (m, 2 H) 4,29-4,42 (m, 2 H) 4,49 (br d, J=17,5 Гц, 1 H) 4,78 (d, J=2,2 Гц, 2 H) 5,04-5,17 (m, 1 H) 5,33 (br d, J=17,4 Гц, 1 H) 6,92 (d, J=0,9 Гц, 1 H) 7,23-7,32 (m, 2 H) 7,37 (d, J=7,8 Гц, 1 H) 7,77 (td, J=7,7, 1,8 Гц, 1 H) 7,82 (ddd, J=9,0, 4,6, 0,8 Гц, 1 H) 8,53 (ddd, J=4,8, 1,8, 0,9 Гц, 1 H) 12,19 (br s, 1 H)
C101	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 80°C) δ ppm 1,24 (d, J=6,9 Гц, 3 H) 2,68 (d, J=16,0 Гц, 1 H) 3,01-3,08 (m, 1 H) 3,87 (ddd, J=7,0, 5,3, 2,2 Гц, 2 H) 4,30-4,42 (m, 2 H) 4,47 (br d, J=17,5 Гц, 1 H) 4,78 (d, J=2,3 Гц, 2 H) 5,15 (quin, J=6,6 Гц, 1 H) 5,36 (d, J=17,3 Гц, 1 H) 6,92 (s, 1 H) 7,15-7,32 (m, 3 H) 7,37 (d, J=7,8 Гц, 1 H) 7,77 (td, J=7,7, 1,8 Гц, 1 H) 8,53 (ddd, J=4,8, 1,8, 0,9 Гц, 1 H) 11,84 (s, 1 H)
C102	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 80°C) δ ppm 1,25 (d, J=6,9 Гц, 3 H) 2,69 (d, J=16,0 Гц, 1 H) 2,99-3,08 (m, 1 H) 3,86 (ddd, J=7,0, 5,3, 2,2 Гц, 2 H) 4,30-4,41 (m, 2 H) 4,49 (br d, J=17,4 Гц, 1 H) 4,77 (d, J=2,5 Гц, 2 H) 5,14 (quin, J=6,6 Гц, 1 H) 5,36 (d, J=17,3 Гц, 1 H) 6,85 (s, 1 H) 7,21 (dd, J=10,0, 8,9 Гц, 1 H) 7,28 (ddd, J=7,5, 4,8, 1,1 Гц, 1 H) 7,37 (d, J=7,8 Гц, 1 H) 7,44 (ddd, J=8,9, 4,0, 0,8 Гц, 1 H) 7,76 (td, J=7,7, 1,8 Гц, 1 H) 8,53 (ddd, J=4,8, 1,8, 0,9 Гц, 1 H) 11,89 (br s, 1 H)
C103	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 150°C) δ ppm 1,21 (d, J=7,0 Гц, 3 H) 1,68 (dd, J=7,3, 3,3 Гц, 3 H) 2,60 (d, J=16,1 Гц, 1 H) 2,97 (dd, J=16,0, 5,8 Гц, 1 H) 3,54-3,64 (m, 1 H) 3,84 (ddt, J=12,9, 7,8, 5,1, 5,1 Гц, 1 H) 4,22-4,39 (m, 3 H) 4,62-4,77 (m, 1 H) 5,09 (dd, J=17,3, 8,9 Гц, 1 H) 5,77 (qd, J=7,1, 4,2 Гц, 1 H) 7,40 (dq, J=8,2, 1,1 Гц, 1 H) 7,60-7,72 (m, 2 H) 8,81 (d, J=2,4 Гц, 2 H) 9,09 (s, 1 H)
C104	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 80°C) δ ppm 1,19 (d, J=6,9 Гц, 3 H) 2,58 (d, J=16,0 Гц, 1 H) 2,94-3,03 (m, 1 H) 3,78-3,91 (m, 2 H) 4,24-4,41 (m, 3 H) 4,74 (s, 3 H) 4,98-5,39 (m, 1 H) 7,08 (dd, J=7,0, 1,6 Гц, 1 H) 7,23-7,29 (m, 1 H) 7,29-7,40 (m, 1 H) 7,70-7,79 (m, 2 H) 8,50 (dd, J=4,8, 1,8 Гц, 1 H) 8,54 (s, 1 H) 8,65 (dd, J=7,0, 0,9 Гц, 1 H)
C105*R	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 150°C) δ ppm 1,21 (d, J=6,8 Гц, 3 H) 1,64 (d, J=7,0 Гц, 3 H) 2,60 (d, J=15,8 Гц, 1 H) 2,97 (dd, J=16,1, 5,9 Гц, 1 H) 3,43 (ddd, J=13,2, 6,8, 4,8 Гц, 1 H) 3,77 (ddd, J=13,1, 8,0, 4,6 Гц, 1 H) 4,23 (dd, J=7,9, 4,8 Гц, 1 H) 4,27-4,37 (m, 2 H) 4,69 (br t, J=6,4 Гц, 1 H) 5,11 (d, J=17,2 Гц, 1 H) 5,86 (q, J=7,1 Гц, 1 H) 7,40 (dd, J=8,1, 2,0 Гц, 1 H) 7,57-7,65 (m, 3 H) 7,66-7,73 (m, 3 H)

C105*S	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , 150°C) δ ppm 1,21 (d, J=6,8 Гц, 3 H) 1,64 (d, J=7,3 Гц, 3 H) 2,61 (d, J=16,3 Гц, 1 H) 2,98 (dd, J=16,0, 6,1 Гц, 1 H) 3,46 (ddd, J=13,2, 6,6, 4,8 Гц, 1 H) 3,77 (ddd, J=13,1, 8,1, 5,0 Гц, 1 H) 4,20-4,39 (m, 3 H) 4,71 (br t, J=6,4 Гц, 1 H) 5,09 (br d, J=17,2 Гц, 1 H) 5,86 (q, J=7,2 Гц, 1 H) 7,41 (dd, J=8,3, 1,9 Гц, 1 H) 7,59-7,66 (m, 3 H) 7,66-7,73 (m, 3 H)
C106	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , 80°C) δ ppm 1,19 (d, J=6,9 Гц, 3 H) 2,59 (br d, J=16,0 Гц, 1 H) 2,96 (dd, J=16,0, 5,9 Гц, 1 H) 3,74 (t, J=6,2 Гц, 2 H) 3,88 (s, 3 H) 4,26-4,35 (m, 3 H) 4,53-4,71 (m, 3 H) 4,95-5,23 (m, 1 H) 6,80 (d, J=8,5 Гц, 1 H) 7,44 (dd, J=8,2, 1,3 Гц, 1 H) 7,66-7,71 (m, 2 H) 7,73 (d, J=8,3 Гц, 1 H) 8,17 (s, 1 H)
C107	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , 80°C) δ ppm 1,23 (d, J=6,9 Гц, 3 H) 2,40 (d, J=1,9 Гц, 3 H) 2,66 (d, J=16,0 Гц, 1 H) 3,07 (s, 1 H) 3,77-3,93 (m, 2 H) 4,33 (td, J=6,1, 2,3 Гц, 2 H) 4,43 (br d, J=17,4 Гц, 1 H) 4,75 (s, 2 H) 5,15 (quin, J=6,6 Гц, 1 H) 5,35 (d, J=17,3 Гц, 1 H) 6,84 (s, 1 H) 6,97 (dd, J=10,2, 8,8 Гц, 1 H) 7,20-7,29 (m, 2 H) 7,35 (d, J=7,8 Гц, 1 H) 7,74 (td, J=7,7, 1,8 Гц, 1 H) 8,47-8,54 (m, 1 H) 11,42 (br s, 1 H)
C108	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , 80°C) δ ppm 1,15-1,29 (m, 3 H) 2,65 (br d, J=15,9 Гц, 1 H) 3,06 (br d, J=1,8 Гц, 1 H) 3,77-3,95 (m, 2 H) 4,24-4,38 (m, 2 H) 4,43 (br d, J=17,9 Гц, 1 H) 4,75 (s, 2 H) 4,95-5,10 (m, 1 H) 5,27 (br d, J=17,3 Гц, 1 H) 6,70-7,06 (m, 3 H) 7,21-7,30 (m, 1 H) 7,31-7,41 (m, 1 H) 7,68-7,80 (m, 1 H) 8,46-8,58 (m, 1 H) 12,19 (br s, 1 H)
C109	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , 80°C) δ ppm 1,22 (d, J=6,9 Гц, 3 H) 2,66 (d, J=15,9 Гц, 1 H) 3,00-3,09 (m, 4 H) 3,77-3,92 (m, 2 H) 4,24-4,39 (m, 2 H) 4,44 (br d, J=17,4 Гц, 1 H) 4,75 (s, 2 H) 5,18 (quin, J=6,6 Гц, 1 H) 5,37 (d, J=17,3 Гц, 1 H) 6,72 (ddd, J=10,6, 2,3, 1,1 Гц, 1 H) 6,85 (s, 1 H) 6,96 (dd, J=9,9, 2,3 Гц, 1 H) 7,26 (ddd, J=7,5, 4,9, 1,2 Гц, 1 H) 7,35 (d, J=7,7 Гц, 1 H) 7,74 (td, J=7,7, 1,8 Гц, 1 H) 8,51 (ddd, J=4,8, 1,8, 0,9 Гц, 1 H) 11,41 (s, 1 H)
C110	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , 80°C) δ ppm 1,19-1,30 (m, 3 H) 2,68 (br d, J=15,8 Гц, 1 H) 2,99-3,15 (m, 1 H) 3,81-3,92 (m, 2 H) 4,26-4,41 (m, 2 H) 4,42-4,57 (m, 1 H) 4,69-4,87 (m, 2 H) 5,10-5,26 (m, 1 H) 5,36 (br d, J=17,2 Гц, 1 H) 6,76-6,95 (m, 2 H) 7,01-7,13 (m, 1 H) 7,23-7,33 (m, 1 H) 7,34-7,44 (m, 1 H) 7,72-7,82 (m, 1 H) 8,47-8,61 (m, 1 H) 11,84 (br s, 1 H)

C111	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 80°C) δ ppm 1,15 (d, J=6,9 Гц, 3 H) 2,37 (s, 3 H) 2,56 (d, J=16,0 Гц, 1 H) 2,93 (dd, J=15,9, 6,0 Гц, 1 H) 3,83 (dd, J=6,9, 5,4 Гц, 2 H) 4,24 (br d, J=17,6 Гц, 1 H) 4,32 (td, J=6,2, 1,6 Гц, 2 H) 4,74 (s, 4 H) 7,21-7,29 (m, 2 H) 7,34 (d, J=7,8 Гц, 1 H) 7,38 (d, J=2,1 Гц, 1 H) 7,46 (d, J=8,1 Гц, 1 H) 7,75 (td, J=7,7, 1,8 Гц, 1 H) 8,51 (ddd, J=4,8, 1,7, 0,9 Гц, 1 H)
C112	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 80°C) δ ppm 1,17 (d, J=6,8 Гц, 3 H) 2,57 (br d, J=16,0 Гц, 1 H) 2,95 (dd, J=15,9, 5,9 Гц, 1 H) 3,76-3,92 (m, 2 H) 4,16-4,40 (m, 3 H) 4,41-5,45 (m, 4 H) 7,23-7,30 (m, 1 H) 7,34 (d, J=7,8 Гц, 1 H) 7,70-7,82 (m, 3 H) 7,85 (d, J=1,5 Гц, 1 H) 8,51 (dd, J=4,8, 1,8 Гц, 1 H)
C113	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 80°C) δ ppm 1,16 (d, J=6,9 Гц, 3 H) 2,58 (d, J=16,0 Гц, 1 H) 2,95 (dd, J=15,9, 6,0 Гц, 1 H) 3,84 (dd, J=6,8, 5,5 Гц, 2 H) 4,16-4,41 (m, 3 H) 4,42-5,28 (m, 4 H) 7,07-7,50 (m, 5 H) 7,64 (d, J=1,9 Гц, 1 H) 7,75 (td, J=7,7, 1,8 Гц, 1 H) 8,51 (ddd, J=4,8, 1,8, 0,9 Гц, 1 H)
C114	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 80°C) δ ppm 1,22 (d, J=6,9 Гц, 3 H) 2,64 (br d, J=16,2 Гц, 1 H) 2,96-3,17 (m, 4 H) 3,77-3,99 (m, 2 H) 4,25-4,54 (m, 3 H) 4,66-4,89 (m, 2 H) 5,00-5,19 (m, 1 H) 5,23-5,42 (m, 1 H) 6,71-7,00 (m, 3 H) 7,21-7,31 (m, 1 H) 7,31-7,48 (m, 1 H) 7,67-7,90 (m, 1 H) 8,46-8,63 (m, 1 H) 11,76 (br s, 1 H)
C115	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 80°C) δ ppm 1,16 (d, J=6,9 Гц, 3 H) 2,57 (br d, J=16,2 Гц, 1 H) 2,94 (dd, J=16,0, 6,1 Гц, 1 H) 3,84 (dd, J=7,0, 5,3 Гц, 2 H) 4,07-5,60 (m, 7 H) 7,27 (dd, J=7,5, 4,8 Гц, 1 H) 7,35 (d, J=7,9 Гц, 1 H) 7,63 (d, J=7,9 Гц, 2 H) 7,75 (td, J=7,7, 1,9 Гц, 1 H) 7,80 (d, J=8,0 Гц, 2 H) 8,48-8,55 (m, 1 H)
C116	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 80°C) δ ppm 1,23 (d, J=6,8 Гц, 3 H) 2,67 (d, J=15,9 Гц, 1 H) 2,98-3,06 (m, 1 H) 3,80-3,89 (m, 2 H) 4,28-4,39 (m, 2 H) 4,47 (br d, J=17,3 Гц, 1 H) 4,75 (d, J=2,4 Гц, 2 H) 5,14 (quin, J=6,6 Гц, 1 H) 5,34 (d, J=17,3 Гц, 1 H) 6,81 (d, J=0,9 Гц, 1 H) 7,09 (dd, J=9,6, 2,1 Гц, 1 H) 7,17 (ddd, J=9,5, 2,1, 0,8 Гц, 1 H) 7,26 (ddd, J=7,5, 4,8, 1,2 Гц, 1 H) 7,32-7,39 (m, 1 H) 7,75 (td, J=7,7, 1,8 Гц, 1 H) 8,51 (ddd, J=4,8, 1,8, 0,9 Гц, 1 H) 11,67-12,09 (m, 1 H)

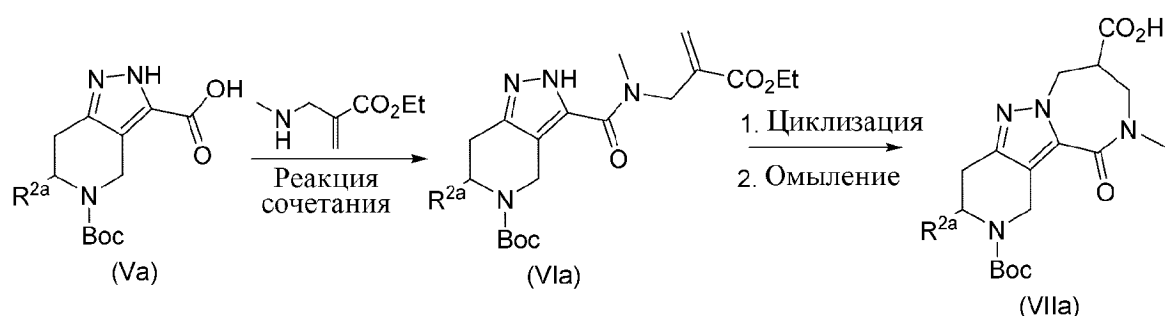
C117	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 80°C) δ ppm 1,22 (d, J=6,9 Гц, 3 H) 2,65 (d, J=15,9 Гц, 1 H) 2,96-3,05 (m, 1 H) 3,76-3,93 (m, 2 H) 4,26-4,39 (m, 2 H) 4,43 (br d, J=17,4 Гц, 1 H) 4,66-4,84 (m, 2 H) 4,92-5,11 (m, 1 H) 5,26 (br d, J=17,3 Гц, 1 H) 6,79 (d, J=3,0 Гц, 1 H) 6,97-7,05 (m, 1 H) 7,06-7,11 (m, 1 H) 7,26 (ddd, J=7,5, 4,8, 1,2 Гц, 1 H) 7,35 (d, J=7,8 Гц, 1 H) 7,74 (td, J=7,7, 1,8 Гц, 1 H) 8,50 (ddd, J=4,8, 1,8, 0,9 Гц, 1 H) 12,27 (br s, 1 H)
C118	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 100°C) δ ppm 1,16 (d, J=7,0 Гц, 3 H) 1,60 (dd, J=7,2, 4,5 Гц, 3 H) 2,56 (d, J=15,6 Гц, 1 H) 2,91 (m, J=5,9 Гц, 1 H) 3,38 (tdd, J=13,4, 13,4, 6,9, 4,8 Гц, 1 H) 3,70-3,78 (m, 1 H) 4,12-4,22 (m, 1 H) 4,23-4,28 (m, 1 H) 4,28-4,33 (m, 1 H) 4,63 (br s, 1 H) 5,06 (br s, 1 H) 5,80-5,87 (m, 1 H) 7,37-7,42 (m, 1 H) 7,56-7,70 (m, 6 H)
C119*R	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 100°C) δ ppm 1,17 (d, J=6,8 Гц, 3 H) 1,55 (d, J=7,1 Гц, 3 H) 2,50-2,65 (m, 1 H) 2,95 (dd, J=15,9, 6,0 Гц, 2 H) 3,40-3,52 (m, 1 H) 3,70 (ddd, J=13,1, 8,1, 4,9 Гц, 1 H) 4,15-4,36 (m, 3 H) 4,60 (s, 1 H) 4,92-5,17 (m, 1 H) 5,89 (q, J=7,1 Гц, 1 H) 7,73-7,78 (m, 2 H) 7,78-7,82 (m, 1 H) 8,00 (d, J=1,9 Гц, 1 H)
C119*S	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 100°C) δ ppm 1,16 (d, J=6,8 Гц, 3 H) 1,56 (d, J=7,1 Гц, 3 H) 2,55 (d, J=16,1 Гц, 1 H) 2,85-3,03 (m, 2 H) 3,38-3,50 (m, 1 H) 3,68-3,81 (m, 1 H) 4,13-4,37 (m, 3 H) 4,60 (s, 1 H) 5,07 (br d, J=11,1 Гц, 1 H) 5,89 (q, J=7,1 Гц, 1 H) 7,73-7,77 (m, 2 H) 7,77-7,80 (m, 1 H) 7,98-8,02 (m, 1 H)
C120	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 80°C) δ ppm 1,19 (d, J=6,9 Гц, 3 H) 2,58 (d, J=16,1 Гц, 1 H) 2,92-2,99 (m, 1 H) 3,59-3,66 (m, 2 H) 3,81 (s, 3 H) 4,15-4,27 (m, 2 H) 4,34 (br d, J=17,3 Гц, 1 H) 4,51-4,79 (m, 1 H) 4,88-4,97 (m, 2 H) 5,02-5,25 (m, 1 H) 6,53 (d, J=2,9 Гц, 1 H) 7,03 (d, J=7,1 Гц, 1 H) 7,16 (t, J=7,7 Гц, 1 H) 7,29 (d, J=3,0 Гц, 1 H) 7,40 (d, J=8,1 Гц, 1 H) 7,45 (dd, J=8,2, 1,6 Гц, 1 H) 7,71 (d, J=4,6 Гц, 2 H)
C121	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,11-1,27 (m, 3 H) 2,54-2,61 (m, 1 H) 2,93-3,05 (m, 1 H) 4,09-4,27 (m, 1 H) 4,41-4,57 (m, 4 H) 5,21-5,31 (m, 1 H) 5,41-5,50 (m, 1 H) 7,47 (dd, J=8,3, 1,9 Гц, 1 H) 7,75 (d, J=8,3 Гц, 1 H) 7,78 (d, J=1,8 Гц, 1 H) 7,82-7,90 (m, 1 H) 7,93-8,01 (m, 1 H) 8,49 (br s, 1 H)
C122	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,09-1,26 (m, 3 H) 2,56-2,63 (m, 1 H) 2,87-3,01 (m, 1 H) 3,88 (br s, 2 H) 4,06-4,23 (m, 1 H) 4,37 (br s, 2 H) 4,43-4,56 (m, 1 H) 4,61-4,84 (m, 2 H) 5,15-5,51 (m, 1 H) 7,09 (br d, J=6,5 Гц, 1 H) 7,29-7,41 (m, 1 H) 7,45 (dd, J=8,1, 1,0 Гц, 1 H) 7,71-7,79 (m, 2 H) 7,91-8,05 (m, 1 H)

C124	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , 80°C) δ ppm 1,23 (d, J=6,8 Гц, 3 H) 2,67 (d, J=15,9 Гц, 1 H) 2,98-3,05 (m, 1 H) 3,78-3,90 (m, 2 H) 4,27-4,39 (m, 2 H) 4,44 (br d, J=17,4 Гц, 1 H) 4,69-4,83 (m, 2 H) 5,09 (quin, J=6,6 Гц, 1 H) 5,32 (d, J=17,3 Гц, 1 H) 6,95 (br s, 1 H) 7,07-7,18 (m, 1 H) 7,22-7,56 (m, 3 H) 7,58-7,66 (m, 1 H) 7,74 (td, J=7,7, 1,8 Гц, 1 H) 8,51 (ddd, J=4,8, 1,8, 0,9 Гц, 1 H) 11,86 (br s, 1 H)
C125	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , 80°C) δ ppm 1,23 (d, J=6,9 Гц, 3 H) 2,67 (d, J=15,9 Гц, 1 H) 2,97-3,05 (m, 1 H) 3,78-3,91 (m, 2 H) 4,27-4,39 (m, 2 H) 4,45 (br d, J=17,4 Гц, 1 H) 4,68-4,82 (m, 2 H) 4,99-5,15 (m, 1 H) 5,30 (d, J=17,3 Гц, 1 H) 6,79-6,89 (m, 1 H) 7,16-7,30 (m, 2 H) 7,35 (d, J=7,8 Гц, 1 H) 7,69-7,82 (m, 2 H) 8,51 (ddd, J=4,9, 1,8, 0,9 Гц, 1 H) 12,07 (br s, 1 H)
C88*R	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , 100°C) δ ppm 1,18 (d, J=7,0 Гц, 3 H) 1,60 (d, J=7,3 Гц, 3 H) 2,58 (d, J=15,8 Гц, 1 H) 2,92-2,97 (m, 1 H) 3,38-3,46 (m, 1 H) 3,75 (ddd, J=13,2, 8,1, 4,8 Гц, 1 H) 4,20-4,34 (m, 3 H) 4,66 (br s, 1 H) 5,04 (br s, 1 H) 5,82 (q, J=7,0 Гц, 1 H) 7,41 (dd, J=8,1, 2,0 Гц, 1 H) 7,58 (d, J=8,1 Гц, 2 H) 7,67 (d, J=1,8 Гц, 1 H) 7,70 (d, J=8,1 Гц, 1 H) 7,76-7,81 (m, 2 H)
C126	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ +CCl ₄) δ ppm 1,14-1,29 (m, 3 H) 1,54-1,69 (m, 3 H) 2,52-2,61 (m, 1 H) 2,88-2,97 (m, 1 H) 3,27-3,37 (m, 1 H) 3,66-3,78 (m, 1 H) 4,10-4,33 (m, 3 H) 4,44-4,67 (m, 1 H) 5,26-5,51 (m, 1 H) 5,81-5,96 (m, 1 H) 7,37 (br s, 1 H) 7,51-7,71 (m, 5 H) 7,75-7,82 (m, 1 H)
C131	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ +CCl ₄) δ ppm 1,17-1,27 (m, 3 H) 1,49-1,62 (m, 3 H) 2,53-2,61 (m, 1 H) 2,95 (br d, J=17,0 Гц, 1 H) 3,58-3,74 (m, 2 H) 3,77 (br d, J=5,0 Гц, 3 H) 4,05-4,30 (m, 3 H) 4,38-4,67 (m, 1 H) 5,25-5,50 (m, 1 H) 5,76-5,93 (m, 1 H) 6,77-6,95 (m, 3 H) 7,20-7,28 (m, 1 H) 7,38 (br d, J=6,6 Гц, 1 H) 7,55-7,66 (m, 2 H)
C140	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ +CCl ₄) δ ppm 1,23 (br d, J=7,0 Гц, 3 H) 2,53-2,61 (m, 1 H) 2,95 (br dd, J=16,2, 5,6 Гц, 1 H) 3,64-3,73 (m, 2 H) 3,84 (s, 3 H) 4,06-4,22 (m, 1 H) 4,23-4,30 (m, 2 H) 4,37-4,68 (m, 3 H) 5,12-5,51 (m, 1 H) 6,97-7,15 (m, 3 H) 7,38 (br d, J=7,4 Гц, 1 H) 7,55-7,65 (m, 2 H)
C157	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ +CCl ₄) δ ppm 1,17-1,28 (m, 3 H) 2,23 (s, 3 H) 2,53-2,61 (m, 1 H) 2,94 (br dd, J=16,2, 5,4 Гц, 1 H) 3,64-3,76 (m, 5 H) 4,26 (br s, 3 H) 4,33-4,57 (m, 3 H) 5,18-5,46 (m, 1 H) 5,90 (br s, 1 H) 7,37 (br d, J=8,3 Гц, 1 H) 7,59 (s, 1 H) 7,63 (d, J=8,3 Гц, 1 H)

C160	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , 121°C) δ ppm 7,69 (d, J=8,2 Гц, 1 H), 7,64 (d, J=1,9 Гц, 1 H), 7,57 (br s, 1 H), 7,40 (dd, J=8,2, 2,0 Гц, 1 H), 5,08 (br d, J=17,2 Гц, 1 H), 4,75-4,86 (m, 2 H), 4,59-4,72 (m, 1 H), 4,26-4,34 (m, 3 H), 3,74-3,80 (m, 2 H), 2,96 (dd, J=15,9, 5,9 Гц, 1 H), 2,55-2,63 (m, 4 H), 1,18 (d, J=6,9 Гц, 3 H)
C166	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ +CCl ₄) δ ppm 1,13-1,24 (m, 3 H) 2,50-2,57 (m, 1 H) 2,92 (br dd, J=15,4, 5,8 Гц, 1 H) 3,55-3,67 (m, 2 H) 3,85 (br s, 3 H) 4,04-4,25 (m, 3 H) 4,44-4,77 (m, 3 H) 5,23-5,46 (m, 1 H) 6,70 (br t, J=8,5 Гц, 1 H) 6,79 (br d, J=8,7 Гц, 1 H) 7,27 (q, J=7,5 Гц, 1 H) 7,36 (br d, J=7,5 Гц, 1 H) 7,57 (br s, 1 H) 7,61 (br d, J=8,3 Гц, 1 H)
C175	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 1,04-1,24 (m, 3 H) 2,55-2,61 (m, 1 H) 2,89-2,97 (m, 1 H) 3,73-3,87 (m, 2 H) 4,13-4,21 (m, 1 H) 4,35 (br s, 2 H) 4,43-4,52 (m, 1 H) 4,78 (br s, 2 H) 5,32-5,46 (m, 1 H) 7,44 (br d, J=8,1 Гц, 1 H) 7,50-7,75 (m, 4 H) 7,84-7,91 (m, 1 H)
C204	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ +CCl ₄) δ ppm 1,22 (br s, 3 H) 2,52 (br s, 3 H) 2,54-2,62 (m, 1 H) 2,91-2,98 (m, 1 H) 3,72 (br s, 2 H) 4,30 (br s, 3 H) 4,71 (br s, 3 H) 5,26-5,49 (m, 1 H) 7,26-7,43 (m, 3 H) 7,56-7,66 (m, 3 H)
C221	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 1,28 (br s, 3 H) 1,65 (br s, 3 H) 2,32 (br s, 3 H) 2,65-2,75 (m, 1 H) 2,98-3,19 (m, 1 H) 3,58-3,70 (m, 1 H) 3,71-3,81 (m, 1 H) 4,33 (br s, 3 H) 4,44-4,64 (m, 1 H) 5,34-5,56 (m, 1 H) 5,95-6,08 (m, 1 H) 6,70 (br d, J=4,6 Гц, 1 H) 7,28-7,31 (m, 1 H) 7,48-7,59 (m, 2 H)

Соединения формулы (Ia) получали с помощью следующих способов.

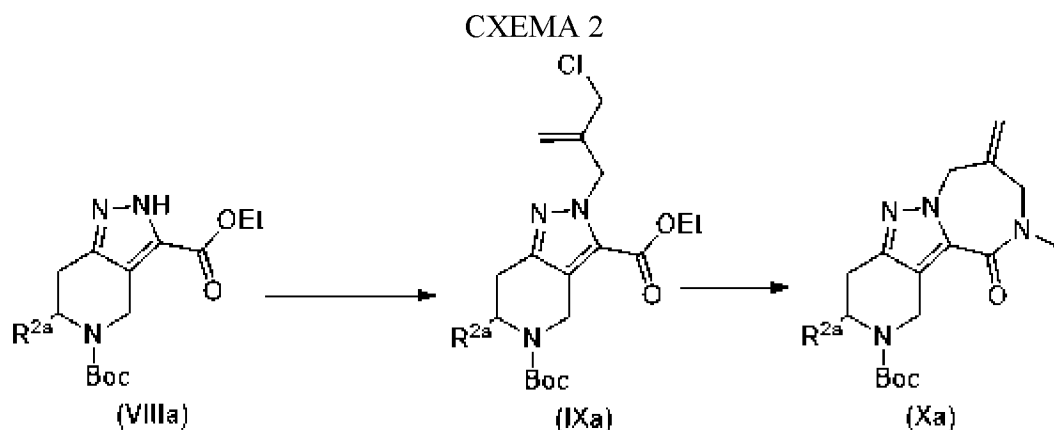
СХЕМА 1



В соответствии со схемой 1 коммерчески доступное или синтетически получаемое соединение формулы (Va), где R^{2a} представляет собой H или C₁₋₆алкил, вводят в реакцию сочетания с коммерчески доступным или синтетически получаемым этил-2-(метиламинометил)-проп-2-еноатом в условиях сочетания с образованием амидной связи с получением соединения формулы (VIa). Например, кислотное соединение формулы (Va) вводят в реакцию с этил-2-(метиламинометил)проп-2-еноатом в присутствии осушителя, такого как гидроксibenзотриазол (HOBt)/1-этил-3-(3-диметиламинопропил)-карбодиимид

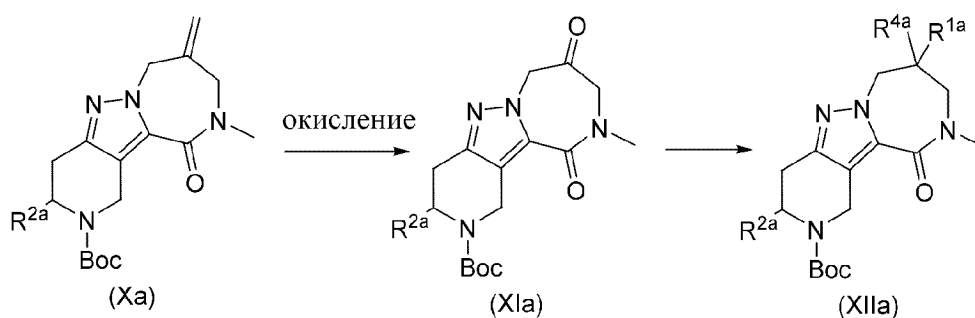
(EDAC), 1,1'-карбонилдиимидазол (CDI), гексафторфосфат бензотриазол-1-ил-окситрипирролидино-фосфония (PyBOP), гексафторфосфат 3-оксида 1-[бис(диметиламино)метиле]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния (HATU), 1-гидрокси-7-азабензотриазол (HOAT), пропилфосфоновый ангидрид (T₃P), соответствующим образом выбранного основания, такого как N, N-диизопропилэтиламин (DIPEA), триэтиламин (TEA) и т. п., в растворителе, таком как толуол, ацетонитрил (ACN), этилацетат (EtOAc), диметилформамид (DMF), тетрагидрофуран (THF), дихлорметан (DCM) или их смесь, с получением соединения формулы (VIa).

Соединение формулы (VIa), где R^{2a} представляет собой H или C₁₋₆алкил, вводят в реакцию циклизации с использованием основания, такого как 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU), в растворителе, таком как ACN, при температуре, составляющей приблизительно 40-60°C, в течение периода времени, составляющего 1-3 ч. Последующее омыление с использованием основания, такого как гидроксид натрия, гидроксид калия или т. п.; в полярном растворителе, таком как вода, метанол (MeOH) или их смесь; обеспечивает получение соединения формулы (VIIa), где R^{2a} представляет собой H или C₁₋₆алкил.



В соответствии со схемой 2 коммерчески доступное или синтетически получаемое соединение формулы (IXa), где R^{2a} представляет собой H или C₁₋₆алкил, вводят в реакцию алкилирования с 3-хлор-2-(хлорметил)проп-1-еном в подходящем растворителе, таком как DMF и т. п., в присутствии основания, такого как K₂CO₃ и т. п., при температурах, находящихся в диапазоне от 25°C до 75°C, в течение периода времени, составляющего 10-24 ч., с получением соединения формулы (IXa). Соединение формулы (IXa), где R^{2a} представляет собой H или C₁₋₆алкил, вводят в реакцию с метанамином в растворителе, таком как этанол (EtOH), при температуре, составляющей приблизительно 80°C, в течение периода времени, составляющего 16 ч., с получением соединения формулы (Xa), где R^{2a} представляет собой H или C₁₋₆алкил.

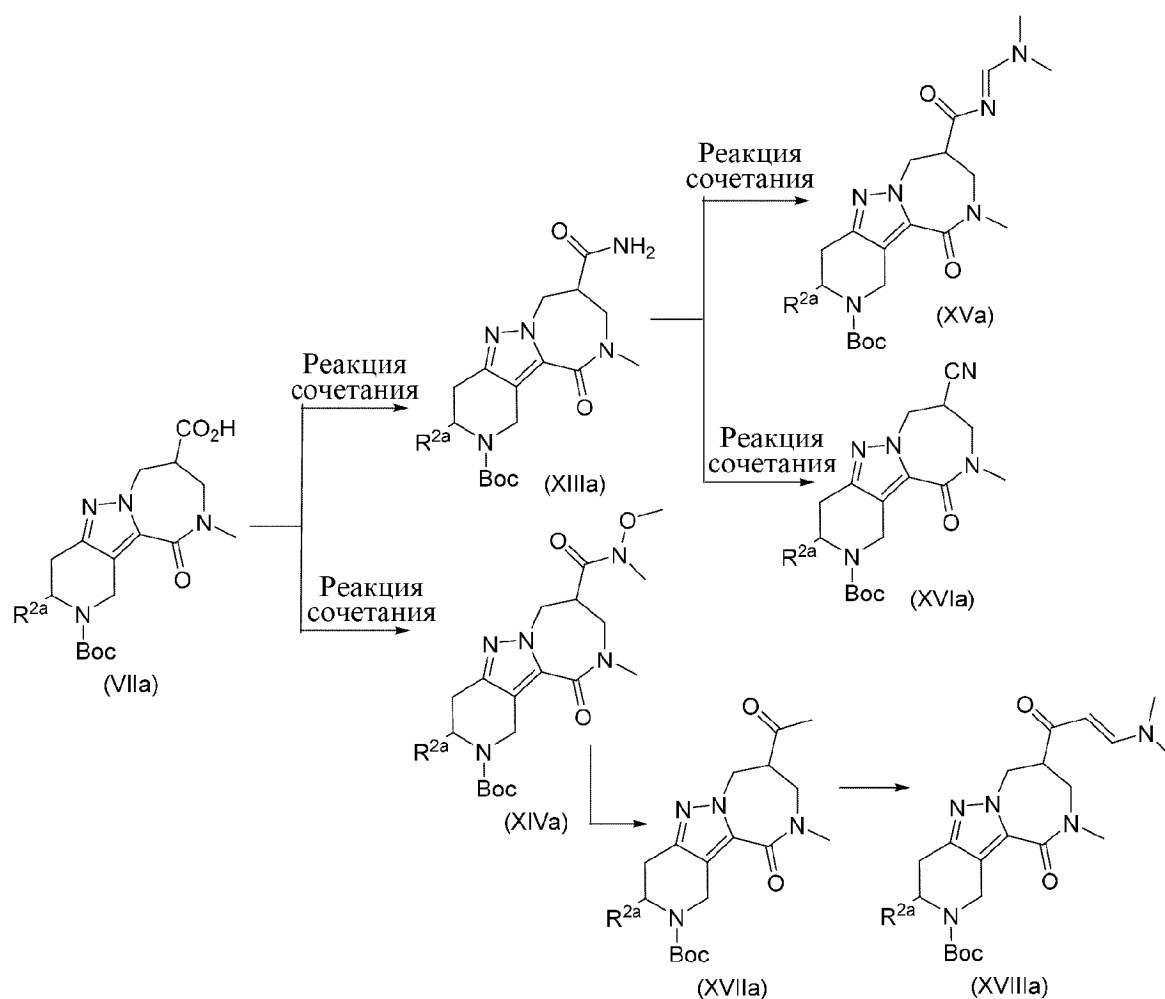
СХЕМА 3



В соответствии со схемой 3 соединение формулы (Xa), где R^{2a} представляет собой H или C₁₋₆алкил, вводят в реакцию окисления с использованием условий окисления, известных специалисту в данной области, например OsO₄ и NaIO₄, в подходящем растворителе, таком как THF и т. п., при температурах, находящихся в диапазоне от 0°C до 15°C, в течение периода времени, составляющего 10-20 ч., с получением соединения формулы (XIa). Соединение формулы (XIa) вводят в реакцию с реагентом Гриньяра, таким как бромид фенилмагния, в подходящем растворителе, таком как THF и т. п., с получением соединения формулы (XIIa), где R^{2a} представляет собой H или C₁₋₆алкил, R^{1a} представляет собой OH, и R^{4a} представляет собой фенил.

Соединение формулы (XIIa), где R^{2a} представляет собой H или C₁₋₆алкил, R^{1a} представляет собой OH, и R^{4a} представляет собой фенил, вводят в реакцию фторирования с фторирующим средством, таким как трифторид диэтиламиносеры (DAST), тетрафторборат (диэтиламино)дифторсульфония (XtalFluor®), трифторид бис(2-метоксиэтил)аминосеры (Deoxo-Fluor®) и т. п., в подходящем растворителе, таком как DCM и т. п., при температурах, находящихся в диапазоне от -78°C до 50°C, в течение периода времени, составляющего 2-16 ч., с получением соединения формулы (XIIa), где R^{2a} представляет собой H или C₁₋₆алкил, R^{1a} представляет собой F, и R^{4a} представляет собой фенил.

СХЕМА 4

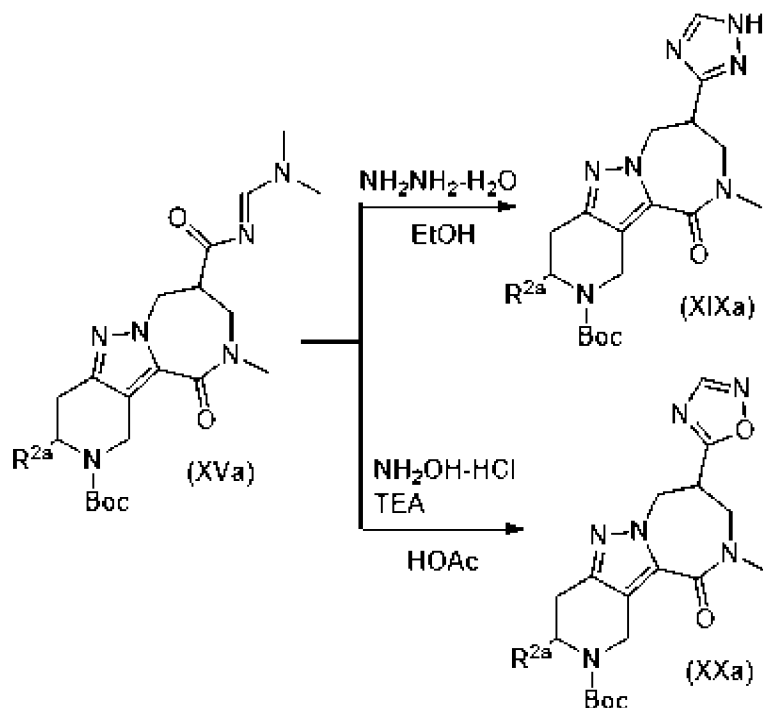


В соответствии со схемой 4 соединение формулы (VIIa) преобразовывают в его соответствующий амид с использованием условий для образования амидной связи, известных специалисту в данной области или описанных ранее. Например, реакция соединения формулы (VIIa) с хлоридом аммония; PyBOP; активирующим средством, таким как HOBt; в присутствии основания, такого как DIPEA и т. п.; в подходящем растворителе, обеспечивает получение соединения формулы (XIIIa). Подобным образом соединение формулы (VIIa) вводят в реакцию с N-метоксиметанмином в присутствии T₃P и в присутствии третичного аминооснования, такого как триэтиламин и т. п.; в непротонном органическом растворителе, таком как THF и т. п.; с получением соединения формулы (XVIa), где R^{2a} представляет собой H или C₁₋₆алкил.

Обработка соединения формулы (XIIIa) диметилформамид (DMF) - диметилацетамидом (DMA) обеспечивает получение диметиламинометилкарбамоил-замещенного соединения формулы (XVa). Обработка соединения формулы (XIIIa) трифторуксусным ангидридом (TFAA) в присутствии органического основания, такого как триэтиламин (TEA), в полярном апротонном растворителе, таком как дихлорметан, обеспечивает получение нитрила формулы (XVIa).

Соединение формулы (XVIa) преобразовывают в кетон формулы (XVIIa) путем воздействия металлоорганическим галогенидом, таким как бромид метилмагния, в полярном апротонном растворителе, таком как THF. Последующая обработка соединения формулы (XVIIa) с помощью DMF-DMA при температуре, составляющей приблизительно 70°C, обеспечивает получение соединения формулы (XVIIIa).

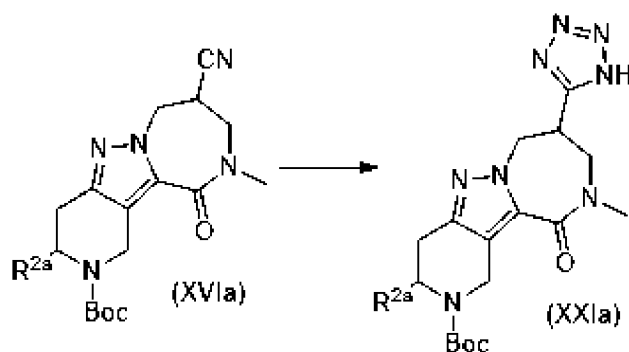
СХЕМА 5



Триазолил-замещенное соединение формулы (XIXa) получают путем осуществления реакции соединения формулы (XVa) с гидратом гидразина в спиртовом растворителе.

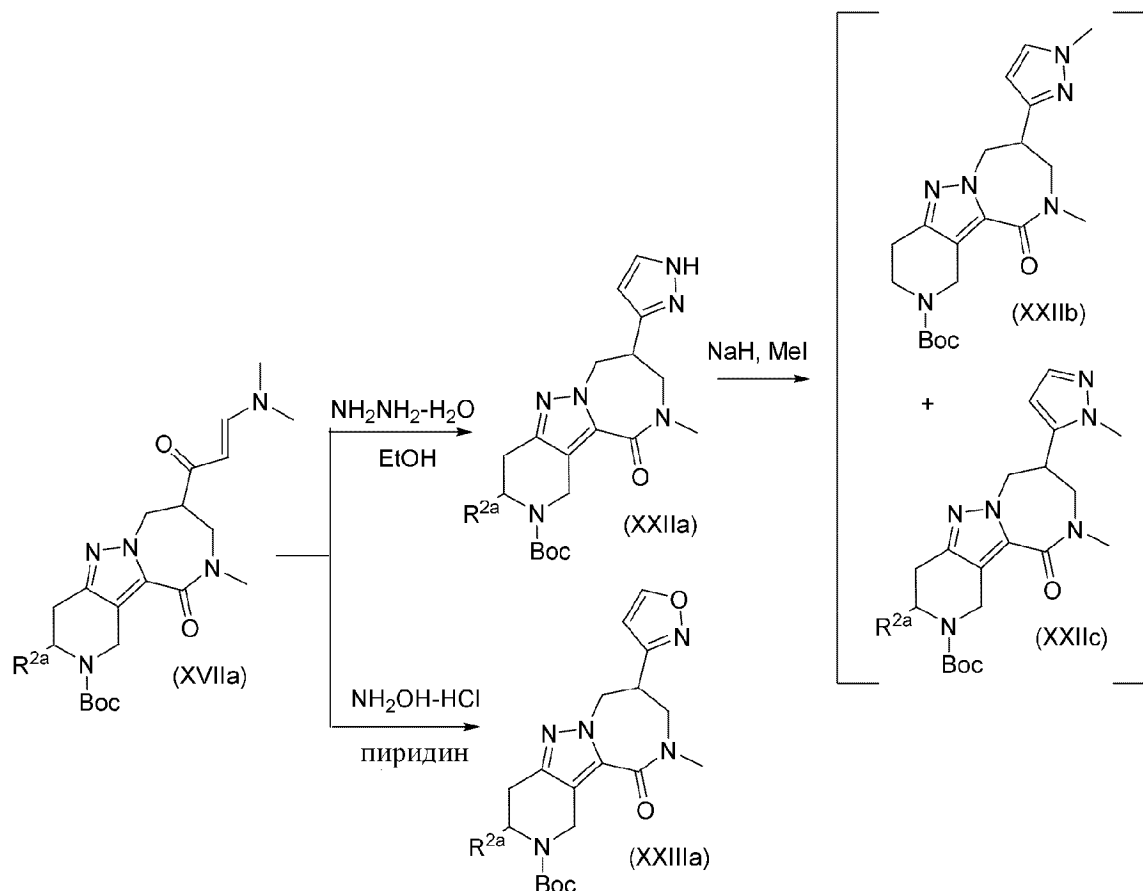
В качестве альтернативы соединение формулы (XVa) вводят в реакцию с гидрохлоридом гидроксиламина в присутствии основания, такого как триэтиламин, в присутствии уксусной кислоты с получением оксадиазолил-замещенного соединения формулы (XXa).

СХЕМА 6



Соединение формулы (XVIa) вводят в реакцию с азидом натрия в присутствии ACN, в полярном апротонном растворителе, таком как DMF, с получением соединения формулы (XXIa), где R^{4a} представляет собой тетразолил.

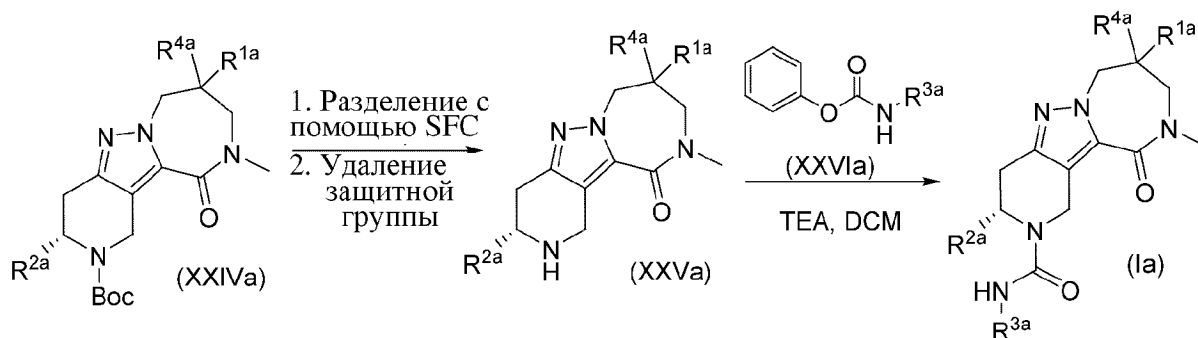
CXEMA 7



Соединение формулы (XVIIIa) вводят в реакцию циклизации в присутствии гидрата гидразина с получением соединения формулы (XXIIa). Соединение формулы (XXIIa) вводят в реакцию алкилирования с алкилирующим средством, таким как C_1 -алкилгалогенид и т. п., основанием, таким как NaH и т. п., в подходящем растворителе, таком как THF, DMF и т. п., с получением соединения формулы (XXIIb и XXIIc).

В качестве альтернативы соединение формулы (XVIIIa) с гидроксидом гидроксилamina в присутствии основания, такого как триэтиламин, в присутствии уксусной кислоты обеспечивает получение соединения формулы (XXIIIa).

CXEMA 8



В соответствии со схемой 8 разделения на стереоизомеры формулы (XXIVa) (которая охватывает соединения формул (XIIa), (XIXa), (XXa), (XXIa), (XXIIa), (XXIIb), (XXIIc) и (XXIIIa) достигают посредством сверхкритической жидкостной хроматографии. Отщепления

защитной группы BOC от соединения формулы (XXIVa) (которая охватывает соединения формул (XIIa), (XIXa), (XXa), (XXIa), (XXIIa), (XXIIb), (XXIIc) и (XXIIIa), где R^{1a} , R^{2a} и R^{4a} являются таким, как определено выше; достигают в соответствии с процедурами, известными специалисту в данной области, и с использованием общепринятых методик, таких как описанные в T. W. Greene и P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis," 3 ed., John Wiley & Sons, 1999. Например, в кислотных условиях, таким как TFA/ CH_2Cl_2 , HCl/диоксан и т. п., обеспечивается получение соединения формулы (XXVa).

Последующая реакция с коммерчески доступным или синтетически получаемым соединением формулы (XXVIa), где R^{1a} , R^{2a} и R^{4a} являются такими, как определено выше; подходящим основанием, таким как TEA и т. п.; в подходящем растворителе, таком как DCM и т. п.; обеспечивает получение соединения формулы (Ia).

Соединения формулы (Ia) можно преобразовывать в их соответствующие соли с применением способов, известных специалисту в данной области. Например, амин формулы (Ia) обрабатывают трифторуксусной кислотой, HCl или лимонной кислотой в растворителе, таком как Et_2O , CH_2Cl_2 , THF, MeOH, хлороформ или изопропанол, с получением соответствующей солевой формы. Альтернативно соли трифторуксусной кислоты или муравьиной кислоты получают в результате условий очистки с помощью обращенно-фазовой HPLC. Кристаллические формы фармацевтически приемлемых солей соединений формулы (Ia) можно получать в кристаллической форме путем перекристаллизации из полярных растворителей (включая смеси полярных растворителей и водные смеси полярных растворителей) или из неполярных растворителей (включая смеси неполярных растворителей).

Если соединения в соответствии с настоящим изобретением имеют по меньшей мере один хиральный центр, они могут, соответственно, существовать в виде энантиомеров. Если соединения имеют два или более хиральных центров, они могут дополнительно существовать в виде диастереомеров. Следует понимать, что все такие изомеры и их смеси находятся в пределах объема настоящего изобретения.

Соединения формул, представленные на схемах выше, представленные как "стереомерная смесь" (что означает смесь двух или более стереоизомеров и включает энантиомеры, диастереомеры и их комбинации), разделяют путем разделения с помощью SFC.

Общие процедуры

Следующие конкретные примеры предусмотрены для дополнительной иллюстрации настоящего изобретения и разных предпочтительных вариантов осуществления. При получении соединений, описанных в примерах ниже, и

соответствующих аналитических данных, соблюдали следующие экспериментальные и аналитические протоколы, если не указано иное.

Если не указано иное, реакционные смеси перемешивали с помощью магнитной мешалки при комнатной температуре (к. т.) в атмосфере азота. Если растворы "высушивали," их, как правило, высушивали над высушивающим средством, таким как Na_2SO_4 или MgSO_4 . Если смеси, растворы и экстракты "концентрировали", их, как правило, концентрировали на ротаторном испарителе при пониженном давлении.

Нормально-фазовую хроматографию на силикагеле (FCC) проводили на силикагеле (SiO_2) с применением предварительно упакованных картриджей.

Препаративную обращенно-фазовую высокоэффективную жидкостную хроматографию (RP HPLC) проводили любым из следующих способов:

СПОСОБ А. Полупрепаративная HPLC Gilson GX-281 с Phenomenex Synergi C18 (10 мкм, 150×25 мм) или Boston Green ODS C18 (5 мкм, 150×30 мм) и подвижная фаза 5-99% ACN в воде (с 0,225% FA) в течение 10 мин. и затем удерживание при 100% ACN в течение 2 мин. при скорости потока 25 мл/мин.; или

СПОСОБ В. Полупрепаративная HPLC Gilson GX-281 с Phenomenex Synergi C18 (10 мкм, 150×25 мм) или Boston Green ODS C18 (5 мкм, 150×30 мм) и подвижная фаза 5-99% ACN в воде (0,1% TFA) в течение 10 мин. и затем удерживание при 100% ACN в течение 2 мин. при скорости потока 25 мл/мин., или

СПОСОБ С. Полупрепаративная HPLC Gilson GX-281 с Phenomenex Synergi C18 (10 мкм, 150×25 мм) или Boston Green ODS C18 (5 мкм, 150×30 мм) и подвижная фаза 5-99% ACN в воде (0,05% HCl) в течение 10 мин. и затем удерживание при 100% ACN в течение 2 мин. при скорости потока 25 мл/мин., или

СПОСОБ D. Полупрепаративная HPLC Gilson GX-281 с Phenomenex Gemini C18 (10 мкм, 150×25 мм), AD (10 мкм, 250 мм x 30 мм) или колонка Waters XBridge C18 (5 мкм, 150×30 мм), подвижная фаза 0-99% ACN в воде (с 0,05% гидроксида аммиака об./об.) в течение 10 мин. и затем удерживание при 100% ACN в течение 2 мин. при скорости потока 25 мл/мин., или

СПОСОБ E: Gilson GX-281 для полупрепаративной HPLC с Phenomenex Gemini C18 (10 мкм, 150×25 мм) или колонкой Waters XBridge C18 (5 мкм, 150×30 мм), подвижная фаза представляет собой 5-99% ACN в воде (10 mM NH_4HCO_3) в течение 10 мин. и затем удерживание при 100% ACN в течение 2 мин. при скорости потока 25 мл/мин.

Препаративную сверхкритическую флюидную высокоэффективную жидкостную хроматографию (SFC) проводили либо в системе для препаративной SFC Thar 80, либо в системе для препаративной SFC Waters 80Q от Waters. ABPR устанавливали на 100 бар для сохранения CO_2 в условиях SF, и скорость потока может подтверждаться в соответствии с характеристиками соединения, при скорости потока, находящейся в диапазоне от 50 г/мин. до 70 г/мин. Температура колонки представляла собой температуру окружающей среды.

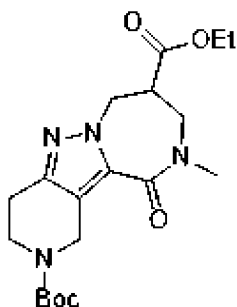
Масс-спектры (MS) получали на SHIMADZU LCMS-2020 MSD или Agilent 1200\G6110A MSD с применением ионизации электрораспылением (ESI) в положительном режиме, если не указано иное. Рассчитанная (рассч.) масса соответствует точной массе.

Спектры ядерного магнитного резонанса (ЯМР) получали на спектрометрах Bruker модели AVIII 400. Определения для мультиплетности являются следующими: s=синглет, d=дублет, t= триплет, q=квартет, m=мультиплет, br=широкий. Будет понятно, что для соединений, содержащих способный к обмену протон, указанный протон может быть видимым на ЯМР-спектре или может не быть в зависимости от выбора растворителя, применяемого для получения ЯМР-спектра, и концентрации соединения в растворе.

Химические названия получали с применением ChemDraw Ultra 12.0, ChemDraw Ultra 14.0 (CambridgeSoft Corp., Cambridge, MA) или ACD/Name Version 10.01 (Advanced Chemistry).

Соединения, обозначенные как R* или S*, являются энантичистыми соединениями, где абсолютная конфигурация не определена.

Промежуточное соединение 1a: 2-трет-бутил-8-этил-10-метил-11-оксо-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1H-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2,8(7H)-дикарбоксилат



Стадия А. Этил-2-[[трет-бутоксикарбонил(метил)амино]метил]проп-2-еноат. К смеси трет-бутил-N-метилкарбамата (200,00 мг, 1,52 ммоль, 1,00 экв.) в THF (5,00 мл) добавляли NaH (91,20 мг, 2,28 ммоль, чистота 60%, 1,50 экв.) при 0°C в течение 0,5 ч. в атмосфере N₂, затем этил-2-(бром-метил)проп-2-еноат (352,10 мг, 1,82 ммоль, 1,20 экв.) добавляли по каплям к смеси при 0°C и смесь перемешивали при 15°C в течение 2 ч. в атмосфере N₂. Смесь выливали в ледяную воду (10 мл) и перемешивали в течение 5 мин. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (5 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл), высушивали с помощью безводного Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат=100/1 до 5/1) с получением указанного в заголовке соединения (112,00 мг, 460,34 мкмоль, выход 30,29%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,28 (s, 1 H), 5,55 (s, 1 H), 4,23 (q, J=7,1 Гц, 2 H), 4,07 (br s, 2 H), 2,88 (br s, 3 H), 1,45 (br s, 9 H), 1,31 (br s, 3 H).

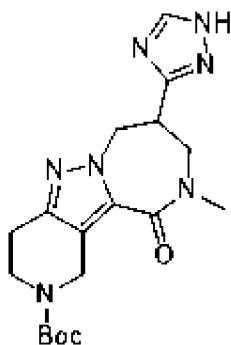
Стадия В. Этил-2-(метиламинометил)проп-2-еноат. К смеси этил-2-[[трет-бутоксикарбонил(метил)амино]метил]проп-2-еноата (112,00 мг, 460,34 мкмоль, 1,00 экв.) в

диоксане (1,00 мл) добавляли HCl/диоксан (4 М, 5,00 мл, 43,45 экв.) и затем смесь перемешивали при 15°C в течение 0,5 часа. Смесь концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (82,50 мг, 459,25 мкмоль, выход 99,76%, HCl) в виде белого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия С. трет-Бутил-3-[2-этоксикарбонилаллил(метил)карбамоил]-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилат. Смесь 5-трет-бутоксикарбонил-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоновой кислоты (80,00 мг, 299,31 мкмоль, 1,00 экв.), этил-2-(метиламинометил)проп-2-еноата (59,14 мг, 329,24 мкмоль, 1,10 экв., HCl), ТЗР (285,70 мг, 897,93 мкмоль, 267,01 мкл, 3,00 экв.) и TEA (151,44 мг, 1,50 ммоль, 207,45 мкл, 5,00 экв.) в THF (3,00 мл) 3 раза дегазировали и продували с помощью N₂, и затем смесь перемешивали при 15°C в течение 16 часов в атмосфере N₂. Смесь выливали в воду (10 мл) и перемешивали в течение 5 мин. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (5 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл), высушивали с помощью безводного Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством препаративной TLC (DCM/MeOH=10/1) с получением указанного в заголовке соединения (46,00 мг, 105,49 мкмоль, выход 35,24%, чистота 90%) в виде белого твердого вещества. LCMS: 393 [M+1]. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,35 (s, 1 H), 5,67 (br s, 1 H), 4,63 (s, 4 H), 4,18-4,30 (m, 2 H), 3,71 (br s, 2 H), 2,91-3,47 (m, 3 H), 2,74 (br t, J=5,4 Гц, 2 H), 1,48 (s, 9 H), 1,31 (t, J=7,2 Гц, 3 H).

Стадия D. 2-трет-Бутил-8-этил-10-метил-11-оксо-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1H-пиридо[4',3':3,4]-пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2,8(7H)-дикарбоксилат. Смесь трет-бутил-3-[2-этокси-карбонилаллил(метил)карбамоил]-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилата (36,00 мг, 91,73 мкмоль, 1,00 экв.), DBU (6,98 мг, 45,87 мкмоль, 6,91 мкл, 0,50 экв.) в MeCN (1,00 мл) 3 раза дегазировали и продували с помощью N₂, и затем смесь перемешивали при 50°C в течение 2 часов в атмосфере N₂. Смесь выливали в воду (5 мл) и перемешивали в течение 5 мин. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (3 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (5 мл), высушивали с помощью безводного Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством препаративной TLC (DCM/MeOH=20/1) с получением указанного в заголовке соединения (20,00 мг, 50,96 мкмоль, выход 55,56%) в виде белого твердого вещества. LCMS: 393 [M+1].

Промежуточное соединение 2a: трет-бутил-10-метил-11-оксо-8-(1H-1,2,4-триазол-3-ил)-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1H-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a][1,4]diazепин-2(7H)-карбоксилат



Стадия А. 2-(трет-Бутоксикарбонил)-10-метил-11-оксо-2,3,4,7,8,9,10,11-октагидро-1Н-пиридо-[4',3':3,4]пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-8-карбоновая кислота. К раствору 2-трет-бутил-8-этил-10-метил-11-оксо-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1Н-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2,8(7Н)-дикарбоксилата (промежуточное соединение 1, 3,00 г, 7,64 ммоль) в MeOH (30,00 мл) добавляли раствор NaOH (458,40 мг, 11,46 ммоль) в воде (6,00 мл). Реакционную смесь перемешивали при 30°C в течение 16 ч. pH реакционной смеси регулировали до приблизительно 6 путем добавления разбавленной хлористоводородной кислоты (2 н., 3 мл). Смесь разбавляли водой (20 мл), затем экстрагировали этилацетатом (100 мл × 3). Объединенные органические фазы высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (2,50 г, неочищенное) в виде белого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. MS (ESI): масса расч. для C₁₇H₂₄N₄O₅, 364,1; масса/заряд, найденное значение, 365,1 [M+H]⁺.

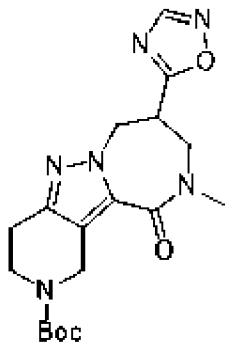
Стадия В. трет-Бутил-8-карбамоил-10-метил-11-оксо-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1Н-пиридо-[4',3':3,4]пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2(7Н)-карбоксилат. К смеси 2-(трет-букси-карбонил)-10-метил-11-оксо-2,3,4,7,8,9,10,11-октагидро-1Н-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-8-карбоновой кислоты (200,00 мг, 548,85 мкмоль) и NH₄Cl (146,79 мг, 2,74 ммоль, 95,94 мкл) в DMF (5,00 мл) добавляли PyBOP (314,18 мг, 603,73 мкмоль), HOBt (81,58 мг, 603,73 мкмоль) и DIPEA (212,80 мг, 1,65 ммоль, 287,57 мкл). Реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл), промывали разбавленной HCl (1 н., 30 мл × 2), и органические фазы высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол=50/1 до 10/1) с получением указанного в заголовке соединения (173,00 мг, 476,05 мкмоль, выход 86,74%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI): масса расч. для C₁₇H₂₅N₅O₄ 363,1; масса/заряд, найденное значение, 364,1 [M+H]⁺.

Стадия С. трет-Бутил-8-(((диметиламино)метил)карбамоил)-10-метил-11-оксо-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1Н-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2(7Н)-карбоксилат. трет-Бутил-8-карбамоил-10-метил-11-оксо-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1Н-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2(7Н)-карбоксилат (170,00 мг, 467,79

мкмоль) растворяли в DMF-DMA (1,80 г, 15,10 ммоль, 2,00 мл). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл), промывали водой (50 мл × 2), и органические фазы высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (170,00 мг, неочищенное), которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

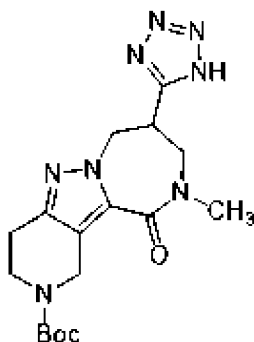
Стадия D. трет-Бутил-10-метил-11-оксо-8-(1H-1,2,4-триазол-3-ил)-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1H-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2(7H)-карбоксилат. К смеси трет-бутил-8-(((диметиламино)метил)карбамоил)-10-метил-11-оксо-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1H-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2(7H)-карбоксилата (60 мг, неочищенный) в EtOH (5,00 мл) добавляли NH₂NH₂·H₂O (14,65 мг, 286,74 мкмоль, 14,22 мкл, чистота 98%), затем реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 30 минут. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл), промывали водой (50 мл × 2), и органические фазы высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC (DCM/MeOH=10/1) с получением указанного в заголовке соединения (30,00 мг, 77,43 мкмоль, выход 54,01%) в виде желтого масла. MS (ESI): масса рассч. для C₁₈H₂₅N₇O, 387,2; масса/заряд, найденное значение, 388,2 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 3a: трет-бутил-10-метил-8-(1,2,4-оксадiazол-5-ил)-11-оксо-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1H-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2(7H)-карбоксилат



К смеси трет-бутил-8-(((диметиламино)метил)карбамоил)-10-метил-11-оксо-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1H-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2(7H)-карбоксилата (80 мг, неочищенный, полученный на стадии C для промежуточного соединения 2) в AcOH (2,00 мл) добавляли NH₂OH·HCl (106,27 мг, 1,53 ммоль) и TEA (232,13 мг, 2,29 ммоль, 317,99 мкл). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл), промывали водой (50 мл × 2), и органические фазы высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC (R_f=0,65, DCM/MeOH=10/1) с получением указанного в заголовке соединения (20,00 мг, 51,49 мкмоль, выход 26,94%) в виде желтого масла. MS (ESI): масса рассч. для C₁₈H₂₄N₆O₄ 388,2; масса/заряд, найденное значение, 411,2 [M+Na]⁺.

Промежуточное соединение 4а: трет-бутил-10-метил-11-оксо-8-(1Н-тетразол-5-ил)-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1Н-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2(7Н)-карбоксилат

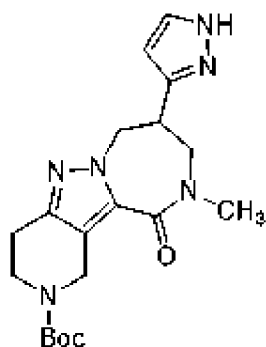


Стадия А. трет-Бутил-8-циано-10-метил-11-оксо-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1Н-пиридо[4',3':3,4]-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2(7Н)-карбоксилат. К смеси трет-бутил-8-карбамоил-10-метил-11-оксо-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1Н-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2(7Н)-карбоксилата (промежуточное соединение 2, стадия В; 500,00 мг, 1,38 ммоль) и ТЕА (696,11 мг, 6,88 ммоль, 953,58 мкл) в DCM (3,00 мл) добавляли ТФАА (577,94 мг, 2,75 ммоль, 382,74 мкл) в атмосфере N₂ при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 3 ч. Органические фазы высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, дихлорметан/метанол=60/1-30/1) с получением указанного в заголовке соединения (320,00 мг, 926,46 мкмоль, выход 67,13%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI): масса расч. для C₁₇H₂₃N₅O₃ 345,2; масса/заряд, найденное значение, 368,2 [M+Na]⁺.

Стадия В. трет-Бутил-10-метил-11-оксо-8-(1Н-тетразол-5-ил)-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1Н-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2(7Н)-карбоксилат. К смеси трет-бутил-8-циано-10-метил-11-оксо-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1Н-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2(7Н)-карбоксилата (80,00 мг, 231,62 мкмоль) в DMF (2,00 мл) добавляли NaN₃ (22,59 мг, 347,43 мкмоль) и ACN (12,70 мг, 23,16 мкмоль, 11,55 мкл) в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и промывали разбавленным HCl (1 н., 30 мл × 2), и органические фазы высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством RP-HPLC (условие А) с получением трет-бутил-10-метил-11-оксо-8-(1Н-тетразол-5-ил)-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1Н-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2(7Н)-карбоксилата (43,00 мг, 110,70 мкмоль, выход 47,80%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI): масса расч. для C₁₇H₂₄N₈O₃ 388,2; масса/заряд, найденное значение, 389,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,82-4,91 (m, 1H), 4,73-4,81 (m, 1H), 4,62 (br s, 2 H), 4,19 (br s, 1H), 3,78-3,94 (m, 2H), 3,65 (br s, 2H), 3,20 (br s, 3H), 2,71-2,85 (m, 2 H), 1,49 (s, 9 H).

Промежуточное соединение 5а: трет-бутил-10-метил-11-оксо-8-(1Н-пиразол-3-ил)-

3,4,8,9,10,11-гексагидро-1H-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2(7H)-карбоксилат



Стадия А. трет-Бутил-8-(метокси(метил)карбамоил)-10-метил-11-оксо-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1H-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2(7H)-карбоксилат. К смеси 2-(трет-бутоксикарбонил)-10-метил-11-оксо-2,3,4,7,8,9,10,11-октагидро-1H-пиридо[4',3':3,4]пиразоло-[1,5-a][1,4]дiazепин-8-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 2, продукт из стадии А; 7,00 г, 19,21 ммоль) и гидрохлорида N-метоксиметанамина (7,49 г, 76,84 ммоль) в THF (100,00 мл) одной частью добавляли ТЗР (24,45 г, 38,42 ммоль, 22,85 мл, чистота 50%) и ТЕА (29,16 г, 288,14 ммоль) в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 30°C в течение 12 ч. Смесь выливали в воду (150 мл) и перемешивали в течение 15 мин., и водную фазу экстрагировали этилацетатом (200 мл × 2). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (50 мл × 1), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (DCM/MeOH=30/1) с получением указанного в заголовке соединения (7,50 г, 18,41 ммоль, выход 95,82%) в виде желтого масла. MS (ESI): масса расч. для C₁₉H₂₉N₅O₅ 407,2; масса/заряд, найденное значение, 408,1 [M+H]⁺. 1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,69 - 4,43 (m, 4 H), 3,79-3,73 (m, 1H), 7,56-7,64 (m, 1H), 3,65 -3,59 (m, 4H), 3,25 (s, 3 H), 3,20 (s, 3H), 2,79-2,70 (m, 2H), 1,48 (s, 9H).

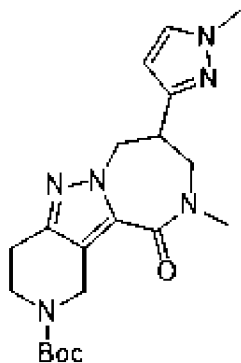
Стадия В. трет-Бутил-8-ацетил-10-метил-11-оксо-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1H-пиридо[4',3':3,4]-пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2(7H)-карбоксилат. К раствору трет-бутил-8-[метокси-(метил)карбамоил]-10-метил-11-оксо-1,3,4,7,8,9-гексагидропиридо[2,3]пиразоло[2,4-b][1,4]-дiazепин-2-карбоксилата (300,00 мг, 736,27 мкмоль) в THF (5,00 мл) добавляли по каплям MeMgBr (3 M, 736,27 мкл) при -30°C в атмосфере N₂. Смесь нагревали до 0°C и перемешивали в течение 1 ч. Смесь медленно выливали в HCl (1 н. водн., 80 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл × 3). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (170,00 мг, неочищенное) в виде коричневого масла. MS (ESI): масса расч. для C₁₈H₂₆N₄O₄ 362,2; масса/заряд, найденное значение, 363,2 [M+H]⁺.

Стадия С. трет-Бутил-8-(3-(диметиламино)акрилоил)-10-метил-11-оксо-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1H-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2(7H)-

карбоксилат. _____ трет-Бутил-8-ацетил-10-метил-11-оксо-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1Н-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2(7Н)-карбоксилат (60,00 мг, 165,55 мкмоль) растворяли в DMF-DMA (1,35 г, 11,33 ммоль, 1,50 мл) и смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл × 2) и воды (20 мл). Объединенный органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (80,00 мг, неочищенное) в виде желтого масла. MS (ESI): масса рассч. для C₂₁H₃₁N₅O₄ 417,2; масса/заряд, найденное значение, 418,2 [M+H]⁺.

Стадия D. трет-Бутил-10-метил-11-оксо-8-(1Н-пиразол-3-ил)-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1Н-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2(7Н)-карбоксилат. _____ К раствору трет-бутил-8-(3-(диметиламино)акрилоил)-10-метил-11-оксо-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1Н-пиридо[4',3':3,4]-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2(7Н)-карбоксилата (90,00 мг, 215,57 мкмоль) в EtOH (500,00 мкл) добавляли NH₂NH₂•H₂O (22,02 мг, 431,14 мкмоль, 21,38 мкл, чистота 98%). Смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл × 2). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (70,00 мг, неочищенное) в виде желтого масла. MS (ESI): масса рассч. для C₁₉H₂₆N₆O₃ 386,2; масса/заряд, найденное значение, 387,1 [M+H]⁺.

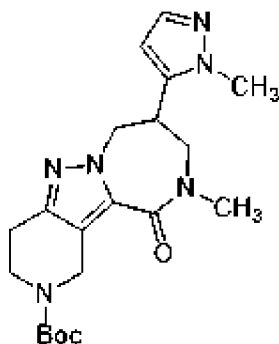
Промежуточное соединение 6а: трет-бутил-10-метил-8-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-11-оксо-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1Н-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2(7Н)-карбоксилат



К раствору трет-бутил-10-метил-11-оксо-8-(1Н-пиразол-3-ил)-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1Н-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2(7Н)-карбоксилата (промежуточное соединение 5, 90,00 мг, 232,89 мкмоль) в THF (2,00 мл) добавляли NaN (27,95 мг, 698,67 мкмоль, чистота 60%) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Затем добавляли CH₃I (99,17 мг, 698,67 мкмоль, 43,50 мкл). Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Смесь гасили с помощью добавления насыщенного NH₄Cl (20 мл) и затем экстрагировали с помощью EA (30 мл × 2). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC (EA/MeOH=10/1) с получением указанного в заголовке соединения (40,00 мг, 99,88

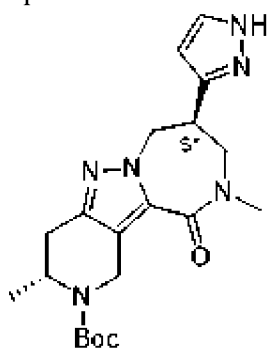
мкмоль, выход 42,89%, $R_f=0,37$ (EtOAc/MeOH=10/1)) в виде бесцветного масла, MS (ESI): масса рассчитана для $C_{20}H_{28}N_6O_3$ 400,2; масса/заряд, найденное значение, 401,2 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,25 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 6,07 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 5,23 (s, 1H), 4,58-4,50 (m, 3H), 4,48-4,41 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,75-3,44 (m, 5H), 3,06 (s, 3H), 2,69 (br, 2H), 1,41 (s, 9H). Региоизомер трет-бутил-10-метил-8-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-11-оксо-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1H-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2(7H)-карбоксилата (8,00 мг, 17,48 мкмоль, выход 7,51%, чистота 87,5%, $R_f=0,30$ (EtOAc/MeOH=10/1)) в виде бесцветного масла.

Промежуточное соединение 7a: трет-бутил-10-метил-8-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-11-оксо-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1H-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2(7H)-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение выделяли посредством препаративной TLC из промежуточного соединения 5 (8,00 мг, 17,48 мкмоль, выход 7,51%, чистота 87,5%, $R_f=0,30$ (EtOAc/MeOH=10/1)). MS (ESI): масса рассчитана для $C_{20}H_{28}N_6O_3$ 400,2; масса/заряд, найденное значение, 401,2 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 8a: (3R,8S*)-трет-бутил-3,10-диметил-11-оксо-8-(1H-пиразол-3-ил)-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1H-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2(7H)-карбоксилат



Стадия А. Этил-2-(((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)метил)акрилат. К смеси NaH (4,57 г, 114,36 ммоль, чистота 60%) в THF (80,00 мл) добавляли по каплям трет-бутил-N-метилкарбамат (10,00 г, 76,24 ммоль) с перемешиванием при $-30^\circ C$ в атмосфере N_2 , затем этил-2-(бром-метил)проп-2-еноат (19,13 г, 99,11 ммоль) через 0,5 ч. Полученную в результате смесь нагревали до $20^\circ C$ с перемешиванием в течение 16 ч. Смесь выливали в ледяную воду (200 мл) и перемешивали в течение 5 мин. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (200 мл $\times$ 3). Объединенные органические фазы промывали солевым

раствором (200 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат=100/1 до 10/1) с получением смеси указанного в заголовке соединения и этил-2-(гидроксиметил)проп-2-еноата (21 г) в виде светло-желтой жидкости.

Стадия В. Гидрохлорид этил-2-((метиламино)метил)акрилат. К смеси этил-этил-2-(((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)метил)акрилата и этил-2-(гидроксиметил)проп-2-еноата (11,5 г, стадия А) добавляли HCl /диоксан (4 М, 30,00 мл) с перемешиванием при 20°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали и остаток растворяли в воде (100 мл). Значение pH полученной в результате смеси регулировали до 3 с помощью добавления HCl (1 н.) и смесь промывали с помощью DCM (100 мл $\times$ 3). Полученную в результате водную фазу концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (5,50 г, 30,62 ммоль, выход 64,77%, соль HCl) в виде бесцветной жидкости.

Стадия С. (R)-трет-Бутил-3-((2-(этоксикарбонил)аллил)(метил)карбамоил)-6-метил-6,7-дигидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5(4H)-карбоксилат. К раствору гидрохлорида этил-2-((метиламино)метил)-акрилата (5,50 г, 30,62 ммоль) и (R)-5-(трет-бутоксикарбонил)-6-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоновой кислоты (5,20 г, 18,48 ммоль) в THF (80,00 мл) добавляли TEA (22,44 г, 221,76 ммоль, 30,74 мл) и T_3P (58,82 г, 92,42 ммоль, 54,97 мл, чистота 50%) в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 30°C в течение 32 ч. в атмосфере N_2 . Дополнительный T_3P (23,52 г, 36,96 ммоль, 21,98 мл, чистота 50%) и TEA (14,96 г, 147,84 ммоль, 20,49 мл) добавляли к смеси при 30°C с перемешиванием в течение еще 16 ч. Смесь разбавляли с помощью 80 мл воды и экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл $\times$ 4). Органическую фазу последовательно промывали с помощью HCl (1 н., 50 мл $\times$ 2), насыщенного NaHCO_3 и солевого раствора (50 мл), затем высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на силикагеле (градиент этилацетат/петролейный эфир 0~50%) с получением указанного в заголовке соединения (5,52 г, 13,58 ммоль, выход 73,49%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI): масса рассч. для $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_5$, 406,2; масса/заряд, найденное значение, 407,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия D. (3R)-2-трет-Бутил-8-этил-3,10-диметил-11-оксо-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1H-пиридо-[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2,8(7H)-дикарбоксилат. К раствору DBU (1,03 г, 6,79 ммоль, 1,02 мл) в MeCN (600,00 мл) добавляли по каплям раствор (R)-трет-бутил-3-((2-(этоксикарбонил)аллил)(метил)карбамоил)-6-метил-6,7-дигидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5(4H)-карбоксилата (5,52 г, 13,58 ммоль) в MeCN (150,00 мл) с перемешиванием при 50°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный в результате осадок растворяли в 100 мл EtOAc. Затем полученную в результате смесь промывали с помощью HCl (1 н., 100 мл) и солевого раствора (100 мл $\times$ 1), высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной

флеш-хроматографии на силикагеле (градиент этилацетат/петролейный эфир 50~100%) с получением указанного в заголовке соединения (5,20 г, 12,79 ммоль, выход 94,21%) в виде бесцветного масла.

Стадия Е. (3R)-2-(трет-Бутоксикарбонил)-3,10-диметил-11-оксо-2,3,4,7,8,9,10,11-октагидро-1H-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-8-карбоновая кислота. К раствору (3R)-2-трет-бутил-8-этил-3,10-диметил-11-оксо-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1H-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2,8(7H)-дикарбоксилата (450,00 мг, 1,11 ммоль) в THF (10,00 мл) и воде (1,00 мл) добавляли NaOH (88,57 мг, 2,21 ммоль), затем смесь нагревали до 50°C в течение 16 ч. Смесь разбавляли с помощью 20 мл воды и pH смеси регулировали от 12 до 5 с помощью добавления HCl (1 н.). Полученную в результате смесь экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл × 5). Затем объединенные органические фазы промывали солевым раствором (30 мл × 1), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (390,00 мг, 1,03 ммоль, выход 92,85%) в виде белого твердого вещества.

Стадия F. (3R)-трет-Бутил-8-(метокси(метил)карбамоил)-3,10-диметил-11-оксо-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1H-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2(7H)-карбоксилат. К раствору (3R)-2-(трет-бутоксикарбонил)-3,10-диметил-11-оксо-2,3,4,7,8,9,10,11-октагидро-1H-пиридо-[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-8-карбоновой кислоты (390,00 мг, 1,03 ммоль) и N-метоксиметанамина (130,61 мг, 1,34 ммоль, HCl) в DMF (10,00 мл) добавляли PyBOP (589,60 мг, 1,13 ммоль), HOBT (153,09 мг, 1,13 ммоль) и DIEA (798,70 мг, 6,18 ммоль, 1,08 мл) при 20°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 3 ч. Смесь разбавляли с помощью 50 мл воды и экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл × 4). Органические фазы промывали с помощью HCl (1 н., 30 мл), насыщенного NaHCO₃ и солевого раствора (50 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат=5/1 до 1/5) с получением указанного в заголовке соединения (290,00 мг, 688,04 мкмоль, выход 66,80%) в виде бесцветного масла.

Стадия G. (3R)-трет-Бутил-8-ацетил-3,10-диметил-11-оксо-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1H-пиридо-[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2(7H)-карбоксилат. К раствору (3R)-трет-бутил-8-(метокси(метил)карбамоил)-3,10-диметил-11-оксо-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1H-пиридо-[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2(7H)-карбоксилата (290,00 мг, 688,04 мкмоль) в THF (6,00 мл) добавляли по каплям MeMgBr (3 M, 1,15 мл) при -78°C с перемешиванием, затем смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Смесь выливали в HCl (1 н., 10 мл) при 0°C, затем экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл × 3) и объединенные органические фазы последовательно промывали насыщенным NaHCO₃ (20 мл) и солевым раствором (20 мл), затем высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (260,00 мг, неочищенное) в виде белого твердого

вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии без очистки. MS (ESI): масса рассч. для $C_{19}H_{28}N_4O_4$, 376,2; масса/заряд, найденное значение, 377,3 $[M+H]^+$.

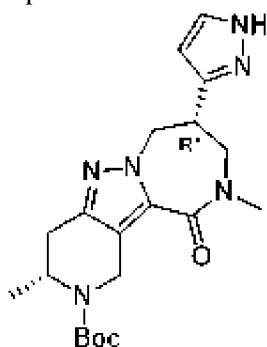
Стадия Н. (3R)-трет-Бутил-8-(3-(диметиламино)акрилоил)-3,10-диметил-11-оксо-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1H-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2(7H)-карбоксилат. (3R)-трет-Бутил-8-ацетил-3,10-диметил-11-оксо-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1H-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2(7H)-карбоксилат (260,00 мг, неочищенный) растворяли в диметилацетале N, N-диметилформамида (DMF-DMA) (8,00 мл) и полученную в результате смесь нагревали до 70°C с перемешиванием в течение 16 ч. Смесь нагревали до 80°C с перемешиванием в течение 16 ч., затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в 20 мл EtOAc. Полученную в результате органическую фазу промывали водой (10 мл) и соевым раствором (20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (300,00 мг, неочищенное) в виде желтого масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии без очистки. MS (ESI): масса рассч. для $C_{22}H_{33}N_5O_4$, 431,2; масса/заряд, найденное значение, 432,2 $[M+H]^+$.

Стадия I. (3R)-трет-Бутил-3,10-диметил-11-оксо-8-(1H-пиразол-3-ил)-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1H-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2(7H)-карбоксилат. К раствору (3R)-трет-бутил-8-(3-(диметиламино)акрилоил)-3,10-диметил-11-оксо-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1H-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2(7H)-карбоксилата (300,00 мг, неочищенный) в EtOH (6,00 мл) добавляли $NH_2NH_2 \cdot H_2O$ (69,60 мг, 1,39 ммоль, 67,57 мкл), затем смесь нагревали до 80°C с перемешиванием в течение 2 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный в результате остаток очищали с помощью препаративной TLC (EtOAc/MeOH=20/1) с получением указанного в заголовке соединения (200,00 мг, 494,42 мкмоль, выход 71,12%, чистота 99%) в виде бесцветного масла.

Стадия J. (3R,8S*)-трет-Бутил-3,10-диметил-11-оксо-8-(1H-пиразол-3-ил)-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1H-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2(7H)-карбоксилат. (3R)-трет-Бутил-3,10-диметил-11-оксо-8-(1H-пиразол-3-ил)-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1H-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2(7H)-карбоксилат (200,00 мг, 499,41 мкмоль) разделяли с помощью SFC (колонка: AD (250 мм * 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% $NH_3 \cdot H_2O$ IPA]; В%: 25% - 25%, 1,6 мин.; 50 мин.) с получением указанного в заголовке соединения (90,00 мг, 224,74 мкмоль, пик 1 на SFC (колонка AD-3S_3_5_40_3ML: Chiralpak AD-3 100 × 4,6 мм I.D., 3 мкм, подвижная фаза: метанол (0,05% DEA) в CO_2 от 5% до 40%, скорость потока: 3 мл/мин., длина волны: 220 нм), время удерживания: 2,178 мин.) в виде белого твердого вещества и (3R,8R*)-трет-бутил-3,10-диметил-11-оксо-8-(1H-пиразол-3-ил)-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1H-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2(7H)-карбоксилата (80,00 мг, 199,77 мкмоль, пик 2 на SFC, время удерживания: 2,328 мин.) в виде белого твердого вещества.

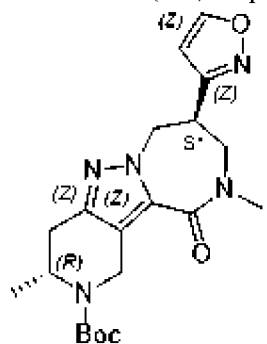
Промежуточное соединение 9a: (3R,8R*)-трет-бутил-3,10-диметил-11-оксо-8-(1H-

пиразол-3-ил)-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1H-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2(7H)-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение отделяли с помощью SFC от (3R)-трет-бутил-3,10-диметил-11-оксо-8-(1H-пиразол-3-ил)-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1H-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2(7H)-карбоксилата (продукт из промежуточного соединения 9, стадия I) способом, аналогичным таковому для промежуточного соединения 7, стадия J: (80,00 мг, 199,77 мкмоль, пик 2 на SFC (колонка AD-3S_3_5_40_3ML: Chiralpak AD-3 100 × 4,6 мм I.D., 3 мкм, подвижная фаза: метанол (0,05% DEA) в CO₂ от 5% до 40%; скорость потока: 3 мл/мин., длина волны: 220 нм), время удерживания: 2,328 мин.). MS (ESI): масса расч. для C₂₀H₂₇N₅O₄, 401,2; масса/заряд, найденное значение, 402,3 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 10a: (3R,8S*)-трет-бутил-8-(изоксазол-3-ил)-3,10-диметил-11-оксо-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1H-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2(7H)-карбоксилат



Стадия A. (3R)-2-(трет-Бутоксикарбонил)-3,10-диметил-11-оксо-2,3,4,7,8,9,10,11-октагидро-1H-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-8-карбоновая кислота. К раствору (3R)-2-трет-бутил-8-этил-3,10-диметил-11-оксо-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1H-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2,8(7H)-дикарбоксилата (промежуточное соединение 8, стадия D; 2,50 г, 6,15 ммоль) в THF (25,00 мл) и воде (5,00 мл) добавляли NaOH (369,00 мг, 9,23 ммоль). Смесь перемешивали при 40°C в течение 16 ч., затем разбавляли водой (30 мл) и pH регулировали до 5 с помощью добавления HCl (1 н.). Полученную в результате смесь экстрагировали **этилацетатом** (50 мл × 3), объединенные органические фазы промывали солевым раствором (40 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (2,00 г, 5,29 ммоль, выход 85,94%) в виде

белого твердого вещества. MS (ESI): масса расщ. для $C_{18}H_{26}N_4O_5$, 378,2; масса/заряд, найденное значение, 379,2 $[M+H]^+$.

Стадия В. (3R)-трет-Бутил-8-(метокси(метил)карбамоил)-3,10-диметил-11-оксо-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1H-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2(7H)-карбоксилат. К раствору (3R)-2-(трет-бутоксикарбонил)-3,10-диметил-11-оксо-2,3,4,7,8,9,10,11-октагидро-1H-пиридо-[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-8-карбоновой кислоты (2,00 г, 5,28 ммоль) и N-метоксиметанамина (669,51 мг, 6,86 ммоль, HCl) в DMF (30,00 мл) добавляли PyBOP (3,02 г, 5,81 ммоль), HOBT (784,78 мг, 5,81 ммоль) и DIEA (4,09 г, 31,68 ммоль, 5,52 мл). Затем смесь перемешивали при 20°C в течение 3 ч. Смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали **этилацетатом** (100 мл × 2). Объединенные органические слои последовательно промывали с помощью воды (100 мл × 2), 1 н. HCl (50 мл) и нас. водн. $NaHCO_3$ (50 мл). Затем органическую часть высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc=50% ~ 100%) с получением указанного в заголовке соединения (2,06 г, 4,89 ммоль, выход 92,56%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI): масса расщ. для $C_{20}H_{31}N_5O_5$, 421,2; масса/заряд, найденное значение, 422,3 $[M+H]^+$.

Стадия С. (3R)-трет-Бутил-8-ацетил-3,10-диметил-11-оксо-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1H-пиридо-[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2(7H)-карбоксилат. К раствору (3R)-трет-бутил-8-(метокси(метил)карбамоил)-3,10-диметил-11-оксо-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1H-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2(7H)-карбоксилата (2,06 г, 4,89 ммоль) в THF (30 мл) добавляли по каплям MeMgBr (3 M, 4,89 мл) при -30°C в атмосфере N_2 . Смесь нагревали до 0°C с перемешиванием в течение 1 ч. Смесь медленно выливали в 1 н. HCl (100 мл) и экстрагировали **этилацетатом** (80 мл × 3). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1,67 г, неочищенное) в виде белого твердого вещества. MS (ESI): масса расщ. для $C_{19}H_{28}N_4O_4$, 376,2; масса/заряд, найденное значение, 377,1 $[M+H]^+$.

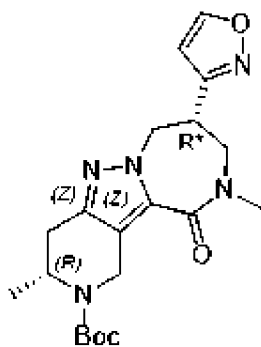
Стадия D. (3R)-трет-Бутил-8-((E)-3-(диметиламино)акрилоил)-3,10-диметил-11-оксо-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1H-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2(7H)-карбоксилат. (3R)-трет-Бутил-8-ацетил-3,10-диметил-11-оксо-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1H-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2(7H)-карбоксилат (400 мг, 1,06 ммоль) растворяли в DMF-DMA (1,79 г, 15,06 ммоль, 2 мл). Смесь перемешивали при 75°C в течение 24 ч. Смесь экстрагировали **этилацетатом** (40 мл × 2) и промывали водой (20 мл). Объединенные органические слои промывали водой (30 мл × 2). Органическую часть высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (400 мг, 926,94 мкмоль, выход 87,24%) в виде коричневого твердого вещества.

Стадия E. (3R)-трет-Бутил-8-(изоксазол-3-ил)-3,10-диметил-11-оксо-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1H-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2(7H)-карбоксилат. К

раствору (3R)-трет-бутил-8-((E)-3-(диметиламино)акрилоил)-3,10-диметил-11-оксо-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1H-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2(7H)-карбоксилата (200 мг, 463,47 мкмоль) в пиридине (5 мл) добавляли $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (193,24 мг, 2,78 ммоль). Смесь перемешивали при 115°C в течение 16 ч., затем разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл $\times$ 3). Объединенные органические слои промывали с помощью 1 н. HCl (20 мл $\times$ 2), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (EtOAc=1) с получением (3R)-трет-бутил-8-(изоксазол-3-ил)-3,10-диметил-11-оксо-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1H-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2(7H)-карбоксилата (87 мг, 166,87 мкмоль, выход 36,00%, чистота 77%) в виде коричневого масла. MS (ESI): масса рассч. для $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_4$, 401,2; масса/заряд, найденное значение, 402,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

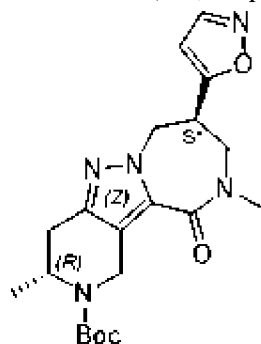
Стадия F. (3R,8S*)-трет-Бутил-8-(изоксазол-3-ил)-3,10-диметил-11-оксо-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1H-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2(7H)-карбоксилат. (3R)-трет-Бутил-8-(изоксазол-3-ил)-3,10-диметил-11-оксо-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1H-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2(7H)-карбоксилат (92 мг) очищали с помощью HPLC (колонка: Phenomenex Synergi C18 150 $\times$ 30 мм $\times$ 4 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA)-ACN]; В%: 33% - 63%, 10,5 мин.) с получением указанного в заголовке соединения (60 мг), которое разделяли с помощью SFC (колонка: AD (250 мм $\times$ 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ МЕОН]; В%: 25% - 25%, 3,3 мин.; 70 мин.) с получением (3R,8S*)-трет-бутил-8-(изоксазол-3-ил)-3,10-диметил-11-оксо-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1H-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2(7H)-карбоксилата (пик 1 на SFC (колонка AD-3S_3_5_40_3ML: Chiralpak AD-3 100 $\times$ 4,6 мм I.D., 3 мкм, подвижная фаза: метанол (0,05% DEA) в CO_2 от 5% до 40%, скорость потока: 3 мл/мин., длина волны: 220 нм), время удерживания=1,662 мин., 17 мг, 42,35 мкмоль, выход 18,48%) в виде белого твердого вещества и диастереомер, (3R,8R*)-трет-бутил-8-(изоксазол-3-ил)-3,10-диметил-11-оксо-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1H-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2(7H)-карбоксилат (пик 2, время удерживания=1,858 мин., 17 мг, 42,35 мкмоль, выход 18,48%), в виде белого твердого вещества. MS (ESI): масса рассч. для $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_4$, 401,2; масса/заряд, найденное значение, 402,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Промежуточное соединение 11a: (3R,8R*)-трет-бутил-8-(изоксазол-3-ил)-3,10-диметил-11-оксо-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1H-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2(7H)-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение отделяли с помощью SFC от (3R)-трет-бутил-8-(изоксазол-3-ил)-3,10-диметил-11-оксо-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1H-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2(7H)-карбоксилата (продукт из промежуточного соединения 4, стадия E) способом, аналогичным таковому для промежуточного соединения 10, стадия F. (17 мг, 42,35 мкмоль, пик 2 на SFC (колонка AD-3S_3_5_40_3ML: Chiralpak AD-3 100 × 4,6 мм I.D., 3 мкм, подвижная фаза: метанол (0,05% DEA) в CO₂ от 5% до 40%, скорость потока: 3 мл/мин., длина волны: 220 нм), время удерживания=1,858 мин.). MS (ESI): масса расщ. для C₂₀H₂₇N₅O₄, 401,2; масса/заряд, найденное значение, 402,3 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 12a:(3R,8S*)-трет-бутил-8-(изоксазол-5-ил)-3,10-диметил-11-оксо-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1H-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2(7H)-карбоксилат



Стадия A. (3R)-трет-Бутил-8-(изоксазол-5-ил)-3,10-диметил-11-оксо-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1H-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2(7H)-карбоксилат.

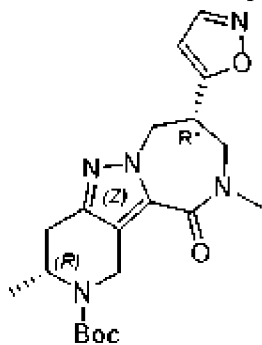
К раствору (3R)-трет-бутил-8-((E)-3-(диметиламино)акрилоил)-3,10-диметил-11-оксо-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1H-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2(7H)-карбоксилата (промежуточное соединение 10, стадия D; 200 мг, 463,47 мкмоль) в HOAc (3 мл) и воде (6 мл) добавляли NH₂OH·HCl (193,24 мг, 2,78 ммоль). Смесь перемешивали при 10°C в течение 16 ч., а затем продолжали нагревание в течение еще 48 ч. при 70°C. В это время смесь концентрировали при пониженном давлении, и полученный остаток разбавляли с помощью THF (3 мл), и pH регулировали до 9~10 с помощью водн. Na₂CO₃. Добавляли Вос₂O (303,46 мг, 1,39 ммоль, 319,43 мкл) и смесь перемешивали при 10°C в течение 16 ч. Смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл × 3). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной

TLC (EtOAc/MeOH=10/1) с получением смеси (140 мг, 327,48 мкмоль, выход 70,66%, чистота 93,8%) указанного в заголовке соединения, (3R)-трет-бутил-8-(изоксазол-5-ил)-3,10-диметил-11-оксо-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1H-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2(7H)-карбоксилата, и (3R)-трет-бутил-8-(изоксазол-3-ил)-3,10-диметил-11-оксо-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1H-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2(7H)-карбоксилата в виде бесцветного масла. MS (ESI): масса рассч. для $C_{20}H_{27}N_5O_4$, 401,2; масса/заряд, найденное значение, 402,3 $[M+H]^+$.

Стадия В. (3R,8S*)-трет-Бутил-8-(изоксазол-5-ил)-3,10-диметил-11-оксо-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1H-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2(7H)-карбоксилат.

Смесь (3R)-трет-бутил-8-(изоксазол-5-ил)-3,10-диметил-11-оксо-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1H-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2(7H)-карбоксилата и (3R)-трет-бутил-8-(изоксазол-3-ил)-3,10-диметил-11-оксо-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1H-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2(7H)-карбоксилата (140 мг) разделяли с помощью SFC (колонка: AD (250 мм * 30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1% $NH_3 \cdot H_2O$ IPA]; 2,6 мин.; 120 мин.) с получением указанного в заголовке соединения, (3R,8S*)-трет-бутил-8-(изоксазол-5-ил)-3,10-диметил-11-оксо-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1H-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2(7H)-карбоксилата (пик 1 на SFC (колонка AD-3S_5_5_40_3ML: Chiralpak AD-3 100 × 4,6 мм I.D., 3 мкм, подвижная фаза: этанол (0,05% DEA) в CO_2 от 5% до 40%, скорость потока: 3 мл/мин., длина волны: 220 нм), время удерживания: 1,753 мин., 36 мг, 89,67 мкмоль, выход 27,41%) в виде бесцветного масла и смеси (пик 2 и пик 3, время удерживания: 1,866 и 1,907 мин., 50 мг, включающей промежуточное соединение 7). MS (ESI): масса рассч. для $C_{20}H_{27}N_5O_4$, 401,2; масса/заряд, найденное значение, 402,3 $[M+H]^+$.

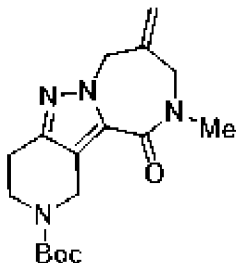
Промежуточное соединение 13a: (3R,8R*)-трет-бутил-8-(изоксазол-5-ил)-3,10-диметил-11-оксо-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1H-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2(7H)-карбоксилат



Смесь (пик 2 и пик 3, время удерживания: 1,866 и 1,907 мин., 50 мг) из продукта промежуточного соединения 12, стадия В дополнительно очищали с помощью SFC (колонка: OJ (250 мм * 30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1% $NH_3 \cdot H_2O$ IPA]; В%: 20% - 20%, 2,2 мин.; 30 мин.) с получением указанного в заголовке соединения (пик 1 на SFC (колонка OJ-3S_4_5_40_3ML: Chiralcel OJ-3 100 × 4,6 мм I.D., 3 мкм, подвижная фаза:

изопропанол (0,05% DEA) в CO₂ от 5% до 40%, скорость потока: 3 мл/мин., длина волны: 220 нм), время удерживания=1,233 мин., 11 мг, 27,40 мкмоль, выход 8,38%). MS(ESI): масса, рассчит. для C₂₀H₂₇N₅O₄, 401,2; обнаруженное значение масса/заряд 402,3 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 14a: трет-бутил-10-метил-8-метилден-11-оксо-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1H-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2(7H)-карбоксилат



Способ А

Стадия А. 2-Оксид 5-метилден-1,3,2-диоксатиан. К раствору 2-метилденпропан-1,3-диола (5,00 г, 56,75 ммоль, 4,63 мл, 1,00 экв.) в CCl₄ (50,00 мл) добавляли раствор SOCl₂ (10,13 г, 85,13 ммоль, 6,18 мл, 1,50 экв.) в CCl₄ (10,00 мл) при 0°C в атмосфере N₂ и смесь перемешивали при 0°C в течение 45 мин. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 2-оксида 5-метилден-1,3,2-диоксатиана (6,90 г, 51,43 ммоль, выход 90,63%) в виде желтого масла, который использовали непосредственно на следующей стадии. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 5,36-5,39 (m, 2 H), 5,16 (s, 2 H), 4,22-4,28 (m, 2 H).

Стадия В. 2-((Метиламино)метил)проп-2-ен-1-ол. Раствор 2-оксида 5-метилден-1,3,2-диоксатиана (1,00 г, 7,45 ммоль, 1,00 экв.) и метанамина (2 М, 11,18 мл, 3,00 экв.) в THF (2,00 мл) нагревали до 70°C в течение 16 ч. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали in vacuo с получением указанного в заголовке соединения (750,00 мг, 7,41 ммоль, выход 99,46%) в виде желтого масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия С. трет-Бутил-(2-(гидроксиметил)аллил)(метил)карбамат. К раствору 2-(метил-аминометил)проп-2-ен-1-ола (750,00 мг, 7,41 ммоль, 1,00 экв.) в диоксане (5,00 мл)/H₂O (5,00 мл) добавляли Вос₂O (1,94 г, 8,89 ммоль, 2,04 мл, 1,20 экв.) и NaHCO₃ (622,40 мг, 7,41 ммоль, 1,00 экв.). Смесь перемешивали при 30°C в течение 16 ч. Смесь разбавляли с помощью EA (50 мл) и промывали соевым раствором (50 мл). Органическую фазу высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением желтого масла, которое очищали с помощью колонки с силикагелем с получением указанного в заголовке соединения (710,00 мг, 3,53 ммоль, выход 47,61%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 5,10 (s, 1 H), 4,97 (s, 1 H), 3,91-4,10 (m, 4 H), 2,81 (s, 3 H), 1,50 (s, 9 H).

Стадия D. Гидрохлорид 2-((метиламино)метил)проп-2-ен-1-ол. К раствору трет-бутил-N-[2-(гидроксиметил)аллил]-N-метилкарбамата (710,00 мг, 3,53 ммоль, 1,00 экв.) в диоксане (3,00 мл) добавляли HCl/диоксан (4 М, 5,00 мл, 5,67 экв.) и смесь перемешивали при 15°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали in vacuo с получением указанного в

заголовке соединения (480,00 мг, 3,49 ммоль, выход 98,81%, HCl) в виде желтого масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 5,46 (s, 1 H), 5,32 (s, 1 H), 4,20 (s, 2 H), 3,71 (s, 2 H), 2,73 (s, 3 H).

Стадия Е. трет-Бутил-3-((2-(гидроксиметил)аллил)(метил)карбамоил)-6,7-дигидро-2Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5(4Н)-карбоксилат. Смесь 5-трет-бутоксикарбонил-1,4,6,7-тетрагидропиразоло [4,3-с]пиридин-3-карбоновой кислоты (550,00 мг, 2,06 ммоль, 1,00 экв.), DIPEA (798,70 мг, 6,18 ммоль, 1,08 мл, 3,00 экв.), HATU (939,93 мг, 2,47 ммоль, 1,20 экв.) и 2-(метиламино-метил)проп-2-ен-1-ола (425,21 мг, 3,09 ммоль, 1,50 экв., HCl) в DMF (6,00 мл) нагревали до 80°C в течение 16 ч. Смесь разбавляли с помощью EtOAc (80 мл) и промывали солевым раствором (80 мл * 3). Органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением желтого масла. Желтое масло очищали с помощью колонки с силикагелем с получением указанного в заголовке соединения (390,00 мг, 1,11 ммоль, выход 54,03%) в виде желтого твердого вещества. LCMS: 351 [M+1].

Стадия F. трет-Бутил-10-метил-8-метилен-11-оксо-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1Н-пиридо[4',3':3,4]-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2(7Н)-карбоксилат. К раствору трет-бутил-3-[2-(гидрокси-метил)аллил-метил-карбамоил]-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилата (200,00 мг, 570,76 мкмоль, 1,00 экв.) и трифенилфосфана (194,62 мг, 741,99 мкмоль, 1,30 экв.) в THF (3,00 мл) добавляли DIAD (150,04 мг, 741,99 мкмоль, 144,27 мл, 1,30 экв.) и смесь перемешивали при 30°C в течение 4 ч. Смесь разбавляли с помощью EtOAc (50 мл) и промывали с помощью HCl (1 М, 50 мл). Органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали in vacuo с получением масла. Масло очищали с помощью колонки с силикагелем с получением указанного в заголовке соединения в виде неочищенного продукта (320,00 мг, неочищенный, содержащий Ph_3PO) в виде желтого масла. LCMS: 355 [M+23].

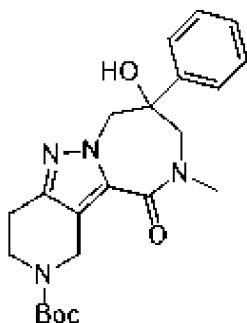
Способ В

Стадия А. 5-трет-Бутил-3-этил-2-(2-(хлорметил)аллил)-6,7-дигидро-2Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,5(4Н)-дикарбоксилат. К раствору 3-хлор-2-(хлорметил)проп-1-ена (7,62 г, 60,95 ммоль, 7,05 мл, 3,00 экв.) в DMF (100,00 мл) добавляли 5-трет-бутил-3-этил-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-с]пиридин-3,5-дикарбоксилат (6,00 г, 20,32 ммоль, 1,00 экв.) и K_2CO_3 (3,65 г, 26,41 ммоль, 1,30 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 6 ч., а затем нагревали до 75°C в течение 16 ч. Смесь разбавляли с помощью EtOAc (80 мл), промывали с помощью HCl (1 М, 80 мл) и солевого раствора (80 мл * 2). Органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали in vacuo с получением желтого масла. Масло очищали с помощью колонки силикагелем с получением указанного в заголовке соединения (2,90 г, 7,55 ммоль, выход 37,18%) в виде бесцветного масла.

Стадия В. трет-Бутил-10-метил-8-метилен-11-оксо-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1Н-пиридо[4',3':3,4]-пиразоло[1,5-а][1,4]diazепин-2(7Н)-карбоксилат. Раствор 5-трет-бутил-3-этил-2-(2-(хлорметил)аллил)-6,7-дигидро-2Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,5(4Н)-

дикарбоксилата (1,00 г, 2,61 ммоль, 1,00 экв.) и метанамина (7,5 М, 40,00 мл, чистота 33%, 114,94 экв.) в EtOH (30,00 мл) нагревали до 80°C в герметично запечатанной пробирке в течение 16 ч. Смесь концентрировали *in vacuo* с получением желтого масла. Желтое масло очищали с помощью колонки с силикагелем с получением указанного в заголовке соединения (560,00 мг, 1,68 ммоль, выход 64,37%) в виде желтого масла. LCMS: 333 [M+1].

Промежуточное соединение 15а: трет-бутил-8-гидрокси-10-метил-11-оксо-8-фенил-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1Н-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2(7Н)-карбоксилат

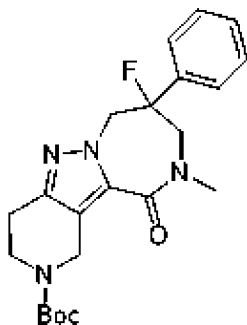


Стадия А. трет-Бутил-10-метил-8,11-диоксо-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1Н-пиридо[4',3':3,4]пиразоло-[1,5-а][1,4]дiazепин-2(7Н)-карбоксилат. К раствору трет-бутил-10-метил-8-метил-11-оксо-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1Н-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2(7Н)-карбоксилата (промежуточное соединение 14а, 1,4 г, 4,21 ммоль) в THF (50 мл) добавляли OsO₄ (107,08 мг, 421,18 мкмоль, 21,85 мкл) и раствор NaIO₄ (2,70 г, 12,64 ммоль, 700,16 мкл) в H₂O (25 мл) при 0°C, смесь перемешивали при 15°C в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным NaHCO₃ (30 мл) при 0°C, затем разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂) с получением указанного в заголовке соединения (0,9 г, 2,69 ммоль, выход 63,91%) в виде желтого твердого вещества. MS (ESI): масса рассч. для C₁₆H₂₂N₄O₄, 334,4; масса/заряд, найденное значение, 279 [M+H-56]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 5,01(s, 2 H), 4,66(s, 2 H), 4,04(s, 2 H), 3,73(t, J=5,1 Гц, 2 H), 3,20(s, 3 H), 2,76(s, 2 H), 1,49(s, 9 H).

Стадия В. трет-Бутил-8-гидрокси-10-метил-11-оксо-8-фенил-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1Н-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2(7Н)-карбоксилат. К раствору бромид фенилмagnия (3 М, 2,09 мл) в THF (2 мл) добавляли раствор трет-бутил-10-метил-8,11-диоксо-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1Н-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2(7Н)-карбоксилата (0,7 г, 2,09 ммоль) в THF (10 мл) при -30°C, смесь перемешивали при 15°C в течение 2 ч. в атмосфере N₂. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH₄Cl (5мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл) и высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении.

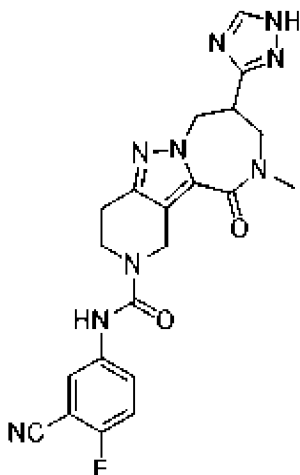
Остаток очищали с помощью препаративной TLC (SiO_2) с получением указанного в заголовке соединения (0,320 г, 721,49 мкмоль, выход 34,46%, чистота 93%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI): масса расщ. для $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4$, 412,5; масса/заряд, найденное значение, 413,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,60 (d, $J=7,5$ Гц, 2H), 7,47-7,31 (m, 3 H), 4,90 (d, $J=14,4$ Гц, 1 H), 4,63 (s, 2H), 4,46 (d, $J=14,4$ Гц, 1 H), 3,82 (d, $J=5,5$, 13,4 Гц, 1 H), 3,65-3,36 (m, 3 H), 3,19 (s, 3 H), 2,79-2,65 (m, 2 H), 1,49 (s, 9 H).

Промежуточное соединение 16a: трет-бутил-8-фтор-10-метил-11-оксо-8-фенил-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1H-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2(7H)-карбоксилат



К раствору трет-бутил-8-гидрокси-10-метил-11-оксо-8-фенил-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1H-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2(7H)-карбоксилата (промежуточное соединение 15a, 0,08 г, 180,37 мкмоль) в DCM (1 мл) добавляли раствор DAST (0,0625 г, 387,74 мкмоль, 51,23 мкл) в DCM (1 мл) при 0°C в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 15°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили с помощью H_2O (3 мл) при 0°C, затем экстрагировали с помощью EtOAc (5 мл $\times$ 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (5 мл), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC (SiO_2) с получением указанного в заголовке соединения (0,065 г, 156,83 мкмоль, выход 86,95%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI): масса расщ. для $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_3\text{F}$, 414,5.4. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,51-7,33 (m, 5 H), 4,90 (m, 1 H), 4,73-4,52 (m, 3 H), 3,98-3,83 (m, 1 H), 3,77-3,48 (m, 3 H), 3,23 (s, 3 H), 2,80 (s, 2 H), 1,54-1,39 (m, 9H).

Пример 1a. N-(3-Циано-4-фторфенил)-10-метил-11-оксо-8-(1H-1,2,4-триазол-3-ил)-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1H-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2(7H)-карбоксамид



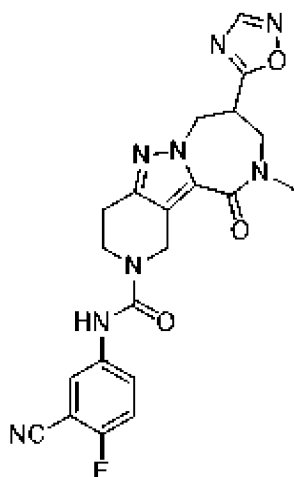
Стадия А. 10-Метил-8-(1H-1,2,4-триазол-3-ил)-3,4,7,8,9,10-гексагидро-1H-пиридо[4',3':3,4]-пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-11(2H)-он

К раствору трет-бутил-10-метил-11-оксо-8-(1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1,3,4,7,8,9-гексагидропиридо[2,3]пиразоло[2,4-b][1,4]дiazепин-2-карбоксилата (промежуточное соединение 2, 40,00 мг, 103,24 мкмоль) в DCM (3,00 мл) добавляли TFA (770,00 мг, 6,75 ммоль, 500,00 мкл). Реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 30 мин. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (40,00 мг, неочищенное, соль TFA) в виде желтого масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии без очистки.

Стадия В. N-(3-Циано-4-фторфенил)-10-метил-11-оксо-8-(1H-1,2,4-триазол-3-ил)-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1H-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2(7H)-карбоксамид

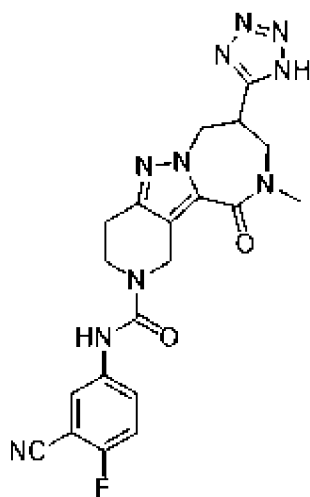
К смеси 10-метил-8-(1H-1,2,4-триазол-3-ил)-2,3,4,7,8,9-гексагидро-1H-пиридо[2,3]пиразоло[2,4-b][1,4]дiazепин-11-она (40,00 мг, 99,67 мкмоль, TFA) в DCM (2,00 мл) добавляли TEA (40,34 мг, 398,66 мкмоль, 55,26 мкл), затем фенил-N-(3-циано-4-фторфенил)карбамат (25,54 мг, 99,67 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток дважды очищали с помощью RP-HPLC (условие А) с получением указанного в заголовке соединения (28,00 мг, 61,68 мкмоль, выход 61,88%, чистота 99%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI): масса рассч. для C₂₁H₂₀FN₉O₂ 449,2; масса/заряд, найденное значение, 450 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,25 (s, 1 H), 7,78 (dd, J=2,8, 5,40 Гц, 1H), 7,56-7,64 (m, 1H), 7,13 (t, J=8,7 Гц, 1H), 6,88 (s, 1 H), 4,75-4,85 (m, 2H), 4,65-4,74 (m, 2H), 3,90-4,02 (m, 2H), 3,76-3,87 (m, 3 H), 3,15 (s, 3H), 2,87 (t, J=5,7 Гц, 2 H).

Пример 2а. N-(3-Циано-4-фторфенил)-10-метил-8-(1,2,4-оксадиазол-5-ил)-11-оксо-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1H-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2(7H)-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным таковому для примера 1a, с использованием трет-бутил-10-метил-8-(1,2,4-оксадиазол-5-ил)-11-оксо-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1H-пиридо[4',3':3,4]-пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2(7H)-карбоксилата (промежуточное соединение 3a) вместо трет-бутил-10-метил-11-оксо-8-(1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1,3,4,7,8,9-гексагидропиридо[2,3]пиразоло[2,4-b][1,4]дiazепин-2-карбоксилата (промежуточное соединение 2a) на стадии А. MS (ESI): масса рассч. для $C_{21}H_{19}FN_8O_3$ 450,2; масса/заряд, найденное значение, 451,2 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,02 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,93 (dd, $J=2,8$, 5,77 Гц, 1H), 7,79 (ddd, $J=2,8$, 4,9, 9,3 Гц, 1H), 7,42 (t, $J=9,2$ Гц, 1H), 4,57 (d, $J=3,1$ Гц, 2H), 4,38-4,45 (m, 1H), 4,28-4,35 (m, 1H), 3,63-3,80 (m, 3H), 3,58 (br dd, $J=5,4$, 14,8 Гц, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,91-3,01 (m, 2H).

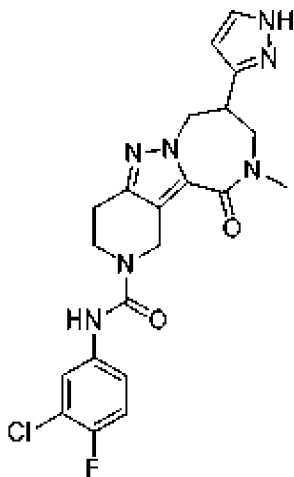
Пример 3a. N-(3-Циано-4-фторфенил)-10-метил-11-оксо-8-(1H-тетразол-5-ил)-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1H-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2(7H)-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным таковому для примера 1a, с использованием трет-бутил-10-метил-11-оксо-8-(1H-тетразол-5-ил)-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1H-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2(7H)-карбоксилата (промежуточное соединение 4a) вместо трет-бутил-10-метил-11-оксо-8-(1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1,3,4,7,8,9-гексагидропиридо[2,3]пиразоло[2,4-b][1,4]дiazепин-2-карбоксилата (промежуточное соединение 2a) на стадии А. MS (ESI): масса рассч. для

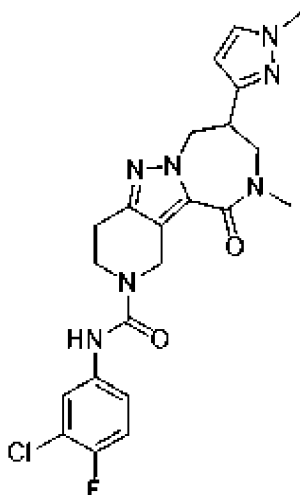
$C_{20}H_{19}FN_{10}O_2$ 450,2; масса/заряд, найденное значение, 451,2 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,05 (s, 1H), 7,93 (dd, $J=2,8, 5,8$ Гц, 1H), 7,79 (ddd, $J=2,8, 4,9, 9,3$ Гц, 1H), 7,42 (t, $J=9,2$ Гц, 1H), 4,74 (dd, $J=7,3, 14,3$ Гц, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,53 (dd, $J=6,7, 14,2$ Гц, 1H), 4,09-4,18 (m, 1H), 3,62-3,83 (m, 4H), 3,01 (s, 3 H), 2,67-2,73 (m, 2H).

Пример 4а. N-(3-Хлор-4-фторфенил)-10-метил-11-оксо-8-(1H-пиразол-3-ил)-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1H-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2(7H)-карбоксамид



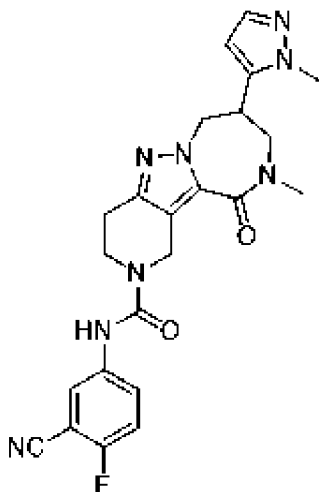
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным таковому для примера 1а, с использованием трет-бутил-10-метил-11-оксо-8-(1H-пиразол-3-ил)-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1H-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a][1,4]diazепин-2(7H)-карбоксилата (промежуточное соединение 5а) вместо трет-бутил-10-метил-11-оксо-8-(1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1,3,4,7,8,9-гексагидропиридо[2,3]пиразоло[2,4-b][1,4]diazепин-2-карбоксилата (промежуточное соединение 2а) на стадии А и фенил-(3-хлор-4-фторфенил)карбамата вместо фенил-(3-циано-4-фторфенил)карбамата на стадии В. MS (ESI): масса рассч. для $C_{21}H_{21}N_7O_2ClF$, 457,1; масса/заряд, найденное значение, 458,1 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,62 (dd, $J=2,6, 6,5$ Гц, 1H), 7,56 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,28-7,22 (m, 1H), 7,10-7,03 (m, 2H), 6,28 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 4,89-4,80 (m, 1 H), 4,75-4,64 (m, 3H), 4,10-3,99 (m, 1H), 3,96-3,87 (m, 1H), 3,79-3,769 (m, 2H), 3,57 (m, 1H), 3,09 (s, 3H), 3,08-3,07 (m, 1H), 2,88 (br t, $J=5,4$ Гц, 2H).

Пример 5а. N-(3-Циано-4-фторфенил)-10-метил-8-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-11-оксо-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1H-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a][1,4]diazепин-2(7H)-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным таковому для примера 1а, с использованием трет-бутил-10-метил-8-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-11-оксо-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1H-пиридо[4',3':3,4]-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2(7H)-карбоксилата (промежуточное соединение 6а) вместо трет-бутил-10-метил-11-оксо-8-(1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1,3,4,7,8,9-гексагидропиридо[2,3]пиразоло[2,4-б][1,4]дiazепин-2-карбоксилата (промежуточное соединение 2а) на стадии А. MS (ESI): масса рассч. для $C_{23}H_{23}N_8O_2F$, 462,4; масса/заряд, найденное значение, 463,1 $[M+H]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,80 (dd, $J=2,8, 5,4$ Гц, 1H), 7,60 (ddd, $J=2,8, 4,6, 9,1$ Гц, 1H), 7,35 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,14 (t, $J=8,7$ Гц, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,17 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 5,32 (s, 1H), 4,78-4,55 (m, 4H), 3,99-3,91 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,88-3,79 (m, 2H), 3,75-3,68 (m, 1H), 3,65-3,57 (m, 1H), 3,17 (s, 3H), 2,88 (t, $J=5,7$ Гц, 2H).

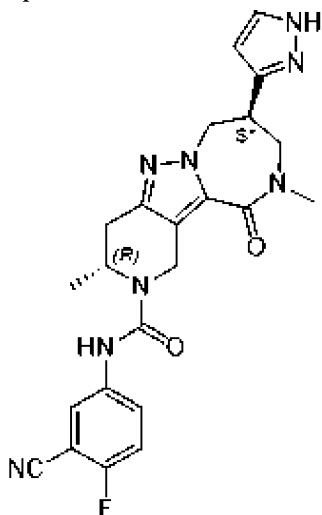
Пример 6а. N-(3-Циано-4-фторфенил)-10-метил-8-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-11-оксо-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1H-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2(7H)-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным таковому для примера 1а, с использованием трет-бутил-10-метил-8-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-11-оксо-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1H-пиридо[4',3':3,4]-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2(7H)-карбоксилата (промежуточное соединение 7а) вместо трет-бутил-10-метил-11-оксо-8-(1H-

1,2,4-триазол-3-ил)-1,3,4,7,8,9-гексагидропиридо[2,3]пиразоло[2,4-b][1,4]дiazепин-2-карбоксилата (промежуточное соединение 2a) на стадии А. MS (ESI): масса расч. для $C_{23}H_{23}N_8O_2F$, 462,2; масса/заряд, найденное значение, 463,2 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ =7,79 (dd, J =2,8, 5,4 Гц, 1H), 7,61 (ddd, J =2,9, 4,6, 9,1 Гц, 1H), 7,49 (d, J =2,0 Гц, 1H), 7,15 (t, J =8,7 Гц, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,25 (d, J =2,0 Гц, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,67 (m, 1H), 4,51 (m, 1H), 3,94-3,79 (m, 6H), 3,67 (m, 1H), 3,44 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 2,94-2,84 (m, 2H).

Пример 7а. (3R,8S*)-N-(3-Циано-4-фторфенил)-3,10-диметил-11-оксо-8-(1H-пиразол-3-ил)-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1H-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2(7H)-карбоксамид



Стадия А. (3R,8S*)-3,10-Диметил-8-(1H-пиразол-3-ил)-3,4,7,8,9,10-гексагидро-1H-пиридо-[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-11(2H)-он

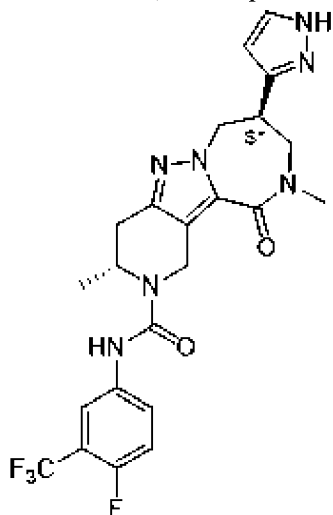
К раствору трет-бутил-(3R,8S*)-3,10-диметил-11-оксо-8-(1H-пиразол-3-ил)-1,3,4,7,8,9-гексагидропиридо[2,3]пиразоло[2,4-b][1,4]дiazепин-2-карбоксилата (промежуточное соединение 7a, 90,00 мг, 224,74 мкмоль) в DCM (3,00 мл) добавляли TFA (462,00 мг, 4,05 ммоль, 300,00 мкл) при 15°C с перемешиванием в течение 1 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (100,00 мг, неочищенное, TFA) в виде желтого масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия В. (3R,8S*)-N-(3-Циано-4-фторфенил)-3,10-диметил-11-оксо-8-(1H-пиразол-3-ил)-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1H-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2(7H)-карбоксамид

К раствору (3R,8S*)-3,10-диметил-8-(1H-пиразол-3-ил)-2,3,4,7,8,9-гексагидро-1H-пиридо[2,3]пиразоло[2,4-b][1,4]дiazепин-11-она (50,00 мг, 120,66 мкмоль TFA) и фенил-N-(3-циано-4-фторфенил)карбамата (30,92 мг, 120,66 мкмоль) в DCM (3,00 мл) добавляли TEA (73,26 мг, 723,96 мкмоль, 100,36 мкл) при 15°C с перемешиванием в течение 16 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали посредством RP-HPLC (способ А) с получением указанного в заголовке соединения (24,00 мг, 51,89 мкмоль, выход 43,01%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI): масса расч. для $C_{23}H_{23}FN_8O_2$, 462,2; масса/заряд, найденное значение, 463,2 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400

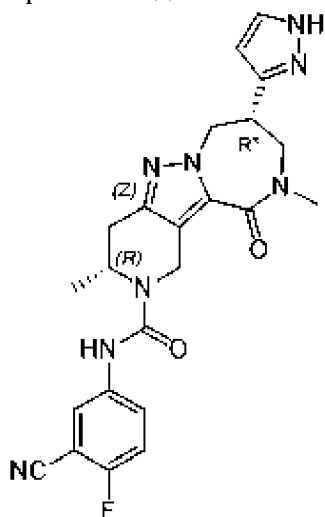
МГц, CDCl₃) δ 7,80 (dd, J=2,8, 5,4 Гц, 1H), 7,63-7,55 (m, 2H), 7,14 (t, J=8,7 Гц, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,27 (d, J=2,4 Гц, 1H), 5,20-5,09 (m, 1H), 4,84 (d, J=15,3 Гц, 1H), 4,75-4,60 (m, 2H), 4,51 (d, J=15,2 Гц, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,79-3,71 (m, 1H), 3,67-3,59 (m, 1H), 3,15 (s, 3H), 3,04 (dd, J=6,0, 15,9 Гц, 1H), 2,71 (d, J=15,9 Гц, 1H), 1,20 (d, J=6,90 Гц, 3H).

Пример 8а. (3R,8S*)-N-(4-Фтор-3-(трифторметил)фенил)-3,10-диметил-11-оксо-8-(1H-пиразол-3-ил)-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1H-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2(7H)-карбоксамид



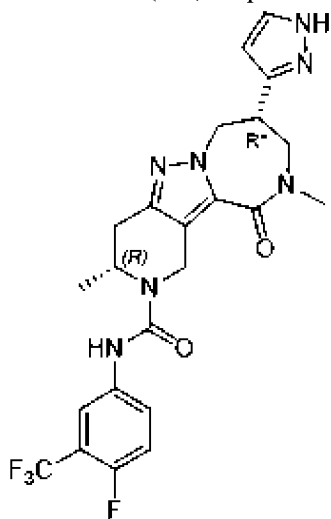
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным стадии В в примере 7а, с использованием фенил-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)карбамата вместо фенил-(3-циано-4-фторфенил)карбамата. MS (ESI): масса рассчитана для C₂₃H₂₃FN₈O₂, 505,2; масса/заряд, найденное значение, 506,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,70 (dd, J=2,7, 6,1 Гц, 1H), 7,63-7,56 (m, 2H), 7,13 (t, J=9,5 Гц, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,27 (d, J=2,4 Гц, 1H), 5,22-5,11 (m, 1H), 4,84 (d, J=15,4 Гц, 1H), 4,75-4,59 (m, 2H), 4,52 (d, J=15,3 Гц, 1H), 3,93-3,83 (m, 1H), 3,79-3,71 (m, 1H), 3,67-3,58 (m, 1H), 3,15 (s, 3H), 3,09-3,01 (m, 1H), 2,71 (d, J=16,1 Гц, 1H), 1,20 (d, J=6,9 Гц, 3H).

Пример 9а. (3R,8R*)-N-(3-Циано-4-фторфенил)-3,10-диметил-11-оксо-8-(1H-пиразол-3-ил)-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1H-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2(7H)-карбоксамид



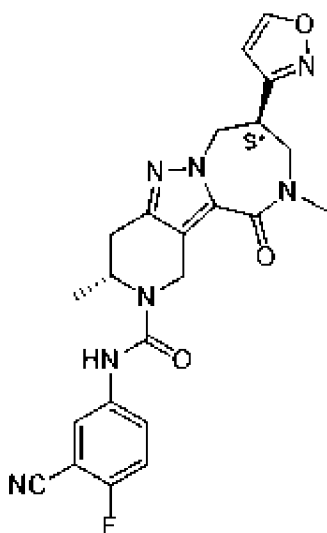
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным таковому для примера 7а, с использованием (3R,8S)-трет-бутил-3,10-диметил-11-оксо-8-(1H-пиразол-3-ил)-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1H-пиридо-[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2(7H)-карбоксилата (промежуточное соединение 9а) вместо (3R,8R)-3,10-диметил-8-(1H-пиразол-3-ил)-3,4,7,8,9,10-гексагидро-1H-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-11(2H)-она (промежуточное соединение 8а). MS (ESI): масса рассч. для $C_{23}H_{23}FN_8O_2$, 462,19; масса/заряд, найденное значение, 463,1 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,80 (dd, $J=2,76, 5,52$ Гц, 1H), 7,54-7,64 (m, 2H), 7,13 (t, $J=8,7$ Гц, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,27 (d, $J=2,38$ Гц, 1H), 5,15 (m, 1H), 4,86 (d, $J=15,2$ Гц, 1H), 4,61-4,75 (m, 2H), 4,49 (d, $J=15,4$ Гц, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,59-3,76 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 3,05 (dd, $J=5,7, 15,9$ Гц, 1H), 2,69 (d, $J=15,9$ Гц, 1H), 1,20 (d, $J=6,9$ Гц, 3H).

Пример 10а. (3R,8R*)-N-(4-Фтор-3-(трифторметил)фенил)-3,10-диметил-11-оксо-8-(1H-пиразол-3-ил)-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1H-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2(7H)-карбоксамида



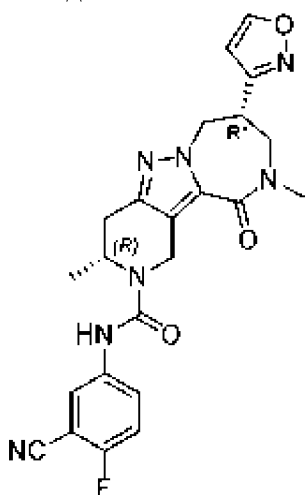
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным таковому для примера 7а, с использованием (3R,8R*)-трет-бутил-3,10-диметил-11-оксо-8-(1H-пиразол-3-ил)-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1H-пиридо[4',3':3,4]-пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2(7H)-карбоксилата (промежуточное соединение 9а) вместо (3R,8S*)-3,10-диметил-8-(1H-пиразол-3-ил)-3,4,7,8,9,10-гексагидро-1H-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a][1,4]-дiazепин-11(2H)-она (промежуточное соединение 8) на стадии А и с использованием фенил-(4-фтор-3-(трифторметил)-фенил)карбамата вместо фенил-(3-циано-4-фторфенил)карбамата на стадии В. MS (ESI): масса рассч. для $C_{23}H_{23}F_4N_7O_2$, 505,2; масса/заряд, найденное значение, 506,1 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,70 (dd, $J=2,64, 6,02$ Гц, 1H), 7,63-7,56 (m, 2H), 7,13 (t, $J=9,4$ Гц, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,27 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 5,16 (m, 1H), 4,86 (d, $J=15,18$ Гц, 1H), 4,73-4,61 (m, 2H), 4,50 (d, $J=15,3$ Гц, 1H), 3,90 (m, $J=6,4$ Гц, 1H), 3,75-3,60 (m, 2H), 3,17 (s, 3H), 3,09-3,01 (m, 1H), 2,69 (d, $J=15,9$ Гц, 1H), 1,20 (d, $J=6,9$ Гц, 3H).

Пример 11а. (3R,8S*)-N-(3-Циано-4-фторфенил)-8-(изоксазол-3-ил)-3,10-диметил-11-оксо-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1H-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2(7H)-карбоксамида



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным таковому для примера 1а, с использованием (3R,8S*)-трет-бутил-8-(изоксазол-3-ил)-3,10-диметил-11-оксо-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1Н-пиридо[4',3':3,4]-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2(7Н)-карбоксилата (промежуточное соединение 10а) вместо трет-бутил-10-метил-11-оксо-8-(1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1,3,4,7,8,9-гексагидропиридо[2,3]пиразоло[2,4-б][1,4]дiazепин-2-карбоксилата (промежуточное соединение 2а) на стадии А. MS (ESI): масса рассч. для $C_{23}H_{22}FN_7O_3$, 463,2; масса/заряд, найденное значение, 464,2 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,48 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,83-7,77 (m, 1H), 7,61-7,53 (m, 1H), 7,20-7,11 (m, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,36 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 5,24-5,06 (m, 1H), 4,82 (d, $J=15,0$ Гц, 1H), 4,78-4,71 (m, 1H), 4,60-4,47 (m, 2H), 3,99-3,89 (m, 1H), 3,77 (d, $J=5,4$ Гц, 1H), 3,70 (d, $J=5,9$ Гц, 1H), 3,19 (s, 3H), 3,08-2,99 (m, 1H), 2,71 (d, $J=16,0$ Гц, 1H), 1,24-1,14 (m, 3H).

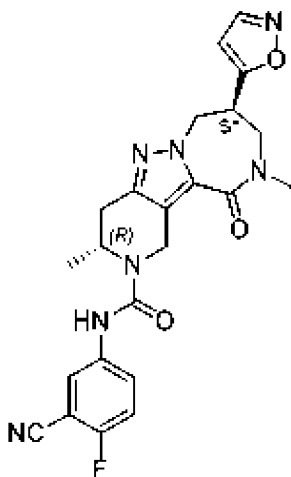
Пример 12а. (3R,8R*)-N-(3-Циано-4-фторфенил)-8-(изоксазол-3-ил)-3,10-диметил-11-оксо-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1Н-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2(7Н)-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным таковому для примера 1а, с использованием (3R,8R*)-трет-бутил-8-(изоксазол-3-ил)-3,10-диметил-11-оксо-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1Н-пиридо[4',3':3,4]-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2(7Н)-карбоксилата (промежуточное соединение 11а) вместо трет-бутил-10-метил-11-оксо-8-

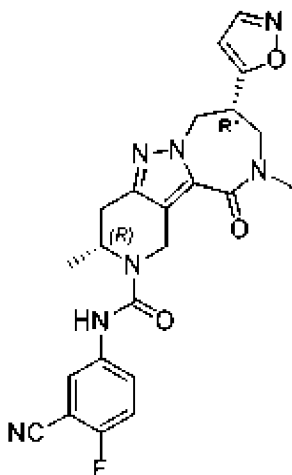
(1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1,3,4,7,8,9-гексагидропиридо[2,3]пиразоло[2,4-b][1,4]дiazепин-2-карбоксилата (промежуточное соединение 2a) на стадии А. MS (ESI): масса рассч. для $C_{23}H_{22}FN_7O_3$, 463,2; масса/заряд, найденное значение, 464,2 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,47 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,81 (dd, $J=2,8, 5,44$ Гц, 1H), 7,58 (ddd, $J=2,8, 4,5, 9,1$ Гц, 1H), 7,16 (t, $J=8,7$ Гц, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,38 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 5,16 (m, $J=6,11$ Гц, 1H), 4,85 (d, $J=15,6$ Гц, 1H), 4,75 (dd, $J=7,0, 14,37$ Гц, 1H), 4,59 (dd, $J=5,6, 14,43$ Гц, 1H), 4,51 (d, $J=15,4$ Гц, 1H), 3,99 (m, $J=6,4$ Гц, 1H), 3,80-3,65 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,07 (dd, $J=5,9, 15,8$ Гц, 1H), 2,71 (d, $J=16,0$ Гц, 1H), 1,22 (d, $J=6,8$ Гц, 3H).

Пример 13а. (3R,8S*)-N-(3-Циано-4-фторфенил)-8-(изоксазол-5-ил)-3,10-диметил-11-оксо-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1H-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2(7H)-карбоксамид



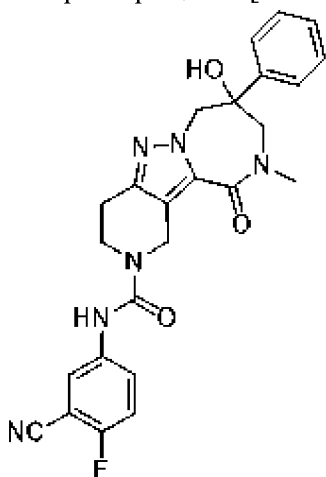
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным таковому для примера 1а, с использованием (3R,8S*)-трет-бутил-8-(изоксазол-5-ил)-3,10-диметил-11-оксо-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1H-пиридо[4',3':3,4]-пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2(7H)-карбоксилата (промежуточное соединение 12a) вместо трет-бутил-10-метил-11-оксо-8-(1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1,3,4,7,8,9-гексагидропиридо[2,3]пиразоло[2,4-b][1,4]дiazепин-2-карбоксилата (промежуточное соединение 2a) на стадии А. MS (ESI): масса рассч. для $C_{23}H_{22}FN_7O_3$, 463,2; масса/заряд, найденное значение, 464,2 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,30 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,80 (dd, $J=2,7, 5,32$ Гц, 1H), 7,61-7,55 (m, 1H), 7,16 (t, $J=8,7$ Гц, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,29 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 5,19-5,10 (m, 1H), 4,83 (d, $J=15,4$ Гц, 1H), 4,76 (dd, $J=7,3, 14,1$ Гц, 1H), 4,65-4,56 (m, 1H), 4,51 (d, $J=15,2$ Гц, 1H), 4,01 (m, $J=5,5$ Гц, 1H), 3,86 (dd, $J=5,3, 14,98$ Гц, 1H), 3,64 (dd, $J=5,6, 14,98$ Гц, 1H), 3,17 (s, 3H), 3,05 (dd, $J=5,7, 15,96$ Гц, 1H), 2,72 (d, $J=16,5$ Гц, 1H), 1,22 (d, $J=7,0$ Гц, 3H).

Пример 14а. (3R,8R*)-N-(3-Циано-4-фторфенил)-8-(изоксазол-5-ил)-3,10-диметил-11-оксо-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1H-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2(7H)-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным таковому для примера 1а, с использованием (3R,8R*)-трет-бутил-8-(изоксазол-5-ил)-3,10-диметил-11-оксо-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1Н-пиридо[4',3':3,4]-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2(7Н)-карбоксилата (промежуточное соединение 13а) вместо трет-бутил-10-метил-11-оксо-8-(1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1,3,4,7,8,9-гексагидропиридо[2,3]пиразоло[2,4-б][1,4]дiazепин-2-карбоксилата (промежуточное соединение 2а) на стадии А. MS (ESI): масса расч. для $C_{23}H_{22}FN_7O_3$, 463,2; масса/заряд, найденное значение, 464,2 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,28 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,80 (dd, $J=2,7, 5,3$ Гц, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,16 (t, $J=8,7$ Гц, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,29 (d, $J=1,22$ Гц, 1H), 5,15 (m, $J=6,97$ Гц, 1H), 4,85 (d, $J=15,3$ Гц, 1H), 4,79-4,70 (m, 1H), 4,66-4,58 (m, 1H), 4,49 (d, $J=15,3$ Гц, 1H), 4,07-3,98 (m, 1H), 3,83 (dd, $J=5,7, 15,1$ Гц, 1H), 3,68-3,58 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 3,06 (dd, $J=5,8, 16,0$ Гц, 1H), 2,70 (d, $J=15,4$ Гц, 1H), 1,22 (d, $J=7,0$ Гц, 3H).

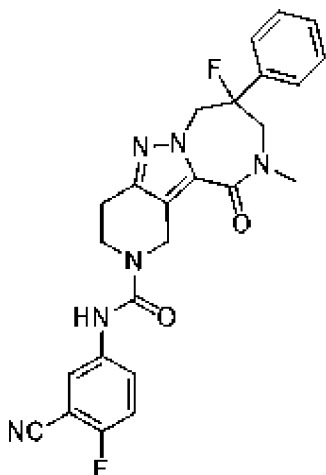
Пример 15а. N-(3-Циано-4-фторфенил)-11-гидрокси-13-метил-14-оксо-11-фенил-4,8,9,13-тетразатрицикло[7.5.0.0^{2,7}]тетрадека-1,7-диен-4-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным таковому для примера 1а, с использованием трет-бутил-8-гидрокси-10-метил-11-оксо-8-фенил-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1Н-пиридо[4',3':3,4]пиразоло-[1,5-а][1,4]дiazепин-2(7Н)-карбоксилата (промежуточное соединение 15а) вместо трет-бутил-10-метил-11-оксо-8-(1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1,3,4,7,8,9-гексагидропиридо[2,3]пиразоло[2,4-б][1,4]дiazепин-2-

карбоксилата (промежуточное соединение 2a) на стадии А. MS (ESI): масса расч. для $C_{25}H_{23}N_6O_3F$, 474,2; масса/заряд, найденное значение, 475,2 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,78-7,76 (m, 1 H), 7,65-7,53 (m, 3 H), 7,48-7,35 (m, 3 H), 7,14 (t, $J=8,7$ Гц, 1 H), 6,68 (s, 1 H), 4,96 (d, $J=14,3$ Гц, 1 H), 4,81-4,62 (m, 2 H), 4,49 (d, $J=14,4$ Гц, 1 H), 3,97-3,81 (m, 2 H), 3,63-3,39 (m, 2 H), 3,24 (s, 3 H), 2,90 (t, $J=5,7$ Гц, 2 H), 2,49 (s, 1 H).

Пример 16a. N-(3-Циано-4-фторфенил)-8-фтор-10-метил-11-оксо-8-фенил-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1H-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2(7H)-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным таковому для примера 1a, с использованием трет-бутил-8-фтор-10-метил-11-оксо-8-фенил-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1H-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2(7H)-карбоксилата (промежуточное соединение 16a) вместо трет-бутил-10-метил-11-оксо-8-(1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1,3,4,7,8,9-гексагидропиридо[2,3]пиразоло[2,4-b][1,4]дiazепин-2-карбоксилата (промежуточное соединение 2a) на стадии А. MS (ESI): масса расч. для $C_{25}H_{22}F_2N_6O_2$, 476,5; масса/заряд, найденное значение, 477,2 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,78 (d, $J=2,8$, 5,5 Гц, 1 H), 7,60 (m, 1 H), 7,50-7,34 (m, 5 H), 7,14 (t, $J=8,7$ Гц, 1 H), 6,81 (s, 1 H), 4,97 (d, $J=6,8$, 14,7 Гц, 1 H), 4,85-4,60 (m, 3 H), 3,95-3,84 (m, 2 H), 3,78-3,53 (m, 2 H), 3,26 (s, 3 H), 2,92 (t, $J=5,8$ Гц, 2 H).

4. АКТИВНОСТЬ СОЕДИНЕНИЙ ФОРМУЛЫ (I) В ОТНОШЕНИИ HBV

Процедура

Активность в отношении HBV измеряли с использованием клеточной линии HepG2.117, стабильной, индуцибельно продуцирующей HBV клеточной линии, которая реплицирует HBV в отсутствие доксициклина (система Tet-off). Клеточная линия HepG2 доступна от ATCC® под номером HB-8065. Трансфекция клеточной линии HepG2 может представлять собой описанную в Sun and Nassal 2006 Journal of Hepatology 45 (2006) 636-645 "Stable HepG2- and Huh7-based human hepatoma cell lines for efficient regulated expression of infectious hepatitis B virus".

Для анализа противовирусной активности индуцировали репликацию HBV, затем обрабатывали с помощью последовательно разбавленного соединения в 96-луночных планшетах. Через 3 дня обработки определяли противовирусную активность с помощью

количественного определения внутриклеточной ДНК HBV с использованием ПЦР в режиме реального времени и HBV-специфического набора праймеров и зонда.

Цитотоксичность соединений тестировали с использованием клеток HepG2 или HepG2.117, инкубированных в течение 3 дней в присутствии соединений. Жизнеспособность клеток оценивали с использованием системы для анализа люминесценции PERKIN ELMER ATPlite.

Результаты

Таблица 8

Номер соединения	HBV-AVE-HepG2.117 EC ₅₀ (мкМ, среднее значение)	TOX-HepG2.117 CC ₅₀ (мкМ, среднее значение)
1	9,628	> 50
2	1,146	> 50
3	0,188	25,26
4	0,091	17,94
5	0,213	> 50
6	0,287	27,98
7	0,399	> 50
8	<0,039	10,82
9	0,054	16,36
10	0,062	7,26
11	0,054	8,43
12	0,066	25,28
13	0,055	Н. д.
14	0,085	6,96
15	0,055	> 50
16	0,079	> 50
17	0,436	> 50
18	0,252	> 50
19	0,079	> 50
20	0,108	> 50
21	0,268	> 50
22	0,129	> 50
23	0,022	> 50
24	0,036	10,41
25	0,016	> 25
26	0,028	26,23
27	0,103	> 50
28	0,057	16,69
29	0,741	> 50
30	1,504	> 50
31	0,075	> 50
32	0,332	> 50
33	9,612	> 50
34	1,381	> 50
36	0,077	24,55
37	0,345	> 50
38	1,747	> 50

39	2,487	> 50
40	0,022	20,93
41	0,328	> 50
42	0,308	1,44
43	0,210	> 50
44	0,079	> 50
45	0,192	> 50
46	0,505	> 50
47	0,249	3,63
48	1,228	> 50
C49	0,274	20,55
C50	Н. д.	
C51	1,025	39,03
C52	0,995	> 50
C53	1,081	20,41
C54	1,994	13,61
C55*R	> 2,5	3,22
C55*S	0,069	> 50
C56	0,962	28,4
C57	0,04	18,85
C58	0,531	18
C59	0,576	> 50
C60	0,565	> 50
C61*S	0,153	> 50
C62	0,13	9,31
C63	0,824	8,21
C64	0,089	> 49
C65	0,299	> 50
C61*R	> 2,5	8,11
C66	0,042	9,18
C67	0,07	22,53
C68	0,321	10,55
C69	0,063	14,5
C70	0,232	> 50
C71	> 2,5	> 50
C72	> 2,5	> 50
C73	> 2,5	> 50
C74	> 2,5	> 50
C75	1,428	> 50
C76	0,983	> 25
C77	0,038	> 50
C78	0,707	> 50
C79	> 1,6	> 50
C80	0,05	26,11
C81	0,058	46,22
C82	0,019	32,52
C83	0,229	> 50
C84	0,311	9,16
C85*R	0,088	> 50
C85*S	0,035	> 50

C86	0,046	> 50
C87	0,066	> 50
C88	0,038	> 48
C89	0,067	22,81
C90	0,667	21,94
C91	0,083	36,74
C92	0,025	24,45
C93	0,055	30
C94	0,162	4,77
C95	0,2	> 47
C96	0,025	10,65
C97	0,011	9,79
C98	0,073	9,83
C99	0,072	> 50
C100	0,085	15,5
C101	0,036	8,95
C102	0,019	7,14
C103	0,39	> 50
C104	0,632	> 50
C105		
C105*R	0,059	14,56
C105*S	0,297	> 50
C106	0,031	33,79
C107	0,015	13,22
C108	0,085	20,02
C109	0,013	18,91
C110	0,017	16,03
C111	0,086	> 50
C112	0,025	> 50
C113	0,257	> 50
C114	0,048	30,85
C115	0,265	> 50
C116	0,015	12,36
C117	0,119	18,17
C118	0,057	24,1
C119*R	0,269	> 50
C119*S	0,757	> 50
C120	0,047	
C121	> 2,5	> 50
C122	0,214	> 50
C123*R	0,174	19,98
C123*S	0,517	19,21
C124	0,011	26,7
C125	0,037	> 50
C88*R	0,076	> 50
C88*S	0,023	> 50
C126	0,024	> 50
C127	0,133	15,73
C128	0,081	> 50

C129	0,143	> 50
C130	0,082	33,66
C131	0,038	19,57
C132	0,061	> 50
C133	0,332	> 50
C134	> 2,5	> 50
C135	0,1	> 50
C136	> 2,5	> 50
C137	0,056	> 50
C138	0,061	> 50
C139	0,04	> 50
C140	0,032	
C141	0,056	> 50
C142	0,268	> 50
C143	0,16	> 50
C144	> 2,5	> 50
C145	0,106	> 50
C146	1,794	> 50
C147	0,054	> 50
C148	0,385	> 50
C149	0,059	> 50
C150	0,075	> 50
C151	0,42	> 50
C152	0,145	> 50
C153	0,082	> 50
C154	0,071	9,53
C155	0,083	> 50
C156	0,174	> 50
C157	0,02	> 50
C158	2,381	> 50
C159	0,979	36,03
C160	0,029	> 50
C161	0,051	> 50
C162	0,082	> 50
C163	0,098	> 50
C164	0,039	4,29
C165	0,676	> 50
C166	0,034	29,1
C167	0,277	> 50
C168	0,046	6,11
C169	0,831	> 50
C170	0,432	> 50
C171	0,082	15,33
C172	0,19	> 50
C173	0,41	> 50
C174	0,18	15,34
C175	0,038	35,5
C176	0,274	14,99
C177	0,136	> 50
C178	0,207	> 50

C179	0,219	> 50
C180	0,123	> 50
C181	0,152	> 50
C182	0,075	> 50
C183	0,108	> 50
C184	> 2,5	> 50
C185	0,114	> 50
C186	0,049	21,64
C187	0,155	> 50
C188	0,04	49,63
C189	0,043	41,81
C190	0,115	33,14
C191	0,097	32,95
C192	0,076	39,72
C193	0,197	> 50
C194	0,075	26,44
C195	0,566	> 50
C196	0,048	38,03
C197	0,24	> 50
C198	0,053	> 50
C199	0,33	> 50
C200	0,25	> 50
C201	0,229	> 50
C202	0,071	> 50
C203	0,09	> 50
C204	0,028	19,2
C205	0,04	-1
C206	0,038	-1
C207	0,053	25,55
C208	0,13	> 50
C209	> 2,5	> 50
C210	0,062	> 50
C211	0,285	> 50
C212	0,05	> 50
C213	0,382	37,52
C214	0,074	> 50
C215	0,106	> 50
C216	0,09	> 50
C217	0,183	39,54
C218	0,039	> 50
C219	0,068	> 50
C220	0,077	> 50
C221	0,022	> 50
C222	0,124	> 50
C223	0,219	> 50
C224	0,326	> 50
C225	0,263	> 50
C226	0,194	> 50
C227	0,129	37,33
C228	0,062	37,51

C229	0,438	> 25
C230	0,045	> 12,5
C231	0,09	> 50
C232	0,066	24,44
C233	0,423	29,76
C234	0,036	> 50
C235	1,934	> 50
C236	0,325	> 51
C237	0,107	18,79
C238	0,029	39,9
C239	0,154	> 50
C240	0,017	35,23
C241	0,19	> 50
C242	0,589	> 50
C243	> 2,5	> 50
C244	0,048	24,52
C245	0,072	> 50
C246	0,171	> 50
C247	> 2,5	> 50
C248	0,013	24,97
C249	> 2,5	> 50
C250	0,033	> 12,5

Клетки HepG2.117 с индукцией или отсутствием индукции вкраплений из HBc культивировали в присутствии DMSO или испытуемого соединения в отсутствие доксициклина. После фиксирования с помощью формальдегида и пермеабилзации с помощью Triton-X-100 коровый белок вируса гепатита В (HBc) метили с помощью иммунохимического окрашивания с помощью первичных антител к HBc. Вторичное антитело, конъюгированное с ALEXA 488, применяли для обнаружения с помощью флуоресценции первичных сигналов ядра HBV. Темно-красный CELLMASK и HOECHST 33258 применяли для обнаружения цитоплазмы и ядра, соответственно, что обеспечивало разделение компартментов клетки.

Применяли программное обеспечение для анализа изображений, которое позволяет обнаруживать разные морфологические фенотипы, с определением уровня содержания ядра HBV в цитоплазме или ядре (высокоинформативный анализ изображений).

Анализ ингибирования репликации HBV

Ингибирование репликации HBV раскрытыми соединениями определяли в клетках, инфицированных или трансфицированных HBV, или в клетках со стабильно интегрированным HBV, таких как клетки HepG2.2.15 (Sells et al. 1987). В данном примере клетки HepG2.2.15 поддерживали в среде для культивирования клеток, содержащей 10% фетальную бычью сыворотку (FBS), генетицин, L-глутамин, пенициллин и стрептомицин. Клетки HepG2.2.15 высевали в 96-луночные планшеты с плотностью, составляющей 40000 клеток/луночка, и обрабатывали серийно разбавленными соединениями при конечной концентрации в DMSO, составляющей 0,5%, либо отдельно, либо в комбинации посредством добавления лекарственных средств в шахматном порядке. Клетки

инкубировали с соединениями в течение трех дней, после чего среду удаляли и к клеткам добавляли свежую среду, содержащую соединения, и инкубировали в течение еще трех дней. В день 6 надосадочную жидкость удаляли и обрабатывали ДНКазой при 37°C в течение 60 минут с последующей инактивацией фермента при 75°C в течение 15 минут. Инкапсидированную ДНК HBV высвобождали из вирионов и ковалентно связанной полимеразы HBV с помощью инкубирования в буфере для лизиса (Affymetrix QS0010), содержащем 2,5 мкг протеиназы К, при 50°C в течение 40 минут. ДНК HBV денатурировали посредством добавления 0,2 М NaOH и обнаруживали путем применения набора для анализа QuantiGene с разветвленной ДНК (BDNA) в соответствии с рекомендациями изготовителя (Affymetrix). Уровни ДНК HBV также количественно определяли с использованием qPCR на основе амплификации экстрагированной раствором QuickExtraction (Epicentre Biotechnologies) инкапсидированной ДНК HBV и амплификации ДНК HBV с использованием специфических к HBV зондов для ПЦР, которые способны гибридизоваться с ДНК HBV, и флуоресцентно-меченого зонда для количественного определения. Кроме того, жизнеспособность клеток HepG2.2.15, инкубированных с тестируемыми соединениями отдельно или в комбинации, определяли с использованием реагента CellTiter-Glo в соответствии с протоколом изготовителя (Promega). Средний фоновый сигнал в лунках, содержащих только культуральную среду, вычитали из всех других образцов, и процент ингибирования при каждой концентрации соединения рассчитывали с помощью нормализации относительно сигналов от клеток HepG2.2.15, обработанных 0,5% DMSO, с использованием уравнения E1.

$$E1: \% \text{ ингибирования} = (DMSO_{\text{сред.}} - X_i) / DMSO_{\text{сред.}} \times 100\%$$

где DMSO_{сред.} представляет собой средний сигнал, рассчитанный по значениям лунок, которые были обработаны контролем DMSO (0% ингибирования для контроля), и X_i представляет собой сигнал, измеренный в отдельных лунках. Значения EC₅₀, эффективные концентрации, при которых достигается 50% ингибирующий эффект, определяли с помощью нелинейной подгонки с использованием программного обеспечения Graphpad Prism (San Diego, CA) и уравнения E2.

$$E2: Y = Y_{\min} + (Y_{\max} - Y_{\min}) / (1 + 10^{(\log EC_{50} - X) \times \text{HillSlope}})$$

где Y представляет собой значения процента ингибирования, и X представляет собой логарифм концентраций соединений.

Выбранные раскрытые соединения анализировали с использованием анализа репликации HBV (анализ BDNA), как описано выше, и иллюстративная группа таких активных соединений показана в таблице 3. В таблице 9 показаны значения EC₅₀, полученные с помощью анализа BDNA для группы выбранных соединений.

Таблица 9.

№ примера	Название соединения	EC ₅₀ для ДНК HBV в HepG2.2.15 (мкМ)
1a	N-(3-Циано-4-фторфенил)-10-метил-11-оксо-8-(1H-1,2,4-	> 4000

	триазол-3-ил)-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1Н-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2(7Н)-карбоксамид	
2a	N-(3-Циано-4-фторфенил)-10-метил-8-(1,2,4-оксадиазол-5-ил)-11-оксо-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1Н-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2(7Н)-карбоксамид	> 4000
3a	N-(3-Циано-4-фторфенил)-10-метил-11-оксо-8-(1Н-тетразол-5-ил)-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1Н-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2(7Н)-карбоксамид	> 4000
4a	N-(3-Хлор-4-фторфенил)-10-метил-11-оксо-8-(1Н-пиразол-3-ил)-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1Н-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2(7Н)-карбоксамид	93
5a	N-(3-Циано-4-фторфенил)-10-метил-8-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-11-оксо-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1Н-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2(7Н)-карбоксамид	160
6a	N-(3-Циано-4-фторфенил)-10-метил-8-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-11-оксо-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1Н-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2(7Н)-карбоксамид	83
7a	(3R,8S*)-N-(3-Циано-4-фторфенил)-3,10-диметил-11-оксо-8-(1Н-пиразол-3-ил)-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1Н-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2(7Н)-карбоксамид	37
8a	(3R,8S*)-N-(4-Фтор-3-(трифторметил)фенил)-3,10-диметил-11-оксо-8-(1Н-пиразол-3-ил)-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1Н-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2(7Н)-карбоксамид	20
9a	(3R,8R*)-N-(3-Циано-4-фторфенил)-3,10-диметил-11-оксо-8-(1Н-пиразол-3-ил)-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1Н-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2(7Н)-карбоксамид	260
10a	(3R,8R*)-N-(4-Фтор-3-(трифторметил)фенил)-3,10-диметил-11-оксо-8-(1Н-пиразол-3-ил)-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1Н-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2(7Н)-карбоксамид	280
11a	(3R,8S*)-N-(3-Циано-4-фторфенил)-8-(изоксазол-3-ил)-3,10-диметил-11-оксо-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1Н-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2(7Н)-карбоксамид	27
12a	(3R,8R*)-N-(3-Циано-4-фторфенил)-8-(изоксазол-3-ил)-3,10-диметил-11-оксо-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1Н-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2(7Н)-карбоксамид	240
13a	(3R,8S*)-N-(3-Циано-4-фторфенил)-8-(изоксазол-5-ил)-3,10-диметил-11-оксо-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1Н-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2(7Н)-карбоксамид	22
14a	(3R,8R*)-N-(3-Циано-4-фторфенил)-8-(изоксазол-5-ил)-	150

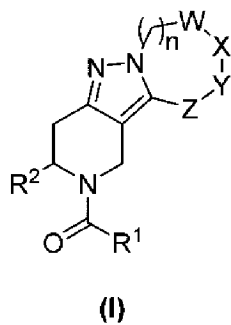
	3,10-диметил-11-оксо-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1Н-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2(7Н)-карбоксамид	
15a	N-(3-Циано-4-фторфенил)-11-гидрокси-13-метил-14-оксо-11-фенил-4,8,9,13-тетразатрицикло[7.5.0.02,7]тетрадека-1,7-диен-4-карбоксамид	140
16a	N-(3-Циано-4-фторфенил)-8-фтор-10-метил-11-оксо-8-фенил-3,4,8,9,10,11-гексагидро-1Н-пиридо[4',3':3,4]пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2(7Н)-карбоксамид	176

Раскрытый объект не призван быть ограниченным в объеме конкретными вариантами осуществления и примерами, описанными в данном документе. Действительно, различные модификации настоящего изобретения в дополнение к описанным станут очевидными специалистам в данной области техники из вышеуказанного описания и прилагаемых фигур. Такие модификации предполагаются как находящиеся в пределах объема прилагаемой формулы изобретения.

Все ссылки (например, публикации или патенты или заявки на патенты), цитируемые в данном документе, включены в данный документ посредством ссылки во всей их полноте и для всех целей в такой степени, как если бы каждая отдельная ссылка (например, публикация или патент или заявка на патент) была конкретно и по отдельности указана, как включенная посредством ссылки во всей ее полноте для всех целей. Другие варианты осуществления находятся в пределах следующей формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I),



или его стереоизомер или таутомер,

где

R^1 представляет собой 5-10-членное моноциклическое или бициклическое кольцо, более конкретно 5-9-членное моноциклическое или бициклическое кольцо, где 5-10-членное моноциклическое или бициклическое кольцо, более конкретно 5-9-членное моноциклическое или бициклическое кольцо:

- необязательно содержит 1-3 гетероатома, при этом каждый из гетероатомов независимо выбран из N, O и S; и/или

- необязательно замещено одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из водорода, галогенов, CN, CF_3 , CF_2H , CFH_2 , CF_2CH_3 , C_{1-6} алкила, OC_{1-6} алкила, OCF_3 , OCF_2H и C_{3-4} циклоалкила;

более конкретно R^1 представляет собой фенил, замещенный одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из Cl, F, CN, CH_3 , CF_3 и CF_2H ;

R^2 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкила, замещенного одним или несколькими F;

n представляет собой целое число 0 или 1;

W представляет собой CHR^3 или $C=CH_2$;

R^3 выбран из группы, состоящей из H, F, OH, C_{1-4} алкила, необязательно замещенного OH или F, $CONHC_{1-4}$ алкила, $CONHC_{3-6}$ циклоалкила, $NHSO_2C_{1-4}$ алкила и $NHSO_2C_{3-6}$ циклоалкила;

X выбран из группы, состоящей из CH_2 и O;

Y представляет собой NR^5 ;

R^5 выбран из группы, состоящей из

H,

C_{1-4} алкила,

C_{1-4} алкила, замещенного одним или несколькими F,

C_{1-4} алкила, замещенного 5-10-членным моноциклическим или бициклическим ароматическим кольцом, где 5-10-членное моноциклическое или бициклическое ароматическое кольцо необязательно содержит один, два, три или четыре гетероатома,

при этом гетероатомы независимо выбраны из N, O и S, и

где указанное 5-10-членное моноциклическое или бициклическое ароматическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогенов, CN, CF₃, CF₂H, CFH₂, CF₂CH₃, CH₂CF₃, C₁₋₄алкила, OH, OC₁₋₄алкила, OCF₃, OCF₂H, SO₂N(CH₃)₂ и C₃₋₄циклоалкила; и

Z выбран из группы, состоящей из C(=O) и C(=S),

или их фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п. 1, где R¹ представляет собой фенил, замещенный одним или несколькими заместителями, представляющими собой хлор, более конкретно где R¹ представляет собой дихлорфенил.

3. Соединение по п. 1 или п. 2, где R² представляет собой H или метил.

4. Соединение по любому из пп. 1-3, где Z представляет собой C=O.

5. Соединение по любому из пп. 1-4, где X представляет собой CH₂.

6. Соединение по любому из пп. 1-5, где W представляет собой CH₂ или CHF.

7. Соединение по любому из пп. 1-6, где R⁵ выбран из группы, состоящей из C₁₋₄алкила и C₁₋₄алкила, замещенного 5-10-членным моноциклическим или бициклическим ароматическим кольцом, где 5-10-членное моноциклическое или бициклическое ароматическое кольцо необязательно содержит один, два или три гетероатома, при этом гетероатомы независимо выбраны из N, O и S, и где указанное 5-10-членное моноциклическое или бициклическое ароматическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогенов, CN, CF₃, CF₂H, CFH₂, CF₂CH₃, C₁₋₄алкила, OC₁₋₄алкила, OCF₃, OCF₂H и C₃₋₄циклоалкила.

8. Соединение по любому из пп. 1-6, где R⁵ представляет собой C₁₋₄алкил, замещенный 5-10-членным моноциклическим или бициклическим ароматическим кольцом, где 5-10-членное моноциклическое или бициклическое ароматическое кольцо необязательно содержит один, два или три гетероатома, при этом гетероатомы представляют собой N, и где указанное 5-10-членное моноциклическое или бициклическое ароматическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогенов, CN, CF₃, CF₂H, CFH₂, CF₂CH₃, C₁₋₄алкила, OC₁₋₄алкила, OCF₃, OCF₂H и C₃₋₄циклоалкила.

9. Соединение по п. 8, где 5-10-членное моноциклическое или бициклическое ароматическое кольцо представляет собой фенил, пиридил, пиразолил или индолил, и где указанное 5-10-членное моноциклическое или бициклическое ароматическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогенов, CN, CF₃, CF₂H, CFH₂, CF₂CH₃, C₁₋₄алкила, OC₁₋₄алкила, OCF₃, OCF₂H и C₃₋₄циклоалкила.

10. Соединение по п. 9, где 5-10-членное моноциклическое или бициклическое ароматическое кольцо представляет собой фенил, пиридил, пиразолил или индолил, и где указанное 5-10-членное моноциклическое или бициклическое ароматическое кольцо

необязательно замещено одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогенов, C_{1-4} алкила, OC_{1-4} алкила, OCF_3 и OCF_2H .

11. Соединение по любому из пп. 1-10, которое демонстрирует EC_{50} , составляющее менее чем 0,10 мкМ, для ингибирования ДНК HBV в клеточной линии HepG2.117.

12. Фармацевтическая композиция, которая содержит соединение или фармацевтически приемлемую соль по любому из пп. 1-11 и которая дополнительно содержит по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

13. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-11 или фармацевтическая композиция по п. 12 для применения в качестве лекарственного препарата.

14. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-11 или фармацевтическая композиция по п. 12 для применения в предупреждении или лечении инфекции, вызываемой HBV, или заболевания, вызываемого HBV, у млекопитающего, нуждающегося в этом.

15. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-11 или фармацевтическая композиция по п. 12 для применения в предупреждении или лечении хронического гепатита В.

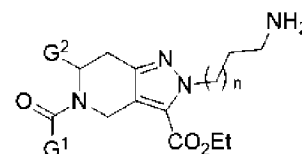
16. Способ лечения инфекции, вызываемой HBV, или заболевания, вызываемого HBV, у индивидуума, нуждающегося в этом, включающий введение индивидууму терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-11 или фармацевтической композиции по п. 12.

17. Продукт, содержащий первое соединение и второе соединение в виде комбинированного препарата для одновременного, раздельного или последовательного применения в предупреждении или лечении инфекции, вызываемой HBV, или заболевания, вызываемого HBV, у млекопитающего, нуждающегося в этом, где указанное первое соединение отличается от указанного второго соединения, при этом указанное первое соединение представлено соединением или фармацевтически приемлемой солью по любому из пп. 1-11 или фармацевтической композицией по п. 12, и при этом указанное второе соединение представляет собой другой ингибитор HBV.

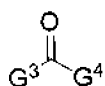
18. Продукт по п. 17, где указанное второе соединение представляет собой другой ингибитор HBV, который выбран из группы, состоящей из терапевтических средств, выбранных из комбинированных лекарственных средств для лечения HBV, вакцин против HBV, ингибиторов ДНК-полимеразы HBV, иммуномодулирующих средств, модуляторов toll-подобных рецепторов (TLR), лигандов рецептора интерферона альфа, ингибиторов гиалуронидазы, ингибиторов поверхностного антигена гепатита В (HBsAg), ингибиторов белка 4, ассоциированного с цитотоксическими Т-лимфоцитами (ip4), ингибиторов циклофилина, ингибиторов проникновения вируса HBV, антисмыслового олигонуклеотида, целенаправленно воздействующего на вирусную mRNA, коротких интерферирующих РНК (siRNA) и модуляторов эндонуклеазы ddRNAi, ингибиторов

рибонуклеотидредуктазы, ингибиторов Е-антигена HBV, ингибиторов ковалентно замкнутой кольцевой ДНК (cccDNA), агонистов фарнезоидного X-рецептора, антител к HBV, антагонистов хемокина CCR2, агонистов тимозина, цитокинов, модуляторов нуклеопротеинов, стимуляторов гена 1, индуцируемого ретиноевой кислотой, стимуляторов NOD2, ингибиторов фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), ингибиторов индоламин-2,3-диоксигеназного пути (IDO), ингибиторов PD-1, ингибиторов PD-L1, рекомбинантного тимозина альфа-1, ингибиторов тирозинкиназы Брутона (ВТК), ингибиторов KDM, ингибиторов репликации HBV, ингибиторов аргиназы и других лекарственных средств для лечения HBV.

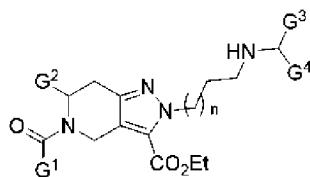
19. Способ получения соединения формулы (I), который включает по меньшей мере одну стадию из стадий а), b), c), d), e) и f):



а) осуществление реакции соединения формулы (II), (II), с



соединением формулы (III), (III), в присутствии NaBH_3CN с образованием соединения



формулы (IV), (IV),

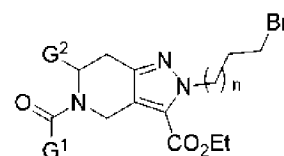
где n представляет собой целое число 0 или 1;

G^1 представляет собой дихлорфенил;

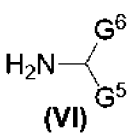
G^2 представляет собой водород или C_{1-4} алкил;

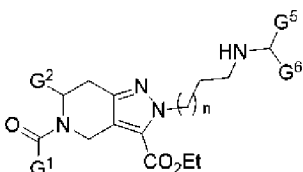
G^3 представляет собой водород или C_{1-4} алкил;

G^4 представляет собой 5-10-членное моноциклическое или бициклическое ароматическое кольцо, необязательно содержащее один, два или три гетероатома, при этом гетероатомы независимо выбраны из N, O и S, и где указанное 5-10-членное моноциклическое или бициклическое ароматическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из водорода, галогенов, CN, CF_3 , CF_2H , CFH_2 , CF_2CH_3 , C_{1-4} алкила, OC_{1-4} алкила, OCF_3 , OCF_2H и C_{3-4} циклоалкила;



b) осуществление реакции соединения формулы (V), (V), с

соединением формулы (VI),  (VI), в присутствии йодида калия (KI) с образованием

соединения формулы (VII),  (VII),

где n равняется 0,

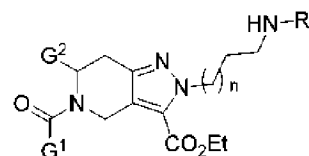
G¹ представляет собой дихлорфенил;

G² представляет собой водород или C₁₋₄алкил;

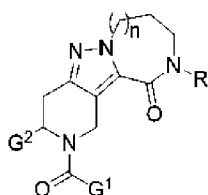
G⁵ представляет собой водород или C₁₋₄алкил;

G⁶ представляет собой C₂₋₅алкинил,

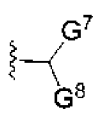
5-10-членное моноциклическое или бициклическое ароматическое кольцо, необязательно содержащее один, два или три гетероатома, при этом гетероатомы независимо выбраны из N, O и S, и где указанное 5-10-членное моноциклическое или бициклическое ароматическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из водорода, галогенов, CN, CF₃, CF₂H, CFH₂, CF₂CH₃, C₁₋₄алкила, OC₁₋₄алкила, OCF₃, OCF₂H, C₃₋₄циклоалкила и SO₂N(CH₃)₂;



с) осуществление реакции соединения формулы (VIII),  (VIII), с 1,5,7-триазабицикло[4.4.0]дец-5-еном (TBD) или триметилалюминием (Al(CH₃)₃), необязательно в присутствии 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU) с образованием



соединения формулы (IX),  (IX),

где R представляет собой водород или  ;

n представляет собой целое число 0 или 1;

G¹ представляет собой дихлорфенил или *трет*-бутоксид;

G² представляет собой водород или C₁₋₄алкил;

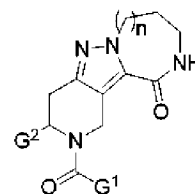
G^7 представляет собой C_{1-4} алкил,

C_{1-4} алкил, замещенный одним или несколькими F,

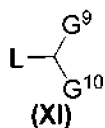
5-10-членное моноциклическое или бициклическое ароматическое кольцо, необязательно содержащее один, два или три гетероатома, при этом гетероатомы независимо выбраны из N, O и S, и где указанное 5-10-членное моноциклическое или бициклическое ароматическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из водорода, галогенов, CN, CF_3 , CF_2H , CFH_2 , CF_2CH_3 , C_{1-4} алкила, OC_{1-4} алкила, OCF_3 , OCF_2H , C_{3-4} циклоалкила и $SO_2N(CH_3)_2$,

C_{2-5} алкинил;

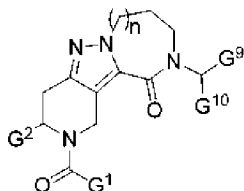
G^8 представляет собой водород или C_{1-4} алкил;



d) осуществление реакции соединения формулы (X), (X), с



соединением формулы (XI), (XI), в присутствии ненуклеофильного основания, более конкретно карбоната цезия (Cs_2CO_3) или гидрида натрия (NaH), с образованием



соединения формулы (XII), (XII),

где n представляет собой целое число 0 или 1;

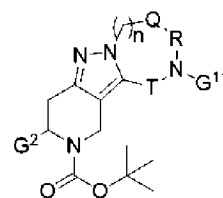
G^1 представляет собой дихлорфенил;

G^2 представляет собой водород или C_{1-4} алкил;

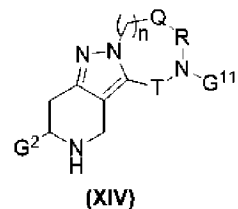
G^9 представляет собой водород или C_{1-4} алкил,

G^{10} представляет собой 5-10-членное моноциклическое или бициклическое ароматическое кольцо, необязательно содержащее один, два или три гетероатома, при этом гетероатомы независимо выбраны из N, O и S, и где указанное 5-10-членное моноциклическое или бициклическое ароматическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из водорода, галогенов, CN, CF_3 , CF_2H , CFH_2 , CF_2CH_3 , C_{1-4} алкила, OC_{1-4} алкила, OCF_3 , OCF_2H , C_{3-4} циклоалкила, $C(=O)Ot-Bu$ и $SO_2N(CH_3)_2$;

L представляет собой бромид, хлорид или йодид;



е) осуществление реакции соединения формулы (XIII), **(XIII)**, с сильной кислотой, более конкретно хлористоводородной кислотой (HCl) или трифторуксусной



кислотой (TFA), с образованием соединения формулы (XIV), **(XIV)**,

где n представляет собой целое число 0 или 1;

G^2 представляет собой водород или метил;

G^{11} представляет собой H,

C_{1-4} алкил,

C_{1-4} алкил, замещенный одним или несколькими F,

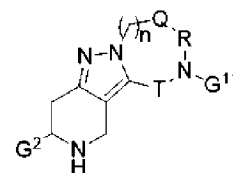
C_{1-4} алкил, замещенный 5-10-членным моноциклическим или бициклическим ароматическим кольцом, где 5-10-членное моноциклическое или бициклическое ароматическое кольцо необязательно содержит один, два или три гетероатома, при этом гетероатомы независимо выбраны из N, O и S, и

где указанное 5-10-членное моноциклическое или бициклическое ароматическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из водорода, галогенов, CN, CF_3 , CF_2H , CFH_2 , CF_2CH_3 , C_{1-4} алкила, OC_{1-4} алкила, OCF_3 , OCF_2H и C_{3-4} циклоалкила;

Q представляет собой CH_2 , CHF, $CH(CH_2OH)$, $CH(CH_2F)$, $C=CH_2$ или $CHNHSO_2CH_3$;

R представляет собой CH_2 или O;

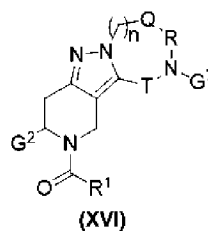
T представляет собой $C=O$ или $C=S$;



f) осуществление реакции соединения формулы (XIV), **(XIV)**, с



соединением формулы (XV), **(XV)**, в присутствии ненуклеофильного основания, более конкретно карбоната натрия (Na_2CO_3), триэтиламина (Et_3N) или диизопропилэтиламина



(DIPEA), с образованием соединения формулы (XVI),

где R^1 представляет собой дихлорфенил, и где G^2 , n , Q , R , T и G^{11} были определены на стадии e),

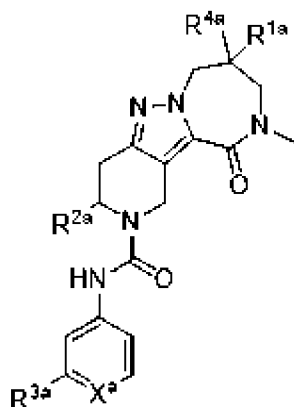
при условии, что

в случае если способ включает стадию a, то способ дополнительно включает стадию c,

в случае если способ включает стадию b, то способ дополнительно включает стадию c, и

в случае если способ включает стадию e, то способ дополнительно включает стадию f.

20. Соединение формулы (Ia),



(Ia),

где

R^{1a} представляет собой C_{6-10} арил или 5- или 6-членный гетероарил, где R^{1a} необязательно замещен заместителем, выбранным из метила или фтора;

R^{2a} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} алкила;

R^{3a} выбран из группы, состоящей из Cl, CN и C_{1-4} галогеналкила;

R^{4a} выбран из группы, состоящей из водорода, гидроксид, фтора и метила; и

X^a представляет собой CF или N,

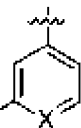
или его энантиомер, диастереомер или фармацевтически приемлемая солевая форма.

21. Соединение по п. 20, где R^{1a} независимо выбран из 1H-1,2,4-триазол-3-ила, 1,2,4-оксадиазол-5-ила, 1H-тетразол-5-ила, 1H-пиразол-3-ила, 1-метил-1H-пиразол-3-ила, 1-метил-1H-пиразол-5-ила, изоксазол-3-ила, изоксазол-5-ила или фенила.

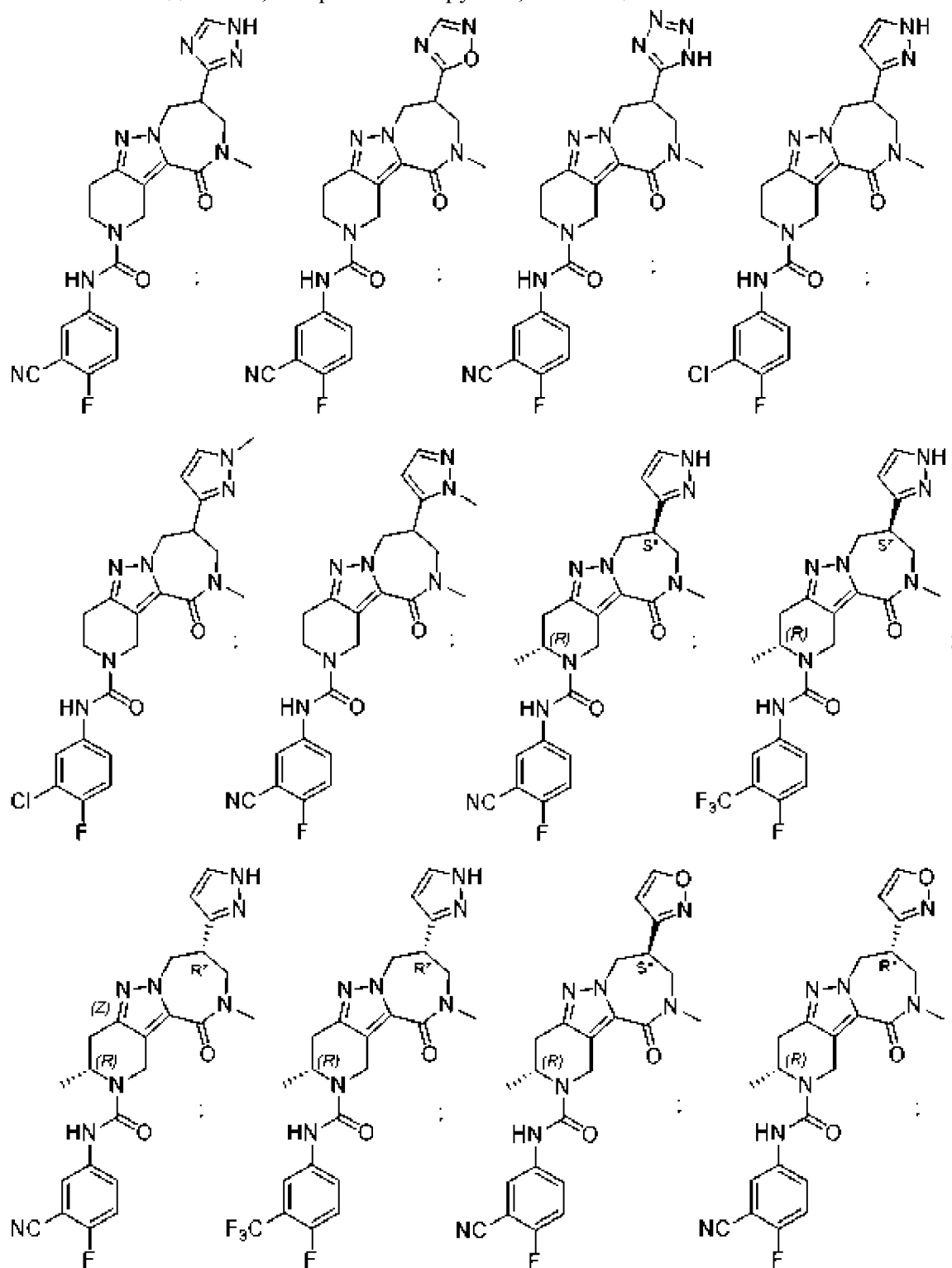
22. Соединение по п. 20 или п. 21, где R^{3a} представляет собой Cl, CN или C_{1-4} галогеналкил.

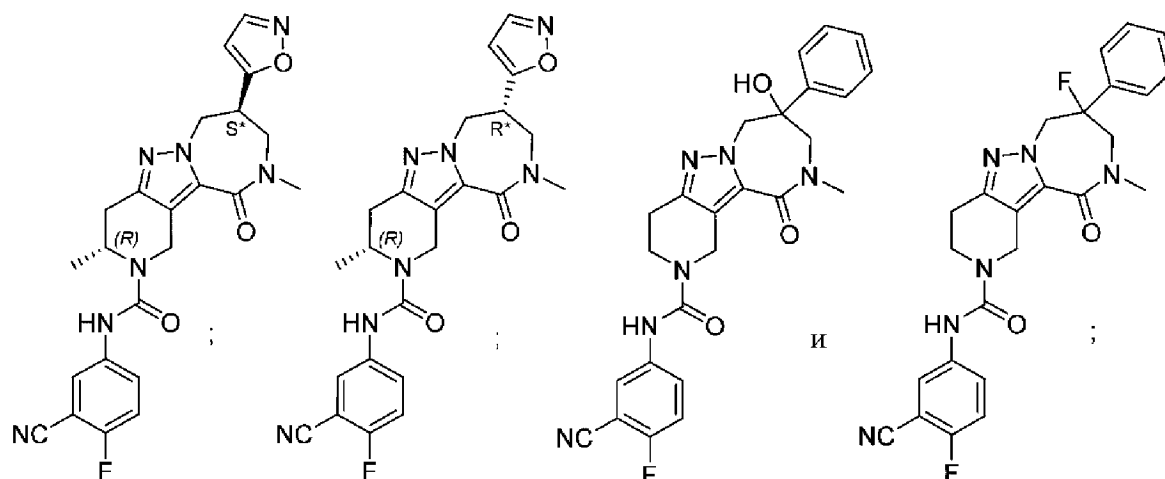
23. Соединение по любому из пп. 20-22, где R^{2a} представляет собой водород или

метил.

24. Соединение по любому из пп. 20-23, где R^3  представляет собой 3-циано-4-фторфенил, 3-хлор-4-фторфенил или 4-фтор-3-трифторметилфенил.

25. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:





и их фармацевтически приемлемых солей, N-оксидов или сольватов.

26. Фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение по любому из пп. 20-25 и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

27. Способ лечения инфекции, вызываемой HBV, у индивидуума, нуждающегося в этом, включающий введение индивидууму терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 20-25 или фармацевтической композиции по п. 26.

28. Способ подавления или снижения образования или уровня наличия содержащих ДНК HBV частиц или содержащих РНК HBV частиц у индивидуума, нуждающегося в этом, включающий введение индивидууму терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 20-25 или фармацевтической композиции по п. 26.

По доверенности