

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202091114** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки  
2020.07.24

(22) Дата подачи заявки  
2018.11.02

(51) Int. Cl. *C07D 471/04* (2006.01)  
*C07D 471/18* (2006.01)  
*C07D 487/04* (2006.01)  
*C07D 519/00* (2006.01)  
*A61K 31/437* (2006.01)  
*A61P 31/12* (2006.01)

---

(54) **НОВЫЕ ВЫСОКОАКТИВНЫЕ ПИРАЗОЛОПИПЕРИДИН-ЗАМЕЩЕННЫЕ ИНДОЛ-2-КАРБОКСАМИДЫ, АКТИВНЫЕ ПРОТИВ ВИРУСА ГЕПАТИТА В (HBV)**

---

(31) 17199676.2

(32) 2017.11.02

(33) EP

(86) PCT/EP2018/000503

(87) WO 2019/086142 2019.05.09

(71) Заявитель:

**АЙКУРИС ГМБХ УНД КО. КГ (DE)**

(72) Изобретатель:

**Дональд Аластэр, Урбан Андреас,  
Бонсманн Зузанне, Вегерт Анита (DE),  
Спрингер Яспер (NL)**

(74) Представитель:

**Медведев В.Н. (RU)**

---

(57) Настоящее изобретение относится главным образом к новым противовирусным средствам. В частности, настоящее изобретение относится к соединениям, которые могут ингибировать белок (белки), кодируемый вирусом гепатита В (HBV), или препятствовать функционированию цикла репликации HBV, композициям, включающим такие соединения, способам ингибирования репликации вируса HBV, способам лечения или профилактики HBV инфекции и способам и промежуточным соединениям для получения соединений.

**202091114**  
**A1**

**202091114**

**A1**

## **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

2420-562777EA/026

### **НОВЫЕ ВЫСОКОАКТИВНЫЕ ПИРАЗОЛО-ПИПЕРИДИН-ЗАМЕЩЕННЫЕ ИНДОЛ-2-КАРБОКСАМИДЫ, АКТИВНЫЕ ПРОТИВ ВИРУСА ГЕПАТИТА В (HBV)**

#### **Введение**

Был идентифицирован ряд новых высокоактивных пиразоло-пиперидин-замещенных индол-2-карбоксамидов, активных против вируса гепатита В (HBV), имеющих общую структуру I. Этот новый класс средств против HBV демонстрирует превосходную активность *in vitro* наряду с хорошей метаболической стабильностью, приемлемой растворимостью и высокой проницаемостью.

#### **Область техники**

Настоящее изобретение главным образом относится к новым противовирусным средствам. В частности, настоящее изобретение относится к соединениям, которые могут ингибировать белок(белки), кодируемый вирусом гепатита В (HBV), или препятствовать функционированию цикла репликации HBV, к композициям, включающим такие соединения, к способам ингибирования репликации вируса HBV, к способам лечения или профилактики инфекции HBV и к способам получения соединений.

#### **Предпосылки создания изобретения**

Хроническая HBV-инфекция является серьезной глобальной проблемой здравоохранения, затрагивающей более 5% населения мира (более 350 миллионов человек во всем мире и 1,25 миллиона человек в США). Несмотря на наличие профилактической вакцины против HBV, бремя хронической HBV инфекции продолжает оставаться значительной нерешенной медицинской проблемой во всем мире из-за неоптимальных вариантов лечения и устойчивых уровней новых инфекций в большинстве развивающихся стран. Современные способы лечения не обеспечивают излечение и ограничены только двумя классами средств (интерферон альфа и нуклеозидные аналоги/ингибиторы вирусной полимеразы); лекарственная резистентность, низкая эффективность и переносимость ограничивают их действие.

Низкие показатели излечения HBV объясняются, по крайней мере частично, тем фактом, что трудно полностью подавить продукцию вируса при помощи одного противовирусного средства, а также наличием и сохранением ковалентно замкнутой кольцевой ДНК (кзкДНК) в ядре инфицированных гепатоцитов. Однако постоянное подавление ДНК HBV замедляет прогрессирование заболевания печени и помогает предотвратить гепатоцеллюлярную карциному (HCC).

Существующие терапии для HBV-инфицированных пациентов направлены на снижение сывороточной ДНК HBV до низких или неопределяемых уровней и, в конечном итоге, на снижение или предотвращение развития цирроза и HCC.

HBV представляет собой оболочечный, частично двухцепочечный ДНК-вирус (дцДНК) семейства гепаднавирусов (Hepadnaviridae). Капсидный белок HBV (HBV-CP)

играет важную роль в репликации HBV. Основная биологическая функция HBV-CP заключается в том, чтобы действовать в качестве структурного белка для заключения в капсид прегеномной РНК и образования незрелых капсидных частиц, которые самопроизвольно собираются из множества копий димеров капсидного белка в цитоплазме.

HBV-CP также регулирует синтез вирусной ДНК через дифференциальные состояния фосфорилирования его С-концевых сайтов фосфорилирования. Кроме того, HBV-CP может способствовать ядерной транслокации вирусного релаксированного циркулярного генома посредством сигналов ядерной локализации, расположенных в богатом аргинином домене С-концевой области HBV-CP.

В ядре, в качестве компонента вирусной кзкДНК мини-хромосомы, HBV-CP может играть структурную и регуляторную роль в функциональности кзкДНК мини-хромосом. HBV-CP также взаимодействует с большим оболочечным белком вируса в эндоплазматическом ретикулуме (ER) и запускает высвобождение интактных вирусных частиц из гепатоцитов.

Сообщалось о HBV-CP-специфических анти-HBV-соединениях. Например, было показано, что производные фенилпропенамида, включая соединения, названные AT-61 и AT-130 (Feld J. et al. *Antiviral Res.* 2007, 76, 168), и класс тиазолидин-4-онов от Valeant (WO2006/033995) ингибируют упаковку прегеномной РНК (пРНК).

F. Hoffmann-La Roche AG раскрывает ряд 3-замещенных тетрагидро-пиразоло[1,5-а]пиразинов для лечения HBV (WO2016/113273, WO2017/198744, WO2018/011162, WO2018/011160, WO2018/011163).

Гетероарилдигидропиримидины (НАР) были открыты при скрининге на основе тканевых культур (Weber et al., *Antiviral Res.* 2002, 54, 69). Эти аналоги НАР действуют как синтетические аллостерические активаторы и способны индуцировать aberrантное образование капсида, что приводит к разрушению HBV-CP (WO 99/54326, WO 00/58302, WO 01/45712, WO 01/6840). Также были описаны другие аналоги НАР (*J. Med. Chem.* 2016, 59 (16), 7651-7666).

Подкласс НАР от F. Hoffman-La Roche также демонстрирует активность против HBV (WO2014/184328, WO2015/132276, и WO2016/146598). Аналогичный подкласс от Sunshine Lake Pharma также демонстрирует активность против HBV (WO2015/144093). Также было показано, что другие НАР обладают активностью против HBV (WO2013/102655, *Bioorg. Med. Chem.* 2017, 25(3) pp. 1042-1056, и аналогичный подкласс от Enanta Therapeutics проявляет аналогичную активность (WO2017/011552). Еще один подкласс от Medshine Discovery проявляет аналогичную активность (WO2017/076286). Еще один подкласс (Janssen Pharma) проявляет аналогичную активность (WO2013/102655).

Подкласс пиридазонов и триазинонов (F. Hoffman-La Roche) также проявляет активность против HBV (WO2016/023877), как и подкласс тетрагидропиридопиридинов (WO2016/177655). Подкласс производных трициклической 4-пиридон-3-карбоновой

кислоты от Roche также демонстрирует аналогичную активность против HBV (WO2017/013046).

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

Также было показано, что сульфамойльные производные от Janssen Pharma обладают активностью против HBV (WO2014/033167, WO2014/033170, WO2017/001655, J. Med. Chem, 2018, 61(14) 6247-6260). Также был описан (WO2018/039531) аналогичный класс глиоксамид-замещенных пирроламидов (Gilead Sciences).

Также было показано, что подкласс производных глиоксамид-замещенных пирроламидов, также от Janssen Pharma, обладает активностью против HBV (WO2015/011281)

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

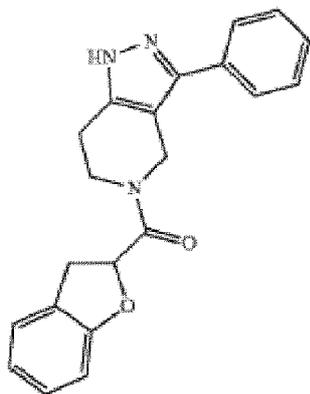
Подкласс анилин-пиримидинов от Assembly Biosciences также демонстрирует активность против HBV (WO2015/057945, WO2015/172128). Подкласс конденсированных трициклов от Assembly Biosciences (добензо-тиазепиноны, добензо-дiazепиноны, добензо-оксазепиноны) демонстрируют активность против HBV (WO2015/138895, WO2017/048950).

Ряд циклических сульфамидов был описан Assembly Biosciences (WO2018/160878) в качестве модуляторов функции HBV-CP.

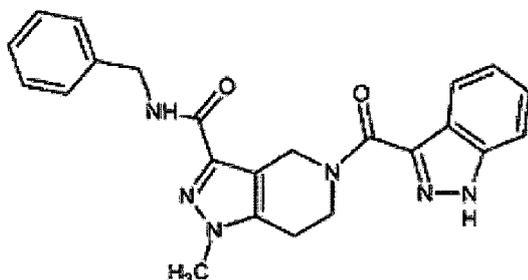
Arbutus Biopharma раскрывает ряд бензамидов для лечения HBV (WO2018/052967, WO2018/172852).

Также было показано, что малая молекула bis-ANS действует как молекулярный 'клин' и нарушает нормальную геометрию капсидного белка и препятствует образованию капсида (Zlotnick A et al. J. Virol. 2002, 4848).

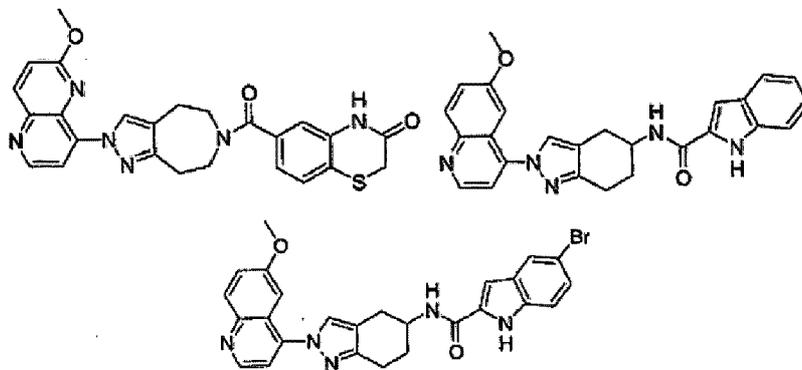
US 2017/0158691 A1 (опубликовано 8 июня 2017) от Novira Therapeutics раскрывает соединения против HBV инфекций.



WO2016/03845 раскрывает индазольное соединение формулы, показанной ниже, полезное в качестве анти-трипаносомных средств.



WO2006/105289 раскрывает соединения формулы, показанной ниже, полезные в качестве антибактериальных средств (Примеры 15, 21 и 76).



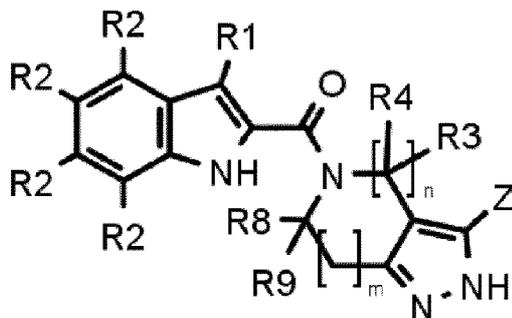
Проблемами, с которыми могут столкнуться препараты прямого противовирусного действия для лечения HBV, являются токсичность, мутагенность, недостаточная селективность, низкая эффективность, низкая биодоступность, низкая растворимость и сложность синтеза. Таким образом, существует потребность в дополнительных ингибиторах для лечения, облегчения или профилактики HBV, которые могут преодолеть по меньшей мере один из этих недостатков или которые имеют дополнительные преимущества, такие как повышенная активность или увеличенное окно безопасности.

Введение таких терапевтических средств пациенту, инфицированному HBV, либо в виде монотерапии, либо в комбинации с другими лечениями HBV или вспомогательными способами лечения, приведет к значительному снижению вирусной нагрузки, улучшению

прогноза, уменьшению прогрессирования заболевания и/или повышенным показателям сероконверсии.

### Сущность изобретения

В настоящем изобретении представлены соединения, полезные для лечения или профилактики HBV инфекции у нуждающегося в этом субъекта, и промежуточные соединения, полезные для их получения. Объектом изобретения является соединение формулы I:



I,

в которой

- Z представляет собой H, D, C(=O)N(R5)(R6), C(=O)N(R5)O(R6), C(=O)N(R5)N(R6)(R7), N(R5)(R6), N(R5)C(=O)(R6), N(R5)SO<sub>2</sub>(R6), C(=O)O(R5), CH<sub>2</sub>-N(R5)(R6), C(R5)=NO(R6), алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил
- R1 представляет собой H, D, F, Cl, Br, NH<sub>2</sub>
- R2 для каждого положения независимо выбран из группы, включающей H, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, F, Cl, Br, CH<sub>3</sub>, Et, i-Pr, c-Pr, D, CH<sub>2</sub>OH, CH(CH<sub>3</sub>)OH, CH<sub>2</sub>F, C(F)CH<sub>3</sub>, I, C=C, C≡C, C≡N, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, SMe, OH, OCH<sub>3</sub>
- R3, R4, R8 и R9 для каждого положения независимо выбраны из группы, включающей H, метил и этил
- R3 и R4 необязательно объединены с образованием C3-C5-циклоалкильного кольца
- R3 и R8 необязательно объединены с образованием связанного мостиковой связью гетеробициклического кольца
- R5, R6 и R7 независимо выбраны из группы, включающей H, D, C1-C6-алкил, C3-C6-циклоалкил, C1-C4-карбоксиалкил, C1-C4-ацилсульфонамидо-алкил, C1-C4-карбоксамидоалкил, C4-C7-гетероциклоалкил, C2-C6-аминоалкил и C2-C6-гидроксиалкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, амино, ацила, SO<sub>2</sub>Me, SO<sub>3</sub>H, карбокси, эфира карбоновой кислоты, карбамоила, замещенного карбамоила, C6-арила, гетероарила, C1-C6-алкила, C3-C6-циклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкокси, C1-C6-гидроксиалкила и C1-C6 алкенилокси
- R5 и R6 необязательно объединены с образованием C4-C7-гетероциклического кольца, содержащего 1 или 2 атома азота, серы или кислорода.

- n имеет значение 1 или 2
- m имеет значение 0 или 1

В одном варианте осуществления изобретения объект изобретения представляет собой соединение формулы I,

в которой

- Z представляет собой C(=O)N(R5)(R6), C(=O)N(R5)O(R6), C(=O)N(R5)N(R6)(R7), арил, гетероциклил и гетероарил
- R1 представляет собой H
- R2 для каждого положения независимо выбран из группы, включающей H, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, F, Cl, Br, CH<sub>3</sub>, Et, i-Pr
- R3, R4, R8 и R9 для каждого положения независимо выбраны из группы, включающей H и метил
- R3 и R4 необязательно объединены с образованием циклопропильного кольца.
- R5, R6 и R7 независимо выбраны из группы, включающей H, C1-C6-алкил, C3-C6-циклоалкил, C4-C7-гетероциклоалкил и C2-C6-гидроксиалкил, необязательно замещенный OH, галогеном, C1-C6-алкокси, C3-C7-циклоалкилом, C1-C6-гидроксиалкилом и C3-C7-гетероциклоалкилом.
- R5 и R6 необязательно объединены с образованием C4-C7-гетероциклического кольца, содержащего 1 или 2 атома азота, серы или кислорода.

- n имеет значение 1
- m имеет значение 1

В одном варианте осуществления изобретения объект изобретения представляет собой соединение формулы I,

в которой

- Z представляет собой C(=O)N(R5)(R6) и гетероарил
- R1 представляет собой H
- R2 для каждого положения независимо выбран из группы, включающей H, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, F, Cl, CH<sub>3</sub> и Et.
- R3, R4, R8 и R9 представляют собой H
- R5 и R6 независимо выбраны из группы, включающей H, C1-C6-алкил, C3-C6-циклоалкил, C4-C7-гетероциклоалкил и C2-C6-гидроксиалкил, необязательно замещенный OH, C1-C6-алкокси, C3-C7-циклоалкилом, C1-C6-гидроксиалкилом и C3-C7-гетероциклоалкилом.

- n имеет значение 1
- m имеет значение 1

В одном варианте осуществления изобретения объект настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой I, в которой Z представляет собой H, D, C(=O)N(R5)(R6), C(=O)N(R5)O(R6), C(=O)N(R5)N(R6)(R7), N(R5)(R6), N(R5)C(=O)(R6), N(R5)SO<sub>2</sub>(R6), C(=O)O(R5), CH<sub>2</sub>N(R5)(R6), алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил.

В одном варианте осуществления объект настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой I, в которой R1 представляет собой H, D, F, Cl, Br, NH<sub>2</sub>, предпочтительно H.

В предпочтительном варианте осуществления объект настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой I, в которой Z представляет собой C(=O)N(R5)(R6), циклоалкил, гетероциклоалкил или гетероарил, и R1 представляет собой H.

В одном варианте осуществления объект настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой I, в которой R2 для каждого положения независимо выбран из группы, включающей H, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, F, Cl, Br, CH<sub>3</sub>, Et, i-Pr, c-Pr, D, CH<sub>2</sub>OH, CH(CH<sub>3</sub>)OH, CH<sub>2</sub>F, C(F)CH<sub>3</sub>, I, C=C, C≡C, C≡N, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, SMe, OH, OCH<sub>3</sub>, предпочтительно H, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, F, Cl, Br, CH<sub>3</sub>, Et, i-Pr, и наиболее предпочтительно H, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, F, Cl, CH<sub>3</sub> и Et.

В предпочтительном варианте осуществления объект настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой I, в которой R1 представляет собой H, и R2 для каждого положения независимо выбран из группы, включающей H, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, F, Cl, CH<sub>3</sub> и Et.

В другом предпочтительном варианте осуществления объект настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой I, в которой Z представляет собой C(=O)N(R5)(R6), циклоалкил, гетероциклоалкил или гетероарил, и R2 для каждого положения независимо выбран из группы, включающей H, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, F, Cl, CH<sub>3</sub> и Et.

В другом более предпочтительном варианте осуществления объект настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой I, в которой Z представляет собой C(=O)N(R5)(R6), циклоалкил, гетероциклоалкил или гетероарил, R1 представляет собой H, и R2 для каждого положения независимо выбран из группы, включающей H, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, F, Cl, CH<sub>3</sub> и Et.

В одном варианте осуществления объект настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой I, в которой R3 и R4 для каждого положения независимо выбраны из группы, включающей H, метил и этил, предпочтительно H и метил, наиболее предпочтительно H.

В одном варианте осуществления объект настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой I, в которой R3, R4, R8 и R9 для каждого положения независимо выбраны из группы, включающей H, метил и этил, предпочтительно H и метил, наиболее предпочтительно H.

В предпочтительном варианте осуществления объект настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой I, в которой R3 представляет собой H, R4 представляет собой H, R8 представляет собой H и R9 представляет собой H или метил.

В более предпочтительном варианте осуществления объект настоящего

изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой I, в которой Z представляет собой C(=O)N(R5)(R6), циклоалкил, гетероциклоалкил или гетероарил, R3 представляет собой H, R4 представляет собой H, R8 представляет собой H и R9 представляет собой H или метил.

В другом более предпочтительном варианте осуществления объект настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой I, в которой R1 представляет собой H, R3 представляет собой H, R4 представляет собой H, R8 представляет собой H и R9 представляет собой H или метил.

В другом даже более предпочтительном варианте осуществления объект настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой I, в которой R1 представляет собой H, R2 для каждого положения независимо выбран из группы, включающей H, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, F, Cl, CH<sub>3</sub> и Et, R3 представляет собой H, R4 представляет собой H, R8 представляет собой H и R9 представляет собой H или метил.

В одном варианте осуществления объект настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой I, в которой R5, R6 и R7 независимо выбраны из группы, включающей H, D, C1-C6-алкил, C3-C6-циклоалкил, C4-C7-гетероциклоалкил, C2-C6-аминоалкил, C1-C4-карбоксииалкил, C1-C4-ацилсульфонамидоалкил и C2-C6-гидроксиалкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, ацила, SO<sub>2</sub>Me, SO<sub>3</sub>H, карбокси, эфира карбоновой кислоты, карбамоила, замещенного карбамоила, C6-арила, гетероарила, C1-C6-алкила, C3-C6-циклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкокси, C1-C6-гидроксиалкила или C1-C6 алкенилокси, предпочтительно H, C1-C6-алкил, C3-C6-циклоалкил, C4-C7-гетероциклоалкил и C2-C6-гидроксиалкил, необязательно замещенный OH, C1-C6-алкокси, C1-C3-C7-циклоалкилом, C6-гидроксиалкилом и C3-C7-гетероциклоалкилом.

В предпочтительном варианте осуществления объект настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой I, в которой R5 представляет собой C1-C6-алкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 галогенами, и R6 выбран из группы, включающей C1-C6-алкил, C3-C6-циклоалкил, C4-C7-гетероциклоалкил, C2-C6-аминоалкил, C1-C4-карбоксииалкил, C1-C4-ацилсульфонамидоалкил и C2-C6-гидроксиалкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, ацила, SO<sub>2</sub>Me, SO<sub>3</sub>H, карбокси, эфира карбоновой кислоты, карбамоила, замещенного карбамоила, C6-арила, гетероарила, C1-C6-алкила, C3-C6-циклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкокси, C1-C6-гидроксиалкила и C1-C6 алкенилокси, предпочтительно H, C1-C6-алкил, C3-C6-циклоалкил, C4-C7-гетероциклоалкил и C2-C6-гидроксиалкил, необязательно замещенный OH, C1-C6-алкокси, C1-C3-C7-циклоалкилом, C6-гидроксиалкилом или C3-C7-гетероциклоалкилом.

В более предпочтительном варианте осуществления объект настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой I, в которой R5

представляет собой метил, этил, 2,2-дифторэтил или 2,2,2-трифторэтил, и R6 выбран из группы, включающей C1-C6-алкил, C3-C6-циклоалкил, C4-C7-гетероциклоалкил, C2-C6-аминоалкил, C1-C4-карбоксиалкил, C1-C4-ацилсульфонамидо-алкил и C2-C6-гидроксиалкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, ацила, SO<sub>2</sub>Me, SO<sub>3</sub>H, карбокси, эфира карбоновой кислоты, карбамоила, замещенного карбамоила, C6-арила, гетероарила, C1-C6-алкила, C3-C6-циклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкокси, C1-C6-гидроксиалкила и C1-C6 алкенилокси, предпочтительно H, C1-C6-алкил, C3-C6-циклоалкил, C4-C7-гетероциклоалкил и C2-C6-гидроксиалкил, необязательно замещенный OH, C1-C6-алкокси, C1-C3-C7-циклоалкилом, C6-гидроксиалкилом или C3-C7-гетероциклоалкилом.

В одном варианте осуществления объект настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой I, в которой n имеет значение 1.

В одном варианте осуществления объект настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой I, в которой m имеет значение 1.

В предпочтительном варианте осуществления объект настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой I, в которой n имеет значение 1 и m имеет значение 1.

В более предпочтительном варианте осуществления объект настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой I, в которой n имеет значение 1, m имеет значение 1 и R1 представляет собой H.

В еще более предпочтительном варианте осуществления объект настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой I, в которой n имеет значение 1, m имеет значение 1, R1 представляет собой H и R2 для каждого положения независимо выбран из группы, включающей H, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, F, Cl, CH<sub>3</sub> и Et.

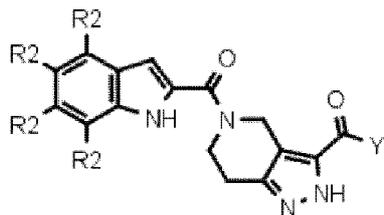
В одном варианте осуществления изобретение представляет собой соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль в соответствии с изобретением для применения в профилактике или лечении HBV инфекции у субъекта.

В одном варианте осуществления изобретение представляет собой фармацевтическую композицию, включающую соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль в соответствии с настоящим изобретением вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

В одном варианте осуществления изобретение представляет собой способ лечения HBV инфекции у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли в соответствии с настоящим изобретением.

Еще в одном варианте осуществления изобретение представляет собой соединение формулы II или его фармацевтически приемлемую соль в соответствии с изобретением для применения в профилактике или лечении HBV инфекции у нуждающегося в этом

субъекта.



II

где

- Y представляет собой N(R5)(R6), N(R5)O(R6) или N(R5)N(R6)(R7)

- R2 для каждого положения независимо выбран из группы, включающей H, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, F, Cl, Br, CH<sub>3</sub>, Et, i-Pr

- R5, R6 и R7 независимо выбраны из группы, включающей H, D, C1-C6-алкил, C3-C6-циклоалкил, C1-C4-карбоксиялкил, C4-C7-гетероциклоалкил, C1-C4-карбоксамидоалкил, C1-C4-ацилсульфонамидо-алкил, C2-C6-аминоалкил и C2-C6-гидроксиалкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, амино, ацила, SO<sub>2</sub>Me, SO<sub>3</sub>H, карбокси, эфира карбоновой кислоты, карбамоила, замещенного карбамоила, C6-арила, гетероарила, C1-C6-алкила, C3-C6-циклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкокси, C1-C6-гидроксиалкила или C1-C6 алкенилокси

- R5 и R6 необязательно объединены с образованием C4-C7-гетероциклического кольца, содержащего 1 или 2 атома азота, серы или кислорода

- n имеет значение 1 или 2

- m имеет значение 0 или 1

В одном варианте осуществления объект настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой II, в которой

- Y представляет собой N(R5)(R6)

- R2 для каждого положения независимо выбран из группы, включающей H, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, F, Cl, CH<sub>3</sub> и Et

- R5 и R6 независимо выбраны из группы, включающей H, C1-C6-алкил, C3-C6-циклоалкил, C4-C7-гетероциклоалкил и C2-C6-гидроксиалкил, необязательно замещенный OH, C1-C6-алкокси, C1-C6-гидроксиалкилом и C3-C7-гетероциклоалкилом

- R5 и R6 необязательно объединены с образованием C4-C7-гетероциклического кольца, содержащего 1 или 2 атома азота, серы или кислорода

- n имеет значение 1

- m имеет значение 1

В одном варианте осуществления объект настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой II, в которой Y представляет собой N(R5)(R6), N(R5)O(R6) или N(R5)N(R6)(R7)

В одном варианте осуществления объект настоящего изобретения представляет

собой соединение в соответствии с формулой II, в которой R2 для каждого положения независимо выбран из группы, включающей H, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, F, Cl, Br, CH<sub>3</sub>, Et, i-Pr, предпочтительно H, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, F, Cl, CH<sub>3</sub> и Et.

В предпочтительном варианте осуществления объект настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой II, в которой R2 для каждого положения независимо выбран из группы, включающей H, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, F, Cl, CH<sub>3</sub> и Et, и Y представляет собой N(R5)(R6).

В одном варианте осуществления объект настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой II, в которой R5, R6 и R7 независимо выбраны из группы, включающей H, D, C1-C6-алкил, C3-C6-циклоалкил, C4-C7-гетероциклоалкил, C2-C6-аминоалкил, C1-C4-карбоксииалкил, C1-C4-ацилсульфонамидо-алкил и C2-C6-гидроксиалкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, ацила, SO<sub>2</sub>Me, SO<sub>3</sub>H, карбокси, эфира карбоновой кислоты, карбамоила, замещенного карбамоила, C6-арила, гетероарила, C1-C6-алкила, C3-C6-циклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкокси, C1-C6-гидроксиалкила и C1-C6 алкенилокси, предпочтительно H, C1-C6-алкил, C3-C6-циклоалкил, C4-C7-гетероциклоалкил и C2-C6-гидроксиалкил, необязательно замещенный OH, C1-C6-алкокси, C1-C6-гидроксиалкилом или C3-C7-гетероциклоалкилом.

В предпочтительном варианте осуществления объект настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой II, в которой R5 представляет собой C1-C6-алкил, необязательно замещенный 1, 2, или 3 галогенами, и R6 выбран из группы, включающей H, D, C1-C6-алкил, C3-C6-циклоалкил, C4-C7-гетероциклоалкил, C2-C6-аминоалкил, C1-C4-карбоксииалкил, C1-C4-ацилсульфонамидо-алкил и C2-C6-гидроксиалкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, ацила, SO<sub>2</sub>Me, SO<sub>3</sub>H, карбокси, эфира карбоновой кислоты, карбамоила, замещенного карбамоила, C6-арила, гетероарила, C1-C6-алкила, C3-C6-циклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкокси, C1-C6-гидроксиалкила и C1-C6 алкенилокси, предпочтительно H, C1-C6-алкил, C3-C6-циклоалкил, C4-C7-гетероциклоалкил и C2-C6-гидроксиалкил, необязательно замещенный OH, C1-C6-алкокси, C1-C6-гидроксиалкилом или C3-C7-гетероциклоалкилом.

В более предпочтительном варианте осуществления объект настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой II, в которой R5 представляет собой метил, этил, 2,2-дифторэтил или 2,2,2-трифторэтил, и R6 выбран из группы, включающей H, D, C1-C6-алкил, C3-C6-циклоалкил, C4-C7-гетероциклоалкил, C2-C6-аминоалкил, C1-C4-карбоксииалкил, C1-C4-ацилсульфонамидо-алкил и C2-C6-гидроксиалкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, ацила, SO<sub>2</sub>Me, SO<sub>3</sub>H, карбокси, эфира карбоновой кислоты, карбамоила, замещенного карбамоила, C6-арила, гетероарила, C1-C6-алкила, C3-

С6-циклоалкила, С3-С7-гетероциклоалкила, С1-С6-галогеналкила, С1-С6-алкокси, С1-С6-гидроксиалкила и С1-С6 алкенилокси, предпочтительно Н, С1-С6-алкил, С3-С6-циклоалкил, С4-С7-гетероциклоалкил и С2-С6-гидроксиалкил, необязательно замещенный ОН, С1-С6-алкокси, С1-С6-гидроксиалкилом или С3-С7-гетероциклоалкилом.

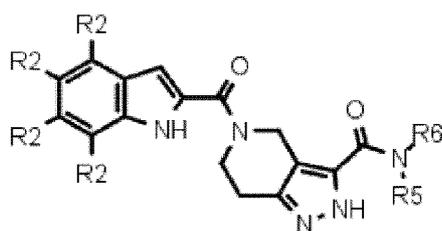
В другом более предпочтительном варианте осуществления объект настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой II, в которой R2 для каждого положения независимо выбран из группы, включающей Н, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, F, Cl, CH<sub>3</sub> и Et, Y представляет собой N(R5)(R6), и R5 представляет собой метил, этил, 2,2-дифторэтил или 2,2,2-трифторэтил.

В одном варианте осуществления изобретения представлено соединение формулы II или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с изобретением для применения в профилактике или лечении HBV инфекции у субъекта.

В одном варианте осуществления изобретения представлено фармацевтическая композиция, включающая соединение формулы II или его фармацевтически приемлемую соль в соответствии с настоящим изобретением вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

В одном варианте осуществления изобретения представлен способ лечения HBV инфекции у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли в соответствии с настоящим изобретением.

Еще в одном варианте осуществления изобретения представлено соединение формулы III или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с изобретением для применения в профилактике или лечении HBV инфекции у нуждающегося в этом субъекта.



III

где

- R2 для каждого положения независимо выбран из группы, включающей Н, CH<sub>2</sub>F, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub>, C(F)CH<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, F, Cl, Br, CH<sub>3</sub>, Et

- R5 выбран из группы, включающей С1-С6-алкил, С3-С6-циклоалкил, С4-С7-гетероциклоалкил, С2-С6-аминоалкил, С2-С6-гидроксиалкил, С1-С4-карбоксамидоалкил, С1-С4-карбоксиалкил, С1-С4-ацилсульфонамидо-алкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из ОН, галогена, amino, ацила, SO<sub>2</sub>Me, SO<sub>3</sub>H, карбамоила, замещенного карбамоила, С6-арила, гетероарила, С1-С6-

алкила, С3-С6-циклоалкила, С3-С7-гетероциклоалкила, С1-С6-галогеналкила, С1-С6-алкокси или С1-С6 алкенилокси

- R6 выбран из группы, включающей метил и этил.

В одном варианте осуществления объект настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой III, в которой R2 для каждого положения независимо выбран из группы, включающей H, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, F, Cl, Br, CH<sub>3</sub>, Et, i-Pr, предпочтительно H, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, F, Cl, CH<sub>3</sub> и Et.

В более предпочтительном варианте осуществления объект настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой III, в которой R2 для каждого положения независимо выбран из группы, включающей H, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, F, Cl, CH<sub>3</sub> и Et, Y представляет собой N(R5)(R6), и R5 представляет собой метил, этил, 2,2-дифторэтил или 2,2,2-трифторэтил.

В одном варианте осуществления объект настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой III, в которой R5 и R6 независимо выбраны из группы, включающей H, D, С1-С6-алкил, С3-С6-циклоалкил, С4-С7-гетероциклоалкил, С2-С6-аминоалкил и С2-С6-гидроксиалкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из ОН, галогена, ацила, SO<sub>2</sub>Me, карбокси, эфира карбоновой кислоты, карбамоила, замещенного карбамоила, С6-арила, гетероарила, С1-С6-алкила, С3-С6-циклоалкила, С3-С7-гетероциклоалкила, С1-С6-галогеналкила, С1-С6-алкокси, С1-С6-гидроксиалкила или С1-С6 алкенилокси, предпочтительно H, С1-С6-алкил, С3-С6-циклоалкил, С4-С7-гетероциклоалкил и С2-С6-гидроксиалкил, необязательно замещенный ОН, С1-С6-алкокси, С1-С6-гидроксиалкилом и С3-С7-гетероциклоалкилом.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения представлено соединение в соответствии с формулой III, в которой R5 представляет собой С1-С6-алкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 галогенами, и R6 выбран из группы, включающей H, D, С1-С6-алкил, С3-С6-циклоалкил, С4-С7-гетероциклоалкил, С2-С6-аминоалкил, С1-С4-карбоксиалкил, С1-С4-ацилсульфонамидо-алкил и С2-С6-гидроксиалкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из ОН, галогена, ацила, SO<sub>2</sub>Me, SO<sub>3</sub>H, карбокси, эфира карбоновой кислоты, карбамоила, замещенного карбамоила, С6-арила, гетероарила, С1-С6-алкила, С3-С6-циклоалкила, С3-С7-гетероциклоалкила, С1-С6-галогеналкила, С1-С6-алкокси, С1-С6-гидроксиалкила и С1-С6 алкенилокси, предпочтительно H, С1-С6-алкил, С3-С6-циклоалкил, С4-С7-гетероциклоалкил и С2-С6-гидроксиалкил, необязательно замещенный ОН, С1-С6-алкокси, С1-С6-гидроксиалкилом или С3-С7-гетероциклоалкилом.

В более предпочтительном варианте осуществления объект настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой III, в которой R5 представляет собой метил, этил, 2,2-дифторэтил или 2,2,2-трифторэтил, и R6 выбран из группы, включающей H, D, С1-С6-алкил, С3-С6-циклоалкил, С4-С7-гетероциклоалкил,

C2-C6-аминоалкил, C1-C4-карбоксиалкил, C1-C4-ацилсульфонамидо-алкил и C2-C6-гидроксиалкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из ОН, галогена, ацила, SO<sub>2</sub>Me, SO<sub>3</sub>H, карбокси, эфира карбоновой кислоты, карбамоила, замещенного карбамоила, C6-арила, гетероарила, C1-C6-алкила, C3-C6-циклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкокси, C1-C6-гидроксиалкила и C1-C6 алкенилокси, предпочтительно Н, C1-C6-алкил, C3-C6-циклоалкил, C4-C7-гетероциклоалкил и C2-C6-гидроксиалкил, необязательно замещенный ОН, C1-C6-алкокси, C1-C6-гидроксиалкилом или C3-C7-гетероциклоалкилом.

В одном варианте осуществления изобретения представлено соединение формулы III или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с изобретением для применения в профилактике или лечении HBV инфекции у субъекта.

В одном варианте осуществления изобретения представлена фармацевтическая композиция, включающая соединение формулы III или его фармацевтически приемлемую соль в соответствии с настоящим изобретением вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

В одном варианте осуществления изобретения представлен способ лечения HBV инфекции у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы III или его фармацевтически приемлемой соли в соответствии с настоящим изобретением.

В некоторых вариантах осуществления доза соединения по изобретению составляет от около 1 мг до около 2500 мг. В некоторых вариантах осуществления доза соединения по изобретению, используемого в композициях, описанных в настоящей заявке, составляет менее чем около 10000 мг или менее чем около 8000 мг, или менее чем около 6000 мг, или менее чем около 5000 мг, или менее чем около 3000 мг, или менее чем около 2000 мг, или менее чем около 1000 мг, или менее чем около 500 мг, или менее чем около 200 мг, или менее чем около 50 мг. Аналогично, в некоторых вариантах осуществления доза второго соединения (т.е. другого лекарственного средства для лечения HBV), описанного в настоящей заявке, составляет менее чем около 1000 мг или менее чем около 800 мг, или менее чем около 600 мг, или менее чем около 500 мг, или менее чем около 400 мг, или менее чем около 300 мг, или менее чем около 200 мг, или менее чем около 100 мг, или менее чем около 50 мг, или менее чем около 40 мг, или менее чем около 30 мг, или менее чем около 25 мг, или менее чем около 20 мг, или менее чем около 15 мг, или менее чем около 10 мг, или менее чем около 5 мг, или менее чем около 2 мг, или менее чем около 1 мг, или менее чем около 0,5 мг и любые и все полные или частичные увеличения такой дозы. Все вышеперечисленные дозы относятся к суточным дозам в расчете на пациента.

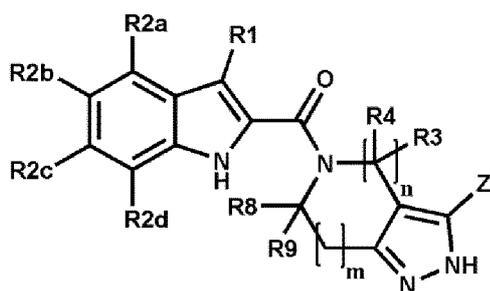
Как правило, предполагается, что эффективное противовирусное суточное количество будет составлять от около 0,01 до около 50 мг/кг или от около 0,01 до около 30 мг/кг массы тела. Возможно, целесообразно вводить требуемую дозу в виде двух, трех,

четырёх или более субдоз через определенные интервалы в течение дня. Указанные субдозы могут быть сформулированы в виде стандартных лекарственных форм, например, содержащих от около 1 до около 500 мг или от около 1 до около 300 мг, или от около 1 до около 100 мг, или от около 2 до около 50 мг активного ингредиента на стандартную лекарственную форму.

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

Соединения по изобретению могут, в зависимости от их структуры, существовать в таутомерной или стереоизомерной формах (энантиомеры, диастереомеры). Следовательно, изобретение также охватывает таутомеры, энантиомеры или диастереомеры и их соответствующие смеси. Стереоизомерно однородные компоненты могут быть выделены известным способом из таких смесей энантиомеров и/или диастереомеров.

Еще в одном варианте осуществления изобретения представлено соединение формулы Ia или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с изобретением для применения в профилактике или лечении HBV инфекции у нуждающегося в этом субъекта.



Ia,

в которой

- Z представляет собой H, D, C(=O)N(R5)(R6), C(=O)N(R5)O(R6), C(=O)N(R5)N(R6)(R7), N(R5)(R6), N(R5)SO<sub>2</sub>(R6), C(=O)O(R5), CH<sub>2</sub>-N(R5)(R6), C(R5)=NO(R6), O-R5, SO<sub>2</sub>N(R5)(R6), SO<sub>2</sub>-R5, алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарил, замещенный C2-C6 алкенилом, где циклоалкил необязательно замещен карбокси, эфиром карбоновой кислоты, галогеном, C1-C6 алкилом, C1-C6-галогеналкилом или NH<sub>2</sub>

- R1 представляет собой H, D, F, Cl, Br или NH<sub>2</sub>

- R2a, R2b, R2c и R2d для каждого положения независимо выбраны из группы, включающей H, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, F, Cl, Br, CH<sub>3</sub>, Et, i-Pr, c-Pr, D, CH<sub>2</sub>OH, CH(CH<sub>3</sub>)OH, CH<sub>2</sub>F, C(F)CH<sub>3</sub>, I, C=C, C≡C, C≡N, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, SMe и OH, при условии, что когда Z представляет собой H, R2b не является F и R2c не является Cl или CH<sub>3</sub>

- R3, R4, R8 и R9 для каждого положения независимо выбраны из группы, включающей H, метил и этил

- R3 и R4 необязательно объединены с образованием C3-C5-циклоалкильного кольца

- R3 и R8 необязательно объединены с образованием связанного мостиковой связью гетеробициклического кольца

- R5, R6 и R7 независимо выбраны из группы, включающей H, D, C1-C6-алкил, C3-C6-циклоалкил, C1-C4-карбоксиалкил, C1-C4-ацилсульфонамидо-алкил, C1-C4-карбоксамидоалкил, C4-C7-гетероциклоалкил, C2-C6-аминоалкил и C2-C6-гидроксиалкил, C2-C6-алкинил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, C≡N, amino, ацила, SO<sub>2</sub>Me, SO<sub>3</sub>H, карбокси, эфира карбоновой кислоты, карбамоила, замещенного карбамоила, C6-арила, гетероарила, C1-C6-алкила, C3-C6-циклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C4-карбоксамидоалкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкокси, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкила, C1-C6-гидроксиалкила и C1-C6 алкенилокси, где C1-C6-алкил, C6-арил и гетероарил необязательно замещены ацилокси, карбокси, эфиром карбоновой кислоты, C6-арилом, C2-C6-алкинилокси, C1-C6-алкилом, C1-C6-галогеналкилом, S-C1-C6-алкилом, SO<sub>2</sub>-C1-C6-алкилом или C≡N

- R5 и R6 необязательно объединены с образованием C4-C7-гетероциклического кольца, содержащего 1 или 2 атома азота, серы или кислорода, или гетероспироциклической системы, состоящей из 2 или 3 C3-C7 колец и содержащей 1 или 2 атома азота, серы или кислорода, необязательно замещенной 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, amino, ацила, SO<sub>2</sub>Me, SO<sub>3</sub>H, карбокси, эфира карбоновой кислоты, карбамоила, замещенного карбамоила, C6-арила, гетероарила, C1-C6-алкила, C3-C6-циклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкокси, C1-C6-гидроксиалкила и C1-C6 алкенилокси

- n имеет значение 1 или 2

- m имеет значение 0 или 1.

В одном варианте осуществления изобретения объект изобретения представляет собой соединение формулы Ia, в которой

- Z представляет собой C(=O)N(R5)(R6), C(=O)N(R5)O(R6), C(=O)N(R5)N(R6)(R7), гетероциклил или гетероарил

- R1 представляет собой H

- R2a, R2b, R2c и R2d для каждого положения независимо выбраны из группы, включающей H, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, F, Cl, Br, CH<sub>3</sub>, Et и i-Pr

- R3, R4, R8 и R9 для каждого положения независимо выбраны из группы, включающей H и метил

- R3 и R4 необязательно объединены с образованием циклопропильного кольца

- R5, R6 и R7 независимо выбраны из группы, включающей H, C1-C6-алкил, C3-C6-циклоалкил, C4-C7-гетероциклоалкил и C2-C6-гидроксиалкил, необязательно замещенный OH, галогеном, C1-C6-алкокси, C3-C7-циклоалкилом, C1-C6-гидроксиалкилом, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкилом и C3-C7-гетероциклоалкилом

- R5 и R6 необязательно объединены с образованием C4-C7-гетероциклического кольца, содержащего 1 или 2 атома азота, серы или кислорода

- n имеет значение 1

- m имеет значение 1.

В одном варианте осуществления изобретения объект изобретения представляет собой соединение формулы Ia, в которой

- Z представляет собой C(=O)N(R5)(R6) или гетероарил

- R1 представляет собой H

- R2a, R2b, R2c и R2d для каждого положения независимо выбраны из группы, включающей H, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, F, Cl, CH<sub>3</sub> и Et

- R3, R4, R8 и R9 представляют собой H

- R5 и R6 независимо выбраны из группы, включающей H, C1-C6-алкил, C3-C6-циклоалкил, C4-C7-гетероциклоалкил и C2-C6-гидроксиалкил, необязательно замещенный OH, C1-C6-алкокси, C3-C7-циклоалкилом, C1-C6-гидроксиалкилом, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкилом и C3-C7-гетероциклоалкилом

- n имеет значение 1

- m имеет значение 1.

В одном варианте осуществления объект настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой Ia, в которой Z представляет собой H, D, C(=O)N(R5)(R6), C(=O)N(R5)O(R6), C(=O)N(R5)N(R6)(R7), N(R5)(R6), N(R5)SO<sub>2</sub>(R6), C(=O)O(R5), CH<sub>2</sub>N(R5)(R6), алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил или гетероарил.

В одном варианте осуществления объект настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой Ia, в которой R1 представляет собой H, D, F, Cl, Br или NH<sub>2</sub>, предпочтительно H.

В предпочтительном варианте осуществления объект настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой Ia, в которой Z представляет собой C(=O)N(R5)(R6), циклоалкил, гетероциклоалкил или гетероарил и R1 представляет собой H.

В одном варианте осуществления объект настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой Ia, в которой R2a, R2b, R2c и R2d для каждого положения независимо выбраны из группы, включающей H, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, F, Cl, Br, CH<sub>3</sub>, Et, i-Pr, c-Pr, D, CH<sub>2</sub>OH, CH(CH<sub>3</sub>)OH, CH<sub>2</sub>F, C(F)CH<sub>3</sub>, I, C=C, C≡C, C≡N, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, SMe и OH, предпочтительно H, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, F, Cl, Br, CH<sub>3</sub>, Et и i-Pr и наиболее предпочтительно H, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, F, Cl, CH<sub>3</sub> и Et.

В предпочтительном варианте осуществления объект настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой Ia, в которой Z представляет собой C(=O)N(R5)(R6), циклоалкил, гетероциклоалкил или гетероарил, и R2a, R2b, R2c и R2d для каждого положения независимо выбраны из группы, включающей H, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, F, Cl, CH<sub>3</sub> и Et.

В более предпочтительном варианте осуществления объект настоящего

изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой Ia, в которой Z представляет собой C(=O)N(R5)(R6), циклоалкил, гетероциклоалкил или гетероарил, R1 представляет собой H, и R2a, R2b, R2c и R2d для каждого положения независимо выбраны из группы, включающей H, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, F, Cl, CH<sub>3</sub> и Et.

В другом предпочтительном варианте осуществления объект настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой Ia, в которой R1 представляет собой H, и R2a, R2b, R2c и R2d для каждого положения независимо выбраны из группы, включающей H, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, F, Cl, CH<sub>3</sub> и Et, при условии, что когда Z представляет собой H, R2b не является F и R2c не является Cl или CH<sub>3</sub>.

В одном варианте осуществления объект настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой Ia, в которой R3 и R4 для каждого положения независимо выбраны из группы, включающей H, метил и этил, предпочтительно H и метил, наиболее предпочтительно H.

В одном варианте осуществления объект настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой Ia, в которой R3, R4, R8 и R9 для каждого положения независимо выбраны из группы, включающей H, метил и этил, предпочтительно H и метил, наиболее предпочтительно H, при условии, что когда Z представляет собой H, R2b не является F и R2c не является Cl или CH<sub>3</sub>.

В предпочтительном варианте осуществления объект настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой Ia, в которой R3 представляет собой H, R4 представляет собой H, R8 представляет собой H и R9 представляет собой H или метил, при условии, что когда Z представляет собой H, R2b не является F и R2c не является Cl или CH<sub>3</sub>.

В более предпочтительном варианте осуществления объект настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой Ia, в которой R1 представляет собой H, R3 представляет собой H, R4 представляет собой H, R8 представляет собой H и R9 представляет собой H или метил, при условии, что когда Z представляет собой H, R2b не является F и R2c не является Cl или CH<sub>3</sub>.

В наиболее предпочтительном варианте осуществления объект настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой Ia, в которой R1 представляет собой H, R2a, R2b, R2c и R2d для каждого положения независимо выбраны из группы, включающей H, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, F, Cl, CH<sub>3</sub> и Et, R3 представляет собой H, R4 представляет собой H, R8 представляет собой H и R9 представляет собой H или метил, при условии, что когда Z представляет собой H, R2b не является F и R2c не является Cl или CH<sub>3</sub>.

В наиболее предпочтительном варианте осуществления объект настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой Ia, в которой Z представляет собой C(=O)N(R5)(R6), циклоалкил, гетероциклоалкил или гетероарил, R3 представляет собой H, R4 представляет собой H, R8 представляет собой H и R9 представляет собой H или метил.

В одном варианте осуществления объект настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой Ia, в которой R5, R6 и R7 независимо выбраны из группы, включающей H, D, C1-C6-алкил, C3-C6-циклоалкил, C1-C4-карбоксиалкил, C1-C4-ацилсульфонамидо-алкил, C1-C4-карбоксамидоалкил, C4-C7-гетероциклоалкил, C2-C6-аминоалкил и C2-C6-гидроксиалкил и C2-C6-алкинил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, C≡N, амина, ацила, SO<sub>2</sub>Me, SO<sub>3</sub>H, карбоксы, эфира карбоновой кислоты, карбамоила, замещенного карбамоила, C6-арила, гетероарила, C1-C6-алкила, C3-C6-циклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C4-карбоксамидоалкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкокси, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкила, C1-C6-гидроксиалкила и C1-C6 алкенилокси, где C1-C6-алкил и гетероарил необязательно замещены ацилокси, карбоксы, эфиром карбоновой кислоты, C6-арилем, C2-C6-алкинилокси, C1-C6-алкилом, C1-C6-галогеналкилом, S-C1-C6-алкилом, SO<sub>2</sub>-C1-C6-алкилом, C≡N, предпочтительно H, C1-C6-алкил, C3-C6-циклоалкил, C4-C7-гетероциклоалкил и C2-C6-гидроксиалкил, необязательно замещенный OH, C1-C6-алкокси, C1-C3-C7-циклоалкилом, C6-гидроксиалкилом, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкилом или C3-C7-гетероциклоалкилом.

В предпочтительном варианте осуществления объект настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой Ia, в которой R5 представляет собой C1-C6-алкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 галогенами, и R6 выбран из группы, включающей C1-C6-алкил, C3-C6-циклоалкил, C4-C7-гетероциклоалкил, C2-C6-аминоалкил, C1-C4-карбоксиалкил, C1-C4-ацилсульфонамидо-алкил и C2-C6-гидроксиалкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, ацила, SO<sub>2</sub>Me, SO<sub>3</sub>H, карбоксы, эфира карбоновой кислоты, карбамоила, замещенного карбамоила, C6-арила, гетероарила, C1-C6-алкила, C3-C6-циклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкокси, C1-C6-гидроксиалкила или C1-C6-алкенилокси, предпочтительно H, C1-C6-алкил, C3-C6-циклоалкил, C4-C7-гетероциклоалкил и C2-C6-гидроксиалкил, необязательно замещенный OH, C1-C6-алкокси, C1-C3-C7-циклоалкилом, C6-гидроксиалкилом или C3-C7-гетероциклоалкилом.

В более предпочтительном варианте осуществления объект настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой Ia, в которой R5 представляет собой метил, этил, 2,2-дифторэтил или 2,2,2-трифторэтил, и R6 выбран из группы, включающей C1-C6-алкил, C3-C6-циклоалкил, C4-C7-гетероциклоалкил, C2-C6-аминоалкил, C1-C4-карбоксиалкил, C1-C4-ацилсульфонамидо-алкил и C2-C6-гидроксиалкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, ацила, SO<sub>2</sub>Me, SO<sub>3</sub>H, карбоксы, эфира карбоновой кислоты, карбамоила, замещенного карбамоила, C6-арила, гетероарила, C1-C6-алкила, C3-C6-циклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкокси, C1-C6-гидроксиалкила и C1-C6 алкенилокси, предпочтительно H, C1-C6-алкил, C3-C6-циклоалкил, C4-C7-гетероциклоалкил и C2-C6-гидроксиалкил, необязательно

замещенный ОН, С1-С6-алкокси, С1-С3-С7-циклоалкилом, С6-гидроксиалкилом или С3-С7-гетероциклоалкилом.

В одном варианте осуществления объект настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой Ia, в которой  $n$  имеет значение 1.

В одном варианте осуществления объект настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой Ia, в которой  $m$  имеет значение 1.

В предпочтительном варианте осуществления объект настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой Ia, в которой  $n$  имеет значение 1 и  $m$  имеет значение 1, при условии, что когда  $Z$  представляет собой Н, R2b не является F и R2c не является Cl или CH<sub>3</sub>.

В более предпочтительном варианте осуществления объект настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой Ia, в которой  $n$  имеет значение 1,  $m$  имеет значение 1 и R1 представляет собой Н при условии, что когда  $Z$  представляет собой Н, R2b не является F и R2c не является Cl или CH<sub>3</sub>.

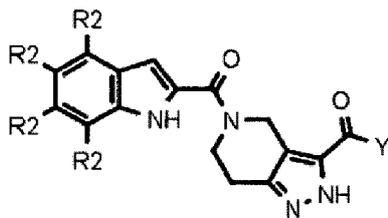
В еще более предпочтительном варианте осуществления объект настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой Ia, в которой  $n$  имеет значение 1,  $m$  имеет значение 1, R1 представляет собой Н и R2 для каждого положения независимо выбран из группы, включающей Н, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, F, Cl, CH<sub>3</sub> и Et, при условии, что когда  $Z$  представляет собой Н, R2b не является F и R2c не является Cl или CH<sub>3</sub>.

В одном варианте осуществления изобретения представлено соединение формулы Ia или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с изобретением для применения в профилактике или лечении HBV инфекции у субъекта.

В одном варианте осуществления изобретения представлена фармацевтическая композиция, включающая соединение формулы Ia или его фармацевтически приемлемую соль в соответствии с настоящим изобретением вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

В одном варианте осуществления изобретения представлен способ лечения HBV инфекции у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы Ia или его фармацевтически приемлемой соли в соответствии с настоящим изобретением.

Еще в одном варианте осуществления изобретения представлено соединение формулы II или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с изобретением для применения в профилактике или лечении HBV инфекции у нуждающегося в этом субъекта.



II,

в которой

- Y представляет собой N(R5)(R6), N(R5)O(R6) или N(R5)N(R6)(R7)

- R2 для каждого положения независимо выбран из группы, включающей H, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, F, Cl, Br, CH<sub>3</sub>, Et и i-Pr

- R5, R6 и R7 независимо выбраны из группы, включающей H, D, C1-C6-алкил, C3-C6-циклоалкил, C1-C4-карбоксииалкил, C4-C7-гетероциклоалкил, C1-C4-карбоксамидоалкил, C1-C4-ацилсульфонамидо-алкил, C2-C6-аминоалкил и C2-C6-гидроксиалкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, амино, ацила, SO<sub>2</sub>Me, SO<sub>3</sub>H, карбоксии, эфира карбоновой кислоты, карбамоила, замещенного карбамоила, C6-арила, гетероарила, C1-C6-алкила, C3-C6-циклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкокси, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкила, C1-C6-гидроксиалкила и C1-C6 алкенилокси, где C1-C6-алкил, C6-арил и гетероарил необязательно замещены ацилокси, карбоксии, эфиром карбоновой кислоты, C6-арилом, C2-C6-алкинилокси, C1-C6-алкилом, C1-C6-галогеналкилом, S-C1-C6-алкилом, SO<sub>2</sub>-C1-C6-алкилом или C≡N

- R5 и R6 необязательно объединены с образованием C4-C7-гетероциклического кольца, содержащего 1 или 2 атома азота, серы или кислорода, или гетероспироциклической системы, состоящей из 2 или 3 C3-C7 колец и содержащей 1 или 2 атома азота, серы или кислорода, необязательно замещенной 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, амино, ацила, SO<sub>2</sub>Me, SO<sub>3</sub>H, карбоксии, эфира карбоновой кислоты, карбамоила, замещенного карбамоила, C6-арила, гетероарила, C1-C6-алкила, C3-C6-циклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкокси, C1-C6-гидроксиалкила и C1-C6 алкенилокси.

В одном варианте осуществления объект настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой II, в которой

- Y представляет собой N(R5)(R6)

- R2 для каждого положения независимо выбран из группы, включающей H, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, F, Cl, CH<sub>3</sub> и Et

- R5 и R6 независимо выбраны из группы, включающей H, C1-C6-алкил, C3-C6-циклоалкил, C4-C7-гетероциклоалкил и C2-C6-гидроксиалкил, необязательно замещенный группой OH, C1-C6-алкокси, C1-C6-гидроксиалкилом, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкилом или C3-C7-гетероциклоалкилом.

- R5 и R6 необязательно объединены с образованием C4-C7-гетероциклического

кольца, содержащего 1 или 2 атома азота, серы или кислорода.

- n имеет значение 1

- m имеет значение 1.

В одном варианте осуществления объект настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой II, в которой Y представляет собой N(R5)(R6), N(R5)O(R6) или N(R5)N(R6)(R7).

В одном варианте осуществления объект настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой II, в которой R2 для каждого положения независимо выбран из группы, включающей H, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, F, Cl, Br, CH<sub>3</sub>, Et и i-Pr, предпочтительно H, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, F, Cl, CH<sub>3</sub> и Et.

В предпочтительном варианте осуществления объект настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой II, в которой R2 для каждого положения независимо выбран из группы, включающей H, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, F, Cl, CH<sub>3</sub> и Et и Y представляет собой N(R5)(R6).

В одном варианте осуществления объект настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой II, в которой R5, R6 и R7 независимо выбраны из группы, включающей H, D, C1-C6-алкил, C3-C6-циклоалкил, C1-C4-карбоксиалкил, C4-C7-гетероциклоалкил, C1-C4-карбоксамидоалкил, C1-C4-ацилсульфонамидо-алкил, C2-C6-аминоалкил и C2-C6-гидроксиалкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, amino, ацила, SO<sub>2</sub>Me, SO<sub>3</sub>H, карбокси, эфира карбоновой кислоты, карбамоила, замещенного карбамоила, C6-арила, гетероарила, C1-C6-алкила, C3-C6-циклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкокси, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкила, C1-C6-гидроксиалкила и C1-C6 алкенилокси, где C1-C6-алкил и гетероарил необязательно замещены ацилокси, карбокси, эфиром карбоновой кислоты, C6-арилем, C2-C6-алкинилокси, C1-C6-алкилом, C1-C6-галогеналкилом, S-C1-C6-алкилом, SO<sub>2</sub>-C1-C6-алкилом, C≡N, предпочтительно H, C1-C6-алкил, C3-C6-циклоалкил, C4-C7-гетероциклоалкил и C2-C6-гидроксиалкил, необязательно замещенный OH, C1-C6-алкокси, C1-C6-гидроксиалкилом или C3-C7-гетероциклоалкилом.

В предпочтительном варианте осуществления объект настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой II, в которой R5 представляет собой C1-C6-алкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 галогенами, и R6 выбран из группы, включающей H, D, C1-C6-алкил, C3-C6-циклоалкил, C4-C7-гетероциклоалкил, C2-C6-аминоалкил, C1-C4-карбоксиалкил, C1-C4-ацилсульфонамидо-алкил и C2-C6-гидроксиалкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, ацила, SO<sub>2</sub>Me, SO<sub>3</sub>H, карбокси, эфира карбоновой кислоты, карбамоила, замещенного карбамоила, C6-арила, гетероарила, C1-C6-алкила, C3-C6-циклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкокси, C1-C6-гидроксиалкила и C1-C6 алкенилокси, предпочтительно H, C1-C6-алкил, C3-C6-циклоалкил, C4-C7-гетероциклоалкил и C2-C6-гидроксиалкил, необязательно

замещенный ОН, С1-С6-алкокси, С1-С6-гидроксиалкилом или С3-С7-гетероциклоалкилом.

В более предпочтительном варианте осуществления объект настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой II, в которой R5 представляет собой метил, этил, 2,2-дифторэтил или 2,2,2-трифторэтил, и R6 выбран из группы, включающей Н, D, С1-С6-алкил, С3-С6-циклоалкил, С4-С7-гетероциклоалкил, С2-С6-аминоалкил, С1-С4-карбоксиалкил, С1-С4-ацилсульфонамидо-алкил и С2-С6-гидроксиалкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из ОН, галогена, ацила, SO<sub>2</sub>Me, SO<sub>3</sub>H, карбокси, эфира карбоновой кислоты, карбамоила, замещенного карбамоила, С6-арила, гетероарила, С1-С6-алкила, С3-С6-циклоалкила, С3-С7-гетероциклоалкила, С1-С6-галогеналкила, С1-С6-алкокси, С1-С6-гидроксиалкила и С1-С6 алкенилокси, предпочтительно Н, С1-С6-алкил, С3-С6-циклоалкил, С4-С7-гетероциклоалкил и С2-С6-гидроксиалкил, необязательно замещенный ОН, С1-С6-алкокси, С1-С6-гидроксиалкилом или С3-С7-гетероциклоалкилом.

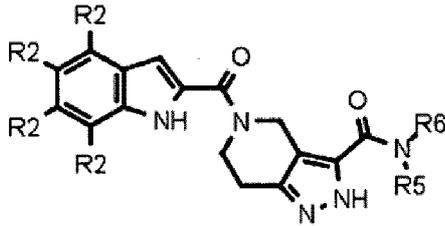
В более предпочтительном варианте осуществления объект настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой II, в которой R2 для каждого положения независимо выбран из группы, включающей Н, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, F, Cl, CH<sub>3</sub> и Et, Y представляет собой N(R5)(R6) и R5 представляет собой метил, этил, 2,2-дифторэтил или 2,2,2-трифторэтил.

В одном варианте осуществления изобретения представлено соединение формулы II или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с изобретением для применения в профилактике или лечении HBV инфекции у субъекта.

В одном варианте осуществления изобретения представлена фармацевтическая композиция, включающая соединение формулы II или его фармацевтически приемлемую соль в соответствии с настоящим изобретением вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

В одном варианте осуществления изобретения представлен способ лечения HBV инфекции у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли в соответствии с настоящим изобретением.

Еще в одном варианте осуществления изобретения представлено соединение формулы III или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с изобретением для применения в профилактике или лечении HBV инфекции у нуждающегося в этом субъекта.



III,

в которой

- R2 для каждого положения независимо выбран из группы, включающей H, CH<sub>2</sub>F, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub>, C(F)CH<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, F, Cl, Br, CH<sub>3</sub> и Et

- R5 выбран из группы, включающей C1-C6-алкил, C3-C6-циклоалкил, C4-C7-гетероциклоалкил, C2-C6-аминоалкил, C2-C6-гидроксиалкил, C1-C4-карбоксамидоалкил, C1-C4-карбоксиалкил и C1-C4-ацилсульфонамидо-алкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, амино, ацила, SO<sub>2</sub>Me, SO<sub>3</sub>H, карбамоила, замещенного карбамоила, C6-арила, гетероарила, C1-C6-алкила, C3-C6-циклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкокси, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкила и C1-C6 алкенилокси, где C1-C6-алкил, C6-арил и гетероарил необязательно замещены ацилокси, карбокси, эфиром карбоновой кислоты, C6-арилом, C2-C6-алкинилокси, C1-C6-алкилом, C1-C6-галогеналкилом, S-C1-C6-алкилом, SO<sub>2</sub>-C1-C6-алкилом или C≡N

- R6 выбран из группы, включающей метил и этил.

В одном варианте осуществления объект настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой III, в которой R2 для каждого положения независимо выбран из группы, включающей H, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, F, Cl, Br, CH<sub>3</sub>, Et и i-Pr, предпочтительно H, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, F, Cl, CH<sub>3</sub> и Et.

В одном варианте осуществления объект настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой III, в которой R5 и R6 независимо выбраны из группы, включающей H, D, C1-C6-алкил, C3-C6-циклоалкил, C4-C7-гетероциклоалкил, C2-C6-аминоалкил, C2-C6-гидроксиалкил, C1-C4-карбоксамидоалкил, C1-C4-карбоксиалкил и C1-C4-ацилсульфонамидо-алкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, амино, ацила, SO<sub>2</sub>Me, SO<sub>3</sub>H, карбамоила, замещенного карбамоила, C6-арила, гетероарила, C1-C6-алкила, C3-C6-циклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкокси, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкила и C1-C6 алкенилокси, где C1-C6-алкил и гетероарил необязательно замещены ацилокси, карбокси, эфиром карбоновой кислоты, C6-арилом, C2-C6-алкинилокси, C1-C6-алкилом, C1-C6-галогеналкилом, S-C1-C6-алкилом, SO<sub>2</sub>-C1-C6-алкилом или C≡N, предпочтительно H, C1-C6-алкил, C3-C6-циклоалкил, C4-C7-гетероциклоалкил и C2-C6-гидроксиалкил, необязательно замещенный OH, C1-C6-алкокси, C1-C6-гидроксиалкилом или C3-C7-гетероциклоалкилом.

В предпочтительном варианте осуществления объект настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой III, в которой R5 представляет собой C1-C6-алкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 галогенами, и R6 выбран из группы, включающей H, D, C1-C6-алкил, C3-C6-циклоалкил, C4-C7-гетероциклоалкил, C2-C6-аминоалкил, C1-C4-карбоксиалкил, C1-C4-ацилсульфонамидо-алкил и C2-C6-гидроксиалкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, ацила, SO<sub>2</sub>Me, SO<sub>3</sub>H, карбоксии, эфира карбоновой кислоты, карбамоила, замещенного карбамоила, C6-арила, гетероарила, C1-C6-алкила, C3-C6-циклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкокси, C1-C6-гидроксиалкила или C1-C6 алкенилокси, предпочтительно H, C1-C6-алкил, C3-C6-циклоалкил, C4-C7-гетероциклоалкил и C2-C6-гидроксиалкил, необязательно замещенный OH, C1-C6-алкокси, C1-C6-гидроксиалкилом и C3-C7-гетероциклоалкилом.

В более предпочтительном варианте осуществления объект настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой III, в которой R5 представляет собой метил, этил, 2,2-дифторэтил или 2,2,2-трифторэтил и R6 выбран из группы, включающей H, D, C1-C6-алкил, C3-C6-циклоалкил, C4-C7-гетероциклоалкил, C2-C6-аминоалкил, C1-C4-карбоксиалкил, C1-C4-ацилсульфонамидо-алкил и C2-C6-гидроксиалкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, ацила, SO<sub>2</sub>Me, SO<sub>3</sub>H, карбоксии, эфира карбоновой кислоты, карбамоила, замещенного карбамоила, C6-арила, гетероарила, C1-C6-алкила, C3-C6-циклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкокси, C1-C6-гидроксиалкила и C1-C6 алкенилокси, предпочтительно H, C1-C6-алкил, C3-C6-циклоалкил, C4-C7-гетероциклоалкил и C2-C6-гидроксиалкил, необязательно замещенный OH, C1-C6-алкокси, C1-C6-гидроксиалкилом или C3-C7-гетероциклоалкилом.

В более предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения представлено соединение в соответствии с формулой III, в которой R2 для каждого положения независимо выбран из группы, включающей H, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, F, Cl, CH<sub>3</sub> и Et, Y представляет собой N(R5)(R6) и R5 представляет собой метил, этил, 2,2-дифторэтил или 2,2,2-трифторэтил.

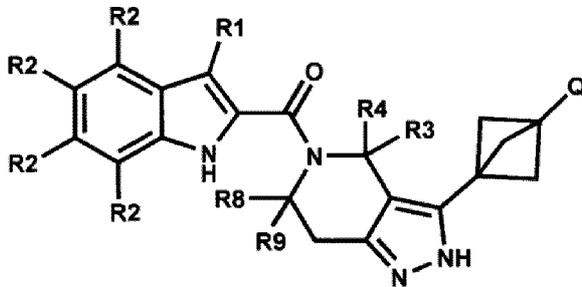
В одном варианте осуществления изобретения представлено соединение формулы III или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с изобретением для применения в профилактике или лечении HBV инфекции у субъекта.

В одном варианте осуществления изобретения представлена фармацевтическая композиция, включающая соединение формулы III или его фармацевтически приемлемую соль в соответствии с настоящим изобретением вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

В одном варианте осуществления изобретения представлен способ лечения HBV инфекции у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы III или его

фармацевтически приемлемой соли в соответствии с настоящим изобретением.

Еще в одном варианте осуществления изобретения представлено соединение формулы VI или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с изобретением для применения в профилактике или лечении HBV инфекции у нуждающегося в этом субъекта



VI,

в которой

- Q представляет собой H, карбокси, эфир карбоновой кислоты, галоген, C1-C6 алкил, C1-C6-галогеналкил или NH<sub>2</sub>

- R1 представляет собой H, D, F, Cl, Br или NH<sub>2</sub>

- R2 для каждого положения независимо выбран из группы, включающей H, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, F, Cl, Br, CH<sub>3</sub>, Et и i-Pr

- R3, R4, R8 и R9 для каждого положения независимо выбраны из группы, включающей H, метил и этил

- R3 и R4 необязательно объединены с образованием C3-C5-циклоалкильного кольца

- R3 и R8 необязательно объединены с образованием связанного мостиковой связью гетеробициклического кольца.

В одном варианте осуществления объект настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой VI, в которой

- Q представляет собой H, карбокси или эфир карбоновой кислоты

- R1 представляет собой H, D, F, Cl, Br или NH<sub>2</sub>

- R2 для каждого положения независимо выбран из группы, включающей H, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, F, Cl, Br, CH<sub>3</sub>, Et и i-Pr

- R3, R4, R8 и R9 для каждого положения независимо выбраны из группы, включающей H, метил и этил

- R3 и R4 необязательно объединены с образованием C3-C5-циклоалкильного кольца

- R3 и R8 необязательно объединены с образованием связанного мостиковой связью гетеробициклического кольца

В одном варианте осуществления объект настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой VI, в которой

- Q представляет собой H, карбокси, эфир карбоновой кислоты, галоген, C1-C6

алкил, C1-C6-галогеналкил или NH<sub>2</sub>

- R1 представляет собой H, D, F, Cl, Br или NH<sub>2</sub>

- R2 для каждого положения независимо выбран из группы, включающей H, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, F, Cl, Br, CH<sub>3</sub>, Et и i-Pr

- R3, R4, R8 и R9 для каждого положения независимо выбраны из группы, включающей H, метил и этил.

В одном варианте осуществления объект настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой VI, в которой

- Q представляет собой H, карбокси, эфир карбоновой кислоты, галоген, C1-C6 алкил, C1-C6-галогеналкил или NH<sub>2</sub>

- R1 представляет собой H, D, F, Cl, Br или NH<sub>2</sub>

- R2 для каждого положения независимо выбран из группы, включающей H, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, F, Cl, Br, CH<sub>3</sub>, Et и i-Pr.

В одном варианте осуществления объект настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой VI, в которой

- Q представляет собой H, карбокси или эфир карбоновой кислоты

- R1 представляет собой H, D, F, Cl, Br или NH<sub>2</sub>

- R2 для каждого положения независимо выбран из группы, включающей H, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, F, Cl, Br, CH<sub>3</sub>, Et и i-Pr.

В одном варианте осуществления объект настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой VI, в которой R1 представляет собой H, D, F, Cl, Br или NH<sub>2</sub>.

В одном варианте осуществления объект настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой VI, в которой R2 для каждого положения независимо выбран из группы, включающей H, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, F, Cl, Br, CH<sub>3</sub>, Et и i-Pr.

В одном варианте осуществления объект настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой VI, в которой R3, R4, R8 и R9 для каждого положения независимо выбраны из группы, включающей H, метил и этил.

В одном варианте осуществления изобретения представлено соединение формулы VI или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с изобретением для применения в профилактике или лечении HBV инфекции у субъекта.

В одном варианте осуществления изобретения представлена фармацевтическая композиция, включающая соединение формулы VI или его фармацевтически приемлемую соль в соответствии с настоящим изобретением вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

В одном варианте осуществления изобретения представлен способ лечения HBV инфекции у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы VI или его фармацевтически приемлемой соли в соответствии с настоящим изобретением.

В некоторых вариантах осуществления доза соединения по изобретению составляет от около 1 мг до около 2500 мг. В некоторых вариантах осуществления доза соединения по изобретению, используемого в композициях, описанных в настоящей заявке, составляет менее чем около 10000 мг или менее чем около 8000 мг, или менее чем около 6000 мг, или менее чем около 5000 мг, или менее чем около 3000 мг, или менее чем около 2000 мг, или менее чем около 1000 мг, или менее чем около 500 мг, или менее чем около 200 мг, или менее чем около 50 мг. Аналогично, в некоторых вариантах осуществления доза второго соединения (т.е. другого лекарственного средства для лечения НВУ), описанного в настоящей заявке, составляет менее чем около 1000 мг или менее чем около 800 мг, или менее чем около 600 мг, или менее чем около 500 мг, или менее чем около 400 мг, или менее чем около 300 мг, или менее чем около 200 мг, или менее чем около 100 мг, или менее чем около 50 мг, или менее чем около 40 мг, или менее чем около 30 мг, или менее чем около 25 мг, или менее чем около 20 мг, или менее чем около 15 мг, или менее чем около 10 мг, или менее чем около 5 мг, или менее чем около 2 мг, или менее чем около 1 мг, или менее чем около 0,5 мг и любые и все полные или частичные увеличения такой дозы. Все вышеперечисленные дозы относятся к суточным дозам в расчете на пациента.

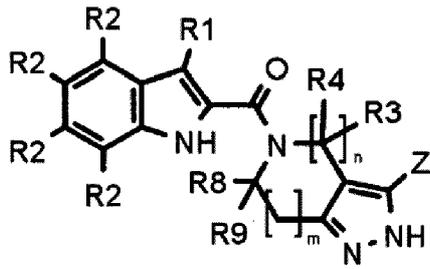
Как правило, предполагается, что эффективное противовирусное суточное количество будет составлять от около 0,01 до около 50 мг/кг или от около 0,01 до около 30 мг/кг массы тела. Возможно, целесообразно вводить требуемую дозу в виде двух, трех, четырех или более субдоз через определенные интервалы в течение дня. Указанные субдозы могут быть сформулированы в виде стандартных лекарственных форм, например, содержащих от около 1 до около 500 мг или от около 1 до около 300 мг, или от около 1 до около 100 мг, или от около 2 до около 50 мг активного ингредиента на стандартную лекарственную форму.

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

Соединения по изобретению могут, в зависимости от их структуры, существовать в таутомерной или стереоизомерной формах (энантиомеры, диастереомеры). Следовательно, изобретение также охватывает таутомеры, энантиомеры или диастереомеры и их соответствующие смеси. Стереоизомерно однородные компоненты могут быть выделены известным способом из таких смесей энантиомеров и/или диастереомеров.

Другие варианты осуществления в рамках объема настоящего изобретения изложены ниже:

#### 1. Соединение формулы I



I,

в которой

- Z представляет собой H, D, C(=O)N(R5)(R6), C(=O)N(R5)O(R6), C(=O)N(R5)N(R6)(R7), N(R5)(R6), N(R5)C(=O)(R6), N(R5)SO<sub>2</sub>(R6), C(=O)O(R5), CH<sub>2</sub>-N(R5)(R6), C(R5)=NO(R6), алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил

- R1 представляет собой H, D, F, Cl, Br, NH<sub>2</sub>

- R2 для каждого положения независимо выбран из группы, включающей H, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, F, Cl, Br, CH<sub>3</sub>, Et, i-Pr, c-Pr, D, CH<sub>2</sub>OH, CH(CH<sub>3</sub>)OH, CH<sub>2</sub>F, C(F)CH<sub>3</sub>, I, C=C, C≡C, C≡N, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, SMe, OH, OCH<sub>3</sub>

- R3, R4, R8 и R9 для каждого положения независимо выбраны из группы, включающей H, метил и этил

- R3 и R4 необязательно объединены с образованием C3-C5-циклоалкильного кольца

- R3 и R8 необязательно объединены с образованием связанного мостиковой связью гетеробициклического кольца

- R5, R6 и R7 независимо выбраны из группы, включающей H, D, C1-C6-алкил, C3-C6-циклоалкил, C1-C4-карбоксиалкил, C1-C4-ацилсульфонамидо-алкил, C1-C4-карбоксамидоалкил, C4-C7-гетероциклоалкил, C2-C6-аминоалкил и C2-C6-гидроксиалкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, амино, ацила, SO<sub>2</sub>Me, SO<sub>3</sub>H, карбокси, эфира карбоновой кислоты, карбамоила, замещенного карбамоила, C6-арила, гетероарила, C1-C6-алкила, C3-C6-циклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкокси, C1-C6-гидроксиалкила и C1-C6 алкенилокси

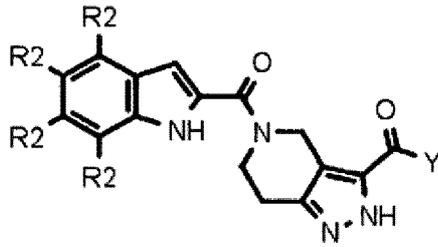
- R5 и R6 необязательно объединены с образованием C4-C7-гетероциклического кольца, содержащего 1 или 2 атома азота, серы или кислорода.

- n имеет значение 1 или 2

- m имеет значение 0 или 1,

или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарство соединения формулы I или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

2. Соединение формулы I в соответствии с вариантом осуществления 1, которое представляет собой соединение формулы II



II,

в которой

- Y представляет собой N(R5)(R6), N(R5)O(R6) или N(R5)N(R6)(R7)

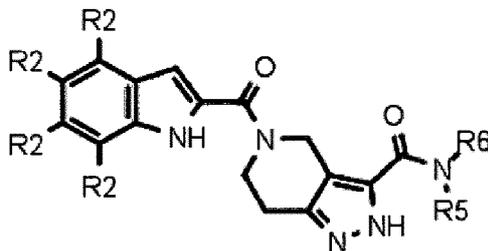
- R2 для каждого положения независимо выбран из группы, включающей H, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, F, Cl, Br, CH<sub>3</sub>, Et, i-Pr

- R5, R6 и R7 независимо выбраны из группы, включающей H, D, C1-C6-алкил, C3-C6-циклоалкил, C1-C4-карбоксиалкил, C4-C7-гетероциклоалкил, C1-C4-карбоксамидоалкил, C1-C4-ацилсульфонамидо-алкил, C2-C6-аминоалкил и C2-C6-гидроксиалкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, amino, ацила, SO<sub>2</sub>Me, SO<sub>3</sub>H, карбокси, эфира карбоновой кислоты, карбамоила, замещенного карбамоила, C6-арила, гетероарила, C1-C6-алкила, C3-C6-циклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкокси, C1-C6-гидроксиалкила или C1-C6 алкенилокси

- R5 и R6 необязательно объединены с образованием C4-C7-гетероциклического кольца, содержащего 1 или 2 атома азота, серы или кислорода.

или его фармацевтически приемлемую соль, или сольват соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарство соединения формулы II или его фармацевтически приемлемая соль или сольват

3. Соединение формулы I в соответствии с вариантами осуществления 1 или 2, которое представляет собой соединение формулы III



III,

в которой

- R2 для каждого положения независимо выбран из группы, включающей H, CH<sub>2</sub>F, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub>, C(F)CH<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, F, Cl, Br, CH<sub>3</sub>, Et

- R5 выбран из группы, включающей C1-C6-алкил, C3-C6-циклоалкил, C4-C7-гетероциклоалкил, C2-C6-аминоалкил, C2-C6-гидроксиалкил, C1-C4-карбоксамидоалкил, C1-C4-карбоксиалкил, C1-C4-ацилсульфонамидо-алкил, необязательно замещенный 1, 2

или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из ОН, галогена, амина, ацила, SO<sub>2</sub>Me, SO<sub>3</sub>H, карбамоила, замещенного карбамоила, С<sub>6</sub>-арила, гетероарила, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкила, С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>-циклоалкила, С<sub>3</sub>-С<sub>7</sub>-гетероциклоалкила, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-галогеналкила, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкокси или С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub> алкенилокси

- R<sub>6</sub> выбран из группы, включающей метил и этил,

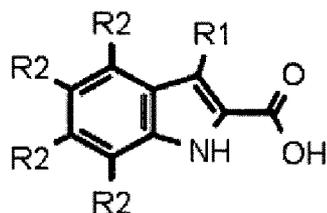
или его фармацевтически приемлемую соль, или сольват соединения формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарство соединения формулы III или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

4. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват указанного соединения или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарство указанного соединения или его фармацевтически приемлемая соль или сольват для применения в профилактике или лечении HBV инфекции у субъекта.

5. Фармацевтическая композиция, включающая соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-3 или его фармацевтически приемлемую соль, или сольват указанного соединения или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарство указанного соединения или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

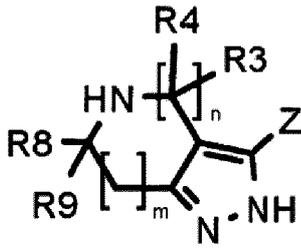
6. Способ лечения HBV инфекции у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-3 или его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата указанного соединения или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарства указанного соединения или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

7. Способ получения соединения формулы I в соответствии с вариантом осуществления 1 путем взаимодействия соединения формулы IV



IV,

в которой R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> имеют значение, определенное в варианте осуществления 1, с соединением формулы V

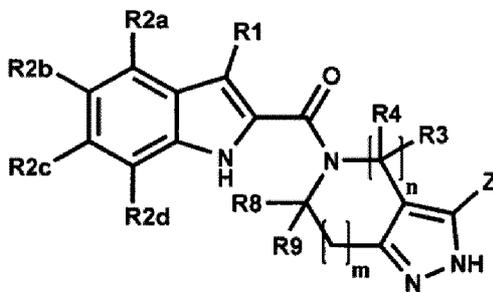


V,

в которой n, m, Z, R3, R4, R8 и R9 имеют значение, определенное в варианте осуществления 1.

Другие варианты осуществления в рамках объема настоящего изобретения изложены ниже:

#### 1. Соединение формулы Ia



Ia,

в которой

- Z представляет собой H, D, C(=O)N(R5)(R6), C(=O)N(R5)O(R6), C(=O)N(R5)N(R6)(R7), N(R5)(R6), N(R5)SO<sub>2</sub>(R6), C(=O)O(R5), CH<sub>2</sub>-N(R5)(R6), C(R5)=NO(R6), O-R5, SO<sub>2</sub>N(R5)(R6), SO<sub>2</sub>-R5, алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарил, замещенный C2-C6 алкенилом, где циклоалкил необязательно замещен карбокси, эфиром карбоновой кислоты, галогеном, C1-C6 алкилом, C1-C6-галогеналкилом или NH<sub>2</sub>

- R1 представляет собой H, D, F, Cl, Br или NH<sub>2</sub>

- R2a, R2b, R2c и R2d для каждого положения независимо выбраны из группы, включающей H, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, F, Cl, Br, CH<sub>3</sub>, Et, i-Pr, c-Pr, D, CH<sub>2</sub>OH, CH(CH<sub>3</sub>)OH, CH<sub>2</sub>F, C(F)CH<sub>3</sub>, I, C=C, C≡C, C≡N, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, SMe и OH, при условии, что когда Z представляет собой H, R2b не является F и R2c не является Cl или CH<sub>3</sub>

- R3, R4, R8 и R9 для каждого положения независимо выбраны из группы, включающей H, метил и этил

- R3 и R4 необязательно объединены с образованием C3-C5-циклоалкильного кольца

- R3 и R8 необязательно объединены с образованием связанного мостиковой связью гетеробифидического кольца

- R5, R6 и R7 независимо выбраны из группы, включающей H, D, C1-C6-алкил, C3-

С6-циклоалкил, С1-С4-карбоксиалкил, С1-С4-ацилсульфонамидо-алкил, С1-С4-карбоксамидоалкил, С4-С7-гетероциклоалкил, С2-С6-аминоалкил, С2-С6-гидроксиалкил и С2-С6-алкинил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из ОН, галогена, С≡N, amino, ацила, SO<sub>2</sub>Me, SO<sub>3</sub>H, карбокси, эфира карбоновой кислоты, карбамоила, замещенного карбамоила, С6-арила, гетероарила, С1-С6-алкила, С3-С6-циклоалкила, С3-С7-гетероциклоалкила, С1-С4-карбоксамидоалкила, С1-С6-галогеналкила, С1-С6-алкокси, С1-С6-алкил-О-С1-С6-алкила, С1-С6-гидроксиалкила и С1-С6 алкенилокси, где С1-С6-алкил и гетероарил необязательно замещены ацилокси, карбокси, эфиром карбоновой кислоты, С6-арилом, С2-С6-алкинилокси, С1-С6-алкилом, С1-С6-галогеналкилом, S-С1-С6-алкилом, SO<sub>2</sub>-С1-С6-алкилом или С≡N

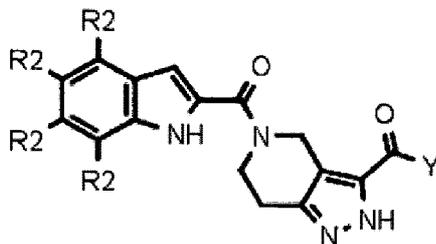
- R5 и R6 необязательно объединены с образованием С4-С7-гетероциклического кольца, содержащего 1 или 2 атома азота, серы или кислорода, или гетероспироциклической системы, состоящей из 2 или 3 С3-С7 колец и содержащей 1 или 2 атома азота, серы или кислорода, необязательно замещенной 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из ОН, галогена, amino, ацила, SO<sub>2</sub>Me, SO<sub>3</sub>H, карбокси, эфира карбоновой кислоты, карбамоила, замещенного карбамоила, С6-арила, гетероарила, С1-С6-алкила, С3-С6-циклоалкила, С3-С7-гетероциклоалкила, С1-С6-галогеналкила, С1-С6-алкокси, С1-С6-гидроксиалкила и С1-С6 алкенилокси

- n имеет значение 1 или 2

- m имеет значение 0 или 1

или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват соединения формулы Ia или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарство соединения формулы Ia или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

2. Соединение формулы Ia в соответствии с вариантом осуществления 1, которое представляет собой соединение формулы II



II,

в которой

- Y представляет собой N(R5)(R6), N(R5)O(R6) или N(R5)N(R6)(R7)

- R2 для каждого положения независимо выбран из группы, включающей H, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, F, Cl, Br, CH<sub>3</sub>, Et и i-Pr

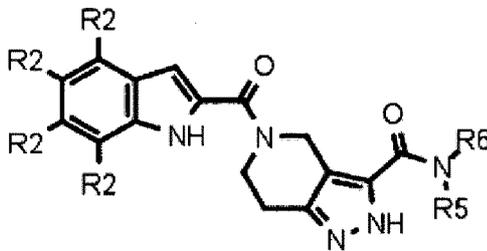
- R5, R6 и R7 независимо выбраны из группы, включающей H, D, С1-С6-алкил, С3-С6-циклоалкил, С1-С4-карбоксиалкил, С4-С7-гетероциклоалкил, С1-С4-карбоксамидоалкил, С1-С4-ацилсульфонамидо-алкил, С2-С6-аминоалкил и С2-С6-

гидроксиалкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из ОН, галогена, amino, ацила, SO<sub>2</sub>Me, SO<sub>3</sub>H, карбокси, эфира карбоновой кислоты, карбамоила, замещенного карбамоила, С6-арила, гетероарила, С1-С6-алкила, С3-С6-циклоалкила, С3-С7-гетероциклоалкила, С1-С6-галогеналкила, С1-С6-алкокси, С1-С6-алкил-О-С1-С6-алкила, С1-С6-гидроксиалкила и С1-С6 алкенилокси, где С1-С6-алкил и гетероарил необязательно замещены ацилокси, карбокси, эфиром карбоновой кислоты, С6-ариллом, С2-С6-алкинилокси, С1-С6-алкилом, С1-С6-галогеналкилом, S-С1-С6-алкилом, SO<sub>2</sub>-С1-С6-алкилом или C≡N

- R5 и R6 необязательно объединены с образованием С4-С7-гетероциклического кольца, содержащего 1 или 2 атома азота, серы или кислорода, или гетероспироциклической системы, состоящей из 2 или 3 С3-С7 колец и содержащей 1 или 2 атома азота, серы или кислорода, необязательно замещенной 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из ОН, галогена, amino, ацила, SO<sub>2</sub>Me, SO<sub>3</sub>H, карбокси, эфира карбоновой кислоты, карбамоила, замещенного карбамоила, С6-арила, гетероарила, С1-С6-алкила, С3-С6-циклоалкила, С3-С7-гетероциклоалкила, С1-С6-галогеналкила, С1-С6-алкокси, С1-С6-гидроксиалкила и С1-С6 алкенилокси

или его фармацевтически приемлемую соль, или сольват соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарство соединения формулы II или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

3. Соединение формулы Ia в соответствии с вариантами осуществления 1 или 2, которое представляет собой соединение формулы III



III,

в которой

- R2 для каждого положения независимо выбран из группы, включающей H, CH<sub>2</sub>F, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub>, C(F)CH<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, F, Cl, Br, CH<sub>3</sub> и Et

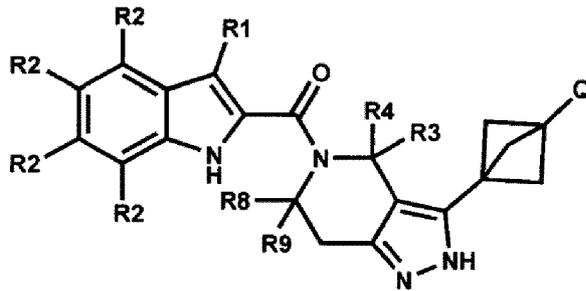
- R5 выбран из группы, включающей С1-С6-алкил, С3-С6-циклоалкил, С4-С7-гетероциклоалкил, С2-С6-аминоалкил, С2-С6-гидроксиалкил, С1-С4-карбоксамидоалкил, С1-С4-карбоксиалкил и С1-С4-ацилсульфонамидо-алкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из ОН, галогена, amino, ацила, SO<sub>2</sub>Me, SO<sub>3</sub>H, карбамоила, замещенного карбамоила, С6-арила, гетероарила, С1-С6-алкила, С3-С6-циклоалкила, С3-С7-гетероциклоалкила, С1-С6-галогеналкила, С1-С6-алкокси, С1-С6-алкил-О-С1-С6-алкила и С1-С6 алкенилокси, где С1-С6-алкил и гетероарил необязательно замещены ацилокси, карбокси, эфиром карбоновой кислоты,

C6-арилом, C2-C6-алкинилокси, C1-C6-алкилом, C1-C6-галогеналкилом, S-C1-C6-алкилом, SO2-C1-C6-алкилом или C≡N

- R6 выбран из группы, включающей метил и этил

или его фармацевтически приемлемую соль, или сольват соединения формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарство соединения формулы III или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

4. Соединение формулы Ia в соответствии с вариантом осуществления 1, которое представляет собой соединение формулы VI



VI,

в которой

- Q представляет собой H, карбокси, эфир карбоновой кислоты, галоген, C1-C6 алкил, C1-C6-галогеналкил или NH<sub>2</sub>

- R1 представляет собой H, D, F, Cl, Br или NH<sub>2</sub>

- R2 для каждого положения независимо выбран из группы, включающей H, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, F, Cl, Br, CH<sub>3</sub>, Et и i-Pr

- R3, R4, R8 и R9 для каждого положения независимо выбраны из группы, включающей H, метил и этил

- R3 и R4 необязательно объединены с образованием C3-C5-циклоалкильного кольца

- R3 и R8 необязательно объединены с образованием связанного мостиковой связью гетеробициклического кольца

или его фармацевтически приемлемую соль, или сольват соединения формулы VI или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарство соединения формулы VI или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

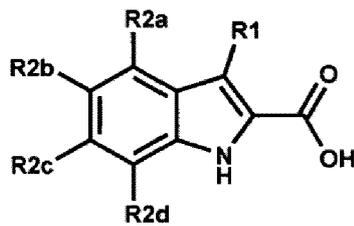
5. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват указанного соединения или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарство указанного соединения или его фармацевтически приемлемая соль или сольват для применения в профилактике или лечении HBV инфекции у субъекта.

6. Фармацевтическая композиция, включающая соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-4 или его фармацевтически приемлемую соль, или сольват указанного соединения или его фармацевтически приемлемой соли, или

пролекарство указанного соединения или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

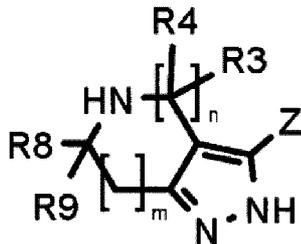
7. Способ лечения HBV инфекции у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-4 или его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата указанного соединения или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарства указанного соединения или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

8. Способ получения соединения формулы Ia в соответствии с вариантом осуществления 1 путем взаимодействия соединения формулы IV



IV,

в которой R1, R2a, R2b, R2c и R2d имеют значение, определенное в варианте осуществления 1, с соединением формулы V



V,

в которой n, m, Z, R3, R4, R8 и R9 имеют значение, определенное в варианте осуществления 1.

### Определения

Ниже перечислены определения различных терминов, используемых для описания настоящего изобретения. Эти определения применимы к терминам, используемым в описании настоящей заявки и формуле изобретения, если только они иным образом не ограничены в конкретных случаях индивидуально или как часть более крупной группы.

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящей заявке, обычно имеют то же значение, которое обычно понимают специалисты в области техники, к которой относится это изобретение. Как правило, номенклатура, используемая в настоящей заявке, и лабораторные процедуры в клеточной культуре, молекулярной генетике, органической химии и химии пептидов хорошо известны и широко используются в данной области.

При использовании в настоящей заявке артикли "a" и "an" относятся к одному или

нескольким (то есть, по меньшей мере к одному) грамматическому объекту артикля. Например, "элемент" означает один элемент или более одного элемента. Кроме того, использование термина "включающий", а также других форм, таких как "включают", "включает" и "включенный", не является ограничивающим.

При использовании в настоящей заявке термин "модулятор сборки капсида" относится к соединению, которое разрушает или ускоряет, или ингибирует, или препятствует, или задерживает, или уменьшает или модифицирует нормальную сборку капсида (например, в процессе созревания) или нормальную дезинтеграцию капсида (например, в период заражения) или нарушает стабильность капсида, тем самым индуцируя аберрантную морфологию капсида или аберрантную функцию капсида. В одном варианте осуществления модулятор сборки капсида ускоряет сборку или дезинтеграцию капсида, тем самым индуцируя аберрантную морфологию капсида. В другом варианте осуществления модулятор сборки капсида взаимодействует (например, связывается с активным сайтом, связывается с аллостерическим сайтом или модифицирует и/или препятствует укладке и т.п.) с основным белком сборки капсида (HBV-CP), тем самым нарушая сборку капсида или дезинтеграцию. В еще одном варианте осуществления модулятор сборки капсида вызывает нарушение структуры или функции HBV-CP (например, способность HBV-CP к сборке, дезинтеграции, связыванию с субстратом, укладке в подходящую конформацию или т.п., что ослабляет вирусную инфекционность и/или является смертельной для вируса).

В контексте настоящей заявки термин "лечение" или "осуществлять лечение" определяется как применение или введение терапевтического средства, т.е. соединения по изобретению (отдельно или в комбинации с другим фармацевтическим средством) пациенту, или применение или введение терапевтического средства для выделенной ткани или клеточной линии от пациента (например, для диагностики или применения *ex vivo*), который имеет HBV инфекцию, симптом HBV инфекции или возможность развития HBV инфекции, с целью исцеления, излечения, ослабления, облегчения, изменения, лечения, улучшения состояния, нормализации или воздействия на HBV инфекцию, симптомы инфекции HBV или возможность развития HBV инфекции. Такое лечение может быть специально адаптировано или модифицировано на основе знаний, полученных в области фармакогеномики.

В контексте настоящей заявки термин "предотвращать" или "профилактика" означает отсутствие развития расстройства или заболевания, если оно не произошло, или отсутствие дальнейшего развития расстройства или заболевания, если расстройство или заболевание уже развивалось. Также рассматривается способность предотвращать некоторые или все симптомы, связанные с расстройством или заболеванием.

В контексте настоящей заявки термин "пациент", "индивидуум" или "субъект" относится к человеку или млекопитающему, не являющемуся человеком. Млекопитающие, не являющиеся человеком, включают, например, домашний скот и домашних животных, таких как овцы, коровы, свиньи, кошки и мыши. Предпочтительно,

чтобы пациент, субъект или индивидуум являлся человеком.

В контексте настоящей заявки термины "эффективное количество", "фармацевтически эффективное количество" и "терапевтически эффективное количество" относятся к нетоксичному, но достаточному количеству средства для обеспечения желаемого биологического результата. Таким результатом может быть уменьшение и/или облегчение признаков, симптомов или причин заболевания, или любое другое желаемое изменение биологической системы. Подходящее терапевтическое количество в любом индивидуальном случае может определить специалист в данной области с использованием рутинного экспериментирования.

В контексте настоящей заявки термин "фармацевтически приемлемый" относится к веществу, такому как носитель или разбавитель, который не оказывает негативного влияния на биологическую активность или свойства соединения и является относительно нетоксичным, т.е. вещество можно вводить индивидууму, не вызывая нежелательных биологических эффектов или вредного взаимодействия с любым из компонентов композиции, в которой оно содержится.

В контексте настоящей заявки термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к производным раскрытых соединений, в которых исходное соединение модифицировано путем преобразования существующего кислотного или щелочного фрагмента в его солевую форму. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваются этим, соли минеральных или органических кислот щелочных остатков, таких как амины; щелочные или органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты; и т.п. Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению включают обычные нетоксичные соли исходного соединения, образованные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению могут быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит щелочной или кислотный фрагмент, обычными химическими способами. Обычно такие соли можно получить взаимодействием форм этих соединений в виде свободной кислоты или основания со стехиометрическим количеством подходящего основания или кислоты в воде или в органическом растворителе, или в смеси этих двух веществ; обычно предпочтительными являются неводные среды, такие как эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил. Перечни подходящих солей можно найти в Remington's Pharmaceutical Sciences 17<sup>th</sup> ed. Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985 p.1418 и в Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977), каждый из которых включен в настоящую заявку посредством ссылки во всей полноте.

В контексте настоящей заявки термин "композиция" или "фармацевтическая композиция" относится к смеси по меньшей мере одного соединения, полезного в изобретении, с фармацевтически приемлемым носителем. Фармацевтическая композиция облегчает введение соединения пациенту или субъекту. В данной области существует множество способов введения соединения, включая, но не ограничиваясь этим,

внутривенное, пероральное, аэрозольное, ректальное, парентеральное, офтальмологическое, легочное и местное введение.

В контексте настоящей заявки термин "фармацевтически приемлемый носитель" означает фармацевтически приемлемое вещество, композицию или носитель, такой как жидкий или твердый наполнитель, стабилизатор, диспергирующий агент, суспендирующий агент, разбавитель, эксципиент, загуститель, растворитель или инкапсулирующее вещество, участвующие в переноске или транспортировке соединения, полезного в рамках изобретения, в организме пациента или для доставки пациенту таким образом, чтобы оно могло выполнять желаемую функцию. Обычно такие конструкции переносятся или транспортируются из одного органа или части тела в другой орган или часть тела. Каждый носитель должен быть "приемлемым" в том смысле, что он должен быть совместимым с другими ингредиентами композиции, включающей соединение по изобретению, и не быть вредным для пациента. Некоторые примеры веществ, которые могут служить в качестве фармацевтически приемлемых носителей, включают следующие: сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; целлюлоза и ее производные, такие как натрий карбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; порошкообразный трагакант; солод, желатин, тальк; эксципиенты, 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 агенты, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; поверхностно-активные вещества; альгиновая кислота; апирогенная вода; изотонический солевой раствор; раствор Рингера; этиловый спирт; фосфатные буферные растворы и другие нетоксичные совместимые вещества, используемые в фармацевтических композициях.

В контексте настоящей заявки "фармацевтически приемлемый носитель" также включает любые и все покрытия, антибактериальные и противогрибковые агенты и агенты, замедляющие абсорбцию, и т.п., которые совместимы с активностью соединения, полезного в изобретении, и являются физиологически приемлемыми для пациента. Дополнительные активные соединения также могут быть включены в композиции. "Фармацевтически приемлемый носитель" может дополнительно включать фармацевтически приемлемую соль соединения, полезного в изобретении. Другие дополнительные ингредиенты, которые могут быть включены в фармацевтические композиции, используемые при осуществлении на практике изобретения, известны в данной области и описаны, например, в Remington's Pharmaceutical Sciences (Genaro, Ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985), который включен в настоящую заявку посредством ссылки.

В контексте настоящей заявки термин "замещенный" означает, что атом или группа атомов имеет замещенный водород в качестве заместителя, связанного с другой группой.

В контексте настоящей заявки термин "включающий" также охватывает вариант "состоящий из".

В контексте настоящей заявки термин "алкил", как таковой или как часть другого заместителя, означает, если не указано иное, углеводород с прямой или разветвленной цепью, имеющий указанное количество атомов углерода (т.е., C1-C6-алкил означает от одного до шести атомов углерода), и включает прямые и разветвленные цепи. Примеры включают метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, трет-бутил, пентил, неопентил и гексил. Кроме того, термин "алкил", как таковой или как часть другого заместителя, также может означать C1-C3 углеводород с прямой цепью, замещенный C3-C5-карбоциклическим кольцом. Примеры включают (циклопропил)метил, (циклобутил)метил и (циклопентил)метил. Во избежание сомнений, когда в группе присутствуют два алкильных фрагмента, алкильные фрагменты могут быть одинаковыми или разными.

В контексте настоящей заявки термин "алкенил" обозначает одновалентную группу, образованную из углеводородной группы, содержащей по меньшей мере два атома углерода и по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь либо E, либо Z стереохимии. Двойная связь может быть или не быть точкой присоединения к другой группе. Алкенильные группы (например, C2-C8-алкенил) включают, но не ограничиваются этим, например, этенил, пропенил, проп-1-ен-2-ил, бутенил, метил-2-бутен-1-ил, гептенил и октенил. Во избежание сомнений, когда в группе присутствуют два алкенильных фрагмента, алкильные фрагменты могут быть одинаковыми или разными.

В контексте настоящей заявки C2-C6-алкинильная группа или фрагмент представляет собой линейную или разветвленную алкинильную группу или фрагмент, содержащий от 2 до 6 атомов углерода, например C2-C4 алкинильную группу или фрагмент, содержащий от 2 до 4 атомов углерода. Типичные алкинильные группы включают  $-C\equiv CH$  или  $-CH_2-C\equiv C$ , а также 1- и 2-бутинил, 2-пентинил, 3-пентинил, 4-пентинил, 2-гексинил, 3-гексинил, 4-гексинил и 5-гексинил. Во избежание сомнений, если в группе присутствуют два алкинильных фрагмента, они могут быть одинаковыми или разными.

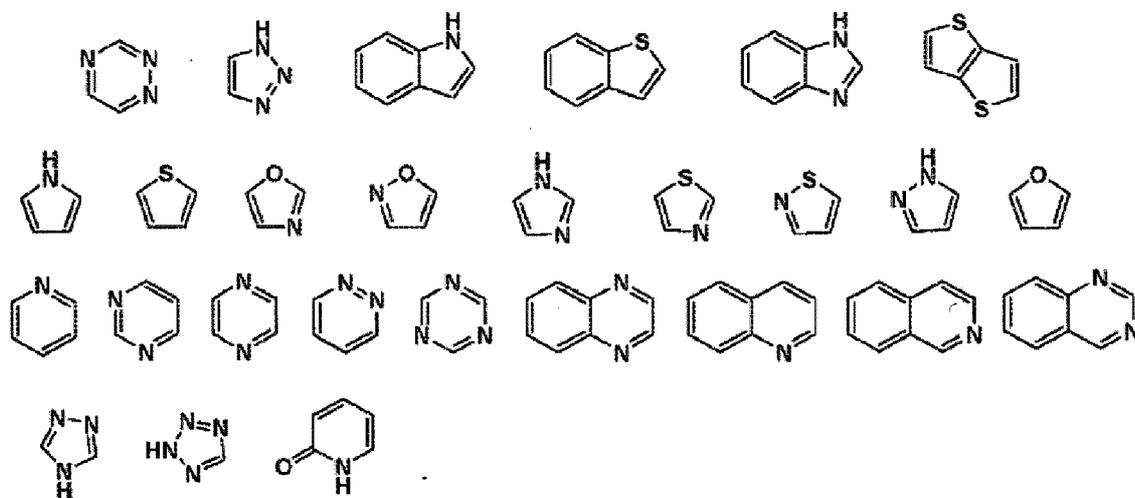
В контексте настоящей заявки термин "галоген" или "галоген", отдельно или как часть другого заместителя, означает, если не указано иное, атом фтора, хлора, брома или йода, предпочтительно фтора, хлора или брома, более предпочтительно фтора или хлора. Во избежание сомнений, если в группе присутствуют два галогеновых фрагмента, они могут быть одинаковыми или разными.

В контексте настоящей заявки C1-C6-алкокси группа или C1-C6-алкенилокси группа обычно представляет собой указанную C1-C6-алкильную (например, C1-C4 алкильную) группу или указанную C2-C6-алкенильную (например, C2-4 алкенильную) группу, соответственно, которая присоединена к атому кислорода.

В контексте настоящей заявки термин "арил", используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, означает, если не указано иное, карбоциклическую

ароматическую систему, содержащую одно или несколько колец (обычно одно, два или три кольца), в которой такие кольца могут быть связаны вместе подвешенным образом, такую как бифенил, или могут быть конденсированы, такую как нафталин. Примеры арильных групп включают фенил, антрацил и нафтил. Предпочтительными примерами являются фенил (например, С6-арил) и бифенил (например, С12-арил). В некоторых вариантах осуществления арильные группы имеют от шести до шестнадцати атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления арильные группы имеют от шести до двенадцати атомов углерода (например, С6-С12-арил). В некоторых вариантах осуществления арильные группы имеют шесть атомов углерода (например, С6-арил).

В контексте настоящей заявки термины "гетероарил" и "гетероароматический" относятся к гетероциклу, имеющему ароматический характер, содержащему одно или несколько колец (обычно одно, два или три кольца). Гетероарильные заместители могут определяться по числу атомов углерода, например С1-С9- гетероарил указывает число атомов углерода, содержащихся в гетероарильной группе, без учета количества гетероатомов. Например, С1-С9-гетероарил будет включать дополнительно от одного до четырех гетероатомов. Полициклический гетероарил может включать одно или несколько колец, которые являются частично насыщенными. Неограничивающие примеры гетероариллов включают:



Дополнительные неограничивающие примеры гетероарильных групп включают пиридил, пиазинил, пиримидинил (включая, например, 2- и 4-пиримидинил), пиридазинил, тиенил, фурил, пирролил (включая, например, 2-пирролил), изотиазолил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, 1,3,4-триазолил, тетразолил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил и 1,3,4-оксадиазол. Неограничивающие примеры полициклических гетероциклов и гетероариллов включают индолил (включая 3-, 4-, 5-, 6- и 7-индолил), индолинил, хинолил, тетрагидрохинолил, изохинолил (включая, например, 1- и 5-изохинолил), 1,2,3,4-тетрагидроизохинолил, циннолинил, хиноксалинил (включая, например, 2- и 5-хиноксалинил), хиназолинил, фталазинил, 1,8-нафтиридинил, 1,4-бензодиоксанил, кумарин, дигидрокумарин, 1,5-нафтиридинил, бензофурил (включая,

например, 3-, 4-, 5-, 6- и 7-бензофурил), 2,3-дигидробензофурил, 1,2-бензизоксазол, бензотиенил (включая, например, 3-, 4-, 5-, 6- и 7-бензотиенил), бензоксазол, бензотиазол (включая, например, 2-бензотиазол и 5-бензотиазол), пуририл, бензимидазол (включая, например, 2-бензимидазол), бензотриазол, тиоксантирил, карбазол, карболирил, акридинил, пирролизидинил и хинолизидинил.

В контексте настоящей заявки термин "галогеналкил" обычно представляет собой указанную алкильную, алкенильную, алкокси или алкенокси группу, соответственно, где любой один или несколько атомов углерода замещен одним или несколькими атомами галогена, как определено выше. Галогеналкил охватывает моногалогеналкильные, дигалогеналкильные и полигалогеналкильные радикалы. Термин "галогеналкил" включает, но не ограничивается этим, фторметил, 1-фторэтил, дифторметил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, трифторметил, хлорметил, дихлорметил, трихлорметил, пентафторэтил, дифторметокси и трифторметокси.

В контексте настоящей заявки C1-C6-гидроксиалкильная группа представляет собой указанную C1-C6 алкильную группу, замещенную одной или несколькими гидроксильными группами. Как правило, она замещена одной, двумя или тремя гидроксильными группами. Предпочтительно она замещена одной гидроксильной группой.

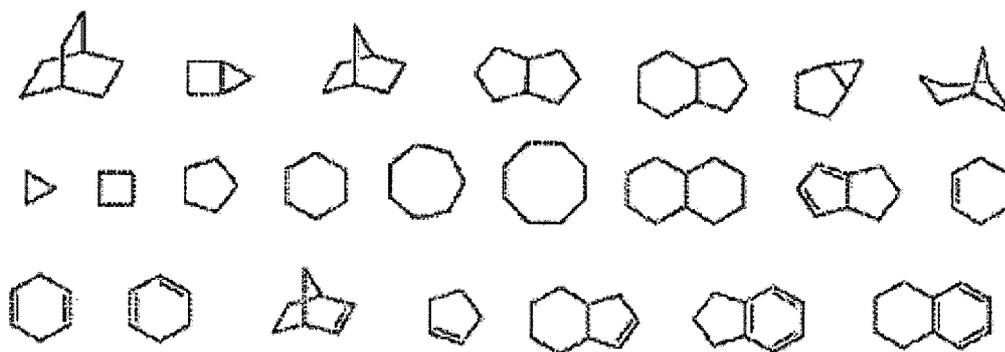
В контексте настоящей заявки C1-C6-аминоалкильная группа представляет собой указанную C1-C6 алкильную группу, замещенную одной или несколькими амино группами. Как правило, она замещена одной, двумя или тремя амино группами. Предпочтительно, она замещена одной амино группой.

В контексте настоящей заявки C1-C4-карбоксиалкильная группа представляет собой указанную C1-C4 алкильную группу, замещенную карбоксильной группой.

В контексте настоящей заявки C1-C4-карбоксамидоалкильная группа представляет собой указанную C1-C4 алкильную группу, замещенную замещенной или незамещенной карбоксамидной группой.

В контексте настоящей заявки C1-C4-ацилсульфонамидо-алкильная группа представляет собой указанную C1-C4 алкильную группу, замещенную ацилсульфонамидной группой общей формулы  $C(=O)NHSO_2CH_3$  или  $C(=O)NHSO_2-c-Pr$ .

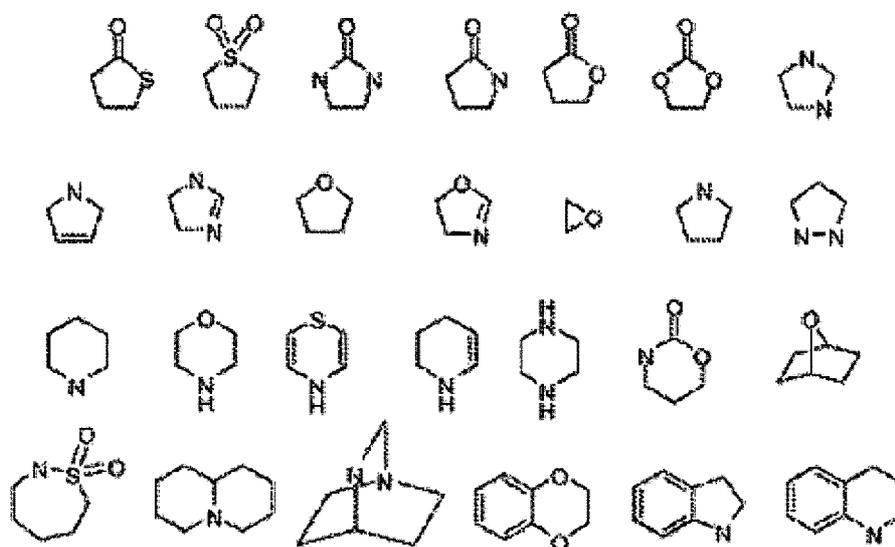
В контексте настоящей заявки термин "циклоалкил" относится к моноциклической или полициклической неароматической группе, где каждый из атомов, образующих кольцо (то есть, атомов каркаса), представляет собой атом углерода. В одном варианте осуществления циклоалкильная группа является насыщенной или частично ненасыщенной. В другом варианте осуществления циклоалкильная группа конденсирована с ароматическим кольцом. Циклоалкильные группы включают группы, имеющие от 3 до 10 кольцевых атомов (C3-C10-циклоалкил), группы, имеющие от 3 до 8 кольцевых атомов (C3-C8-циклоалкил), группы, имеющие от 3 до 7 кольцевых атомов (C3-C7-циклоалкил), и группы, имеющие 3-6 кольцевых атомов (C3-C6-циклоалкил). Иллюстративные примеры циклоалкильных групп включают, но не ограничиваются этим, следующие группы:



Моноциклические циклоалкилы включают, но не ограничиваются этим, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. Дициклические циклоалкилы включают, но не ограничиваются этим, тетрагидронафтил, инданил и тетрагидропентален. Полициклические циклоалкилы включают адамантин и норборнан. Термин циклоалкил включает "ненасыщенные неароматические карбоциклические" или "неароматические ненасыщенные карбоциклические" группы, и те и другие относятся к неароматическому карбоциклу, как определено в настоящей заявке, который содержит по меньшей мере одну двойную углерод-углеродную связь или одну тройную углерод-углеродную связь.

В контексте настоящей заявки термины "гетероциклоалкил" и "гетероциклический" относятся к гетероалициклической группе, содержащей одно или несколько колец (обычно одно, два или три кольца), содержащей от одного до четырех гетероатомов в кольце, выбранных из кислорода, серы и азота. В одном варианте осуществления каждая гетероциклическая группа содержит от 3 до 10 атомов в своей кольцевой системе при условии, что кольцо указанной группы не содержит двух смежных атомов кислорода или серы. В одном варианте осуществления каждая гетероциклическая группа имеет конденсированную бициклическую кольцевую систему с 3-10 атомами в кольцевой системе, также при условии, что кольцо указанной группы не содержит двух смежных атомов кислорода или серы. В одном варианте осуществления каждая гетероциклическая группа имеет мостиковую бициклическую кольцевую систему с 3-10 атомами в кольцевой системе, также при условии, что кольцо указанной группы не содержит двух смежных атомов кислорода или серы. В одном варианте осуществления каждая гетероциклическая группа имеет спиро-бициклическую кольцевую систему с 3-10 атомами в кольцевой системе, также при условии, что кольцо указанной группы не содержит двух смежных атомов кислорода или серы. Гетероциклические заместители могут альтернативно определяться по числу атомов углерода, например C2-C8-гетероциклический указывает число атомов углерода, содержащихся в гетероциклической группе, без учета количества гетероатомов. Например, C2-C8-гетероциклический будет включать дополнительно от одного до четырех гетероатомов. В другом варианте осуществления гетероциклоалкильная группа конденсирована с ароматическим кольцом. В другом варианте осуществления гетероциклоалкильная группа конденсирована с гетероарильным кольцом. В одном

варианте осуществления гетероатома азота и серы могут быть необязательно окислены, а атом азота может быть необязательно кватернизирован. Гетероциклическая система может быть присоединена, если не указано иное, по любому гетероатому или атому углерода, которые обеспечивают стабильную структуру. Пример 3-членной гетероциклической группы включает, но не ограничивается этим, азиридин. Примеры 4-членных гетероциклоалкильных групп включают, но не ограничиваются этим, азетидин и бета-лактам. Примеры 5-членных гетероциклических групп включают и не ограничиваются этим, пирролидин, оксазолидин и тиазолидиндион. Примеры 6-членных гетероциклоалкильных групп включают, но не ограничиваются этим, пиперидин, морфолин, пиперазин, N-ацетилпиперазин и N-ацетилморфолин. Другими неограничивающими примерами гетероциклических групп являются



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

В контексте настоящей заявки термин "ароматический" относится к карбоциклу или гетероциклу с одним или несколькими полиненасыщенными кольцами и имеющему ароматический характер, т.е. имеющий  $(4n+2)$  делокализованных (пи) электронов, где  $n$  представляет собой целое число.

В контексте настоящей заявки термин "ацил", используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, означает, если не указано иное, алкильную, циклоалкильную, гетероциклоалкильную, арильную или гетероарильную группу, связанную через карбонильную группу.

В контексте настоящей заявки термины "карбамоил" и "замещенный карбамоил",

используемые отдельно или в сочетании с другими терминами, означают, если не указано иное, карбонильную группу, связанную с аминогруппой, необязательно моно- или дизамещенной водородом, алкилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом, арилом или гетероарилом, необязательно замещенную указанным карбокси или эфиром карбоновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления азотные заместители будут связаны с образованием гетероциклического кольца, как определено выше.

В контексте настоящей заявки термин "карбокси", как таковой или как часть другого заместителя, означает, если не указано иное, группу формулы  $C(=O)OH$ .

В контексте настоящей заявки C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкильная группа представляет собой указанную C1-C6-алкокси группу, присоединенную к указанной C1-C6-алкильной группе, где любой один или несколько атомов углерода необязательно замещены одним или несколькими указанными атомами галогена, как определено выше. C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкильные группы включают, но не ограничиваются этим, например, этоксиметил, метоксиметил, метоксиэтил, дифторметоксиметил, дифторметоксиэтил и трифторметоксиметил.

В контексте настоящей заявки термин "ацилокси", используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, означает, если не указано иное, указанную ацильную группу, присоединенную к атому кислорода.

В контексте настоящей заявки C2-C6-алкинилокси группа обычно представляет собой указанную C2-C6-алкинильную (например, C2-C4 алкинильную) группу, которая присоединена к атому кислорода.

В контексте настоящей заявки термин "спироциклический" относится к любому соединению, содержащему два или более колец, где два из колец имеют один общий для них кольцевой углерод.

В контексте настоящей заявки термин "эфир карбоновой кислоты", как таковой или как часть другого заместителя, означает, если не указано иное, группу формулы  $C(=O)OX$ , где X выбран из группы, состоящей из C1-C6-алкила, C3-C7-циклоалкила и арила.

В контексте настоящей заявки термин "пролекарство" представляет собой производное соединения формулы I или формулы II или формулы III, которое вводят в форме, которая после введения метаболизируется *in vivo* в активный метаболит также формулы I или формулы II, или формулы III.

Объектом настоящего изобретения также являются пролекарства соединения формулы I, формулы II или формулы III, либо в обобщенной форме, либо в специально указанной форме, приведенной ниже.

Различные формы пролекарств известны в данной области. Примеры таких пролекарств см. в: Design of Prodrugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) and Methods in Enzymology, Vol. 42, p. 309-396, edited by K. Widder, et al. (Academic Press, 1985); A Textbook of Drug Design and Development, edited by Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5 "Design and Application of Prodrugs" by H. Bundgaard p. 113-191 (1991); H.

Bundgaard, *Advanced Drug Delivery Reviews* 8, 1-38 (1992); H. Bundgaard, et al., *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 77, 285 (1988); and N. Kakeya, et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 32, 692 (1984).

Примеры пролекарств включают расщепляемые сложные эфиры соединений формул I, II и/или III. Расщепляемый *in vivo* сложный эфир соединения по изобретению, содержащего карбоксигруппу, представляет собой, например, фармацевтически приемлемый сложный эфир, который расщепляется в организме человека или животного с образованием исходной кислоты. Подходящие фармацевтически приемлемые сложные эфиры для карбокси включают C1-C6 алкиловый эфир, например, метиловый или этиловый эфир; C1-C6 алкоксиметиловые эфиры, например, метоксиметиловый эфир; C1-C6 алканоилоксиметиловые эфиры; фталидилловые эфиры; C3-C8-циклоалкоксикарбонилокси-C1-C6-алкиловые эфиры, например, 1-циклогексилкарбонилоксиэтил; 1-3-диоксолан-2-илметиловые эфиры, например 5-метил-1,3-диоксолан-2-илметил; C1-C6 алкоксикарбонилоксиэтиловые эфиры, например 1-метоксикарбонилоксиэтил; аминокарбонилметиловые сложные эфиры и их моно- или ди-N- (C1-C6 алкильные) варианты, например N, N-диметиламинокарбонилметиловые сложные эфиры и N-этиламинокарбонилметиловые сложные эфиры; и может образовываться в любой карбоксильной группе в соединениях по изобретению.

Расщепляемый *in vivo* сложный эфир соединения по изобретению, содержащего гидроксигруппу, представляет собой, например, фармацевтически приемлемый сложный эфир, который расщепляется в организме человека или животного с образованием исходной гидроксигруппы. Подходящие фармацевтически приемлемые сложные эфиры для гидрокси включают C1-C6-алканоиловые сложные эфиры, например ацетиловые сложные эфиры; и бензоиловые эфиры, где фенильная группа может быть замещена аминометилом или N-замещенным моно- или ди-C1-C6 алкиламинометилом, например, 4-аминометилбензоиловые эфиры и 4-N, N-диметиламинометилбензоиловые эфиры.

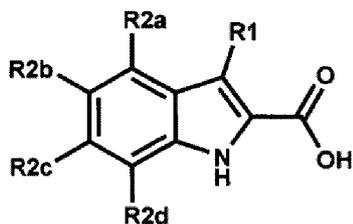
Предпочтительные пролекарства по изобретению включают ацетилокси и карбонатные производные. Например, гидроксигруппа соединения формулы I может присутствовать в пролекарстве в виде  $-O-COR^i$  или  $-O-C(O)OR^i$ , где  $R^i$  представляет собой незамещенный или замещенный C1-C4 алкил. Заместители в алкильных группах являются такими, как определено выше. Предпочтительно алкильная группа в  $R^i$  является незамещенной, предпочтительно метил, этил, изопропил или циклопропил.

Другие предпочтительные пролекарства по изобретению включают аминокислотные производные. Подходящие аминокислоты включают  $\alpha$ -аминокислоты, связанные с соединениями формулы I через их C(O)OH группу. Такие пролекарства расщепляются *in vivo* с образованием соединений формулы I, содержащих гидроксигруппу. Соответственно, такие аминокислотные группы предпочтительно представляют собой положения формулы I, где в конечном итоге требуется гидроксигруппа. Таким образом, примерами пролекарств этого варианта осуществления изобретения являются соединения формулы I, содержащие группу формулы  $-OC(O)-$

$\text{CH}(\text{NH}_2)\text{R}^{\text{ii}}$ , где  $\text{R}^{\text{ii}}$  представляет собой аминокислотную боковую цепь. Предпочтительные аминокислоты включают глицин, аланин, валин и серин. Аминокислота также может быть функционализирована, например, аминогруппа может быть алкилирована. Подходящей функционализированной аминокислотой является N, N-диметилглицин. Предпочтительно аминокислота представляет собой валин.

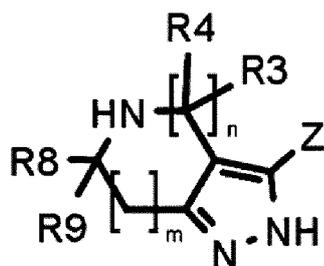
Другие предпочтительные пролекарства по изобретению включают фосфорамидатные производные. В данной области известны различные формы фосфорамидатных пролекарств. Например, такие пролекарства см. в Serpi et al., Curr. Protoc. Nucleic Acid Chem. 2013, Chapter 15, Unit 15.5 and Mehellou et al., ChemMedChem, 2009, 4 pp. 1779-1791. Подходящие фосфорамидаты включают (фенокси)- $\alpha$ -аминокислоты, связанные с соединениями формулы I через их группу -ОН. Такие пролекарства расщепляются *in vivo* с образованием соединений формулы I, содержащих гидроксигруппу. Соответственно, такие фосфорамидатные группы предпочтительно используют в положениях формулы I, где в конечном итоге требуется гидроксигруппа. Таким образом, примерами пролекарств этого варианта осуществления изобретения являются соединения формулы I, содержащие группу формулы  $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{\text{iii}})\text{R}^{\text{iv}}$ , где  $\text{R}^{\text{iii}}$  представляет собой алкил, циклоалкил, арил или гетероарил и  $\text{R}^{\text{iv}}$  представляет собой группу формулы  $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{\text{v}})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{vi}}$ , где  $\text{R}^{\text{v}}$  представляет собой аминокислотную боковую цепь и  $\text{R}^{\text{vi}}$  представляет собой алкил, циклоалкил, арил или гетероцикл. Предпочтительные аминокислоты включают глицин, аланин, валин и серин. Предпочтительно аминокислота представляет собой аланин.  $\text{R}^{\text{v}}$  предпочтительно представляет собой алкил, наиболее предпочтительно изопропил.

Настоящее изобретение также относится к способу получения соединений по настоящему изобретению. Таким образом, изобретение включает способ получения соединения формулы I в соответствии с настоящим изобретением путем взаимодействия соединения формулы IV



IV,

в которой R1, R2a, R2b, R2c и R2d имеют значение, определенное выше, с соединением формулы V



V,

в которой n, m, Z, R3, R4, R8 и R9 имеют значение, определенное выше.

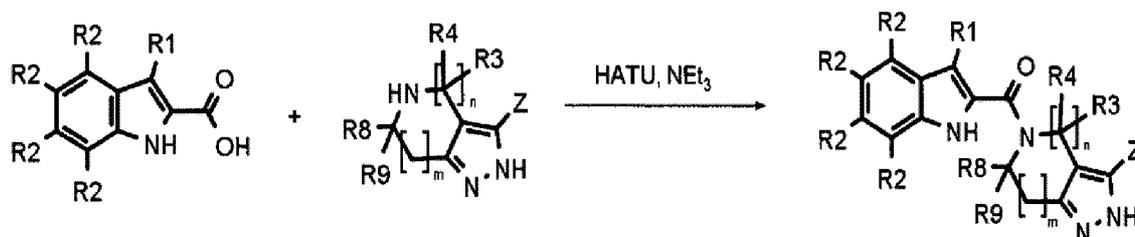
Изобретение также относится к способу получения соединения формул II, III, IV и V таким же способом и как будет более подробно описано в примерах.

### Примеры

Изобретение теперь будет описано со ссылкой на следующие примеры. Эти примеры приведены только с целью иллюстрации, и изобретение не ограничивается этими примерами, а скорее охватывает все варианты, которые очевидны в результате раскрытия, представленного в настоящей заявке.

Модуляторы капсидного белка HBV можно получить рядом способов. Схемы 1-6 иллюстрируют основные пути, используемые для их получения для целей настоящей заявки. Специалисту в данной области техники должно быть очевидно, что существуют другие методы, которые также позволят получить эти промежуточные соединения и Примеры.

В предпочтительном варианте осуществления соединения формулы I можно получить, как показано на Общей схеме 1 ниже.

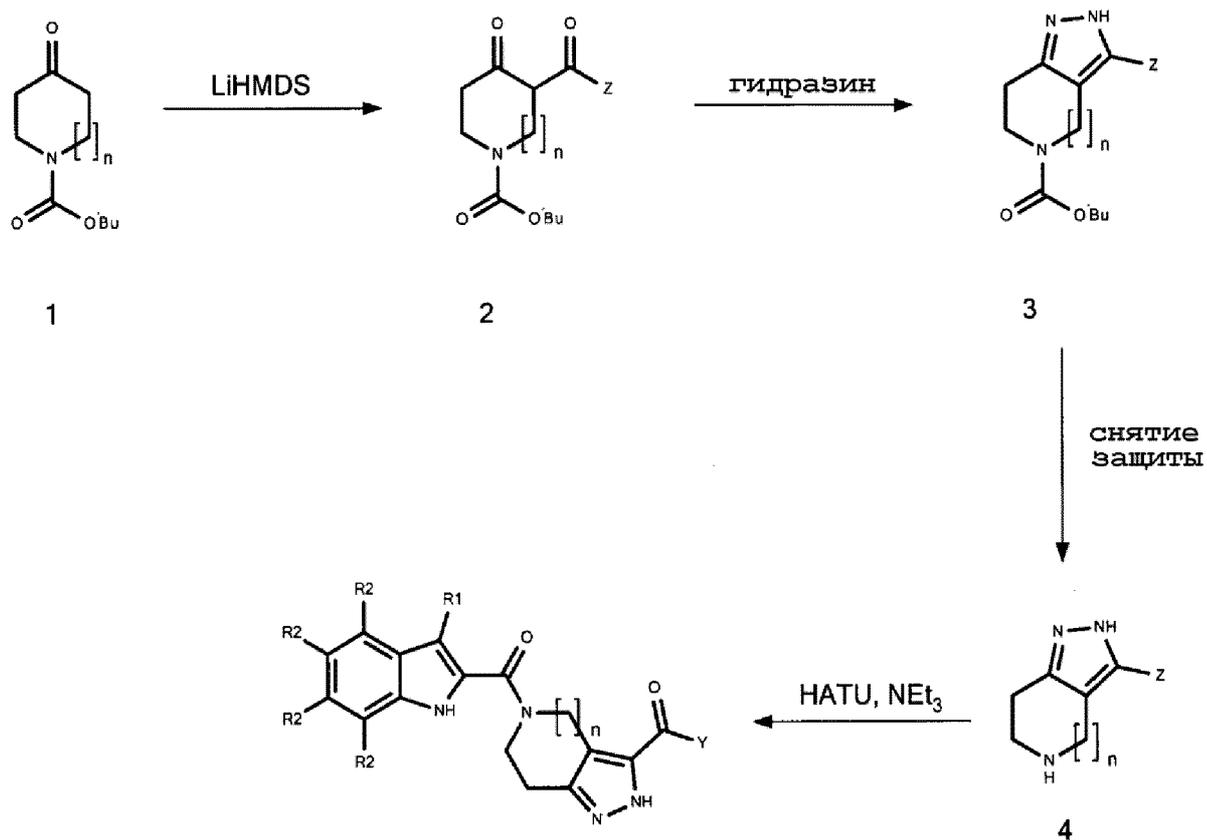


### Общая схема 1: Синтез соединений формулы I

Амидное связывание индол-2-карбоновых кислот общей структуры 1 с аминами общей структуры 2 в соответствии со способами, известными из литературы (А. El-Faham, F. Albericio, Chem. Rev. 2011, 111, 6557-6602), например с использованием HATU, приводит к соединениям формулы I.

В другом предпочтительном варианте осуществления синтез соединений в соответствии с изобретением осуществляют, следуя следующей общей схеме синтеза:

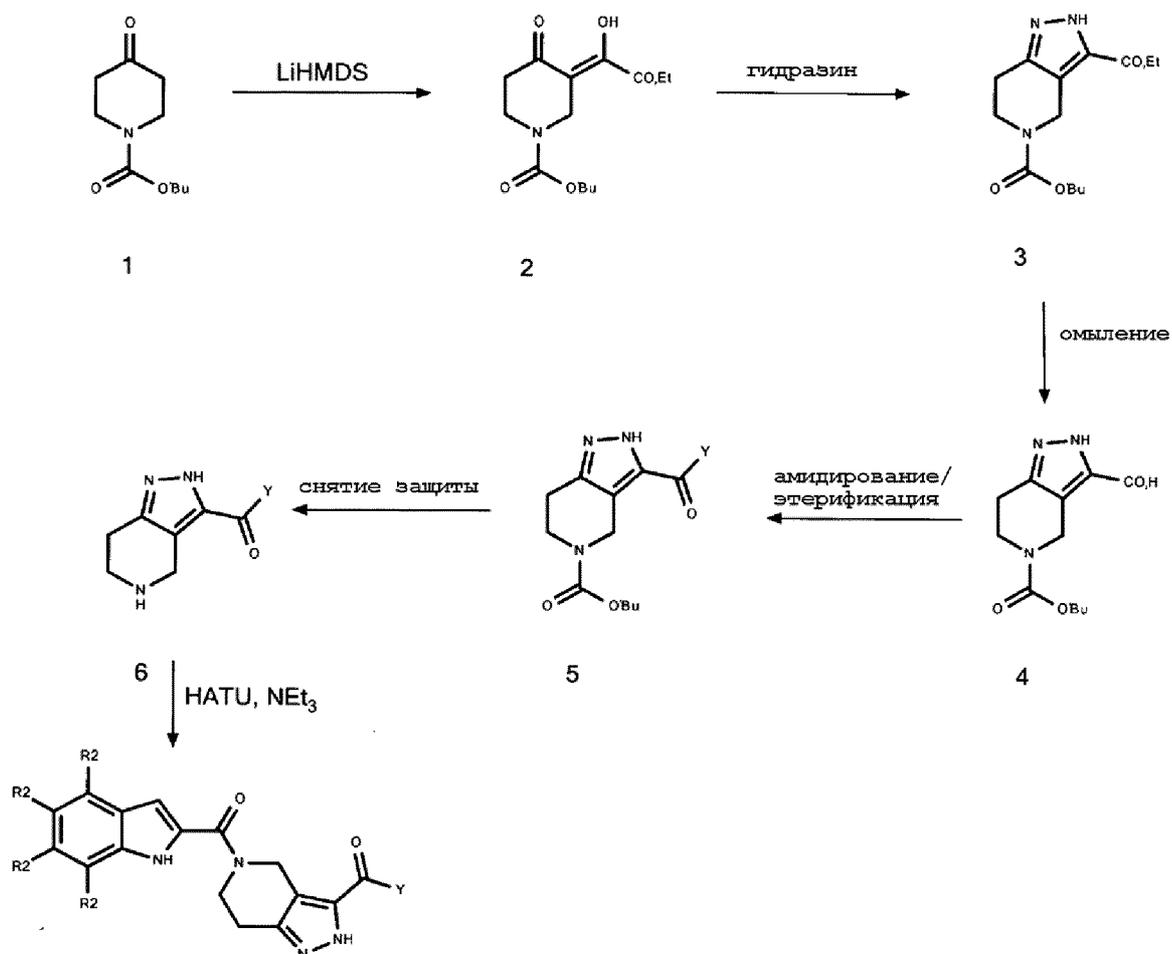
В предпочтительном варианте осуществления соединения формулы I можно получить, как показано на Общей схеме 2 ниже.



### Общая схема 2: Синтез соединений формулы I

На стадии 1 кетон 1 преобразуют в соединение 2 в щелочных условиях (M. Andres et al., Eur. J. Med. Chem., 2014, 71, 168-184) (для соединений, где Z представляет собой гетеро(арил)). На стадии 2 осуществляют циклизацию соединения 2 с использованием гидразина в пиразол 3 (M. Andres et al., Eur. J. Med. Chem., 2014, 71, 168-184). На стадии 3 удаление азот-защитной группы (A. Isidro-Llobet et al., Chem. Rev., 2009, 109, 2455-2504), показанной как, но не ограничиваясь этим, Вос, например, при помощи HCl, дает амин 4. Амидное связывание на стадии 4 известными из литературы способами (A. El-Faham, F. Albericio, Chem. Rev. 2011, 111, 6557-6602), например с использованием HATU, приводит к соединениям формулы I.

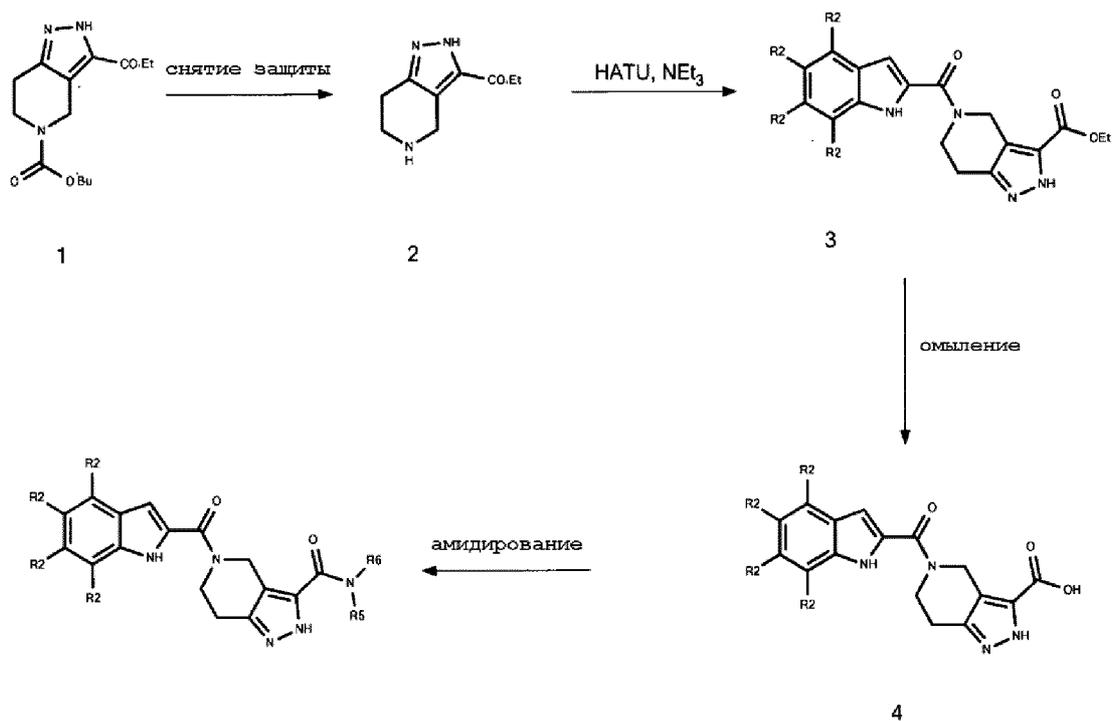
В другом предпочтительном варианте осуществления соединения формулы II можно получить, как показано на Общей схеме 3 ниже.



### Общая схема 3: Синтез соединений формулы II

На стадии 1 кетон **1** преобразуют в соединение **2** в щелочных условиях (WO200722280). На стадии 2 осуществляют циклизацию соединения **2** с использованием гидразина в пиразол **3** (WO200722280). Сложный эфир соединения **3**, показанный как, но не ограничиваясь этим, этиловый, гидролизуют способами, известными из литературы (WO200722280), с получением кислоты **4**. Способами, известными из литературы, кислоту **4** на стадии 4 подвергают амидированию (A. El-Faham, F. Albericio, Chem. Rev. 2011, 111, 6557-6602) или этерификации (J.K. Twibanire, T.B. Grindley, Org. Lett. 2011, 13, 2988-2991) с получением соединений с общей структурой **5**. На стадии 5 удаление азот-защитной группы (A. Isidro-Llobet et al., Chem. Rev., 2009, 109, 2455-2504), показанной как, но не ограничиваясь этим, Boc, например при помощи TFA, дает амин **6**. Амидное связывание на стадии 6 способами, известными из литературы (A. El-Faham, F. Albericio, Chem. Rev. 2011, 111, 6557-6602), например с использованием HATU, приводит к соединениям формулы II.

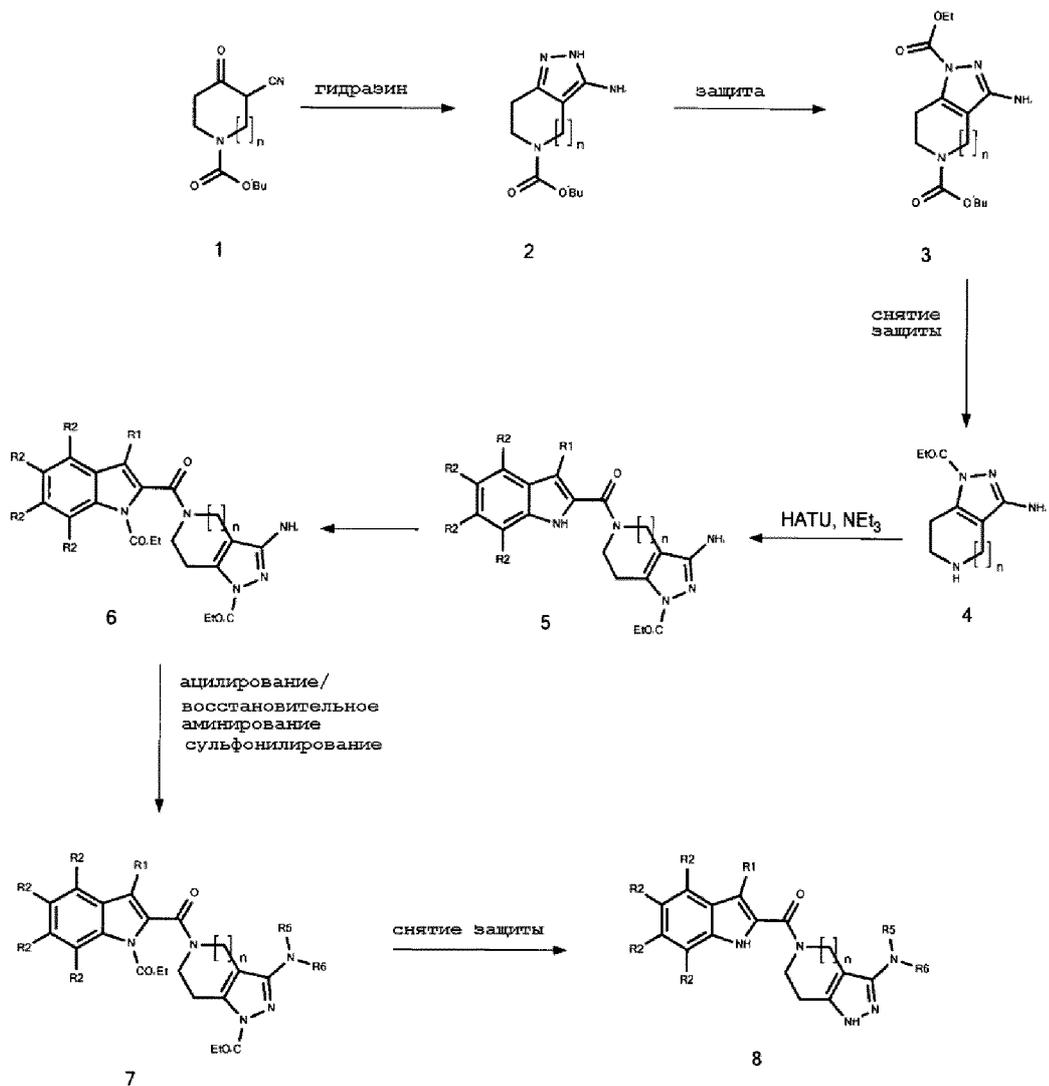
В другом предпочтительном варианте осуществления соединения формулы III можно получить, как показано на Общей схеме 4 ниже.



#### Общая схема 4: Синтез соединений формулы III

На стадии 1 удаление азот-защитной группы (A. Isidro-Llobet et al., Chem. Rev., 2009, 109, 2455-2504) из соединения 1, как описано на общей схеме 4, показанной как, но не ограничиваясь этим, Вос, например при помощи HCl, дает амин 2. Амидное связывание на стадии 2 способами, известными из литературы (A. El-Faham, F. Albericio, Chem. Rev. 2011, 111, 6557-6602), например с использованием HATU, приводит к соединению с общей структурой 3. На стадии 3 сложный эфир соединения 3, показанный как, но не ограничиваясь этим, этиловый, гидролизуют способами, известными из литературы (WO200722280), с получением кислоты 4. С использованием способов, известных из литературы, кислоту 4 на стадии 4 подвергают амидированию (A. El-Faham, F. Albericio, Chem. Rev. 2011, 111, 6557-6602) с получением соединения формулы III.

В другом предпочтительном варианте осуществления синтез соединений в соответствии с изобретением осуществляют, следуя Общей схеме 5.

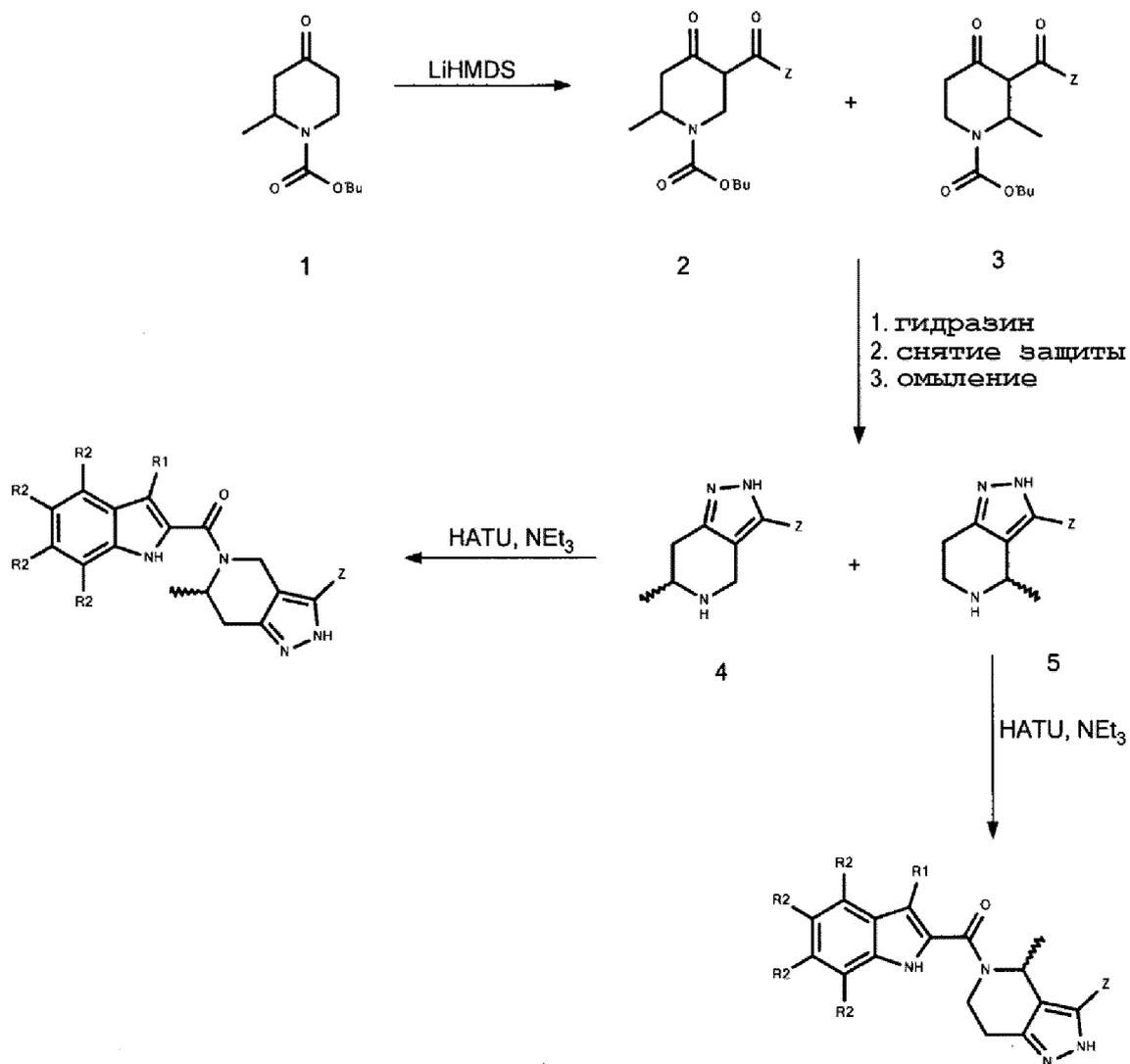


### Общая схема 5: Синтез соединений по настоящему изобретению

На стадии 1 осуществляют циклизацию соединения 1 с использованием гидразина с получением amino-пиразола 2 (WO201686200). Затем на стадии 2 осуществляют защиту пиразола, показано как, но не ограничиваясь этим, этоксикарбамат, с получением соединения 3 (WO200480457). На стадии 3 удаление азот-защитной группы (A. Isidro-Llobet et al., Chem. Rev., 2009, 109, 2455-2504), показанной как, но не ограничиваясь этим, Вос, например при помощи HCl, дает амин 4. Амидное связывание на стадии 4 способами, известными из литературы (A. El-Faham, F. Albericio, Chem. Rev. 2011, 111, 6557-6602), например с использованием HATU, приводит к соединению с общей структурой 5. На стадии 5 осуществляют защиту индола N-H, показано как, но не ограничиваясь этим, этоксикарбамат, с получением соединения 6 (A. Monge et al., J. Het. Chem., 1984, 21, 397-400). С использованием способов, известных из литературы, на стадии 6 азот amino-пиразола 6 подвергают ацилированию (A. El-Faham, F. Albericio, Chem. Rev. 2011, 111, 6557-6602), восстановительному аминированию (US2015315198) или сульфонилированию (WO201167145) с получением соединений с общей структурой 7. Потенциально также после восстановительного аминирования соединения 6 может следовать ацилирование (A.

El-Faham, F. Albericio, Chem. Rev. 2011, 111, 6557-6602) или сульфонилирование (WO201167145) с получением соединений также с общей структурой 7. На стадии 7 реакция снятия защиты (S.O. Ochiana et al., Eur. J. Med. Chem., 2013, 62, 777-784) дает соединения с общей структурой 8.

В другом предпочтительном варианте осуществления синтез соединений в соответствии с изобретением осуществляют, следуя следующей общей схеме 6:



#### Общая схема 6: Синтез соединений по изобретению

На стадии 1 кетон 1 преобразовывают в изомерные дикетоны 2 и 3 (M. Andres et al., Eur. J. Med. Chem., 2014, 71, 168-184). Промежуточные соединения 2 и 3 преобразовывают в пиразолы при помощи гидразина (WO200722280), с последующим удалением азот-защитной группы, показанной как, но не ограничиваясь этим, Вос, например с использованием HCl (A. Isidro-Llobet et al., Chem. Rev., 2009, 109, 2455-2504), с получением аминов 4 и 5. Смеси регио- и стереоизомерных продуктов могут быть разделены на этой стадии стандартными хроматографическими методами. Амидное связывание на 4 или 5 способами, известными из литературы (A. El-Faham, F. Albericio, Chem. Rev. 2011, 111, 6557-6602), например с использованием HATU, приводит к

соединениям формулы I.

Требуемые замещенные индол-2-карбоновые кислоты можно получить рядом способов; основные используемые пути указаны на Схемах 7-10. Специалисту в области химии должно быть очевидно, что существуют другие методы, которые также позволяют получить эти промежуточные соединения.

Замещенные индол-2-карбоновые кислоты можно получить при помощи реакции Хеметсбергера-Книттеля (*Organic Letters*, 2011, 13(8) pp. 2012-2014 и *Monatshefte für Chemie*, 103(1), pp. 194-204) (Схема 7).

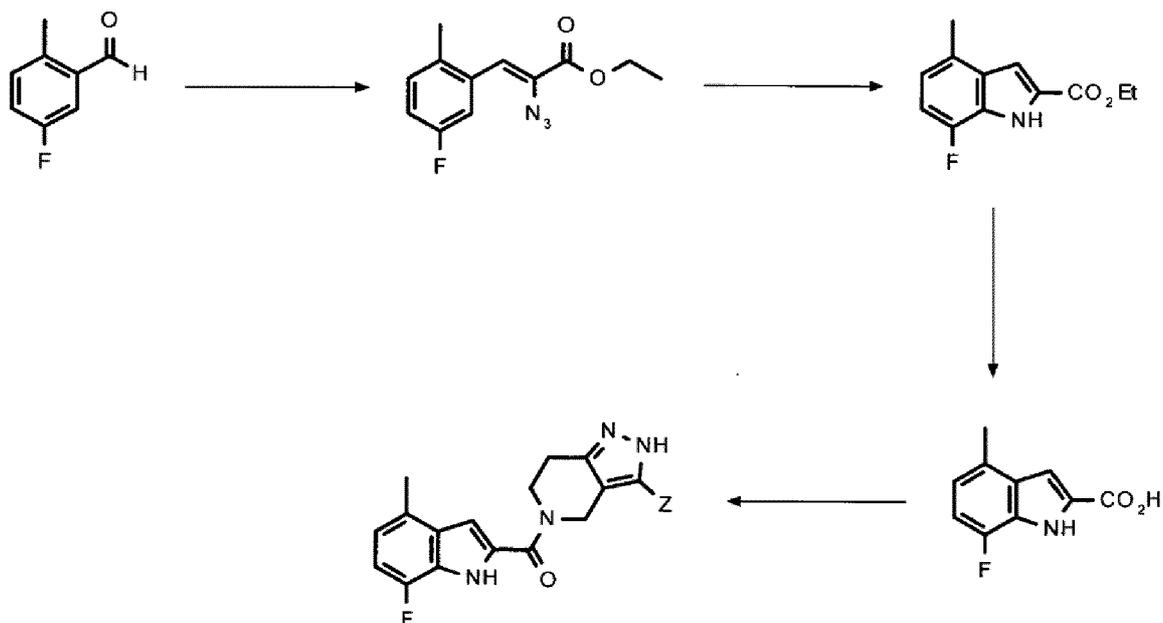
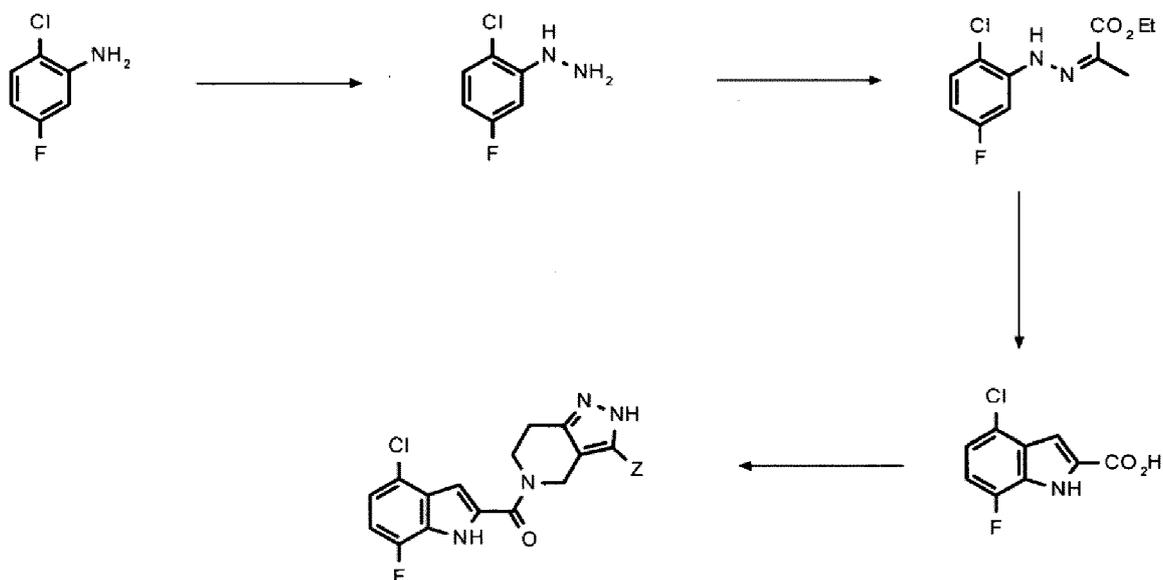


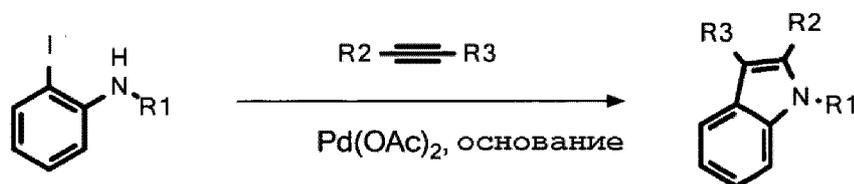
Схема 7: Индолы из винилазидов

Замещенные индолы также можно получить с использованием метода Фишера (*Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, 17 (1): 559-568) (Схема 8)



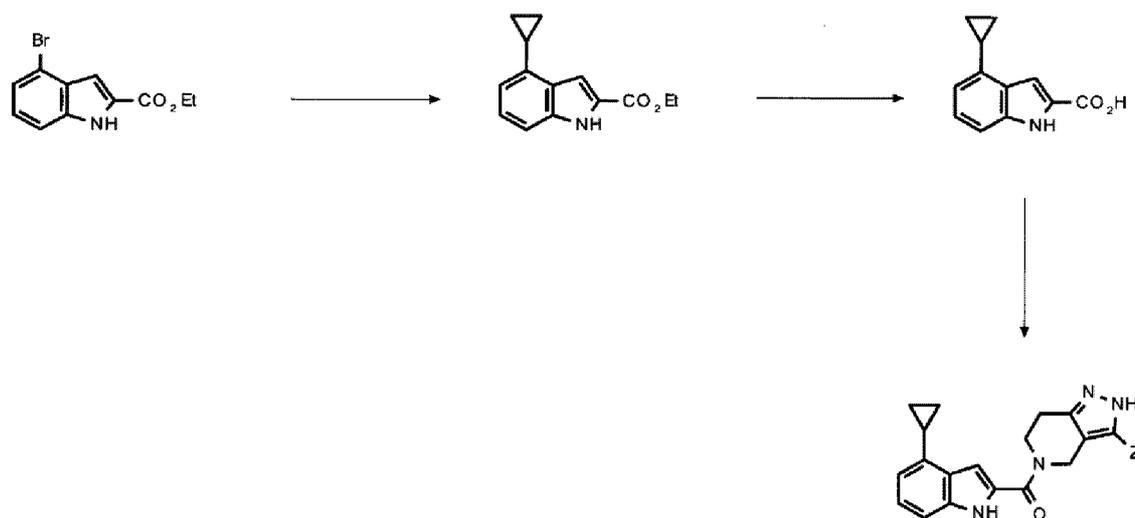
### Схема 8: Синтез индола по Фишеру

Еще одним способом получения замещенных индолов является катализируемая палладием реакция аннелирования алкина (Journal of the American Chemical Society, 1991, pp. 6690-6692) (Схема 9).



### Схема 9: Получение индолов через аннелирование алкина

Кроме того, индолы можно получить из других подходящим образом функционализированных (галогенированных) индолов (например, посредством катализируемых палладием реакций перекрестного связывания или нуклеофильного замещения) как показано на Схеме 10.



### Схема 10: Катализируемая палладием функционализация галогенированных индолов

Специалистам в области химии будет понятно, что доступны другие способы синтеза подходяще функционализированных индол-2-карбоновых кислот и их активированных сложных эфиров.

Следующие примеры иллюстрируют получение и свойства некоторых конкретных соединений по изобретению.

Используются следующие аббревиатуры:

A - ДНК нуклеосодержащее аденин

ACN - ацетонитрил

Ar - аргон

BBQ - BlackBerry Quencher 650

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

Вос - трет-бутоксикарбонил

n-BuLi - н-бутиллитий

t-BuLi - т-бутиллитий

C - ДНК нуклеооснование цитозин

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

CO<sub>2</sub> - диоксид углерода

CuCN - цианид меди (I)

DAST - трифторид диэтиламиносеры

DHBV - вирус утиного гепатита В

DCE - дихлорэтан

DCM - дихлорметан

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

DIPEA - диизопропилэтиламин

DIPE - диизопропиловый эфир

DMAP - 4-диметиламинопиридин

DMF - N, N-диметилформамид

DMP - Периодинан Десса-Мартина

DMSO - диметилсульфоксид

ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота

DTT - дитиотреитол

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

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

Et<sub>2</sub>O - диэтиловый эфир

EtOAc - этилацетат

EtOH - этанол

FAM - 6-флуоресцеин амидит

FL- - меченый флуоресцеином 5'-конец

NEt<sub>3</sub> - триэтиламин

ELS - испарительное светорассеяние

г - грамм(граммы)

G - ДНК нуклеиновое основание гуанин

HBV - вирус гепатита В

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

HCl - хлористоводородная кислота

HDI - гидродинамическая инъекция

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

HOAt - 1-гидрокси-7-азабензотриазол

NOBt - 1-гидроксibenзотриазол  
ВЭЖХ - высокоэффективная жидкостная хроматография  
IC<sub>50</sub> - концентрация полумаксимального ингибирования  
LC640- - модификация 3'-конца флуоресцентным красителем LightCycler® Red 640  
ЖХ/МС - жидкостная хроматография/масс-спектрометрия  
LiAlH<sub>4</sub> - литийалюминийгидрид  
LiOH - гидроксид лития  
MeOH - метанол  
MeCN - ацетонитрил  
MgSO<sub>4</sub> - сульфат магния  
мг - миллиграмм(миллиграммы)  
мин. - минуты  
моль - моль  
ммоль - миллимоль(миллимоли)  
мл - миллилитр(миллилитры)  
MTBE - метил трет-бутиловый эфир  
N<sub>2</sub> - азот  
Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> - карбонат натрия  
NaHCO<sub>3</sub> - гидрокарбонат натрия  
Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> - сульфат натрия  
NdeI - рестрикционный фермент распознает CA<sup>^</sup>TATG сайты  
NEt<sub>3</sub> - триэтиламин  
NaN - гидрид натрия  
NaOH - гидроксид натрия  
NH<sub>3</sub> - аммиак  
NH<sub>4</sub>Cl - хлорид аммония  
ЯМР - ядерный магнитный резонанс  
PAGE - электрофорез в полиакриламидном геле  
ПЦР - полимеразная цепная реакция  
кПЦР - количественная ПЦР  
Pd/C - палладий на углероде  
PEG 400 - полиэтиленгликоль 400  
-PH - фосфатная модификация на 3'-конце  
pTSA - 4-толуолсульфоновая кислота  
Rt - время удерживания  
к.т. - комнатная температура  
насыщ. - насыщенный водный раствор  
SDS - додецилсульфат натрия  
SI - индекс селективности (= CC<sub>50</sub>/EC<sub>50</sub>)  
STAB - триацетоксиборгидрид натрия

T - ДНК нуклеиновое основание тимин

TBAF - тетрабутиламмоний фторид

Tg - трансгенный

TFA - трифторуксусная кислота

THF - тетрагидрофуран

ТСХ - тонкослойная хроматография

Tris - трис(гидроксиметил)-аминометан

WHV - вирус гепатита сурка

XhoI - рестрикционный фермент распознает C<sup>^</sup>TCGAG сайты

### **Идентификация соединений - ЯМР**

Для ряда соединений ЯМР-спектры регистрировали с использованием спектрометра Bruker DPX400, снабженного 5-мм головкой реверсивного тройного резонансного зонда, работающего при 400 МГц для протона и 100 МГц для углерода. Дейтерированные растворители представляли собой хлороформ-d (дейтерированный хлороформ, CDCl<sub>3</sub>) или d<sub>6</sub>-DMSO (дейтерированный DMSO, d<sub>6</sub>-диметилсульфоксид). Химические сдвиги приведены в миллионных долях (млн.д.) относительно тетраметилсилана (TMS), который использовали в качестве внутреннего стандарта.

### **Идентификация соединений - ВЭЖХ/МС**

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

#### **Метод А**

Колонка - Waters Xselect CSH C18 (50×2,1мм, 3,5 микрон) с обращенной фазой

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

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

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

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

#### **Метод В**

Колонка - Waters Xselect CSH C18 (50×2,1мм, 3,5 микрон) с обращенной фазой

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

Элюент А - 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле

Элюент В - 0,1% муравьиной кислоты в воде

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

#### **Метод С**

Колонка - Waters Xselect CSH C18 (50×2,1мм, 3,5 микрон) с обращенной фазой

Поток - 1 мл/мин, 35 градусов Цельсия

Элюент А - 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле

Элюент В - 0,1% муравьиной кислоты в воде

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

#### **Метод D**

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

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

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

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

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

#### **Метод Е**

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

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

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

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

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

А

#### **Метод F**

Колонка - Waters XSelect HSS C18 (150×4,6мм, 3,5 микрон)

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

Элюент А - 0,1% TFA в ацетонитриле

Элюент В - 0,1% TFA в воде

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

#### **Метод G**

Колонка - Zorbax SB-C18 1,8 мкм 4,6×15мм картридж Rapid Resolution (PN 821975-932)

Поток - 3 мл/мин

Элюент А - 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле

Элюент В - 0,1% муравьиной кислоты в воде

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

#### **Метод H**

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

Поток - 0,6 мл/мин

Элюент А - 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле

Элюент В - 0,1% муравьиной кислоты в воде

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

#### **Метод J**

Колонка - Waters Xselect CSH C18 (50×2,1мм, 2,5 микрон) с обращенной фазой

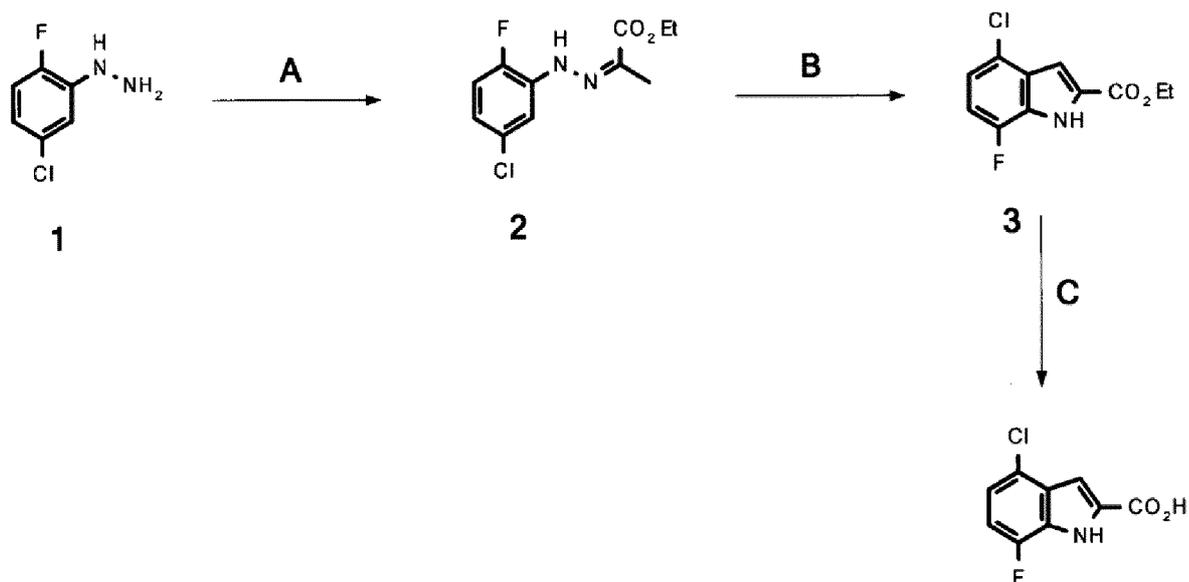
Поток - 0,6 мл/мин

Элюент А - 100% ацетонитрил

Элюент В - 10мМ бикарбоната аммония в воде (рН 7,9)

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

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



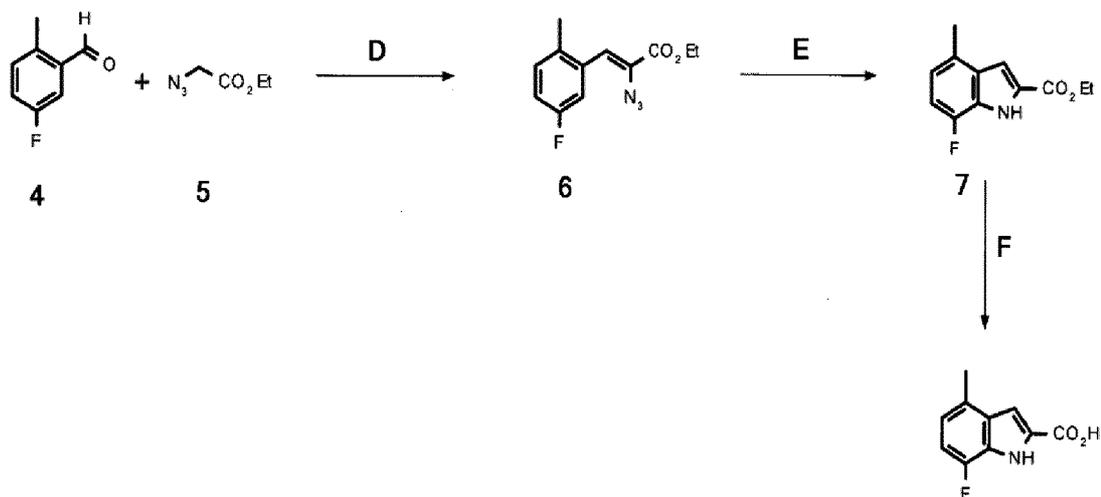
**Стадия А:** Смесь соединения 1·HCl (17,0 г, 86,2 ммоль), ацетата натрия (7,10 г, 86,6 ммоль) и этилпирувата (10,0 г, 86,1 ммоль) в этаноле (100 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 1 часа, охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой (100 мл). Осажденное твердое вещество собирали фильтрацией и сушили с получением 20,0 г (77,3 ммоль, 90%) соединения 2 в виде смеси цис- и транс-изомеров.

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

**Стадия С:** Смесь соединения 3 (3,00 г, 12,4 ммоль) и NaOH (0,500 г, 12,5 ммоль) в этаноле (30 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 30 мин и упаривали при пониженном давлении. Остаток смешивали с водой (30 мл) и нерастворенное вещество отфильтровывали. Фильтрат подкисляли концентрированной хлористоводородной кислотой (5 мл). Осажденное твердое вещество собирали фильтрацией, промывали водой (3 мл) и сушили с получением 2,41 г (11,3 ммоль, 91%) 4-хлор-7-фтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты.

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

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



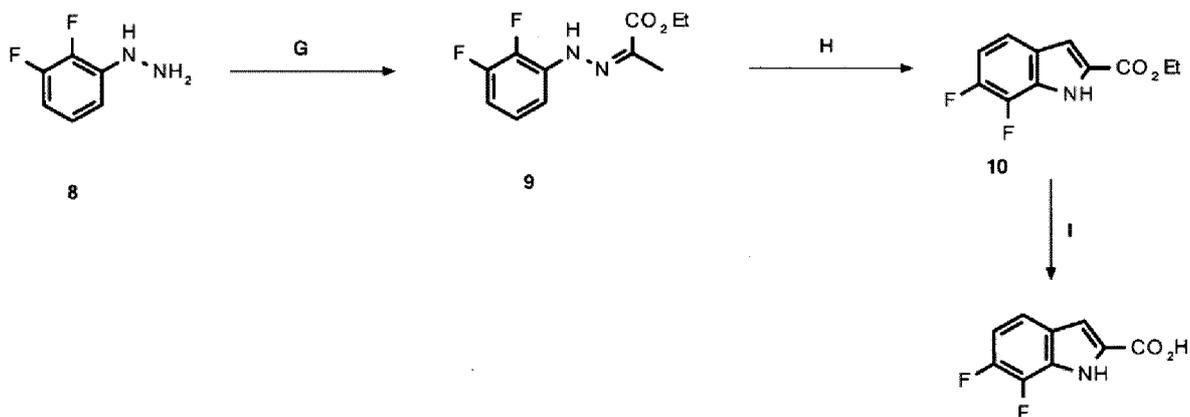
**Стадия D:** К раствору метоксида натрия (21,6 г, 400 ммоль) в метаноле (300 мл) при  $-10^{\circ}\text{C}$  добавляли по каплям раствор соединения 4 (26,4 г, 183 ммоль) и соединения 5 (59,0 г, 457 ммоль) в метаноле (100 мл). Реакционную массу перемешивали в течение 3 часов, поддерживая температуру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

**Стадия E:** Раствор соединения 6, полученного на предыдущей стадии, (35,0 г, 156 ммоль) в ксилоле (250 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 1 часа в атмосфере аргона и затем упаривали при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывали из смеси гексан-этилацетат (60:40) с получением 21,0 г (103 ммоль, 60%) соединения 7.

**Стадия F:** К раствору соединения 7 (21,0 г, 101 ммоль) в этаноле (200 мл) добавляли 2 N водный раствор гидроксида натрия (47 мл). Смесь перемешивали в течение 2 часов при  $60^{\circ}\text{C}$ . Растворитель выпаривали и остаток подкисляли водным раствором хлористоводородной кислоты до pH 5-6. Полученный осадок фильтровали, промывали водой и сушили с получением 18,0 г (93,2 ммоль, 92%) 7-фтор-4-метил-1H-индол-2-карбоновой кислоты.

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

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



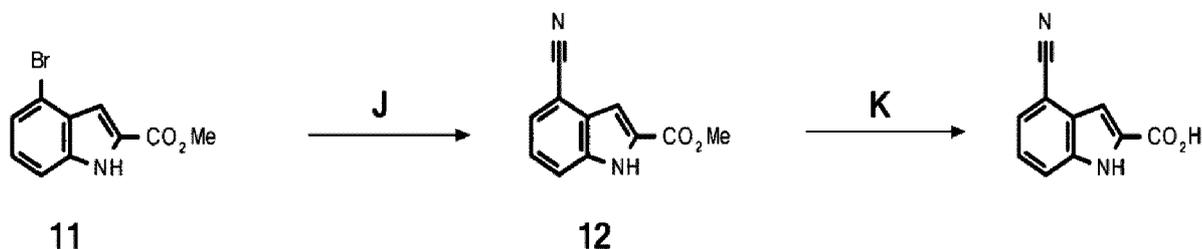
**Стадия G:** Смесь соединения 8 (5,00 г, 34,7 ммоль), уксусной кислоты (1 мл) и этилпирувата (5,00 г, 43,1 ммоль) в этаноле (20 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 1 часа, охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой (20 мл). Осажденное твердое вещество собирали фильтрацией и сушили с получением 5,50 г (22,7 ммоль, 66%) соединения 9 в виде смеси цис- и транс-изомеров.

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

**Стадия I:** Смесь соединения 10 (0,450 г, 2,00 ммоль) и  $\text{NaOH}$  (0,100 г, 2,50 ммоль) в этаноле (10 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 30 мин и упаривали при пониженном давлении. Остаток смешивали с водой (10 мл) и нерастворенное вещество отфильтровывали. Фильтрат подкисляли концентрированной хлористоводородной кислотой (1 мл). Осажденное твердое вещество собирали фильтрацией, промывали водой (3 мл) и сушили с получением 0,38 г (1,93 ммоль, 95%) 6,7-дифтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты.

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

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



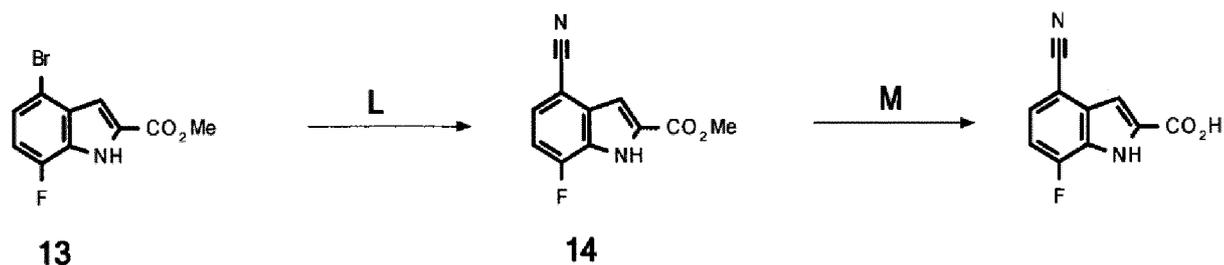
**Стадия J:** К перемешиваемому раствору соединения 11 (5,00 г, 19,7 ммоль) в DMF (50 мл) добавляли  $\text{CuCN}$  (3,00 г, 33,5 ммоль). Смесь перемешивали в течение 4 часов при  $150^\circ\text{C}$ . Смесь затем охлаждали до комнатной температуры и добавляли воду (100 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом ( $4 \times 100$  мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (50 мл) и насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и упаривали при пониженном давлении с получением 2,50 г (12,5 ммоль, 63%) соединения 12, достаточно чистого для следующей стадии.

**Стадия K:** К раствору соединения 12 (2,50 г, 12,5 ммоль) в этаноле (30 мл) добавляли  $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$  (0,600 г, 13,0 ммоль). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 10 часов. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток разбавляли водой (50 мл). Водный слой подкисляли до pH 6 10% водным раствором хлористоводородной кислоты и осажденное твердое вещество собирали фильтрацией. Остаток промывали водой и сушили под вакуумом с получением 1,20 г (6,45 ммоль, 52%)

4-циано-1H-индол-2-карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества.

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

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

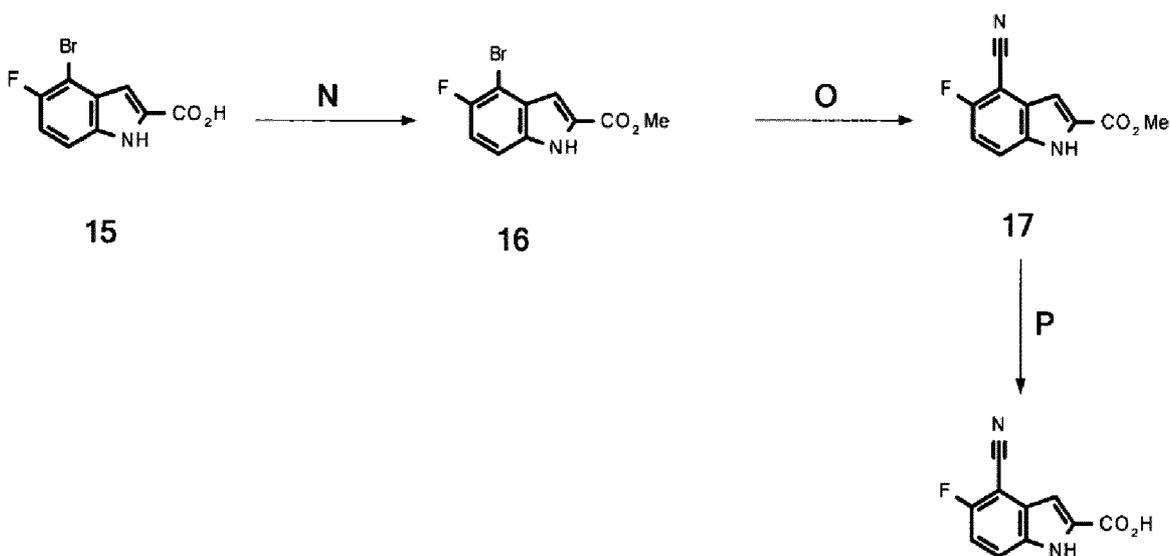


**Стадия L:** К перемешиваемому раствору соединения 13 (5,00 г, 18,4 ммоль) в DMF (50 мл) добавляли CuCN (2,80 г, 31,2 ммоль). Смесь перемешивали в течение 4 часов при 150°C. Смесь затем охлаждали до комнатной температуры и добавляли воду (100 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (4×100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

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

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

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



**Стадия N:** К раствору соединения 15 (5,00 г, 19,4 ммоль) в DMF (50 мл) добавляли

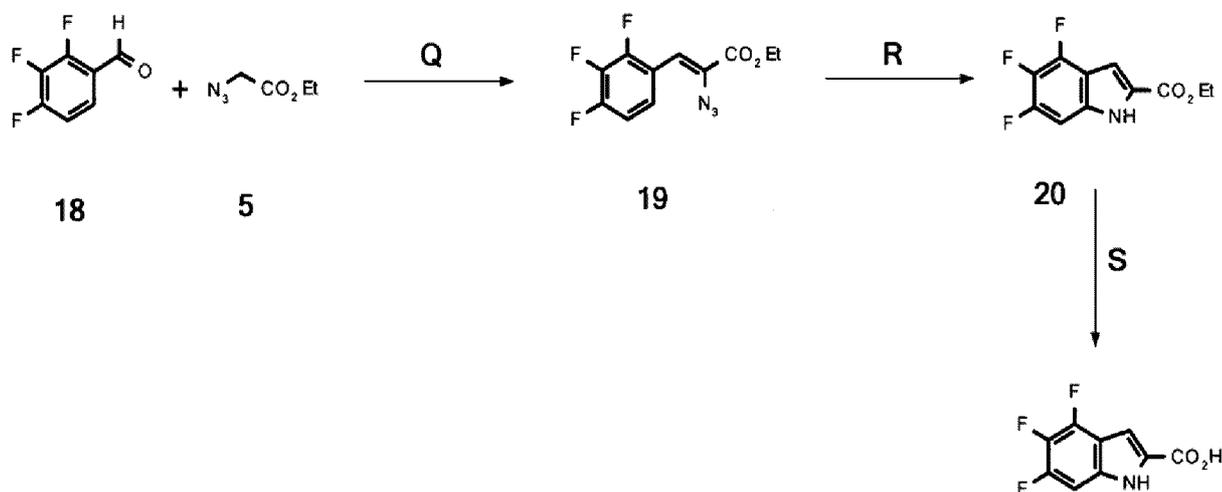
NaHCO<sub>3</sub> (1,59 г, 18,9 ммоль) и йодметан (3 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при к.т., затем разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром (3×50 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали при пониженном давлении с получением 4,90 г (18,0 ммоль, 90%) соединения 16 в виде белого твердого вещества.

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

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

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

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



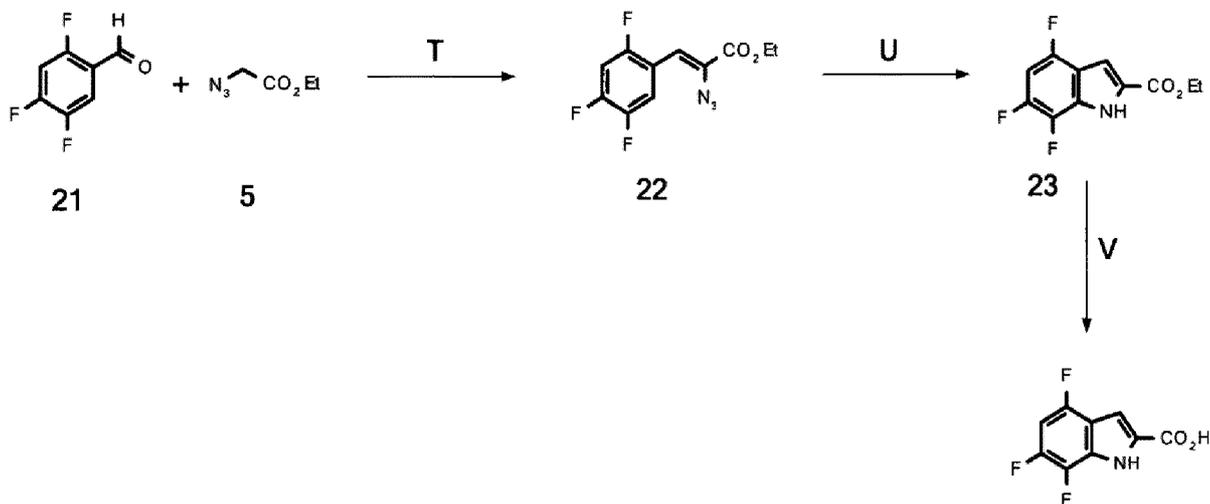
**Стадия Q:** К раствору метоксида натрия (23,0 г, 426 ммоль) в метаноле (200 мл) при -10°C добавляли по каплям раствор соединения 18 (15,0 г, 93,7 ммоль) и соединения 5 (26,0 г, 201 ммоль) в метаноле (100 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов, поддерживая температуру ниже 5°C и затем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

**Стадия R:** Раствор соединения 19, полученного на предыдущей стадии, (12,0 г, 46,7 ммоль) в ксилоле (250 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 1 часа в атмосфере аргона и затем упаривали при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывали из смеси гексан-этилацетат (60:40) с получением 7,00 г (30,5 ммоль, 65%) соединения 20.

**Стадия S:** К раствору соединения 20 (7,00 г, 30,5 ммоль) в этаноле (50 мл) добавляли 2 N водный раствор гидроксида натрия (18 мл). Смесь перемешивали в течение 2 часов при 60°C. Растворитель выпаривали и остаток подкисляли водным раствором хлористоводородной кислоты до pH 5-6. Полученный осадок собирали фильтрацией, промывали водой и сушили с получением 5,00 г (23,2 ммоль, 76%) 4,5,6-трифтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, d6-dmsO) 7,17 (1H, с), 7,22 (1H, дд), 12,3 (1H, шир. с), 13,3 (1H, шир. с)

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



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

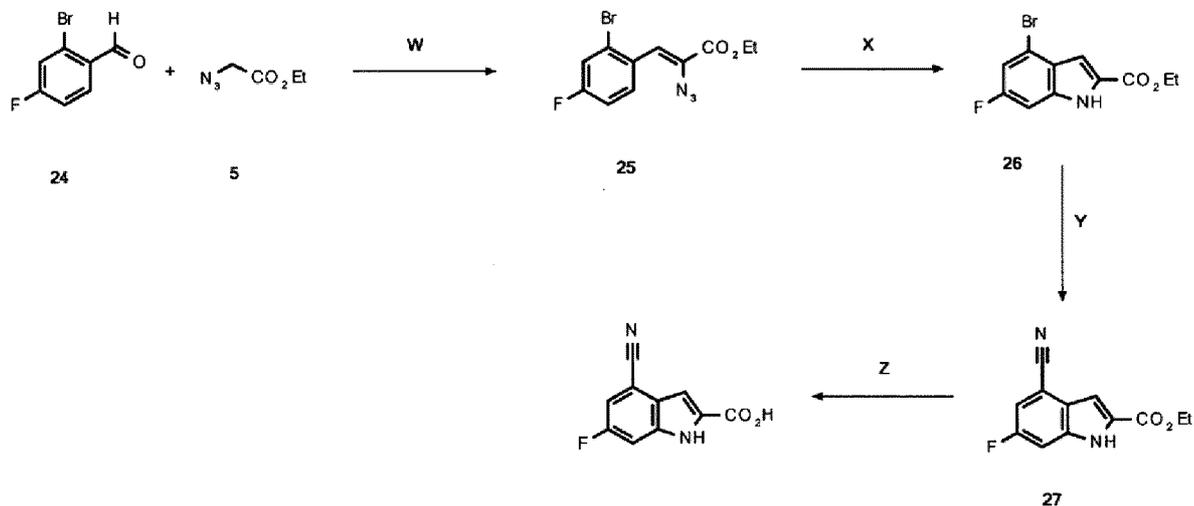
**Стадия U:** Раствор соединения 22, полученного на предыдущей стадии (10,0 г, 38,0 ммоль), в ксилоле (200 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 1 часа в атмосфере аргона и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывали из смеси гексан-этилацетат (60:40) с получением 6,00 г (26,2 ммоль, 69%) соединения 23.

**Стадия V:** К раствору соединения 23 (7,00 г, 30,5 ммоль) в этаноле (40 мл) добавляли 2 N водный раствор гидроксида натрия (16 мл). Смесь перемешивали в течение

2 часов при 60°C. Растворитель выпаривали и остаток подкисляли водным раствором хлористоводородной кислоты до pH 5-6. Полученный осадок собирали фильтрацией, промывали водой и сушили с получением 4,10 г (19,1 ммоль, 62%) 4,6,7-трифтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты.

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

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



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

**Стадия X:** Раствор соединения 25, полученного на предыдущей стадии (35,0 г, 111 ммоль), в ксилоле (250 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 1 часа в атмосфере аргона и затем упаривали при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывали из смеси гексан-этилацетат (60:40) с получением 11,0 г (38,4 ммоль, 35%) соединения 26.

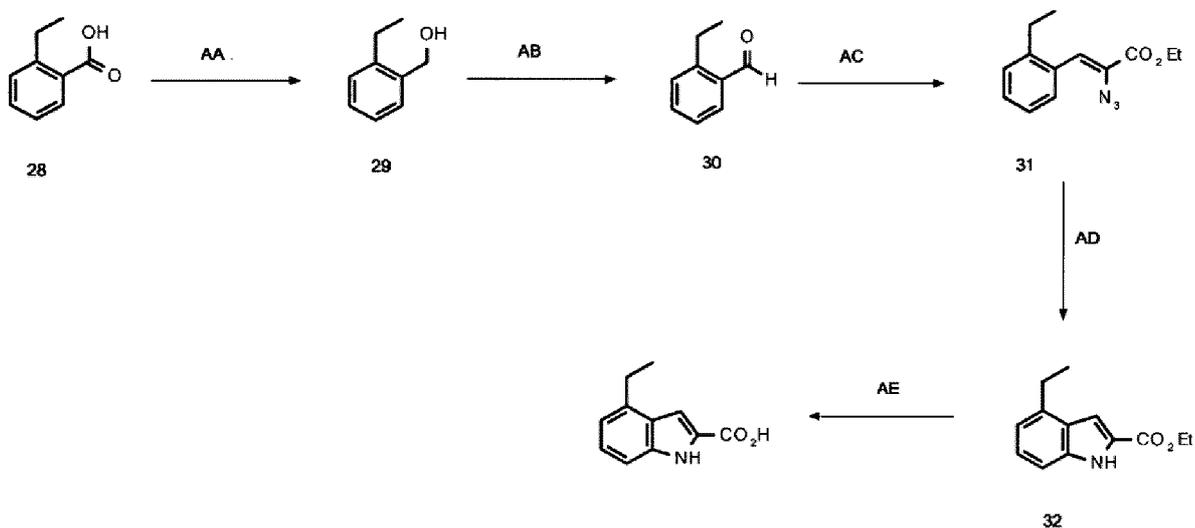
**Стадия Y:** К перемешиваемому раствору соединения 26 (11,0 г, 38,4 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли CuCN (6,60 г, 73,7 ммоль). Смесь перемешивали в течение 4 часов при 150°C. Смесь затем охлаждали до комнатной температуры и добавляли воду (70 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (4×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (50 мл) и насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали при пониженном давлении с получением 2,40 г (10,3 ммоль, 27%) соединения 27, достаточно чистого для следующей стадии.

**Стадия Z:** К раствору соединения 27 (2,40 г, 6,42 ммоль) в этаноле (30 мл) добавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (0,600 г, 14,3 ммоль). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 10 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток разбавляли водой (50 мл). Водный слой подкисляли 10% водным раствором хлористоводородной кислоты до pH 6 и осадок собирали фильтрацией. Твердое вещество

промывали водой и сушили под вакуумом с получением 1,20 г (5,88 ммоль, 57%) 4-циано-6-фтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества.

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

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



**Стадия AA:** Раствор соединения 28 (70,0 г, 466 ммоль) в безводном THF (500 мл) обрабатывали 10 М раствором  $\text{BH}_3$  в THF (53 мл, 53,0 ммоль  $\text{BH}_3$ ) при  $0^\circ\text{C}$ . Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов, затем к этой смеси медленно добавляли метанол (150 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 45 мин и упаривали при пониженном давлении с получением 55,0 г (404 ммоль, 87%) соединения 29, достаточно чистого для следующей стадии.

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

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

**Стадия AD:** Раствор соединения 31, полученного на предыдущей стадии (35,0 г, 151 ммоль), в ксилоле (500 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 1 часа в атмосфере аргона и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток

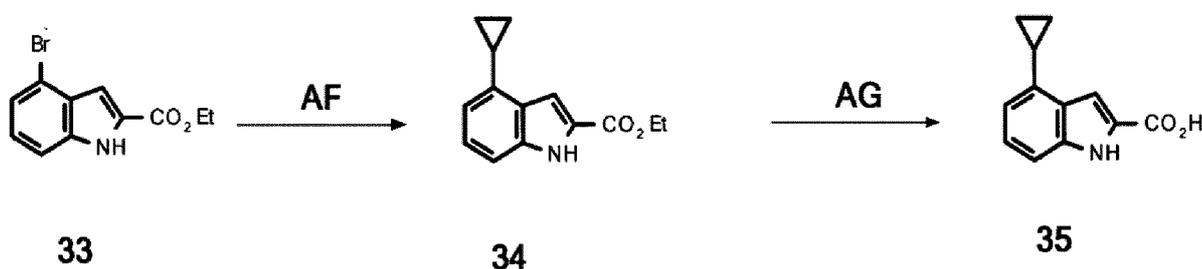
перекристаллизовывали из смеси гексан-этилацетат (60:40) с получением 21,0 г (103 ммоль, 68%) соединения 32.

**Стадия АЕ:** К раствору соединения 32 (21,0 г, 103 ммоль) в этаноле (200 мл) добавляли 2 N водный раствор гидроксида натрия (47 мл). Смесь перемешивали в течение 2 часов при 60°C. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток подкисляли до pH 5-6 водным раствором хлористоводородной кислоты. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой и сушили с получением 19 г (100 ммоль, 97%) 4-этил-1H-индол-2-карбоновой кислоты.

Rt (Метод G) 1,20 мин, m/z 188 [M-H]<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, d6-dmsO) δ 1,25 (т, 3H), 2,88 (кв., 2H), 6,86 (1H, д), 7,08-7,20 (2H, м), 7,26 (1H, д), 11,7 (1H, шир. с), 12,9 (1H, шир. с)

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

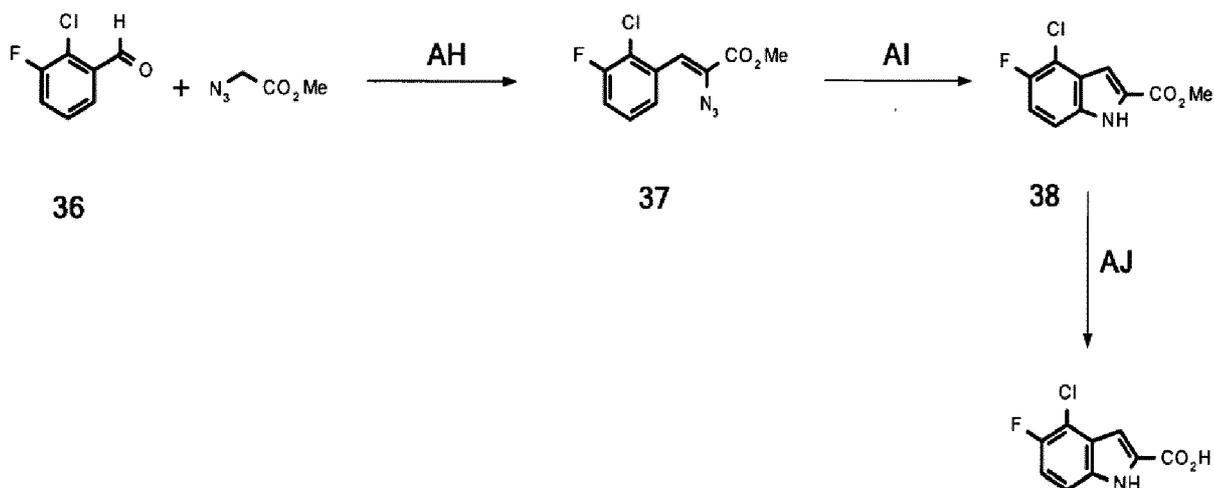


**Стадия АФ:** К дегазированной суспензии соединения 33 (2,00 г, 7,80 ммоль), циклопропилбороновой кислоты (0,754 г, 8,78 ммоль), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (5,02 г, 23,6 ммоль), трициклогексилфосфина (0,189 г, 0,675 ммоль) и воды (2,0 мл) в толуоле (60,0 мл) добавляли ацетат палладия (II) (0,076 г, 0,340 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 4 часов. Ход реакции контролировали, разбавляя аликвоту реакционной смеси водой и экстрагируя этилацетатом. Органический слой наносили на силикагелевую пластину для аналитической ТСХ и визуализировали с использованием УФ-света 254 нм. Реакция проходила до завершения с образованием полярного пятна. Значения R<sub>f</sub> исходного вещества и продукта составляли 0,3 и 0,2, соответственно. Реакционной смеси давали охладиться до комнатной температуры и фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией с использованием силикагеля 230-400 меш и элюировали 10% этилацетатом в петролейном эфире с получением 1,10 г (5,11 ммоль, 63%) соединения 34 в виде коричневой жидкости. ТСХ система: 5% этилацетата в петролейном эфире.

**Стадия АГ:** Смесь соединения 34 (1,10 г, 5,11 ммоль) в этаноле (40 мл) и 2 N водном растворе гидроксида натрия (15 мл) перемешивали в течение 2 часов при 60°C. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток подкисляли до pH 5-6 водным раствором хлористоводородной кислоты. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой и сушили с получением 1,01 г (5,02 ммоль, 92%) 4-циклопропил-1H-индол-2-карбоновой кислоты.

Rt (Метод G) 1,17 мин, m/z 200 [M-H]<sup>-</sup>

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



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

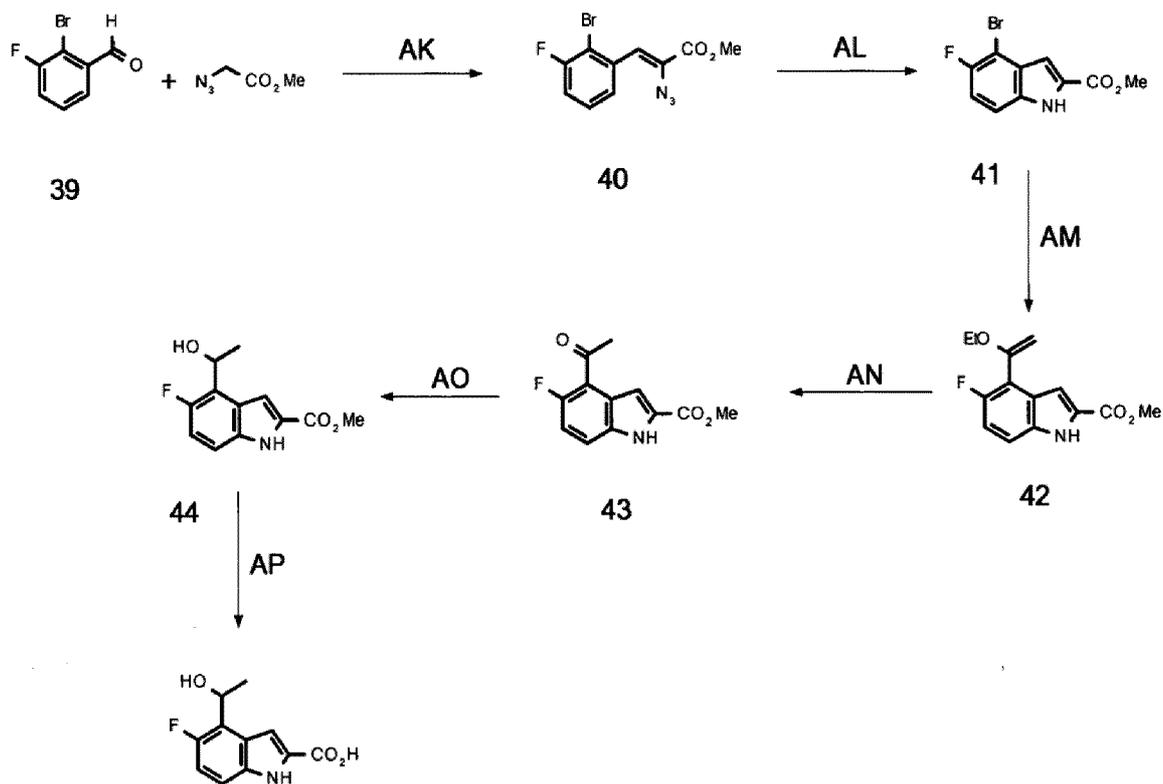
**Стадия АІ:** Раствор соединения 37 (19,4 г, 76,0 ммоль) в ксилоле (250 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 1 часа в атмосфере аргона и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывали из смеси гексан-этилацетат (50:50) с получением 9,00 г (39,5 ммоль, 52%) соединения 38.

**Стадия АЈ:** К раствору соединения 38 (8,98 г, 39,4 ммоль) в этаноле (100 мл) добавляли 2 N водный раствор гидроксида натрия (18 мл). Смесь перемешивали в течение 2 часов при 60°C. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток подкисляли до pH 5-6 водным раствором хлористоводородной кислоты. Полученный осадок собирали фильтрацией, промывали водой и сушили с получением 7,75 г (36,3 ммоль, 92%) 4-хлор-5-фтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты.

Rt (Метод G) 1,15 мин, m/z 212 [M-H]<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, d6-dmsO) 7,08 (1H, с), 7,28 (1H, дд) 7,42 (1H, дд), 12,2 (1H, шир. с), 13,2 (1H, шир. с)

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



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

**Стадия АL:** Раствор соединения 40, полученного на предыдущей стадии (35,0 г, 133 ммоль), в ксилоле (250 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 1 часа в атмосфере аргона и затем упаривали при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывали из смеси гексан-этилацетат (60:40) с получением 21,0 г (77,2 ммоль, 58%) соединения 41.

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

**Стадия АN:** К раствору соединения 42 (2,40 г, 9,12 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) добавляли раствор 2М хлористоводородной кислоты (15 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь концентрировали под

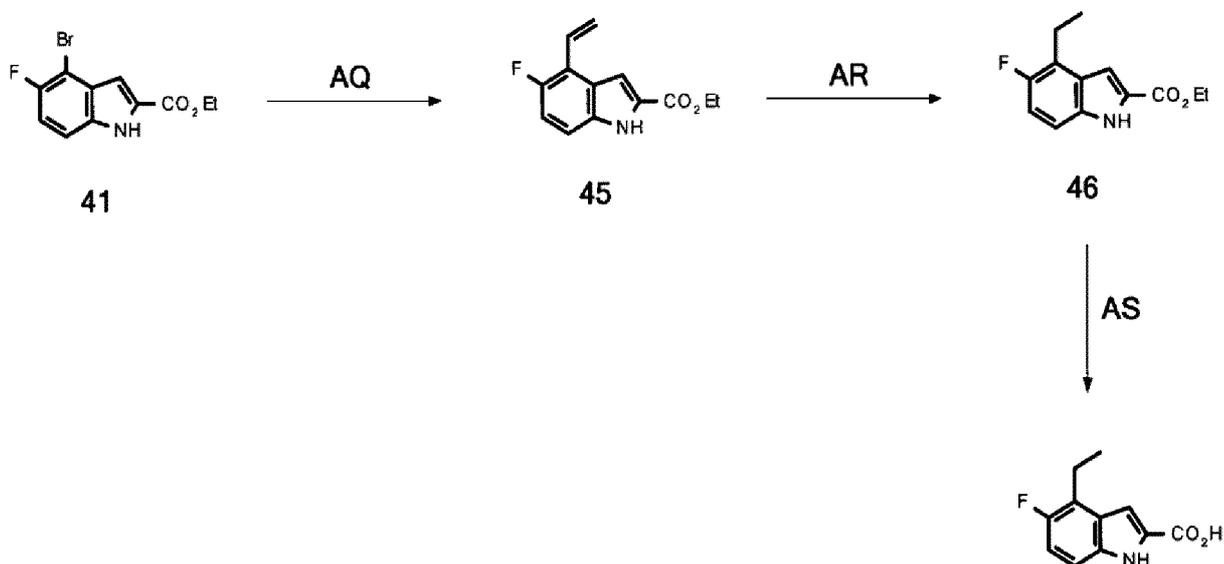
вакуумом и остаток распределяли между этилацетатом и водой. Органический экстракт промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Остаток растирали в порошок с раствором 5% эфира в изогексане и сушили с получением 1,80 г (7,65 ммоль, 84%) соединения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

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

**Стадия АР:** К раствору соединения 44 (1,50 г, 6,32 ммоль) в метаноле (40 мл) добавляли 2N водный раствор  $\text{NaOH}$  (10 мл). Смесь перемешивали в течение 2 часов при  $60^\circ\text{C}$ . Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток подкисляли 10% раствором хлористоводородной кислоты до pH 5-6. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой ( $3 \times 15$  мл) и сушили с получением 1,30 г (5,82 ммоль, 92%) 5-фтор-4-(1-гидроксиэтил)-1H-индол-2-карбоновой кислоты.

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

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



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

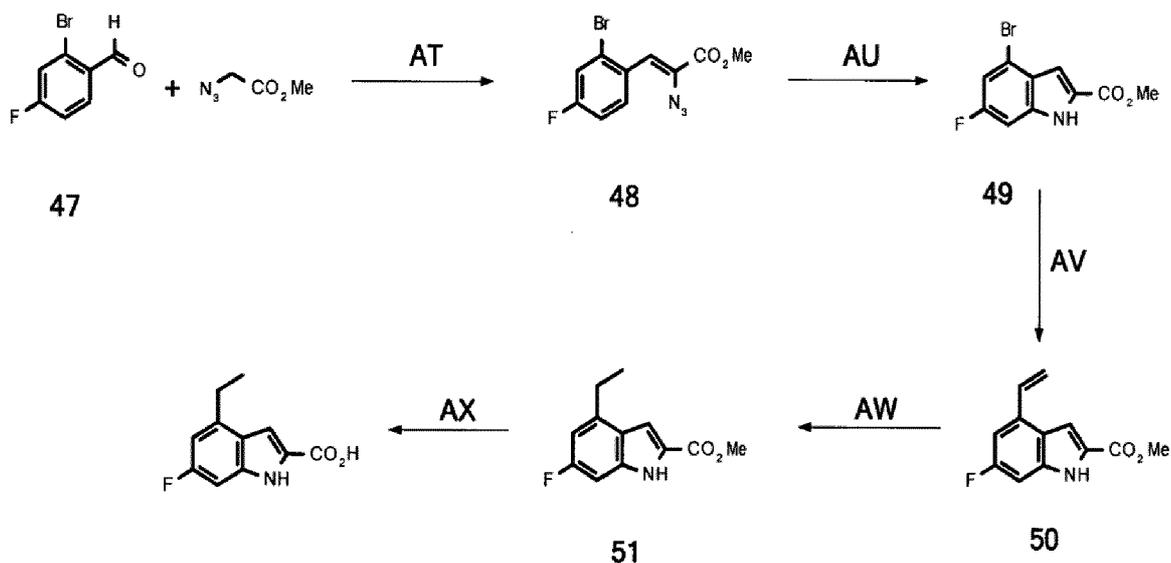
**Стадия АР:** Смесь соединения 45 (1,50 г, 6,84 ммоль) и  $\text{Pd}/\text{C}$  (0,300 г, 10% масс.) в

метаноле (20 мл) перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь фильтровали, затем концентрировали при пониженном давлении с получением 1,45 г (6,55 ммоль, 96%) соединения 46.

**Стадия AS:** К раствору соединения 46 (1,40 г, 6,33 ммоль) в метаноле (40 мл) добавляли 2N водный раствор NaOH (10 мл). Смесь перемешивали в течение 2 часов при 60°C. Смесь концентрировали под вакуумом, затем остаток подкисляли 10% раствором хлористоводородной кислоты до pH 5-6. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой (3×15 мл) и сушили с получением 1,20 г (5,79 ммоль, 91%) целевого соединения 4-этил-5-фтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты.

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

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



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

**Стадия AU:** Раствор соединения 48, полученного на предыдущей стадии (38,5 г, 128 ммоль), в ксилоле (250 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 1 часа в атмосфере аргона и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывали из смеси гексан-этилацетат (60:40) с получением 18,0 г (67,3 ммоль, 53%) соединения 49.

**Стадия AV:** К нагретому (90°C) раствору соединения 49 (4,00 г, 14,7 ммоль) в безводном DMF в атмосфере азота (10 мл) добавляли три-н-бутил(винил)олово (3,60 г, 11,4 ммоль) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,301 г, 0,757 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 1 часа. Смесь затем охлаждали до комнатной температуры и очищали

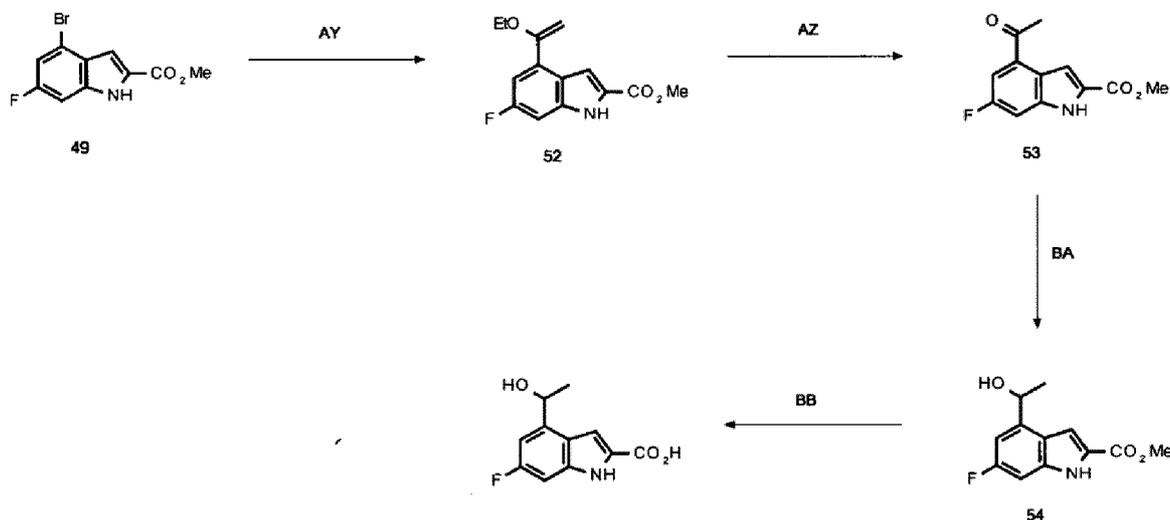
колоночной хроматографией на силикагеле (60-80% этилацетата в гексане) с получением 2,00 г (9,12 ммоль, 62%) соединения 50 в виде желтого твердого вещества.

**Стадия AW:** Смесь соединения 50 (1,50 г, 6,84 ммоль) и Pd/C (0,300 г, 10% масс.) в метаноле (20 мл) перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь фильтровали и концентрировали с получением 1,40 г (6,33 ммоль, 93%) соединения 51.

**Стадия AX:** К раствору соединения 51 (1,10 г, 4,97 ммоль) в метаноле (40 мл) добавляли 2N водный NaOH (10 мл). Смесь перемешивали в течение 2 часов при 60°C. Смесь концентрировали при пониженном давлении, затем подкисляли 10% раствором хлористоводородной кислоты до pH 5-6. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой (3×15 мл) и сушили с получением 0,900 г (4,34 ммоль, 87%) целевого соединения 4-этил-6-фтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты.

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

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



**Стадия AY:** К дегазированному раствору соединения 49 (4,00 г, 14,7 ммоль) и трибутил(1-этоксивинил)станнана (5,50 г, 15,2 ммоль) в толуоле (50 мл) в атмосфере азота добавляли бис(трифенилфосфин) палладий(II) дихлорид (1,16 г, 1,65 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 20 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением 2,10 г (7,98 ммоль, 54%) соединения 52 в виде бледно-желтого твердого вещества.

**Стадия AZ:** К раствору соединения 52 (2,10 г, 7,98 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) добавляли раствор 2M хлористоводородной кислоты (15 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток распределяли между этилацетатом и водой. Органический экстракт промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток растирали в порошок с 5% раствором эфира в изогексане и сушили с получением 1,70 г (7,23 ммоль, 91%)

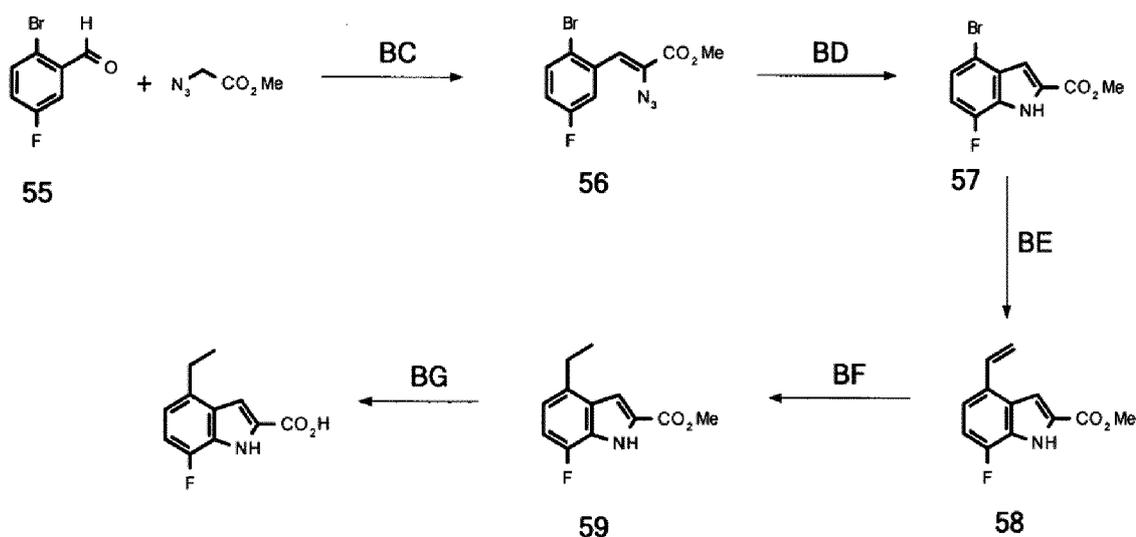
соединения 53 в виде белого твердого вещества.

**Стадия ВА:** Суспензию соединения 53 (1,70 г, 7,23 ммоль) и  $\text{NaBH}_4$  (2,50 г, 66,1 ммоль) в этаноле (13 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 2 часов, охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток растворяли в этилацетате. Раствор промывали 1N раствором хлористоводородной кислоты и насыщенным соевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении с получением 1,60 г (6,74 ммоль, 93%) соединения 54 в виде бесцветного масла.

**Стадия ВВ:** К раствору соединения 54 (1,40 г, 5,90 ммоль) в метаноле (40 мл) добавляли 2N водный  $\text{NaOH}$  (10 мл). Смесь перемешивали в течение 2 часов при  $60^\circ\text{C}$ . Смесь концентрировали и остаток подкисляли 10% раствором хлористоводородной кислоты до pH 5-6. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой ( $3 \times 15$  мл) и сушили с получением 1,10 г (4,93 ммоль, 48%) целевого соединения 6-фтор-4-(1-гидроксиэтил)-1H-индол-2-карбоновой кислоты.

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

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



**Стадия ВС:** К раствору метоксида натрия (50,0 г, 926 ммоль) в метаноле (300 мл) при  $-10^\circ\text{C}$  добавляли по каплям раствор соединения 55 (45,0 г, 222 ммоль) и метилазидацетат (59,0 г, 457 ммоль) в метаноле (100 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов, поддерживая температуру ниже  $5^\circ\text{C}$ , затем гасили ледяной водой. Полученную смесь перемешивали в течение 10 мин. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой и сушили с получением 33,0 г (110 ммоль, 50%) соединения 56 в виде белого твердого вещества.

**Стадия ВД:** Раствор соединения 56, полученного на предыдущей стадии (33,0 г, 110 ммоль), в ксилоле (250 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 1 часа в атмосфере аргона и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывали из смеси гексан-этилацетат (60:40) с получением 21,5 г (79,0

ммоль, 72%) соединения 57.

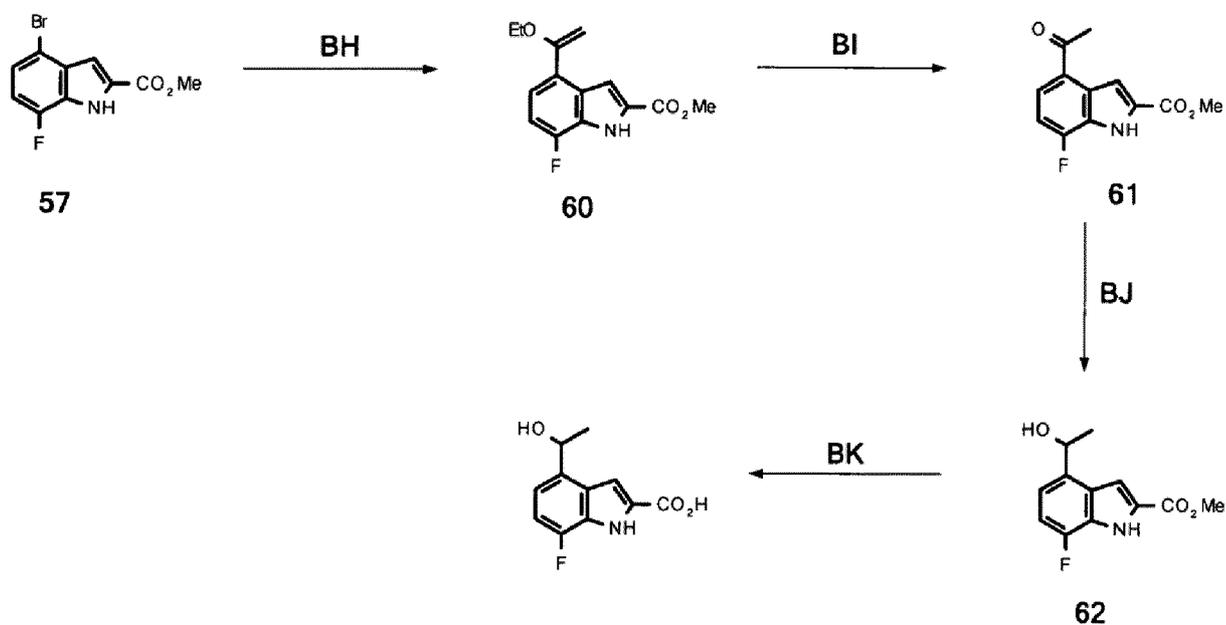
**Стадия ВЕ:** К нагретому (90°C) раствору соединения 57 (4,00 г, 14,7 ммоль) в безводном DMF в атмосфере азота (10 мл) добавляли три-н-бутил(винил)олово (3,60 г, 11,4 ммоль) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,301 г, 0,757 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 1 часа.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

**Стадия ВФ:** Смесь соединения 58 (1,50 г, 6,84 ммоль) и Pd/C (0,300 г, 10% масс.) в метаноле (20 мл) перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь фильтровали и концентрировали с получением 1,25 г (5,65 ммоль, 83%) соединения 59.

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

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

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



**Стадия ВН:** К дегазированному раствору соединения 57 (4,00 г, 14,7 ммоль) и трибутил(1-этоксивинил)станнана (5,50 г, 15,2 ммоль) в толуоле (50 мл) в атмосфере азота добавляли бис(трифенилфосфин) палладий(II) дихлорид (1,16 г, 1,65 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 20 часов. Смесь охлаждали до

комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением 2,70 г (10,3 ммоль, 70%) соединения 60 в виде бледно-желтого твердого вещества.

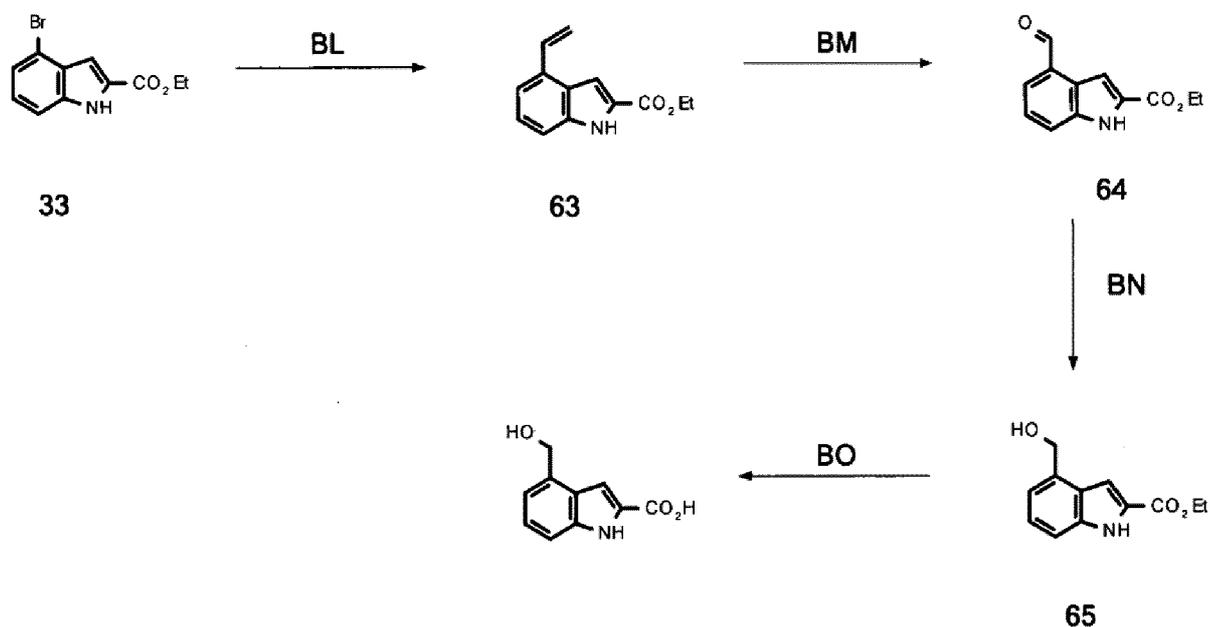
**Стадия VI:** К раствору соединения 60 (2,40 г, 9,12 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) добавляли раствор 2M хлористоводородной кислоты (15 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Большую часть растворителя выпаривали и остаток распределяли между этилацетатом и водой. Объединенные органические экстракты промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Остаток растирали в порошок с 5% раствором эфира в изогексане и сушили с получением 1,90 г (8,08 ммоль, 86%) соединения 61 в виде белого твердого вещества.

**Стадия VJ:** Суспензию соединения 61 (1,70 г, 7,23 ммоль) и  $\text{NaBH}_4$  (2,50 г, 66,1 ммоль) в этаноле (13 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 2 часов, охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении и остаток растворяли в этилацетате. Раствор промывали 1N раствором хлористоводородной кислоты и насыщенным соевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и упаривали при пониженном давлении с получением 1,50 г (6,32 ммоль, 87%) соединения 62 в виде бесцветного масла.

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

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

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



**Стадия VL:** К раствору соединения 33 (10,0 г, 39,4 ммоль) в смеси диоксана (200 мл) и воды (50 мл) добавляли винилтрифторборат калия (11,0 г, 82,1 ммоль), триэтиламин (30 мл, 248 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (1,00 г, 1,37 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 48 часов. Смесь концентрировали под вакуумом и остаток растворяли в этилацетате. Раствор промывали водой и концентрировали при пониженном давлении. Полученное вещество очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 2,50 г (12,4 ммоль, 38%) соединения 63.

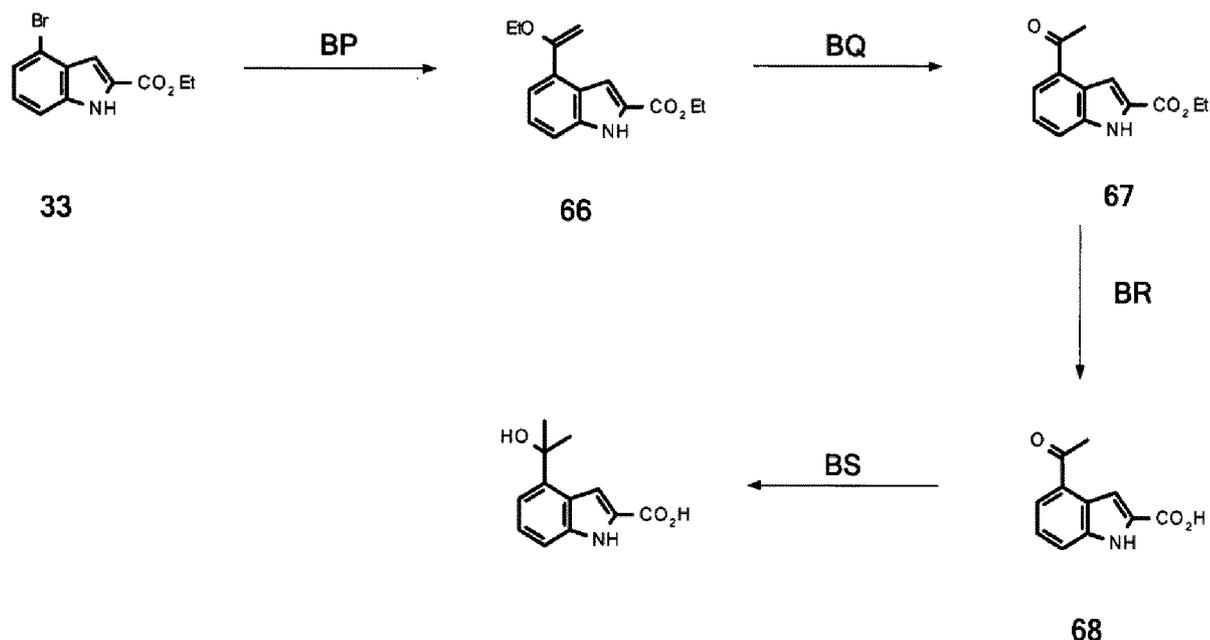
**Стадия VM:** К смеси соединения 63 (2,50 г, 12,4 ммоль), ацетона (200 мл) и воды (40 мл) добавляли OsO<sub>4</sub> (0,100 г, 0,393 ммоль) и NaIO<sub>4</sub> (13,4 г, 62,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 часов при комнатной температуре. Ацетон отгоняли дистилляцией и оставшийся водный раствор экстрагировали дихлорметаном. Органический слой промывали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (2×50 мл) и насыщенным соевым раствором (2×50 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении с получением 1,50 г (7,40 ммоль, 60%) соединения 64.

**Стадия VN:** К охлажденному (0°C) раствору соединения 64 (1,50 г, 7,38 ммоль) в смеси THF/метанол (100 мл) добавляли NaBH<sub>4</sub> (0,491 г, 13,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 12 часов при комнатной температуре. Затем смесь охлаждали до 0°C, обрабатывали 2N хлористоводородной кислотой (40 мл) и концентрировали. Остаток экстрагировали этилацетатом. Органический экстракт промывали водой, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении с получением 1,00 г (4,87 ммоль, 65%) соединения 65, достаточно чистого для следующей стадии.

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

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

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



**Стадии BP и BQ:** К дегазированному раствору соединения 33 (1,00 г, 3,94 ммоль) и трибутил-(1-этоксивинил)станнана (1,58 г, 4,37 ммоль) в DMF (25 мл) в атмосфере аргона добавляли бис(трифенилфосфин)палладий(II) дихлорид (0,100 г, 0,142 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до тех пор, пока ТСХ анализ не показал завершение реакции (приблизительно 7 дней). Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой фильтровали через слой силикагеля, сушили над  $\text{MgSO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Полученное черное масло растворяли в метаноле (100 мл), обрабатывали 5N раствором хлористоводородной кислоты (100 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали и остаток растворяли в этилацетате. Раствор промывали водой, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 0,500 г (2,30 ммоль, 58%) соединения 66.

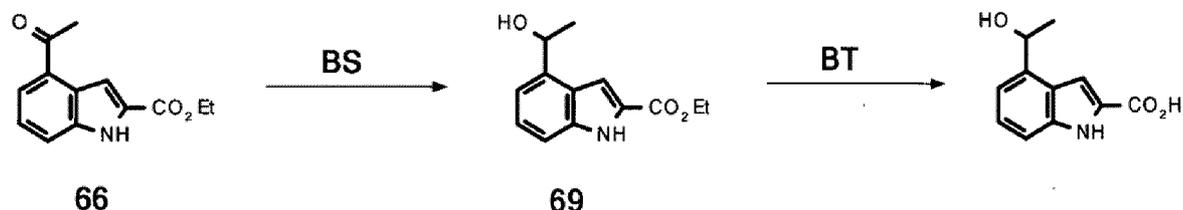
**Стадия BR:** К раствору соединения 66 (1,00 г, 4,60 ммоль) в THF (50 мл) добавляли 1N водный раствор LiOH (7 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 48 часов при комнатной температуре, затем концентрировали при пониженном давлении и разбавляли 1N водным раствором  $\text{NaHSO}_4$  (7 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом. Органический экстракт сушили над  $\text{MgSO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывали из МТБЕ с получением 0,900 г (4,43 ммоль, 96%) соединения 67.

**Стадия BS:** К охлажденному ( $0^\circ\text{C}$ ) раствору соединения 67 (0,900 г, 4,43 ммоль) в THF (50 мл) в атмосфере аргона добавляли 1N раствор  $\text{MeMgCl}$  (16 мл) в гексане. Полученную смесь перемешивали в течение 48 часов при комнатной температуре. Смесь осторожно гасили 1N раствором  $\text{NaHSO}_4$  и экстрагировали этилацетатом. Органический

экстракт сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывали из МТВЕ с получением 0,250 г (1,14 ммоль, 26%) целевого соединения 4-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-индол-2-карбоновой кислоты.

Rt (Метод G) 0,99 мин,  $m/z$  202  $[\text{M}-\text{H}]^-$

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

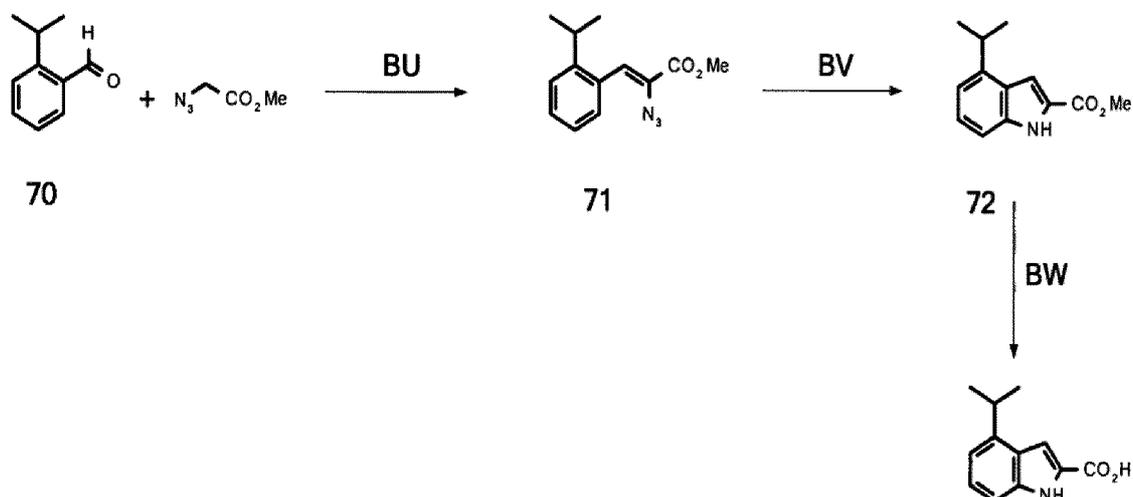


**Стадия BS:** К охлажденному ( $0^\circ\text{C}$ ) раствору соединения 66 (1,00 г, 4,60 ммоль) в смеси THF/метанол (50 мл) добавляли  $\text{NaBH}_4$  (0,385 г, 10,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 12 часов при комнатной температуре. Смесь охлаждали до  $0^\circ\text{C}$ , обрабатывали 2N раствором хлористоводородной кислоты (20 мл) и концентрировали. Остаток экстрагировали этилацетатом. Органический экстракт промывали водой, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и упаривали при пониженном давлении с получением 0,800 г (3,65 ммоль, 79%) соединения 69, достаточно чистого для следующей стадии.

**Стадия BT:** К раствору соединения 69, полученного на предыдущей стадии (0,800 г, 3,65 ммоль), в THF (50 мл), добавляли 1N водный раствор  $\text{LiOH}$  (6 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 48 часов при комнатной температуре, затем концентрировали и разбавляли 1N водным раствором  $\text{NaHSO}_4$  (6 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом. Органический экстракт сушили над  $\text{MgSO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывали из МТВЕ с получением 0,300 г (1,46 ммоль, 40%) целевого соединения 4-(1-гидроксиэтил)-1H-индол-2-карбоновой кислоты.

Rt (Метод G) 0,82 мин,  $m/z$  204  $[\text{M}-\text{H}]^-$

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



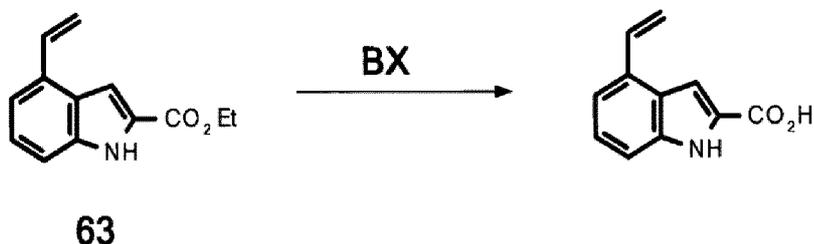
**Стадия ВU:** К раствору метоксида натрия (10,0 г, 185 ммоль) в метаноле (150 мл) при  $-10^{\circ}\text{C}$  добавляли по каплям раствор соединения 70 (15,0 г, 101 ммоль) и метилазиоацетата (12,0 г, 104 ммоль) в метаноле (100 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов, поддерживая температуру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

**Стадия ВV:** Раствор соединения 71, полученного на предыдущей стадии (7,00 г, 23,3 ммоль), в ксилоле (200 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 1 часа в атмосфере аргона и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывали из смеси гексан-этилацетат (60:40) с получением 3,50 г (16,1 ммоль, 69%) соединения 72.

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

Rt (Метод G) 1,32 мин,  $m/z$  202  $[\text{M}-\text{H}]^{-}$

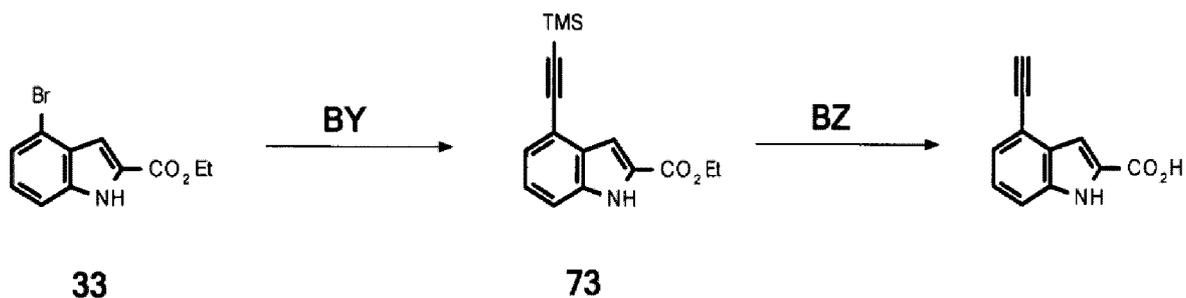
#### Получение 4-этинил-1H-индол-2-карбоновой кислоты



**Стадия ВХ:** К раствору соединения 63 (0,900 г, 4,47 ммоль) в THF (50 мл) добавляли 1N водный LiOH (8 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 48 часов при комнатной температуре, затем концентрировали при пониженном давлении и разбавляли 1N водным раствором  $\text{NaHSO}_4$  (8 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом. Органический экстракт сушили над  $\text{MgSO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывали из МТВЕ с получением 0,500 г (2,67 ммоль, 59%) целевого соединения 4-этинил-1H-индол-2-карбоновой кислоты.

Rt (Метод G) 1,14 мин,  $m/z$  186  $[\text{M}-\text{H}]^{-}$

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

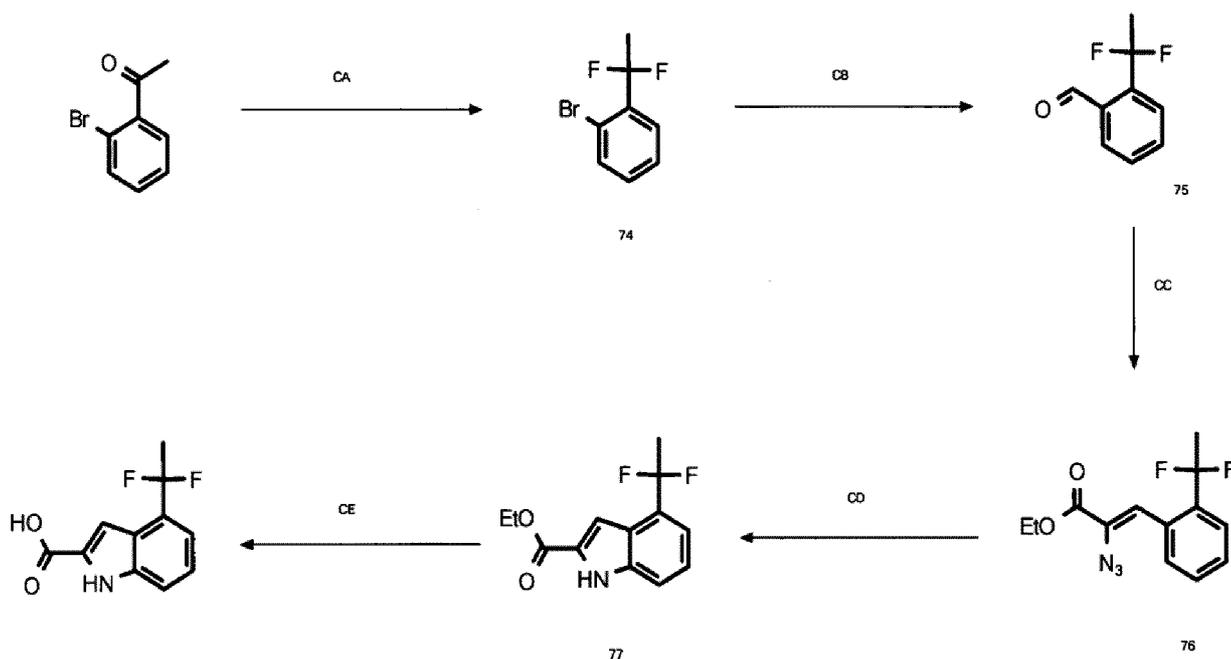


**Стадия ВУ:** К раствору соединения 33 (1,00 г, 3,94 ммоль) в THF (50 мл) в атмосфере аргона добавляли TMS-ацетилен (0,68 мл, 4,80 ммоль), CuI (0,076 г, 0,399 ммоль), триэтиламин (2,80 мл, 20,0 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,100 г, 0,137 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C до тех пор, пока ТСХ анализ не показал завершение реакции (приблизительно 5 дней). Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток растворяли в этилацетате. Раствор промывали водой, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 0,600 г (2,14 ммоль, 56%) соединения 73.

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

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

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



**Стадия СА:** К смеси 2-бромацетофенона (63,0 г, 317 ммоль), воды (0,5 мл) и дихлорметана (100 мл) добавляли Morph-DAST (121 мл, 992 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 28 дней при комнатной температуре. Реакционную смесь затем вливали в насыщенный водный  $\text{NaHCO}_3$  (1000 мл) и экстрагировали этилацетатом ( $2 \times 500$  мл). Органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 16,8 г (76,0 ммоль, 12%) соединения 74.

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

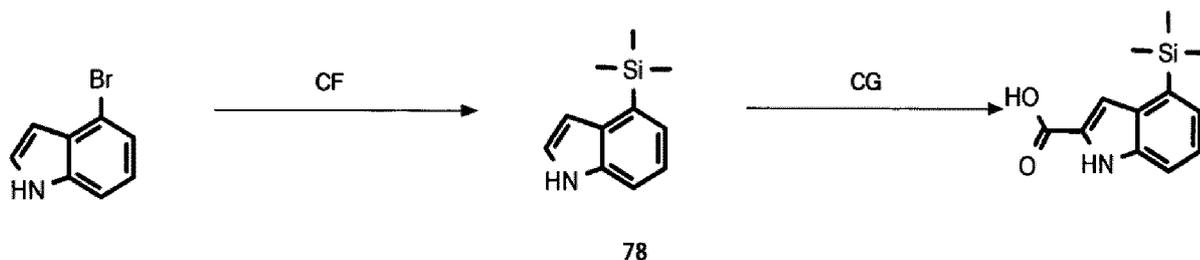
**Стадия СС:** К охлажденной ( $-30^\circ\text{C}$ ) смеси соединения 75 (12,5 г, 73,5 ммоль), этанола (500 мл) и этилазиоацетата (28,5 г, 221 ммоль) порциями добавляли свежеполученный раствор метоксида натрия (полученный путем смешивания Na (5,00 г, 217 ммоль) и метанола (100 мл)) в атмосфере Ar (поддерживая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

**Стадия CD:** Раствор соединения 76 (10,0 г, 35,6 ммоль) в ксилоле (500 мл) кипятили с обратным холодильником до тех пор, пока не прекращалось выделение газа (примерно 2 часа), и затем концентрировали при пониженном давлении. Полученное оранжевое масло растирали в порошок с гексаном/этилацетатом (5:1), собирали фильтрацией и сушили с получением 1,53 г (6,04 ммоль, 17%) соединения 77.

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

Rt (Метод G) 1,16 мин, m/z 224 [M-H]<sup>-</sup>

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

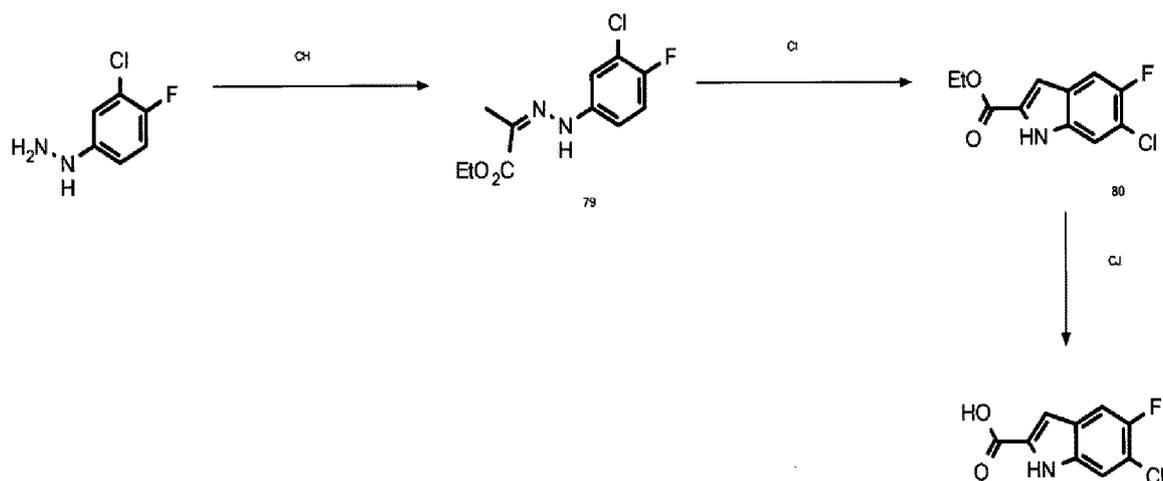


**Стадия CF:** К охлажденному ( $-78^{\circ}\text{C}$ ) раствору 4-бром-1H-индола (5,00 г, 25,5 ммоль) в THF (100 мл) в атмосфере Ar добавляли 2,5M раствор n-BuLi в гексане (23 мл, 57,5 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин. Добавляли TMSCl (16 мл, 126 ммоль) и реакционную смесь нагревали до комнатной температуры. Через 1 час смесь разбавляли при помощи MTBE (250 мл), промывали водой ( $2 \times 200$  мл) и насыщенным соевым раствором (200 мл), затем сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Остаток кипятили с обратным холодильником в метаноле (100 мл) в течение 1 часа. Растворитель затем отгоняли дистилляцией с получением 3,60 г (19,0 ммоль, 74%) соединения 78.

**Стадия CG:** К охлажденному ( $-78^{\circ}\text{C}$ ) раствору соединения 78 (1,50 г, 7,92 ммоль) в THF (50 мл) в атмосфере Ar добавляли 2,5M раствор n-BuLi в гексане (3,8 мл, 9,5 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 20 мин. Затем  $\text{CO}_2$  (2 л) барботировали через смесь в течение 10 мин и реакционную смесь нагревали до комнатной температуры. Летучие вещества выпаривали и остаток растворяли в THF (50 мл). Раствор охлаждали до  $-78^{\circ}\text{C}$  и добавляли 1,7M раствор t-BuLi (5,6 мл, 9,50 ммоль). Смесь нагревали до  $-30^{\circ}\text{C}$ , затем снова охлаждали до  $-78^{\circ}\text{C}$ .  $\text{CO}_2$  (2 л) барботировали через раствор в течение 10 мин. Полученному раствору давали медленно нагреться до комнатной температуры, затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в воде (50 мл), промывали при помощи MTBE ( $2 \times 50$  мл), затем подкисляли до pH 4 и экстрагировали этилацетатом ( $2 \times 50$  мл). Органический экстракт промывали водой ( $2 \times 50$  мл) и насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт промывали гексаном и сушили с получением 1,24 г (5,31 ммоль, 67%) целевого соединения 4-(триметилсилил)-1H-индол-2-карбоновой кислоты.

Rt (Метод G) 1,47 мин,  $m/z$  232  $[\text{M}-\text{H}]^-$

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



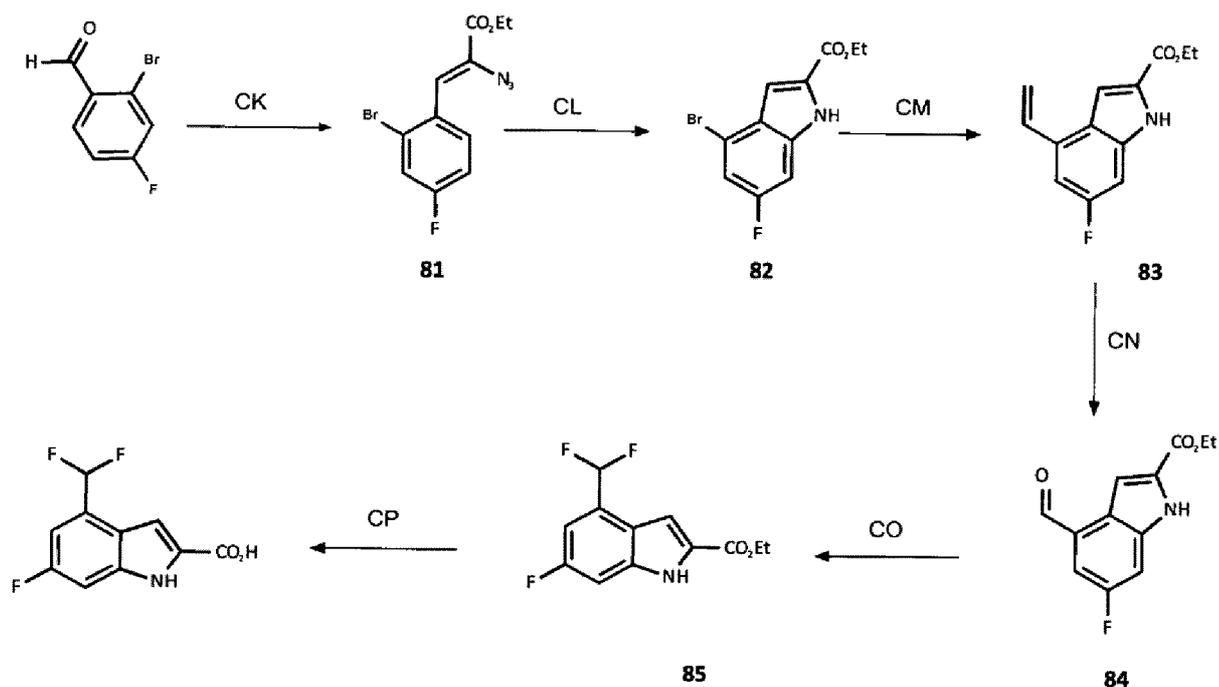
**Стадия СН:** К раствору (3-хлор-4-фторфенил)гидразина (80,0 г, 498 ммоль) в этаноле (200 мл) добавляли этилпируват (58,0 г, 499 ммоль). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 1 часа, затем концентрировали при пониженном давлении и разбавляли водой (300 мл). Твердое вещество собирали фильтрацией, затем сушили с получением 122 г (472 ммоль, 95%) соединения 79.

**Стадия СІ:** Суспензию соединения 79 (122 г, 472 ммоль) и рTSA (81,5 г, 473 ммоль) в толуоле (500 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 48 часов, затем охлаждали до комнатной температуры. Осадок собирали фильтрацией и очищали при помощи фракционной кристаллизации из толуола с получением 4,00 г (16,6 ммоль, 4%) соединения 80.

**Стадия СЈ:** К раствору соединения 80 (4,00 г, 16,6 ммоль) в этаноле (30 мл) при кипячении с обратным холодильником добавляли NaOH (0,660 г, 16,5 ммоль). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 1 часа, затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали в порошок с теплой водой (80°C, 50 мл) и раствор подкисляли (рН 2) концентрированной хлористоводородной кислотой. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой (2×10 мл) и сушили с получением 3,18 г (14,9 ммоль, 90%) целевого соединения 6-хлор-5-фтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты.

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

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



**Стадия СК:** К раствору метоксида натрия (50,0 г, 926 ммоль) в метаноле (300 мл) при  $-10^{\circ}\text{C}$  добавляли по каплям раствор 2-бром-4-фторбензальдегида (222 ммоль) и метилазидацетата (59,0 г, 457 ммоль) в метаноле (100 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов, поддерживая температуру ниже  $5^{\circ}\text{C}$ , затем гасили ледяной водой. Полученную смесь перемешивали в течение 10 мин, и твердое вещество собирали фильтрацией. Твердое вещество промывали водой с получением соединения 81 в виде белого твердого вещества (62% выход).

**Стадия СL:** Раствор соединения 81 (133 ммоль) в ксилоле (250 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 1 часа в атмосфере аргона и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывали из смеси гексан-этилацетат (60:40) с получением соединения 82 (58% выход).

**Стадия СM:** К нагретому ( $90^{\circ}\text{C}$ ) раствору соединения 82 (14,7 ммоль) в безводном DMF (10 мл) добавляли три-*n*-бутил(винил)олово (3,60 г, 11,4 ммоль) и  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (0,301 г, 0,757 ммоль) в атмосфере азота и полученную смесь перемешивали при  $90^{\circ}\text{C}$  в течение 1 часа. Смесь охлаждали до комнатной температуры и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (60-80% этилацетата в гексане). Объединенные фракции, содержащие продукт, концентрировали, промывали водой ( $3 \times 100$  мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 83 в виде желтого твердого вещества (60% выход).

**Стадия СN:** К смеси соединения 83 (12,4 ммоль), ацетона (200 мл) и воды (40 мл) добавляли  $\text{OsO}_4$  (0,100 г, 0,393 ммоль) и  $\text{NaIO}_4$  (13,4 г, 62,6 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 10 часов при комнатной температуре. Ацетон отгоняли дистилляцией и водный раствор экстрагировали дихлорметаном. Объединенный органический слой промывали насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  ( $2 \times 50$  мл) и насыщенным

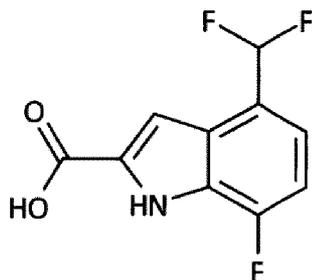
солевым раствором (2×50 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 84 (33% выход).

**Стадия СО:** К раствору соединения 85 (11,0 ммоль) в дихлорметане (50 мл) добавляли Morph-DAST (4,10 мл, 33,6 ммоль). Полученную смесь перемешивали до тех пор, пока ЯМР аликвоты не показал завершение реакции (2-5 дней). Реакционную смесь добавляли по каплям к холодному насыщенному раствору NaHCO<sub>3</sub> (1000 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией с получением соединения 86 в виде желтого твердого вещества (48% выход).

**Стадия СР:** К раствору соединения 87 (4,50 ммоль) в THF (50 мл) добавляли 1N водный раствор LiOH (8 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 48 часов при комнатной температуре, затем концентрировали при пониженном давлении и разбавляли 1N водным раствором NaHSO<sub>4</sub> (8 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органический экстракт сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывали из МТВЕ с получением 4-(дифторметил)-6-фтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (87%).

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

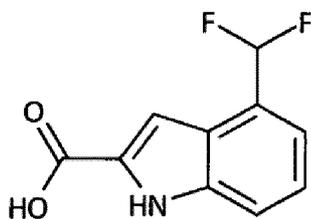
#### Получение 4-(дифторметил)-7-фтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты



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

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

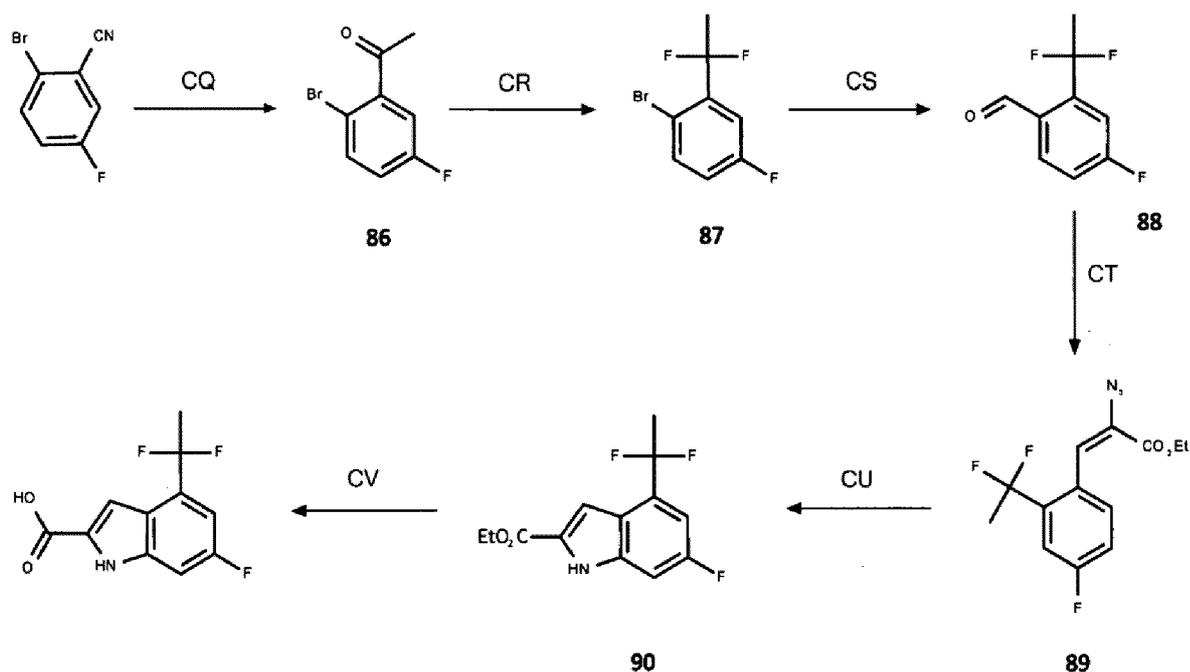
#### Получение 4-(дифторметил)-1H-индол-2-карбоновой кислоты



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

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

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



**Стадия CQ:** К раствору 2-бром-5-фторбензонитрила (10,0 г, 48,5 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (100 мл) в атмосфере азота добавляли метилмагнийбромид (3,2М в эфире, 19 мл, 60,0 ммоль). Полученную смесь нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 4 часов. Реакционную смесь затем охлаждали, вливали в 2N хлористоводородную кислоту (100 мл) и разбавляли метанолом (100 мл). Органические растворители удаляли, и неочищенный продукт выпадал в осадок. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом, сушили над  $MgSO_4$  и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (гептан/дихлорметан) с получением 4,88 г (21,9 ммоль, 45%) соединения 86 в виде розового масла.

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

**Стадия CS:** К охлажденному ( $-80^{\circ}C$ ) раствору соединения 87 (21,0 ммоль) в THF (150 мл) медленно добавляли 2,5М раствор n-BuLi в гексане (10,0 мл, 25,0 ммоль n-BuLi). Смесь перемешивали в течение 1 часа, затем добавляли DMF (2,62 мл, 33,8 ммоль) и смесь перемешивали еще 1 час. Реакцию гасили насыщенным водным раствором  $NH_4Cl$  (250 мл) и экстрагировали при помощи  $Et_2O$  ( $3 \times 150$  мл). Органический слой сушили над  $Na_2SO_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на

силикагеле (этилацетат/гексан 1:9) с получением соединения 88 (52% выход).

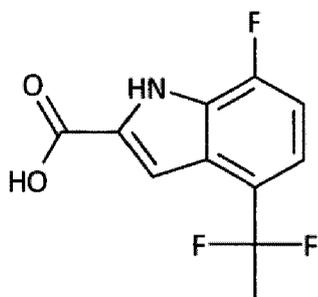
**Стадия СТ:** К раствору метоксида натрия (50,0 г, 926 ммоль) в метаноле (300 мл) при  $-10^{\circ}\text{C}$  добавляли по каплям раствор соединения 88 (222 ммоль) и метилазидацетата (59,0 г, 457 ммоль) в метаноле (100 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов, поддерживая температуру ниже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

**Стадия СУ:** Раствор соединения 89 (120 ммоль) в ксилоле (250 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 1 часа в атмосфере аргона и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывали из смеси гексан-этилацетат с получением соединения 90 (70% выход).

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

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

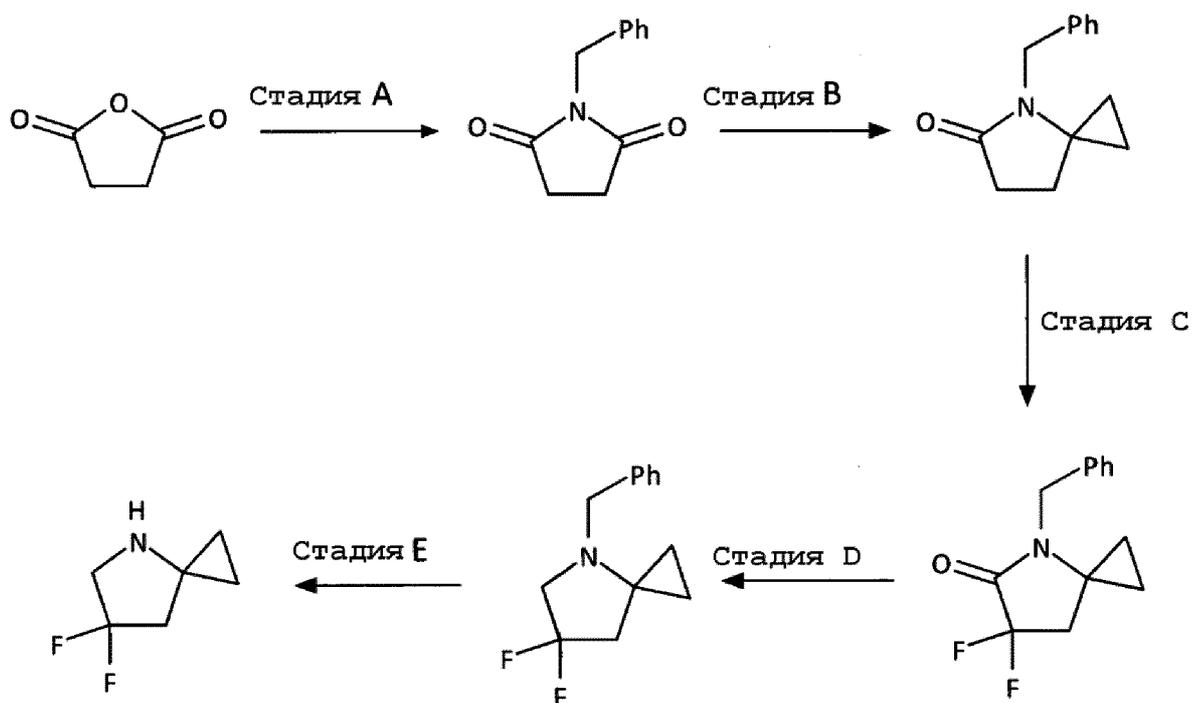
#### Получение 4-(1,1-дифторэтил)-7-фтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты



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

Rt (Метод G) 1,23 мин,  $m/z$  242  $[\text{M}-\text{H}]^-$

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



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

**Стадия В:** К охлажденной (0°C) смеси 1-бензилпирролидин-2,5-диона (114 г, 600 ммоль) и  $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$  (170,5 г, 600 ммоль) в безводном THF (2000 мл) в атмосфере аргона добавляли по каплям 3,4М раствор этилмагнийбромида в THF (1200 ммоль). Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 часов. Затем по каплям добавляли  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (170 г, 1200 ммоль) и раствор перемешивали в течение 6 часов. Смесь охлаждали (0°C) и добавляли 3N раствор хлористоводородной кислоты (500 мл). Смесь экстрагировали дважды при помощи  $\text{Et}_2\text{O}$  и объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили и концентрировали при пониженном давлении с получением 4-бензил-4-азаспиро[2.4]гептан-5-она (30,2 г, 150 ммоль, 25% выход).

**Стадия С:** К охлажденному (-78°C) раствору 4-бензил-4-азаспиро[2.4]гептан-5-она (34,2 г, 170 ммоль) в безводном THF (1000 мл) в атмосфере аргона добавляли LiHMDS в THF (1,1М раствор, 240 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 часа, затем добавляли по каплям раствор N-фторбензолсульфонимида (75,7 г, 240 ммоль) в THF (200 мл). Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 6 часов. Смесь затем повторно охлаждали (-78°C) и добавляли LiHMDS (1,1М раствор в THF, 240 ммоль).

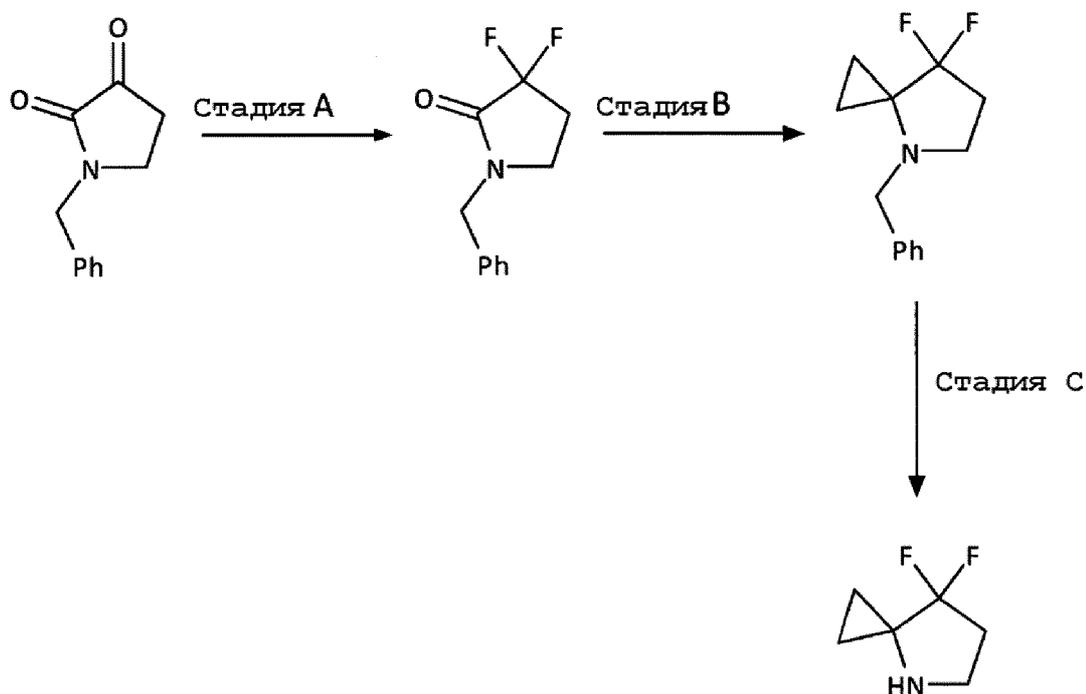
Раствор перемешивали в течение 1 часа, затем добавляли по каплям N-фторбензолсульфонимид (75,7 г, 240 ммоль) в THF (200 мл). Смесь нагревали до

комнатной температуры и перемешивали в течение 6 часов. Смесь вливали в насыщенный раствор  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (300 мл) и экстрагировали дважды при помощи  $\text{Et}_2\text{O}$ . Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором и концентрировали при пониженном давлении. Продукт очищали колоночной хроматографией с получением 4-бензил-6,6-дифтор-4-азаспиро[2.4]гептан-5-она (18 г, 75,9 ммоль, 45% выход).

**Стадия D:** К нагретому ( $40^\circ\text{C}$ ) раствору  $\text{VH}_3\cdot\text{Me}_2\text{S}$  (3,42 г, 45 ммоль) в THF (200 мл) добавляли по каплям 4-бензил-6,6-дифтор-4-азаспиро[2.4]гептан-5-он (11,9 г, 50 ммоль). Смесь перемешивали в течение 24 часов при  $40^\circ\text{C}$ , затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли по каплям воду (50 мл) и смесь экстрагировали при помощи  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $2 \times 200$  мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, разбавляли 10% раствором  $\text{HCl}$  в диоксане (50 мл) и упаривали при пониженном давлении с получением 4-бензил-6,6-дифтор-4-азаспиро[2.4]гептана (3 г, 13,4 ммоль, 27% выход).

**Стадия E:** 4-бензил-6,6-дифтор-4-азаспиро[2.4]гептан (2,68 г, 12 ммоль) и гидроксид палладия (0,5 г) в метаноле (500 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере  $\text{H}_2$  в течение 24 часов. Смесь фильтровали и затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 6,6-дифтор-4-азаспиро[2.4]гептана (0,8 г, 6,01 ммоль, 50% выход).

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



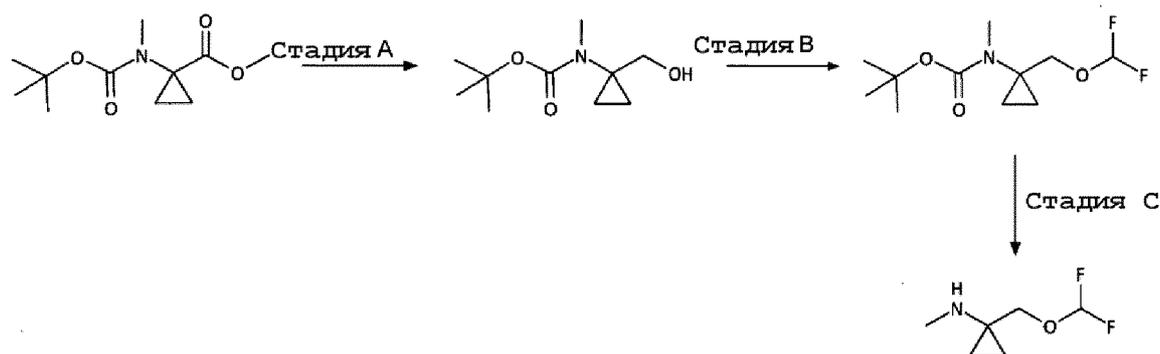
**Стадия A:** К охлажденному ( $0^\circ\text{C}$ ) раствору 1-бензилпирролидин-2,3-диона (8 г, 42,3 ммоль) в DCM (100 мл) добавляли по каплям в течение 30 минут DAST (20,4 г, 127 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем гасили путем добавления по каплям насыщенного раствора  $\text{NaHCO}_3$ . Органический слой отделяли и водную фракцию экстрагировали дважды при помощи DCM ( $2 \times 50$  мл).

Объединенные органические слои сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-бензил-3,3-дифторпирролидин-2-она (26,0 ммоль, 61% выход), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

**Стадия В:** К раствору неочищенного 1-бензил-3,3-дифторпирролидин-2-она (5,5 г, 26 ммоль) и  $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$  (23,4 мл, 78 ммоль) в THF (300 мл) добавляли по каплям в атмосфере аргона 3,4 М раствор  $\text{EtMgBr}$  в 2-МеТНФ (45,8 мл, 156 ммоль). После перемешивания в течение 12 часов добавляли воду (10 мл) с получением белого осадка. Осадок промывали при помощи МТВЕ (3×50 мл). Объединенные органические фракции сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрировали и очищали флэш-хроматографией (гексан- $\text{EtOAc}$  9:1) с получением 4-бензил-7,7-дифтор-4-азаспиро[2.4]гептана (1,3 г, 5,82 ммоль, 22% выход) в виде бледно-желтого масла.

**Стадия С:** 4-бензил-7,7-дифтор-4-азаспиро[2.4]гептан (0,55 г, 2,46 ммоль) растворяли в растворе  $\text{CHCl}_3$  (1 мл) и добавляли  $\text{MeOH}$  (20 мл) и  $\text{Pd/C}$  (0,2 г, 10%). Эту смесь перемешивали в атмосфере  $\text{H}_2$  в течение 5 часов, затем фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением 7,7-дифтор-4-азаспиро[2.4]гептана (0,164 г, 1,23 ммоль, 50% выход)

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



**Стадия А:** К раствору метил 1-((третбутоксикарбонил)(метил)амино)циклопропан-1-карбоксилата (1,05 г, 4,58 ммоль) в безводном THF (5 мл) в атмосфере  $\text{N}_2$  добавляли боргидрид лития (1,259 мл, 4М в THF, 5,04 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 дней. Добавляли сульфат натрия и воду, смесь фильтровали через слой сульфата натрия, который промывали дихлорметаном. Фильтрат концентрировали с получением трет-бутил (1-(гидроксиметил)циклопропил)(метил)карбамата в виде белого твердого вещества (0,904 г, 95% выход).

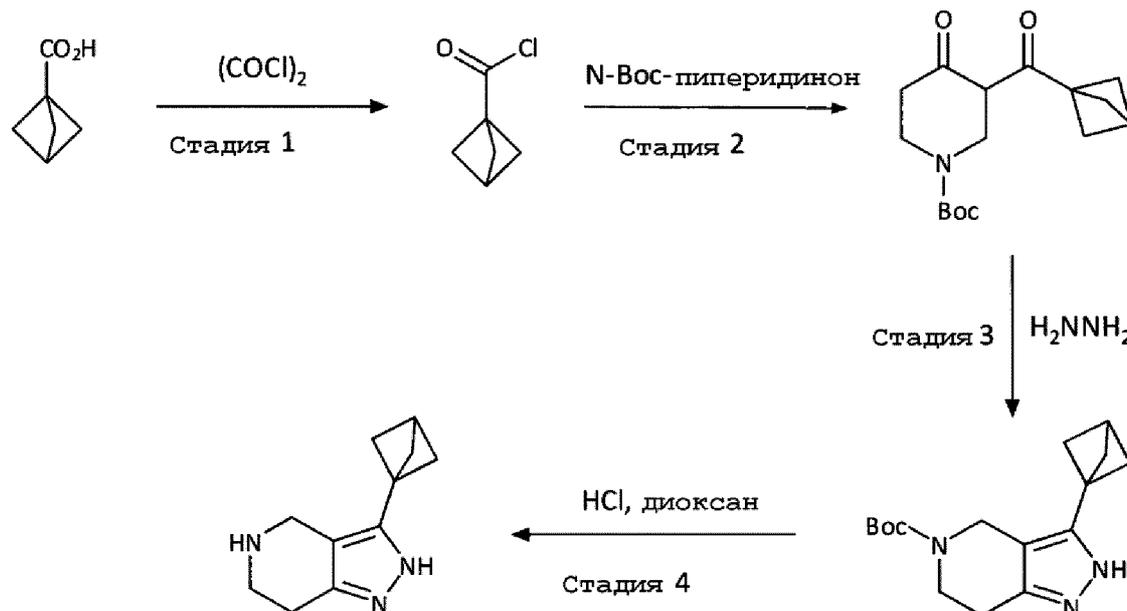
**Стадия В:** К раствору трет-бутил (1-(гидроксиметил)циклопропил)(метил)карбамата (0,100 г, 0,497 ммоль) и (бромдифторметил)триметилсилана (0,155 мл, 0,994 ммоль) в дихлорметане (0,5 мл) добавляли одну каплю раствора ацетата калия (0,195 г, 1,987 ммоль) в воде (0,5 мл). Смесь перемешивали в течение 40 часов. Смесь разбавляли дихлорметаном и водой, органический слой отделяли и концентрировали. Очистка флэш-хроматографией (20% этилацетата в гептане) давала трет-бутил N-{1-[(дифторметокси)метил]циклопропил}-N-

метилкарбамат в виде бесцветного масла (0,058 г, 46% выход)

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

ЖХ-МС:  $m/z$  152,2 (M+H)<sup>+</sup>

**Синтез**                      **3-{бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-с]пиридина**



**Стадия 1:** К перемешиваемому раствору бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновой кислоты (3,86 г, 34,4 ммоль) в безводном DCM (60 мл) добавляли каплю DMF с последующим добавлением по каплям оксалилхлорида (5,03 г, 39,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до тех пор, пока не прекращалось выделение газа. Смесь концентрировали и бицикло[1.1.1]пентан-1-карбонилхлорид (4,49 г, 34,4 ммоль, 99,9% выход) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

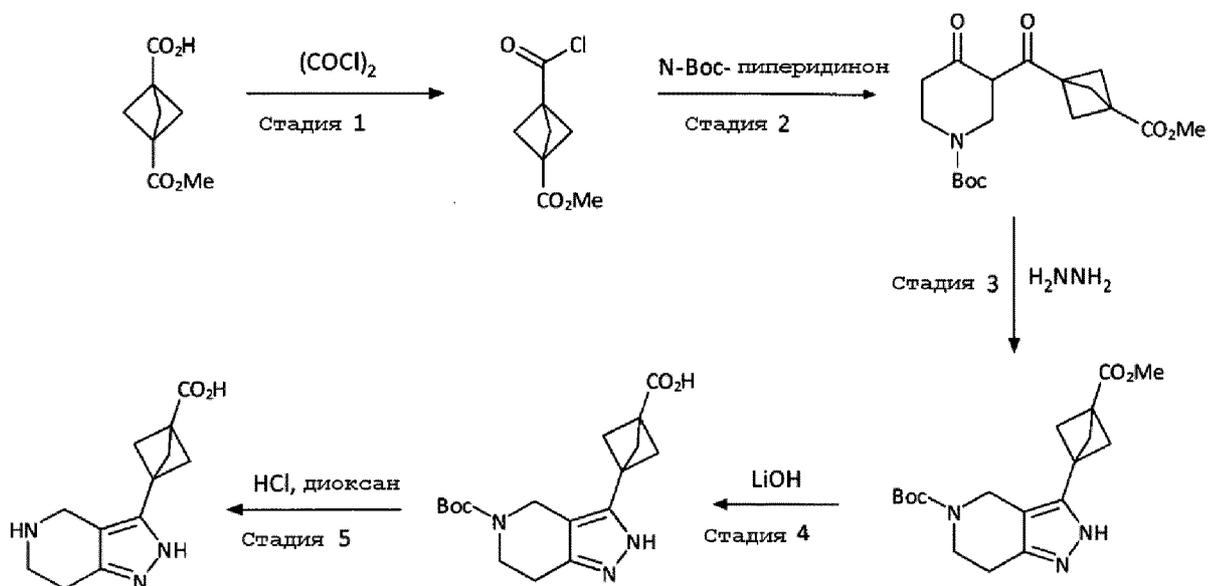
**Стадия 2:** К охлажденному (-65°C) перемешиваемому раствору трет-бутил 4-оксопиперидин-1-карбоксилата (13,7 г, 68,8 ммоль) в THF (60 мл) в атмосфере аргона добавляли раствор LiHMDS (68,8 мл, 68,8 ммоль, 1М) в безводном THF (80 мл). Смесь перемешивали при -65°C в течение 0,5 часа. Добавляли по каплям раствор бицикло[1.1.1]пентан-1-карбонилхлорида (4,49 г, 34,4 ммоль) в THF (20,00 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. при -65°C, затем нагревали до комнатной температуры. Смесь гасили добавлением насыщенного раствора NH<sub>4</sub>Cl (200 мл) и экстрагировали при помощи EtOAc (2×150 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией с использованием смеси EtOAc/пентан (от 1:1 до 100% EtOAc) в качестве элюента с получением трет-бутил

3-бицикло[1.1.1]пентан-1-карбонил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (2,2 г, 7,5 ммоль, 21,8% выход) в виде бледно-желтого твердого вещества.

**Стадия 3:** К раствору трет-бутил 3-бицикло[1.1.1]пентан-1-карбонил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (1,1 г, 3,75 ммоль) в EtOH (40 мл) добавляли гидразингидрат (60% в воде) (0,5 мл) и уксусную кислоту (0,5 мл). Смесь нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 5 часов, затем охлаждали и концентрировали. Остаток разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали при помощи  $\text{CHCl}_3$  (2×30 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором, насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$ , сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил 3-бицикло[1.1.1]пентан-1-ил-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилата (1,1 г, 3,67 ммоль, 97,8% выход) в виде желтого твердого вещества.

**Стадия 4:** К перемешиваемому раствору трет-бутил 3-бицикло[1.1.1]пентан-1-ил-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилата (1,1 г, 3,8 ммоль) в безводном диоксане (10 мл) добавляли HCl (4М раствор в диоксане, 9,5 мл, 38 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 часов при комнатной температуре, затем концентрировали. Полученный остаток упаривали вместе с водой и сушили при пониженном давлении с получением 3-бицикло[1.1.1]пентан-1-ил-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-с]пиридин дигидрохлорида (628,0 мг, 3,32 ммоль, 87,3% выход) в виде желтого твердого вещества.

### Синтез 3-{2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-ил}бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновой кислоты



**Стадия 1:** К перемешиваемому раствору 3-(метоксикарбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновой кислоты (1,0 г, 5,88 ммоль) в безводном DCM (20 мл), добавляли каплю DMF. Затем добавляли по каплям оксалилхлорид (894,77 мг, 7,05 ммоль) и смесь перемешивали до тех пор, пока не

прекращалось выделение газа. Смесь затем концентрировали с получением метил 3-(карбоксии)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилата (1,1 г, 5,83 ммоль, 99,3% выход) в виде желтого твердого вещества.

**Стадия 2:** К охлажденному (-65°C) раствору LiHMDS (11,6 мл, 11,6 ммоль, 1М/л) в THF (20 мл) в атмосфере аргона добавляли раствор трет-бутил 4-оксопиперидин-1-карбоксилата (2,32 г, 11,66 ммоль) в THF (20,00 мл). Смесь перемешивали при -65°C в течение 0,5 часа. Добавляли по каплям раствор метил 3-(карбоксии)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилата в THF (5 мл) при -65°C. Раствор нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа. Смесь гасили добавлением насыщенного раствора NH<sub>4</sub>Cl (50 мл) и экстрагировали при помощи EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением неочищенного трет-бутил 3-[3-(метоксикарбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбонил]-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (3,1 г, 2,65 ммоль, 45,4% выход), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

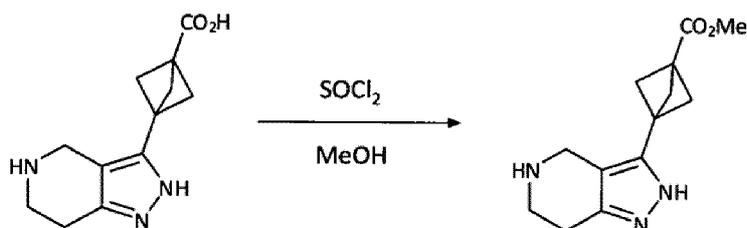
**Стадия 3:** К перемешиваемому раствору трет-бутил 3-[3-(метоксикарбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбонил]-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (3,1 г, 8,82 ммоль) в MeOH (50 мл) добавляли уксусную кислоту (1 мл) и 60% раствор гидразингидрата в воде (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали, добавляли воду (30 мл) и продукт экстрагировали при помощи EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением неочищенного трет-бутил 3-[3-(метоксикарбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил]-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилата (1,6 г, 2,86 ммоль, 32,4% выход) в виде светло-желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

**Стадия 4:** К перемешиваемому раствору трет-бутил 3-[3-(метоксикарбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил]-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилата (1,6 г, 4,6 ммоль) в THF/H<sub>2</sub>O (30 мл/5 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (580 мг, 13,8 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь затем концентрировали и остаток разбавляли водой (20 мл). Смесь фильтровали и фильтрат подкисляли 10% водным раствором HCl до pH 5-6. Осадок собирали фильтрацией и растворяли в DCM. Раствор сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали с получением 3-5-[(трет-бутоксикарбонил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-ил]бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновой кислоты (650,0 мг, 1,95 ммоль, 42,3% выход) в виде желтого твердого вещества.

**Стадия 5:** К перемешиваемому раствору 3-5-[(трет-бутоксикарбонил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-ил]бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновой кислоты (650 мг, 1,95 ммоль) в безводном DCM (5 мл) добавляли HCl (4М в диоксане, 4,8

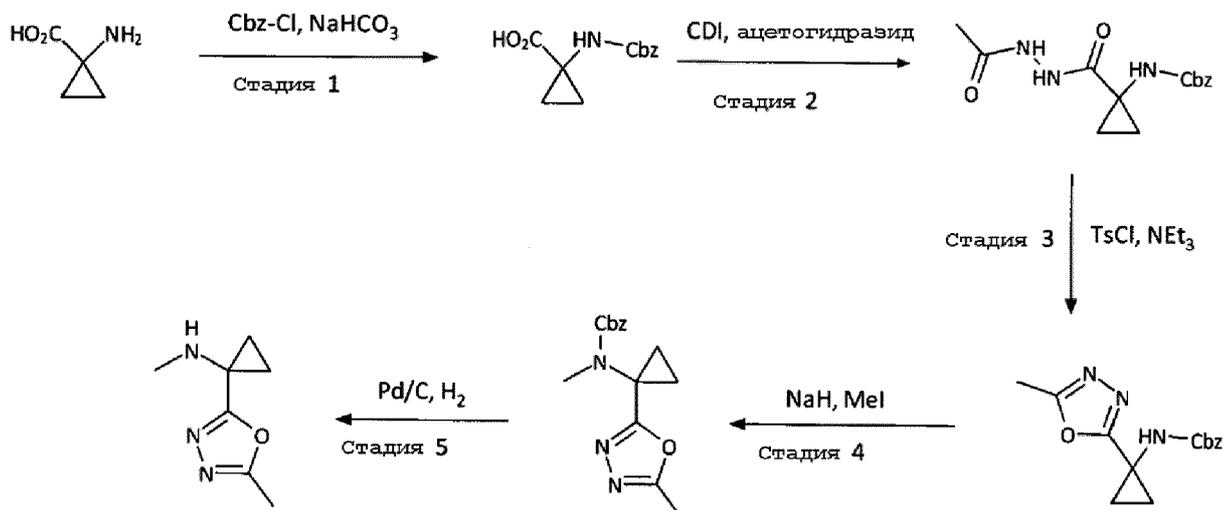
мл, 19,5 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи, затем концентрировали и полученный остаток растирали в порошок с ацетонитрилом. Осадок собирали фильтрацией и сушили с получением дигидрохлорида 3-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-илбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновой кислоты (336 мг, 583 мкмоль, 73,9% выход) в виде белого твердого вещества

**Синтез метил 3-{2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-ил}бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилата**



К охлажденному (0°C) раствору тионилхлорида (212 мг, 1,78 ммоль, 130 мкл) в MeOH (2 мл) добавляли дигидрохлорид 3-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-илбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновой кислоты (200 мг, 653 мкмоль). Смесь перемешивали в течение 20 часов при комнатной температуре, затем концентрировали с получением дигидрохлорида метил 3-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-илбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилата (186,0 мг, 580,86 мкмоль, 88,9% выход) в виде желтого твердого вещества.

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



**Стадия 1:** 1-Аминоциклопропан-1-карбоновую кислоту (6,0 г, 59,34 ммоль) и гидрокарбонат натрия (19,94 г, 237,38 ммоль) растворяли в дистиллированной воде (50 мл) и полученную смесь разбавляли при помощи THF (50 мл). Смесь охлаждали до 0°C на бане лед/вода и добавляли по каплям раствор бензилхлорформиата (11,14 г, 65,28 ммоль, 9,28 мл) в THF (10 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи, затем

промывали при помощи EtOAc. Водный слой отделяли, подкисляли до pH=1 концентрированной HCl и экстрагировали при помощи EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-[(бензилокси)карбонил]аминоциклопропан-1-карбоновой кислоты (6,0 г, 25,51 ммоль, 43% выход), которую использовали на следующей стадии без очистки.

**Стадия 2:** К раствору 1-[(бензилокси)карбонил]аминоциклопропан-1-карбоновой кислоты (6,0 г, 25,5 ммоль) в DCM (100 мл) при комнатной температуре добавляли одной порцией 1-(1H-имидазол-1-карбонил)-1H-имидазол (6,2 г, 38,3 ммоль). После завершения выделения газа (□20 мин) добавляли ацетогидразид (3,78 г, 51,01 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Образовавшийся осадок собирали фильтрацией, промывали при помощи DCM и сушили с получением бензил N-[1-(N'-ацетилгидразинкарбонил)циклопропил]карбамата (4,0 г).

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

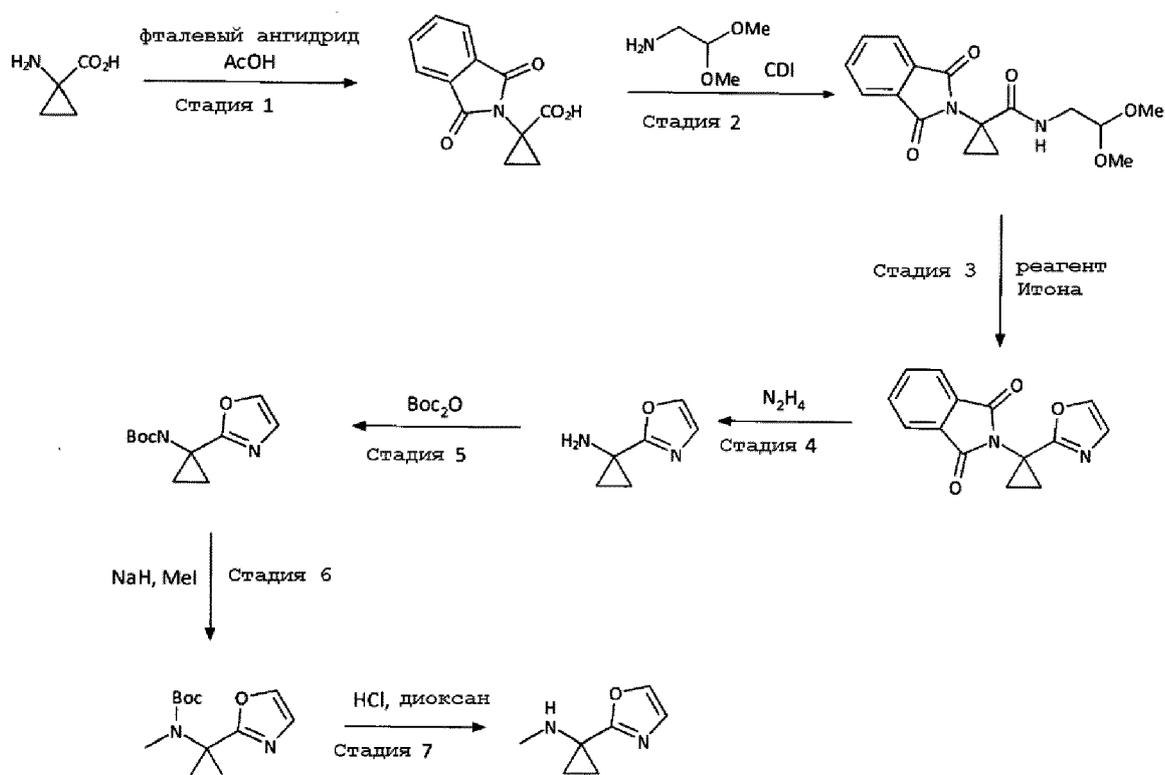
**Стадия 3:** Бензил N-[1-(N'-ацетилгидразинкарбонил)циклопропил]карбамат (6,5 г, 22,3 ммоль) суспендировали в DCM (100 мл). Добавляли одной порцией триэтиламин (4,97 г, 49,09 ммоль, 6,84 мл) и полученную смесь охлаждали до 0°C на бане лед/вода. Добавляли раствор 4-метилбензол-1-сульфонилхлорида (4,47 г, 23,4 ммоль) в DCM (50 мл). Полученную смесь затем нагревали, затем нагревали при кипячении с обратным холодильником. Полученную смесь промывали водой (2×10 мл), насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, насыщенным солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (1-ый прогон: Interchim, 220г SiO<sub>2</sub>, МТВЕ/метанол с метанолом от 0□10%, скорость потока=100 мл/мин, Rv=6 CV(колоночных объемов); 2-й прогон: Interchim, 80г SiO<sub>2</sub>, хлороформ/ацетонитрил с ацетонитрилом от 0□50%, скорость потока=60 мл/мин, Rv=10 CV) с получением бензил N-[1-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)циклопропил]карбамата (2,69 г, 9,82 ммоль, 44% выход) в виде желтого твердого вещества.

**Стадия 4:** Гидрид натрия (126,49 мг, 5,27 ммоль) суспендировали в безводном THF (30 мл). Добавляли по каплям раствор бензил N-[1-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)циклопропил]карбамата (1,2 г, 4,39 ммоль) в безводном THF (10 мл) при 15°C (водяная баня). Полученную смесь перемешивали до тех пор, пока не прекращалось выделение газа, затем охлаждали до 0°C. Добавляли по каплям йодметан (748 мг, 5,27 ммоль, 330 мкл) и полученную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Смесь затем экстрагировали при помощи EtOAc (2×20 мл) и объединенные

органические экстракты сушили над сульфатом натрия, затем концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного бензил N-метил-N-[1-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)циклопропил]карбамата (1,33 г, 4,62 ммоль, 105,2% выход), который использовали на следующей стадии без очистки.

**Стадия 5:** К раствору бензил N-метил-N-[1-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)циклопропил]карбамата (1,33 г, 4,62 ммоль) в безводном метаноле (20 мл) добавляли 10% Pd/C (100 мг). Полученную смесь перемешивали в атмосфере  $H_2$ . Когда реакция завершилась (в соответствии с  $^1H$  ЯМР реакционной смеси), смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали при помощи ВЭЖХ с получением N-метил-1-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)циклопропан-1-амина (140 мг, 913 мкмоль, 19,7% выход).

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



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

**Стадия 2:** К раствору 1-(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил)циклопропан-1-карбоновой кислоты (8,8 г, 38,1 ммоль) в DCM (100 мл) и THF (10 мл) при комнатной температуре добавляли 1-(1H-имидазол-1-карбонил)-1H-имидазол (6,79 г, 41,9 ммоль).

После завершения реакции (контролировали при помощи ЯМР) добавляли при комнатной температуре 2,2-диметоксиэтан-1-амин (4,4 г, 41,9 ммоль, 4,56 мл) и смесь перемешивали в течение ночи. Смесь затем концентрировали при пониженном давлении и остаток растирали в порошок с дистиллированной водой (15 мл). Полученный осадок собирали фильтрацией, промывали водой (2×15 мл) и растворяли в DCM. Органический слой собирали, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали при пониженном давлении с получением N-(2,2-диметоксиэтил)-1-(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил)циклопропан-1-карбоксамид (6,0 г, 18,9 ммоль, 49,5% выход).

**Стадия 3:** N-(2,2-диметоксиэтил)-1-(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил)циклопропан-1-карбоксамид (10,5 г, 33,0 ммоль) добавляли к метансульфоновой кислоте (≈100 г), с последующим добавлением пентоксида фосфора (7,7 г), и смесь перемешивали при 140°C в течение ночи. Полученный темный раствор охлаждали до комнатной температуры, выливали на лед и pH полученной смеси доводили до 8 насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub>. Продукт экстрагировали этилацетатом (2×200 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и упаривали.

Полученный остаток растирали в порошок с Et<sub>2</sub>O и продукт собирали фильтрацией. Полученное белое твердое вещество сушили с получением 2-[1-(1,3-оксазол-2-ил)циклопропил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-диона (2,3 г, 9,05 ммоль, 27,4% выход).

**Стадия 4:** К раствору 2-[1-(1,3-оксазол-2-ил)циклопропил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-диона (2,3 г, 9,05 ммоль) в этаноле (50 мл) добавляли гидразингидрат (2,26 г, 45,23 ммоль, 2,26 мл). Полученную смесь перемешивали при 50°C в течение ночи. Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Полученный остаток растирали в порошок с DCM. Полученный осадок отфильтровывали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного 1-(1,3-оксазол-2-ил)циклопропан-1-амин (1,24 г, 10,0 ммоль) в виде бесцветного масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

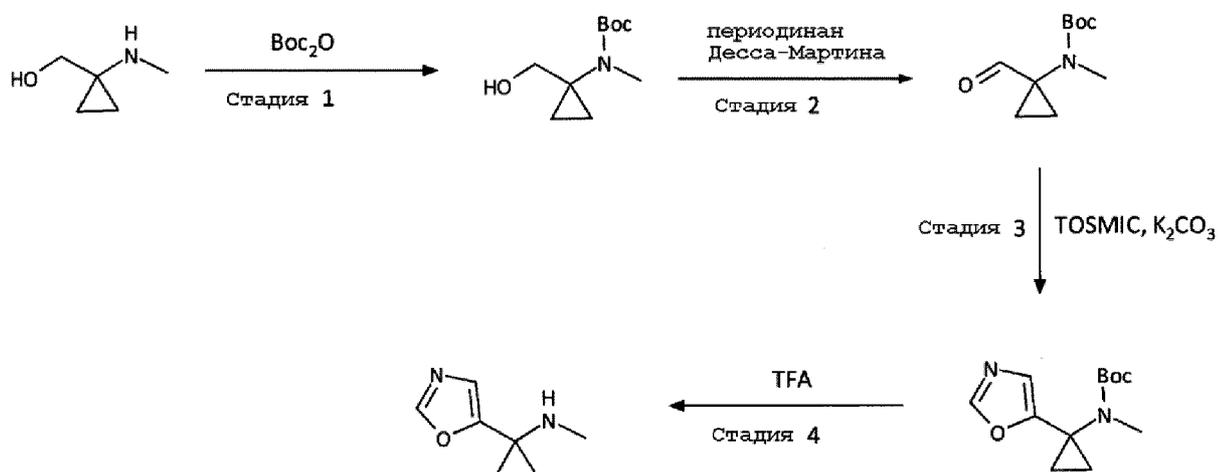
**Стадия 5:** Ди-трет-бутилдикарбонат (2,18 г, 10,0 ммоль, 2,3 мл) добавляли по каплям к раствору 1-(1,3-оксазол-2-ил)циклопропан-1-амин (1,24 г, 10,0 ммоль) в безводном DCM (10 мл). Полученную смесь перемешивали до завершения реакции (1H ЯМР) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (80 г SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир/MTBE с MTBE от 0□40%, скорость потока=60 мл/мин, Rv=8 CV) с получением трет-бутил N-[1-(1,3-оксазол-2-ил)циклопропил]карбамата (400 мг, 1,78 ммоль, 17,8% выход) в виде желтого масла.

**Стадия 6:** Гидрид натрия (51,36 мг, 2,14 ммоль) суспендировали в 10 мл безводного THF. Добавляли по каплям раствор трет-бутил N-[1-(1,3-оксазол-2-ил)циклопропил]карбамата (400 мг, 1,78 ммоль) в безводном THF (2 мл) (охлаждающая водяная баня). Полученную смесь перемешивали до тех пор, пока не прекращалось выделение газа, и затем охлаждали (0°C). Добавляли по каплям йодметан (304 мг, 2,14 ммоль, 130 мкл) и полученную смесь нагревали до комнатной температуры и

перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь вливали в насыщенный водн. раствор хлорида аммония. Полученную смесь экстрагировали при помощи EtOAc (2×10 мл) и объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали при помощи ВЭЖХ (колонка: Waters SunFire C18, 5 мкм, 19 мм × 100 мм; подвижная фаза: вода-ацетонитрил, 30 мл/мин) с получением трет-бутил N-метил-N-[1-(1,3-оксазол-2-ил)циклопропил]карбамата (29 мг, 122 мкмоль, 6,8% выход).

**Стадия 7:** Трет-бутил N-метил-N-[1-(1,3-оксазол-2-ил)циклопропил]карбамат (29,0 мг, 121,7 мкмоль) растворяли в смеси 4М HCl/диоксан (2 мл) при комнатной температуре и полученную смесь перемешивали в течение ночи. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением гидрохлорида N-метил-1-(1,3-оксазол-2-ил)циклопропан-1-амина (14 мг, 80,17 мкмоль, 83,3% выход).

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



**Стадия 1:** Ди-трет-бутилдикарбонат (1,75 г, 8,0 ммоль) добавляли порциями к смеси (1-(метиламино)циклопропил)метанол гидрохлорида (1,0 г, 7,27 ммоль) и триэтиламина (957 мг, 9,46 ммоль) в DCM (20 мл) и оставляли перемешиваться в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакции (контролировали при помощи 1H ЯМР) смесь промывали водой (10 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в вакууме с получением трет-бутил N-[1-(гидроксиметил)циклопропил]-N-метилкарбамата (1,2 г, 5,97 ммоль, 82% выход).

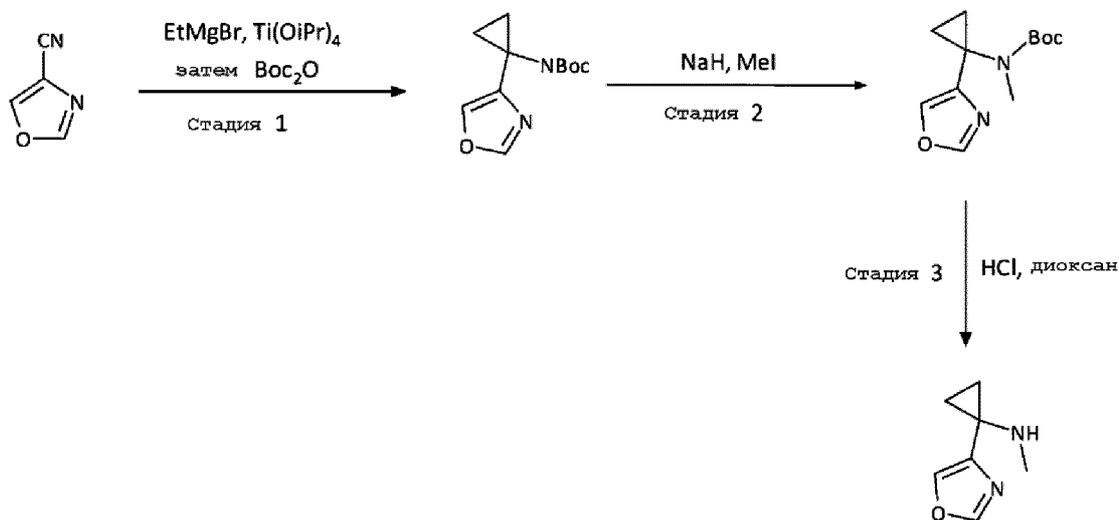
**Стадия 2:** К охлажденному ( $0^\circ\text{C}$ ) раствору трет-бутил N-[1-(гидроксиметил)циклопропил]-N-метилкарбамата (500,01 мг, 2,48 ммоль) в DCM (50 мл) добавляли 1,1,1-трис(ацетокси)-1,1-дигидро-1,2-бензодоксол-3(1H)-он (1,16 г, 2,73 ммоль). Когда реакция завершилась (контролировали при помощи 1H ЯМР), смесь вливали в водный раствор  $\text{NaHCO}_3$  и  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ , затем перемешивали до тех пор, пока органическая фаза не стала прозрачной (□1 час). Слои разделяли и водный слой экстрагировали при помощи DCM (3×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при

пониженном давлении с получением неочищенного трет-бутил N-(1-формилциклопропил)-N-метилкарбамата (620 мг, 3,11 ммоль), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

**Стадия 3:** Трет-бутил N-(1-формилциклопропил)-N-метилкарбамат (477 мг, 2,39 ммоль) смешивали с 1-изоцианометансульфонил-4-метилбензолом (514 мг, 2,63 ммоль) в безводном метаноле (50 мл) с последующим добавлением карбоната калия (695 мг, 5,03 ммоль). Полученную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 часов. Затем к горячей реакционной смеси добавляли дистиллированную воду (20 мл) и полученный раствор экстрагировали при помощи EtOAc (2×15 мл). Объединенные органические экстракты сушили (сульфат натрия) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (40 г SiO<sub>2</sub>, хлороформ/ацетонитрил с ацетонитрилом от 0 до 20%, скорость потока=40 мл/мин) с получением трет-бутил N-метил-N-[1-(1,3-оксазол-5-ил)циклопропил]карбамата (400,0 мг, 1,68 ммоль, 70,1% выход).

**Стадия 4:** Трет-бутил N-метил-N-[1-(1,3-оксазол-5-ил)циклопропил]карбамат (370 мг, 1,55 ммоль) растворяли в TFA (5 мл) и полученную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи. Когда реакция завершилась (контролировали при помощи ЖХМС реакционной смеси) избыток TFA упаривали с получением N-метил-1-(1,3-оксазол-5-ил)циклопропан-1-амин трифторацетата (360 мг, 2,1 ммоль, 100% выход).

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



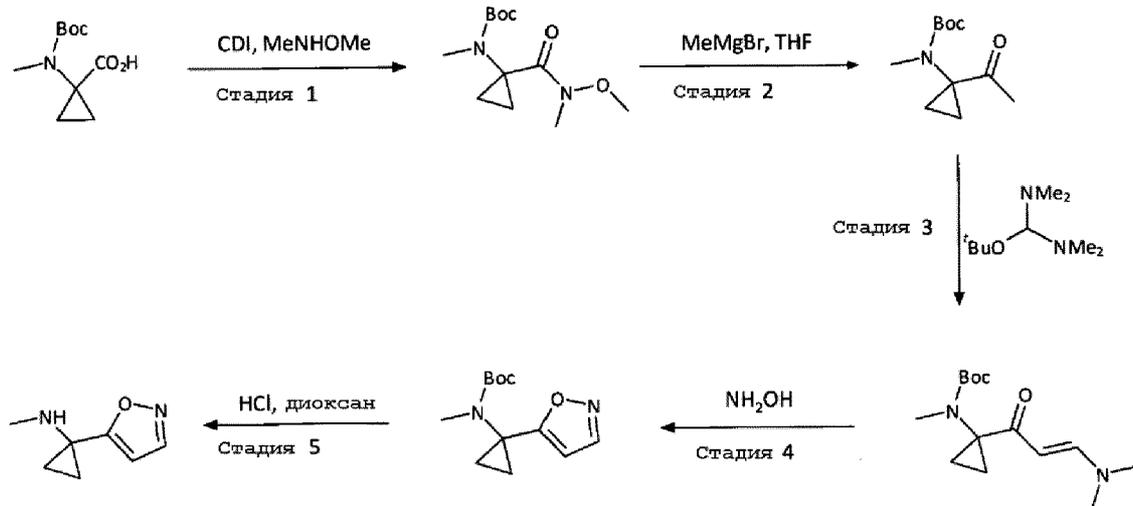
**Стадия 1:** К охлажденному (-70°C) раствору 1,3-оксазол-4-карбонитрила (4,0 г, 42,52 ммоль) и тетраизопропоксида титана (13,29 г, 46,77 ммоль) в Et<sub>2</sub>O (220 мл) добавляли этилмагнийбромид (11,9 г, 89,29 ммоль). Полученный желтый раствор перемешивали в течение 10 мин. Раствор нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа. Добавляли трифторид-диэтилэфират бора (12,07 г, 85,04 ммоль, 10,73 мл) и смесь перемешивали в течение еще 1 часа. Добавляли 1N раствор HCl (100 мл) и эфир (200 мл). К полученным двум прозрачным фазам добавляли NaOH (10% водный раствор, 200 мл) с последующим добавлением ди-трет-бутилдикарбоната (46,4 г,

212,59 ммоль, 48,84 мл). Полученную двухфазную смесь энергично перемешивали в течение ночи. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с использованием 300 мл диэтилового эфира. Объединенные органические экстракты сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением вязкого желтого масла, которое в основном состояло из желаемого продукта и  $\text{Woc}_2\text{O}$  (показано при помощи  $^1\text{H}$  ЯМР). Это масло растворяли в 100 мл диоксана и полученный раствор добавляли по каплям к раствору 2-аминоуксусной кислоты (15,96 г, 212,59 ммоль) и карбоната натрия (22,53 г, 212,59 ммоль) в 200 мл воды при комнатной температуре. Полученную смесь оставляли перемешиваться в течение ночи, затем все летучие вещества удаляли в вакууме. Остаток распределяли между 300 мл воды и 150 мл МТВЕ. Органическую фазу промывали 50 мл воды, насыщенным солевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил N-[1-(1,3-оксазол-4-ил)циклопропил]карбамата (7,2 г, 32,11 ммоль, 75,5% выход) в виде светло-желтого кристаллического твердого вещества.

**Стадия 2:** К раствору трет-бутил N-[1-(1,3-оксазол-4-ил)циклопропил]карбамата (2,0 г, 8,92 ммоль) в 50 мл DMF порциями добавляли гидрид натрия (60%, 321,02 мг, 13,38 ммоль), поддерживая температуру ниже  $25^\circ\text{C}$  (охлаждающая водяная баня). После завершения выделения газа добавляли по каплям йодметан (3,16 г, 22,29 ммоль, 1,39 мл) и полученную смесь оставляли перемешиваться в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь вливали в 500 мл воды и экстрагировали 150 мл этилацетата. Органическую фазу промывали водой ( $2 \times 100$  мл), насыщенным солевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в вакууме с получением трет-бутил N-метил-N-[1-(1,3-оксазол-4-ил)циклопропил]карбамата (2,15 г, 90,0% чистота, 8,12 ммоль, 91,1% выход) в виде желтого кристаллического твердого вещества.

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

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



**Стадия 1:** К раствору 1-[(трет-бутоксикарбонил](метил)аминоциклопропан-1-карбоновой кислоты (6,0 г, 27,88 ммоль) в безводном DCM (300 мл) при комнатной температуре добавляли 1-(1H-имидазол-1-карбонил)-1H-имидазол (6,78 г, 41,82 ммоль). Когда завершилось выделение газа ( $\square$ 20 мин), добавляли метокси(метил)амин гидрохлорид (6,8 г, 69,7 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли петролейным эфиром (300 мл) и промывали водой ( $3 \times 300$  мл). Органическую фазу отделяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил N-1-[метокси(метил)карбамоил]циклопропил-N-метилкарбамата (3,95 г, 96,0% чистота, 14,7 ммоль, 52,7% выход) в виде бесцветного масла.

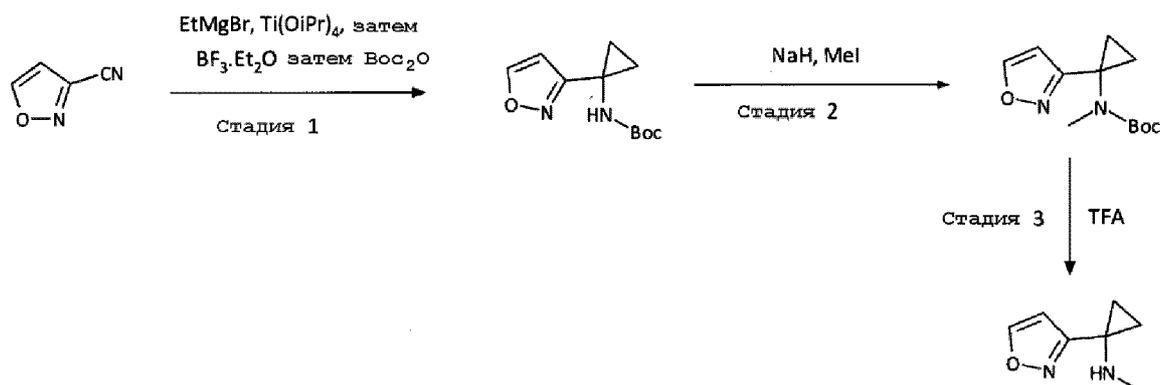
**Стадия 2:** К раствору трет-бутил N-1-[метокси(метил)карбамоил]циклопропил-N-метилкарбамата (3,77 г, 14,6 ммоль) в 100 мл THF при комнатной температуре в атмосфере аргона добавляли метилмагнийбромид (5,22 г, 43,8 ммоль, 13,7 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, гасили добавлением насыщенного водного раствора  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (50 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток распределяли между 200 мл воды и 200 мл МТВЕ. Органический слой промывали 100 мл воды, насыщенным солевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил N-(1-ацетилциклопропил)-N-метилкарбамата (2,71 г, 96,0% чистота, 12,2 ммоль, 83,6% выход) в виде светло-желтой жидкости.

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

**Стадия 4:** Смесь трет-бутил N-1-[(2E)-3-(диметиламино)проп-2-еноил]циклопропил-N-метилкарбамата (580,0 мг, 2,16 ммоль) и гидроксилмин гидрохлорида (165 мг, 2,38 ммоль) в безводном метаноле (20 мл) нагревали при 50°C в атмосфере аргона в течение 20 часов. Реакционную смесь затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток распределяли между этилацетатом (20 мл) и водой (50 мл). Органический слой промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил N-метил-N-[1-(1,2-оксазол-5-ил)циклопропил]карбамата (455 мг, 1,91 ммоль, 88,3% выход) в виде светло-желтого масла.

**Стадия 5:** Трет-бутил N-метил-N-[1-(1,2-оксазол-5-ил)циклопропил]карбамат (455 мг, 1,91 ммоль) растворяли в 10 мл смеси 4M HCl/диоксан при комнатной температуре и полученную смесь перемешивали в течение ночи. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток растирали в порошок с этилацетатом (10 мл). Полученное бледно-коричневое твердое вещество собирали фильтрацией и сушили под вакуумом с получением N-метил-1-(1,2-оксазол-5-ил)циклопропан-1-амин гидрохлорида (210,0 мг, 1,2 ммоль, 63,1% выход) в виде кристаллического твердого вещества.

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



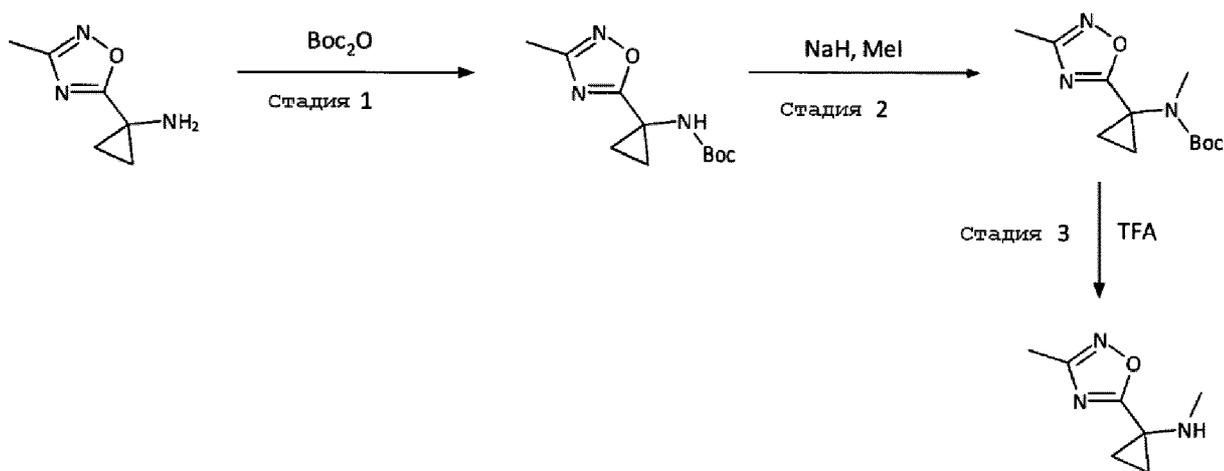
**Стадия 1:** К охлажденному (-70°C) раствору 1,2-оксазол-3-карбонитрила (4,0 г, 42,5 ммоль) и тетраизопропоксида титана (13,3 г, 46,8 ммоль) в Et<sub>2</sub>O (200 мл) добавляли этилмагнийбромид (11,9 г, 89,3 ммоль, 26,3 мл). Полученный желтый раствор перемешивали в течение 10 мин при -70°C, затем медленно нагревали до комнатной температуры. Затем добавляли трифторид-диэтилэфират бора (12,1 г, 85,1 ммоль, 10,7 мл). После перемешивания в течение 1 часа добавляли 1N раствор HCl (100 мл) и диэтиловый эфир (200 мл). К полученной смеси добавляли NaOH (10% водн., 200 мл) с последующим добавлением ди-трет-бутил дикарбоната (46,4 г, 212 ммоль, 48,9 мл). Полученную двухфазную смесь энергично перемешивали в течение ночи. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали диэтиловым эфиром (3×100 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением вязкого желтого масла, которое в основном состояло из желаемого продукта и Boc<sub>2</sub>O. Это масло растворяли в 50 мл диоксана. К этому раствору добавляли по каплям раствор 2-аминоуксусной кислоты (15,96 г, 212,66 ммоль) и карбоната натрия

(22,54 г, 212,66 ммоль) в 100 мл воды. Смесь оставляли перемешиваться в течение ночи, затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток распределяли между 300 мл воды и 150 мл МТВЕ. Органическую фазу промывали 5 мл воды, насыщенным соевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил N-[1-(1,2-оксазол-3-ил)циклопропил]карбамата (6,0 г, 26,8 ммоль, 62,9% выход) в виде светло-желтого масла.

**Стадия 2:** Гидрид натрия (67 мг, 2,81 ммоль) суспендировали в 10 мл безводного ТНФ. Затем добавляли по каплям раствор трет-бутил N-[1-(1,2-оксазол-3-ил)циклопропил]карбамата (524 мг, 2,34 ммоль) в 2 мл безводного ТНФ (охлаждающая водяная баня). Полученную смесь перемешивали до тех пор, пока не прекращалось выделение газа, и затем охлаждали до  $0^\circ\text{C}$ . Добавляли по каплям йодметан (498 мг, 3,51 ммоль, 220 мкл) и полученную смесь нагревали до комнатной температуры и затем перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь вливали в насыщенный водн. раствор хлорида аммония. Полученную смесь экстрагировали при помощи  $\text{EtOAc}$  ( $2 \times 10$  мл). Объединенные органические экстракты объединяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный трет-бутил N-метил-N-[1-(1,2-оксазол-3-ил)циклопропил]карбамат (537 мг, 2,25 ммоль, 96,4% выход), который использовали на следующей стадии без очистки.

**Стадия 3:** трет-Бутил N-метил-N-[1-(1,2-оксазол-3-ил)циклопропил]карбамат (536 мг, 2,25 ммоль) растворяли в 50 мл безводного DCM. Добавляли одной порцией 2,2,2-трифторуксусную кислоту (770 мг, 6,75 ммоль, 520 мкл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением N-метил-1-(1,2-оксазол-3-ил)циклопропан-1-амина (64 мг, 463 мкмоль, 20,6% выход).

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



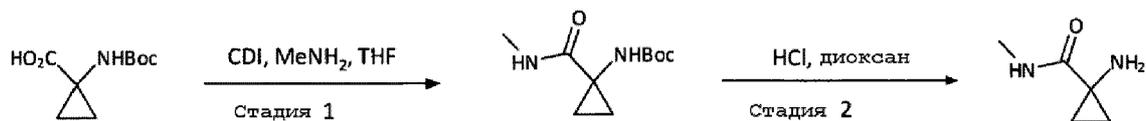
**Стадия 1:** 1-(3-Метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)циклопропан-1-амин гидрохлорид (1,5 г, 8,54 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбонат (2,05 г, 9,39 ммоль, 2,16 мл) смешивали в дихлорметане (50 мл) и добавляли по каплям триэтиламин (949,0 мг, 9,38 ммоль, 1,31 мл)

при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи, затем промывали водой (2×10 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением трет-бутил N-[1-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)циклопропил]карбамата (1,61 г, 6,72 ммоль, 78,9% выход).

**Стадия 2:** Гидрид натрия (209,7 мг, 8,74 ммоль) суспендировали в безводном THF (10 мл). Раствор трет-бутил N-[1-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)циклопропил]карбамата (1,61 г, 6,72 ммоль) в безводном THF (10 мл) добавляли по каплям (охлаждающая водяная баня). Полученную смесь перемешивали до тех пор, пока не прекращалось выделение газа, и затем охлаждали до 0°C. Добавляли по каплям йодметан (1,05 г, 7,4 ммоль, 460,0 мкл). Полученную смесь нагревали до комнатной температуры и затем перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь вливали в насыщенный водн. раствор хлорида аммония и экстрагировали дважды при помощи 20 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток (1,56 г) очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием смеси гексан/MTBE (градиент 100/0-50/50) в качестве элюента с получением трет-бутил N-метил-N-[1-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)циклопропил]карбамата (914,0 мг, 3,61 ммоль, 53,7% выход) в виде бесцветного масла.

**Стадия 3:** трет-Бутил N-метил-N-[1-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)циклопропил]карбамат (914,0 мг, 3,61 ммоль) растворяли в 50 мл безводного DCM. Добавляли одной порцией 2,2,2-трифторуксусную кислоту (2,06 г, 18,04 ммоль, 1,39 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали, получая N-метил-1-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)циклопропан-1-амин трифторацетат (522,0 мг, 1,95 ммоль, 54,1% выход)

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

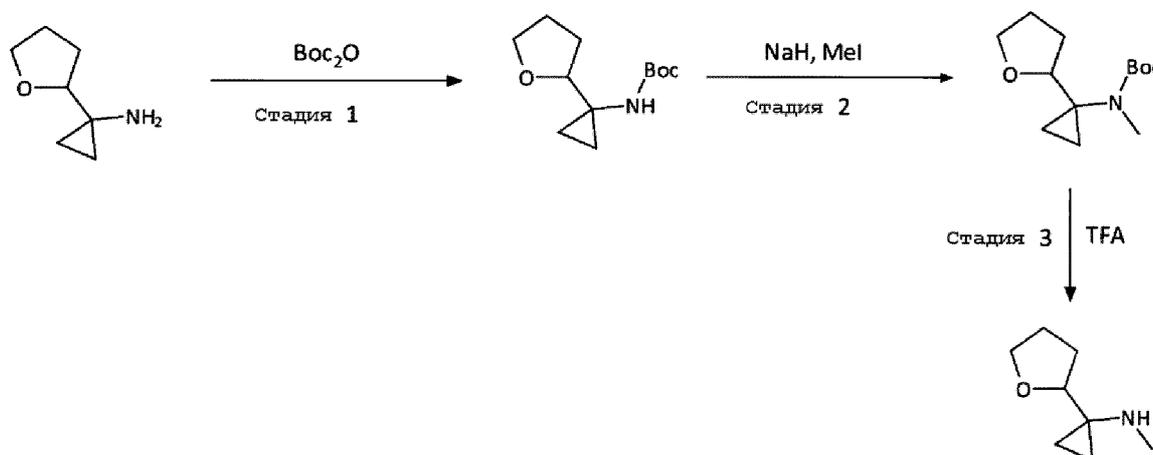


**Стадия 1:** 1-(1H-имидазол-1-карбонил)-1H-имидазол (2,42 г, 14,9 ммоль) добавляли к раствору 1-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклопропанкарбоновой кислоты (2,0 г, 9,94 ммоль) в 10 мл безводного THF при комнатной температуре. Когда выделение газа завершилось (□20 мин), добавляли по каплям раствор метанамина (50 мл, 20% раствор в метаноле). Полученный раствор перемешивали в течение ночи. Растворитель выпаривали в вакууме и остаток распределяли между DCM (30 мл) и водой (10 мл). Органическую фазу отделяли, промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил N-[1-(метилкарбамоил)циклопропил]карбамата (1,9 г, 8,89 ммоль, 89,4% выход) в виде белого твердого вещества.

**Стадия 2:** Трет-бутил N-[1-(метилкарбамоил)циклопропил]карбамат (1,9 г, 8,89 ммоль) растворяли в 25 мл 4M HCl в диоксане и полученную смесь перемешивали в

течение ночи. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 1-амино-N-метилциклопропан-1-карбоксамид гидрохлорида (1,29 г, 8,58 ммоль, 96,4% выход) в виде белого твердого вещества.

### Синтез N-метил-1-(оксолан-2-ил)циклопропан-1-амина

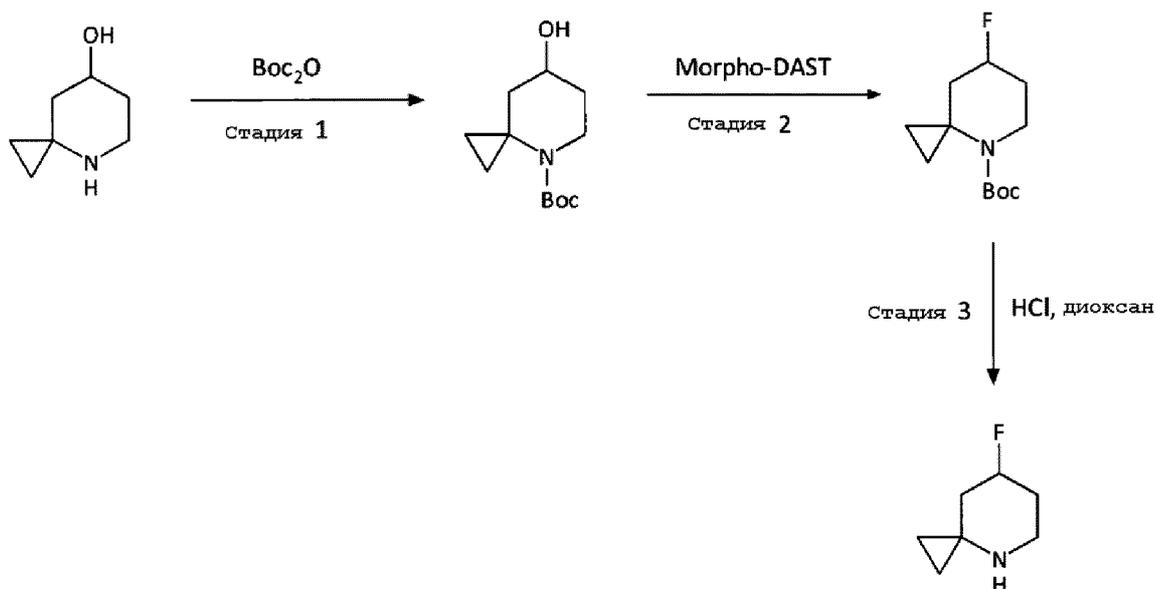


**Стадия 1:** К перемешиваемому раствору 1-(оксолан-2-ил)циклопропан-1-амина (669 мг, 5,26 ммоль) в безводном DCM (10 мл) добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (1,15 г, 5,26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционную смесь концентрировали с получением трет-бутил N-[1-(оксолан-2-ил)циклопропил]карбамата (1,19 г, чистота 95,0%, 4,97 ммоль, 94,5% выход) в виде белого твердого вещества.

**Стадия 2:** К охлажденной ( $0^\circ\text{C}$ ) перемешиваемой суспензии гидроксида натрия (0,376 г, 15,7 ммоль) в безводном THF (20 мл) добавляли по каплям раствор трет-бутил N-[1-(оксолан-2-ил)циклопропил]карбамата (1,19 г, 5,23 ммоль) в THF (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре и охлаждали снова до  $0^\circ\text{C}$ . Добавляли по каплям йодметан (2,23 г, 15,7 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь осторожно вливали в насыщенный солевой раствор (20 мл) и экстрагировали при помощи EtOAc ( $3 \times 15$  мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением трет-бутил N-метил-N-[1-(оксолан-2-ил)циклопропил]карбамата (1,0 г, 4,14 ммоль, 79,2% выход) в виде желтого масла.

**Стадия 3:** К охлажденному ( $0^\circ\text{C}$ ) раствору трет-бутил N-метил-N-[1-(оксолан-2-ил)циклопропил]карбамата (1,0 г, 4,14 ммоль) в безводном DCM (5 мл) добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (2,36 г, 20,7 ммоль, 1,6 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 часов при комнатной температуре, концентрировали при пониженном давлении и остаток упаривали совместно с водой и сушили под вакуумом с получением N-метил-1-(оксолан-2-ил)циклопропан-1-амин трифторацетата (580 мг, 2,39 ммоль, 99,1% выход) в виде коричневого масла.

### Синтез 7-фтор-4-азаспиро[2.5]октана

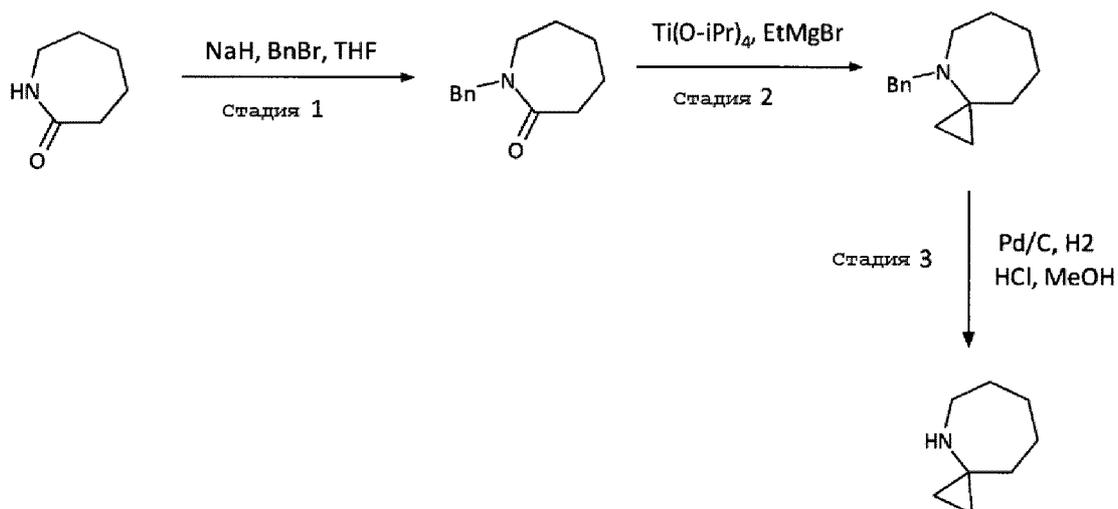


**Стадия 1:** К перемешиваемой суспензии 4-азаспиро[2.5]октан-7-ол гидрохлорида (1,06 г, 6,48 ммоль) в безводном DCM (30 мл) добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (1,41 г, 6,48 ммоль), затем триэтиламин (655 мг, 6,48 ммоль, 900,0 мкл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали, остаток разбавляли при помощи МТВЕ (30 мл), осажденный триэтиламин гидрохлорид отфильтровывали и фильтрат упаривали с получением трет-бутил 7-гидрокси-4-азаспиро[2.5]октан-4-карбоксилата (1,45 г, 6,38 ммоль, 98,5% выход) в виде желтого масла.

**Стадия 2:** К охлажденному ( $-40^{\circ}\text{C}$ ) раствору трет-бутил 7-гидрокси-4-азаспиро[2.5]октан-4-карбоксилата (1,45 г, 6,37 ммоль) в безводном DCM (25 мл) в атмосфере аргона добавляли по каплям трифторид 4-морфолинилсеры (2,46 г, 14,0 ммоль, 1,71 мл). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли при помощи DCM и гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором и концентрировали. Остаток растворяли в DCM (30 мл), добавляли насыщенный водный раствор перманганата калия (50 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов. Органическую фазу отделяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием смеси гексан- $\text{EtOAc}$  9:1 в качестве элюента с получением трет-бутил 7-фтор-4-азаспиро[2.5]октан-4-карбоксилата (290 мг, 1,26 ммоль, 19,8% выход) в виде желтого масла.

**Стадия 3:** К раствору трет-бутил 7-фтор-4-азаспиро[2.5]октан-4-карбоксилата (290,0 мг, 1,26 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли HCl (4M в диоксане, 2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, затем концентрировали. Остаток сушили при пониженном давлении с получением 7-фтор-4-азаспиро[2.5]октан гидрохлорида (209 мг, чистота 92,0%, 1,16 ммоль, колич. выход) в виде белого твердого вещества.

#### Синтез 4-азаспиро[2.6]нонана



**Стадия 1:** К раствору азепан-2-она (681 мг, 6,02 ммоль) в THF (15 мл) небольшими порциями добавляли гидрид натрия (159 мг, 6,62 ммоль), поддерживая температуру ниже 25°C при помощи охлаждающей водяной бани. После прекращения выделения газа добавляли по каплям (бромметил)бензол (1,13 г, 6,62 ммоль) и полученную смесь оставляли перемешиваться в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили 5 мл насыщенного водного раствора  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и концентрировали при пониженном давлении. Остаток распределяли между 40 мл воды и 30 мл МТВЕ. Органическую фазу промывали водой (2×30 мл), насыщенным солевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в вакууме с получением 1-бензилазепан-2-она (1,3 г, чистота 86,0%, 5,5 ммоль, 91,3% выход) в виде бесцветного масла.

**Стадия 2:** К энергично перемешиваемому раствору 1-бензилазепан-2-она (800 мг, 3,94 ммоль) и тетраизопропоксида титана (4,47 г, 15,7 ммоль, 4,66 мл) в безводном THF (78 мл) добавляли этилмагнийбромид (4,2 г, 31,5 ммоль, 9,26 мл), смесь разбавляли 30 мл безводного THF. Полученную смесь перемешивали при 40°C в течение 12 часов. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водного раствора  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (100 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 1 часа до изменения цвета от коричневаточерного до беловато-желтого. Смесь фильтровали и фильтровальную лепешку промывали при помощи THF (50 мл). Фильтрат подщелачивали ( $\text{pH} > 11$ ) добавлением 15% водн. раствора  $\text{NaOH}$  и экстрагировали при помощи  $\text{Et}_2\text{O}$  (3×150 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток (636 мг) очищали при помощи ВЭЖХ с получением 4-бензил-4-азаспиро[2.6]нонана (176,0 мг, 817,33 мкмоль, 20,8% выход) в виде желтой жидкости.

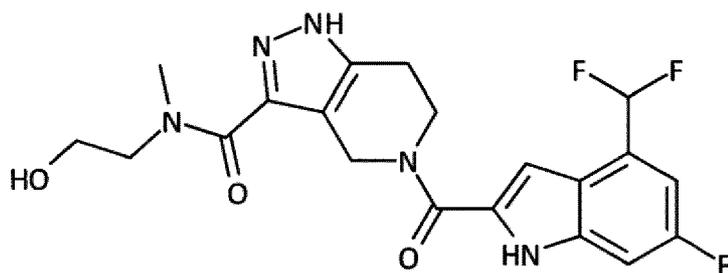
**Стадия 3:** 4-Бензил-4-азаспиро[2.6]нонан (175 мг, 813 мкмоль) растворяли в 2 мл 1 М раствора  $\text{HCl}$  в метаноле. Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении и упаривали три раза с безводным метанолом для удаления избытка  $\text{HCl}$ . Остаток растворяли в безводном метаноле (3 мл) и к полученному раствору в атмосфере

аргона добавляли 25 мг 10% Pd/C, предварительно высушенного из воды. Полученную суспензию оставляли перемешиваться в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере  $H_2$ . Смесь перемешивали до полного расходования исходного вещества (определяли при помощи  $^1H$  ЯМР). Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 4-азаспиро[2.6]нонан гидрохлорида (87,0 мг, 538 мкмоль, 66,4% выход) в виде желтого твердого вещества.

**Примеры 1 и 2 - Преднамеренно оставлено пустым**

**Пример 3**

5-[4-(дифторметил)-6-фтор-1H-индол-2-карбонил]-N-(2-гидроксиэтил)-N-метил-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид

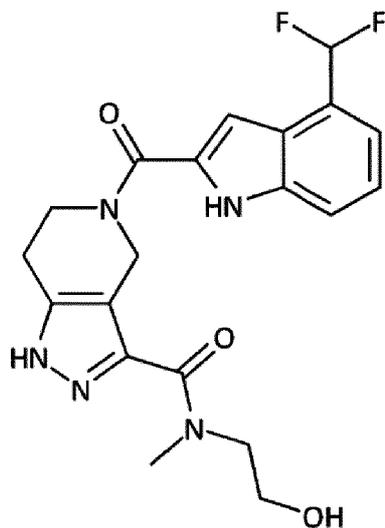


Rt (Метод А) 2,85 мин,  $m/z$  436  $[M+H]^+$

$^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13,06 (с, 1H), 12,10 (с, 1H), 7,51-7,16 (м, 3H), 6,99 (с, 1H), 5,14-4,54 (м, 3H), 4,06-3,79 (м, 3H), 3,66-3,37 (м, 4H), 3,04-2,79 (м, 4H).

**Пример 4**

5-[4-(дифторметил)-1H-индол-2-карбонил]-N-(2-гидроксиэтил)-N-метил-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид

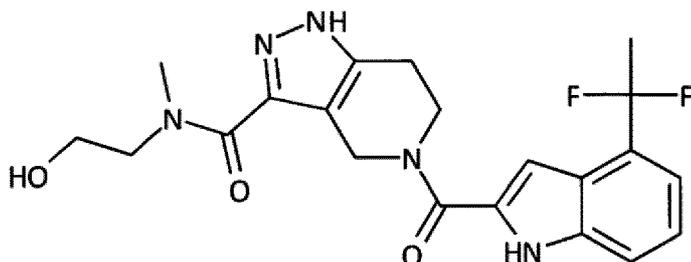


Rt (Метод А) 2,75 мин,  $m/z$  416  $[M+H]^+$

$^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13,05 (с, 1H), 12,01 (с, 1H), 7,60 (т,  $J=4,3$  Гц, 1H), 7,48-7,14 (м, 3H), 6,97 (с, 1H), 5,07-4,60 (м, 3H), 4,06-3,78 (м, 3H), 3,70-3,38 (м, 4H), 3,07-2,77 (м, 4H).

**Пример 5**

5-[4-(1,1-дифторэтил)-1H-индол-2-карбонил]-N-(2-гидроксиэтил)-N-метил-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид

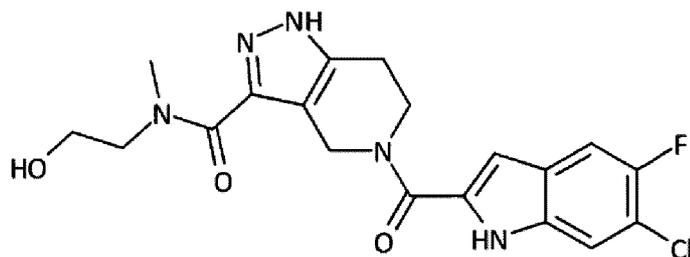


Rt (Метод А) 2,86 мин, m/z 430 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,05 (с, 1H), 11,97 (с, 1H), 7,55 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,27 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,23 (д, J=6,9 Гц, 1H), 6,86 (с, 1H), 5,22-4,53 (м, 3H), 4,07-3,78 (м, 3H), 3,69-3,39 (м, 4H), 3,06-2,76 (м, 4H), 2,08 (т, J=18,8 Гц, 3H).

### Пример 6

5-(6-хлор-5-фтор-1H-индол-2-карбонил)-N-(2-гидроксиэтил)-N-метил-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид

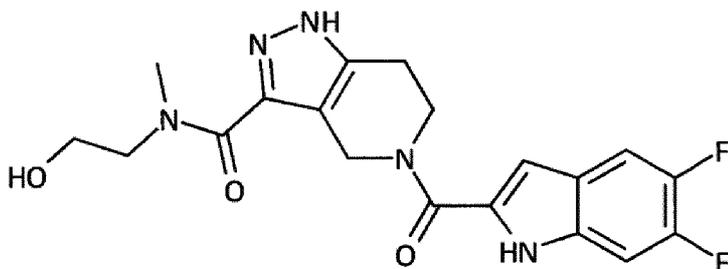


Rt (Метод А) 2,91 мин, m/z 420/422 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,08 (с, 1H), 11,89 (с, 1H), 7,65 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,54 (д, J=6,5 Гц, 1H), 6,90 (с, 1H), 5,12-4,39 (м, 3H), 4,07-3,76 (м, 3H), 3,66-3,37 (м, 4H), 3,07-2,70 (м, 4H).

### Пример 7

5-(5,6-дифтор-1H-индол-2-карбонил)-N-(2-гидроксиэтил)-N-метил-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид



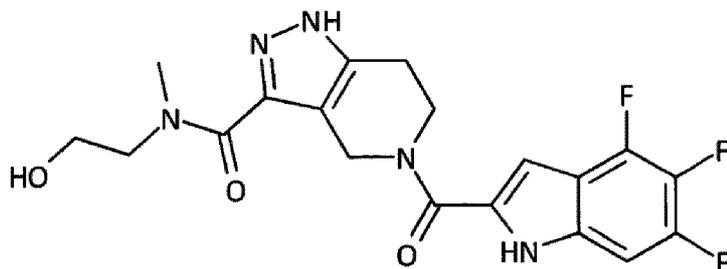
Rt (Метод А) 2,78 мин, m/z 404 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,99 (с, 1H), 11,82 (с, 1H), 7,71-7,60 (м, 1H), 7,35 (дд, J=11,0, 7,0 Гц, 1H), 6,90 (с, 1H), 5,08-4,55 (м, 3H), 4,04-3,79 (м, 3H), 3,68-3,36 (м, 4H),

3,04-2,74 (м, 4H).

**Пример 8**

N-(2-гидроксиэтил)-N-метил-5-(4,5,6-трифтор-1H-индол-2-карбонил)-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид

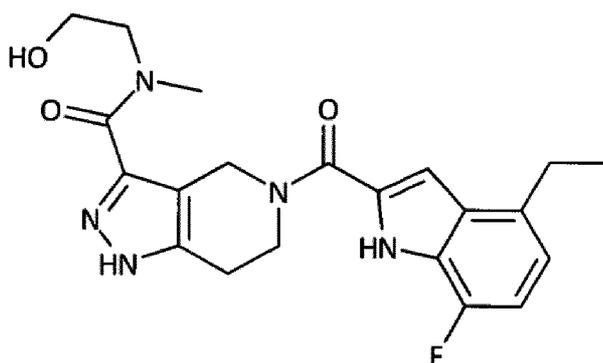


Rt (Метод А) 2,89 мин, m/z 422 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,05 (с, 1H), 12,15 (с, 1H), 7,25 (дд, J=10,2, 5,8 Гц, 1H), 7,02 (с, 1H), 5,10-4,60 (м, 3H), 4,07-3,78 (м, 3H), 3,62-3,38 (м, 4H), 3,06-2,75 (м, 4H).

**Пример 9**

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

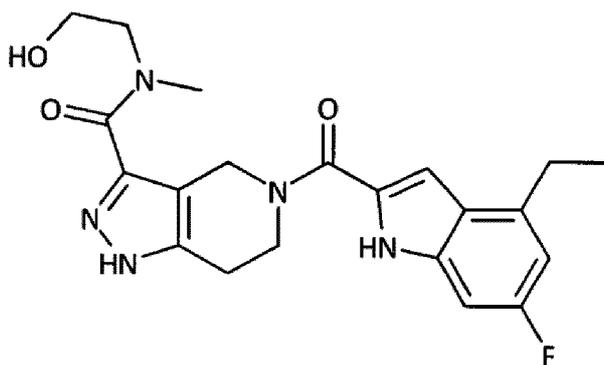


Rt (Метод А) 2,95 мин, m/z 414 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,08 (с, 1H), 11,68 (с, 1H), 6,96 (дд, J=9,8, 2,2 Гц, 1H), 6,93 (с, 1H), 6,77 (дд, J=10,8, 2,3 Гц, 1H), 5,11-4,56 (м, 3H), 4,08-3,91 (м, 2H), 3,90-3,78 (м, 1H), 3,64-3,54 (м, 2H), 3,52-3,36 (м, 2H), 3,02-2,84 (м, 5H), 1,28 (т, J=7,5 Гц, 3H).

**Пример 10**

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

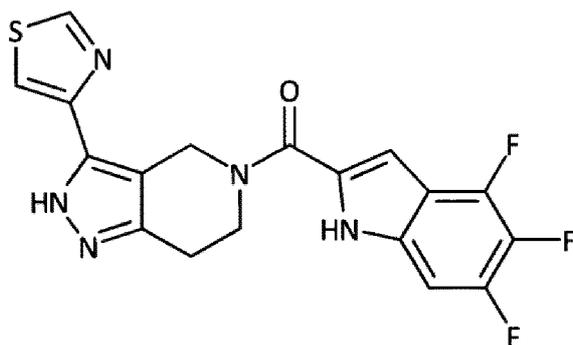


Rt (Метод А) 2,97 мин, m/z 414 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,08 (с, 1H), 11,68 (с, 1H), 6,96 (дд, J=9,8, 2,2 Гц, 1H), 6,93 (с, 1H), 6,77 (дд, J=10,8, 2,3 Гц, 1H), 5,11-4,56 (м, 3H), 4,08-3,91 (м, 2H), 3,90-3,78 (м, 1H), 3,64-3,54 (м, 2H), 3,52-3,36 (м, 2H), 3,02-2,84 (м, 5H), 1,28 (т, J=7,5 Гц, 3H).

### Пример 11

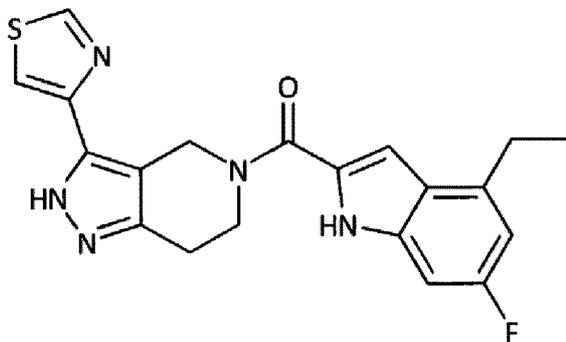
4,5,6-трифтор-2-[3-(1,3-тиазол-4-ил)-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-1H-индол



Rt (Метод А) 3,26 мин, m/z 404 [M+H]<sup>+</sup>

### Пример 12

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



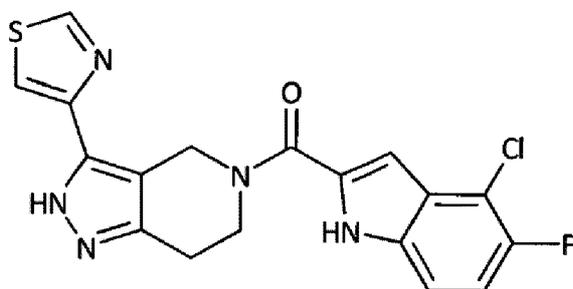
Rt (Метод А) 3,35 мин, m/z 396 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,21-12,81 (м, 1H), 11,68 (с, 1H), 9,20 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,03-6,90 (м, 2H), 6,77 (дд, J=10,7, 2,2 Гц, 1H), 5,55-4,65 (м, 2H), 4,22-3,88 (м, 2H),

3,05-2,71 (м, 4H), 1,28 (т, J=7,5 Гц, 3H).

**Пример 13**

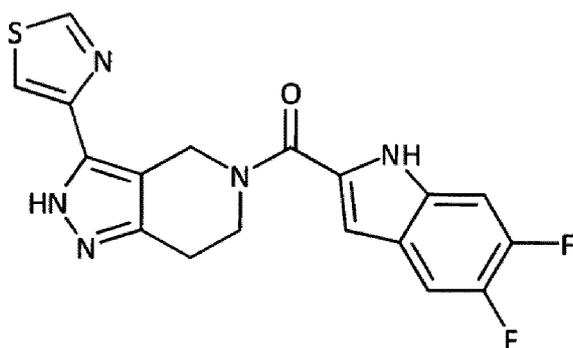
4-хлор-5-фтор-2-[3-(1,3-тиазол-4-ил)-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-1H-индол



Rt (Метод А) 3,26 мин, m/z 402/404 [M+H]<sup>+</sup>

**Пример 14**

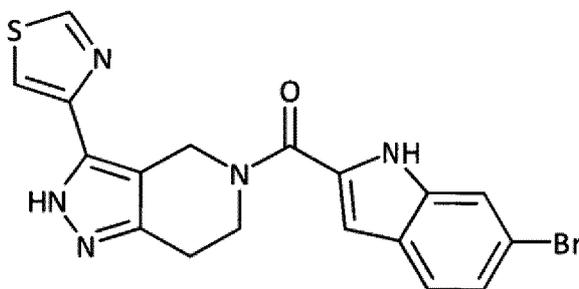
5,6-дифтор-2-[3-(1,3-тиазол-4-ил)-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-1H-индол



Rt (Метод А) 3,14 мин, m/z 386 [M+H]<sup>+</sup>

**Пример 15**

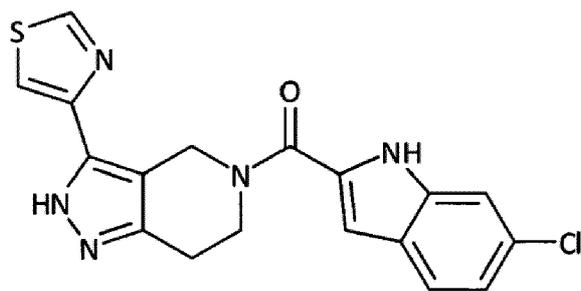
6-бром-2-[3-(1,3-тиазол-4-ил)-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-1H-индол



Rt (Метод А) 3,28 мин, m/z 428/430 [M+H]<sup>+</sup>

**Пример 16**

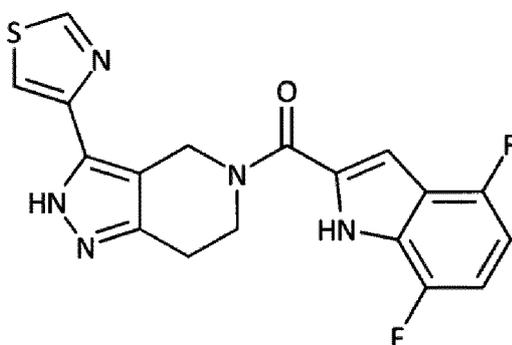
6-хлор-2-[3-(1,3-тиазол-4-ил)-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-1H-индол



Rt (Метод А) 3,23 мин, m/z 384/386 [M+H]<sup>+</sup>

**Пример 17**

4,7-дифтор-2-[3-(1,3-тиазол-4-ил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пирозоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-1Н-индол

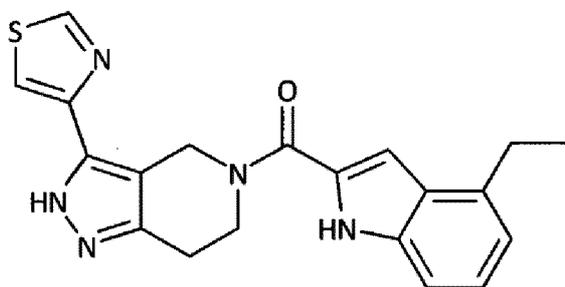


Rt (Метод А) 3,12 мин, m/z 386 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,21-12,82 (м, 1H), 12,48 (с, 1H), 9,39-9,02 (м, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,06-6,90 (м, 2H), 6,86-6,76 (м, 1H), 5,21-4,76 (м, 2H), 4,09-3,86 (м, 2H), 3,04-2,73 (м, 2H).

**Пример 18**

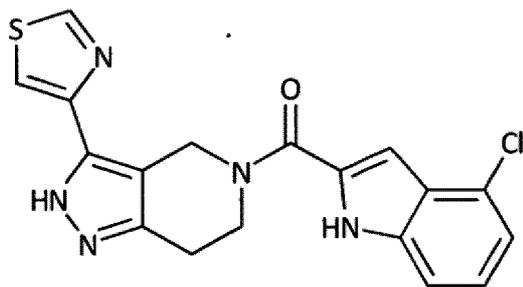
4-этил-2-[3-(1,3-тиазол-4-ил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пирозоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-1Н-индол



Rt (Метод А) 3,28 мин, m/z 378 [M+H]<sup>+</sup>

**Пример 19**

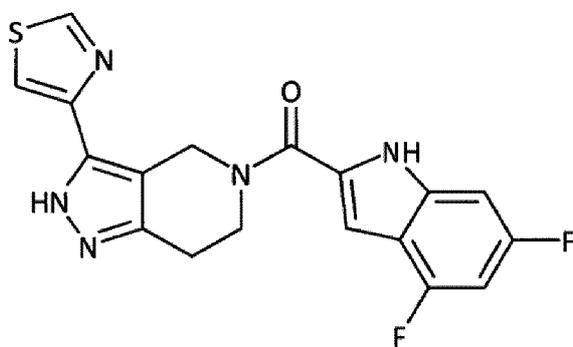
4-хлор-2-[3-(1,3-тиазол-4-ил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пирозоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-1Н-индол



Rt (Метод А) 3,23 мин, m/z 384/386 [M+H]<sup>+</sup>

**Пример 20**

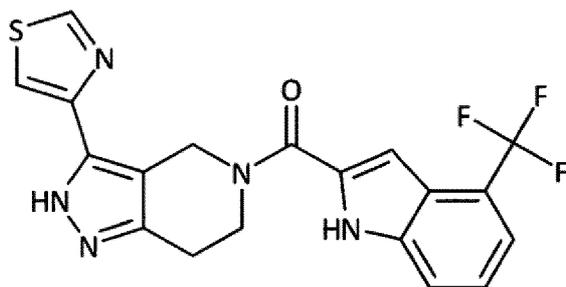
4,6-дифтор-2-[3-(1,3-тиазол-4-ил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-1Н-индол



Rt (Метод А) 3,18 мин, m/z 386 [M+H]<sup>+</sup>

**Пример 21**

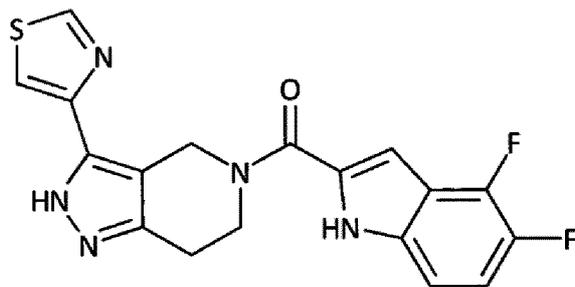
2-[3-(1,3-тиазол-4-ил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-4-(трифторметил)-1Н-индол



Rt (Метод А) 3,32 мин, m/z 418 [M+H]<sup>+</sup>

**Пример 22**

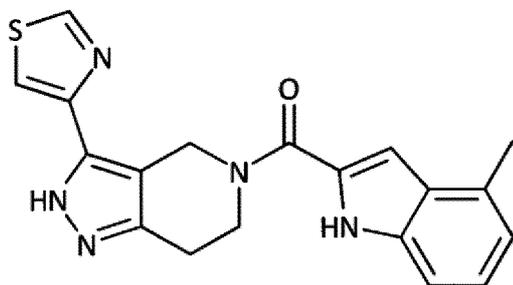
4,5-дифтор-2-[3-(1,3-тиазол-4-ил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-1Н-индол



Rt (Метод А) 3,15 мин, m/z 386 [M+H]<sup>+</sup>

**Пример 23**

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

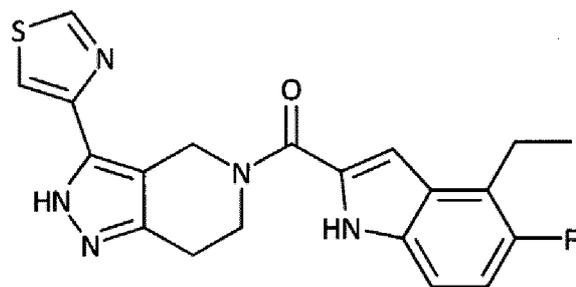


Rt (Метод А) 3,13 мин, m/z 364 [M+H]<sup>+</sup>

**Пример 24 - Преднамеренно оставлено пустым**

**Пример 25**

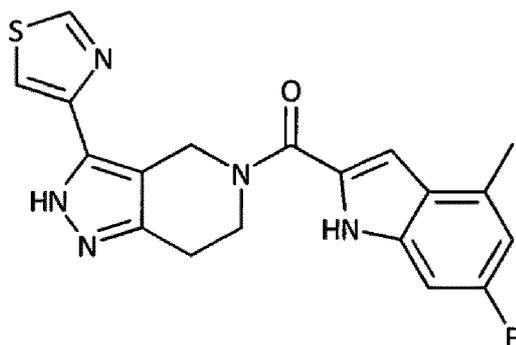
4-этил-5-фтор-2-[3-(1,3-тиазол-4-ил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-1Н-индол



Rt (Метод А) 3,38 мин, m/z 396 [M+H]<sup>+</sup>

**Пример 26**

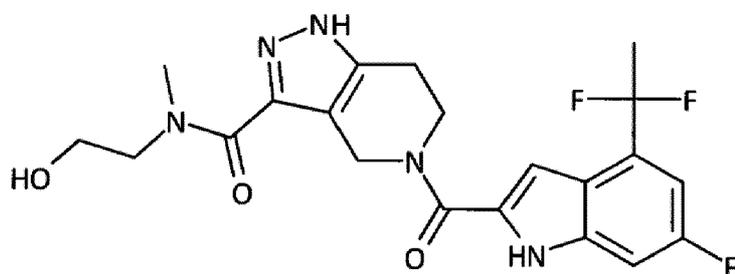
6-фтор-4-метил-2-[3-(1,3-тиазол-4-ил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-1Н-индол



Rt (Метод А) 3,2 мин, m/z 382 [M+H]<sup>+</sup>

**Пример 27**

5-[4-(1,1-дифторэтил)-6-фтор-1H-индол-2-карбонил]-N-(2-гидроксиэтил)-N-метил-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид

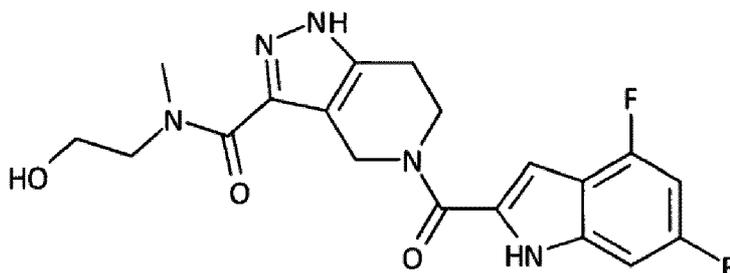


Rt (Метод А) 2,96 мин, m/z 450 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,95-11,39 (м, 2H), 7,34-7,25 (м, 1H), 7,11 (дд, J=10,2, 2,0 Гц, 1H), 6,88 (с, 1H), 5,12-4,38 (м, 3H), 4,08-3,76 (м, 3H), 3,66-3,37 (м, 4H), 3,08-2,79 (м, 4H), 2,09 (т, J=18,9 Гц, 3H).

**Пример 28**

5-(4,6-дифтор-1H-индол-2-карбонил)-N-(2-гидроксиэтил)-N-метил-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид



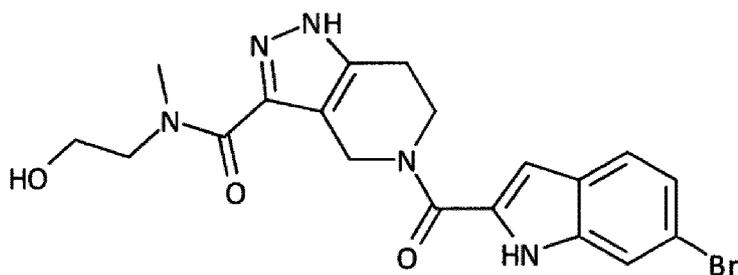
Rt (Метод А) 2,81 мин, m/z 404 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,05 (с, 1H), 12,07 (с, 1H), 7,04 (дд, J=9,4, 1,6 Гц, 1H), 6,97-6,87 (м, 2H), 5,12-4,58 (м, 3H), 4,08-3,76 (м, 3H), 3,68-3,36 (м, 4H), 3,06-2,75 (м, 4H).

**Пример 29**

5-(6-бром-1H-индол-2-карбонил)-N-(2-гидроксиэтил)-N-метил-1H,4H,5H,6H,7H-

пирозоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид

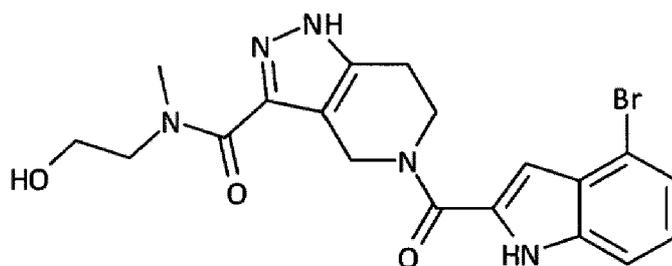


Rt (Метод А) 2,9 мин, m/z 446/448 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,06 (с, 1H), 11,79 (с, 1H), 7,62 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,19 (дд, J=8,5, 1,7 Гц, 1H), 6,92 (с, 1H), 5,16-4,63 (м, 3H), 4,08-3,76 (м, 3H), 3,62-3,36 (м, 4H), 3,04-2,74 (м, 4H).

### Пример 30

5-(4-бром-1H-индол-2-карбонил)-N-(2-гидроксиэтил)-N-метил-1H,4H,5H,6H,7H-пирозоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид



Rt (Метод А) 2,87 мин, m/z 446/448 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,02 (с, 1H), 12,07 (с, 1H), 7,45 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,30 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,17-7,10 (м, 1H), 6,75 (с, 1H), 5,08-4,56 (м, 3H), 4,09-3,90 (м, 2H), 3,90-3,77 (м, 1H), 3,63-3,37 (м, 4H), 3,05-2,76 (м, 4H).

### Пример 31

2-метил-2-(метиламино)пропил 5-(1H-индол-2-карбонил)-1H,4H,5H,6H,7H-пирозоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксилат

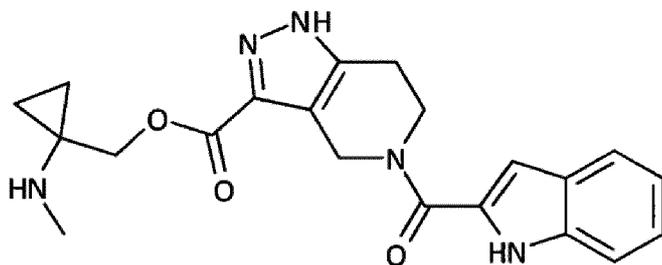


Rt (Метод В) 2,35 мин, m/z 396 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,66 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 7,63 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,24-7,15 (м, 1H), 7,10-7,02 (м, 1H), 6,89 (с, 1H), 5,22-4,76 (м, 2H), 4,25-4,06 (м, 2H), 4,06-3,88 (м, 2H), 3,00-2,80 (м, 2H), 2,29 (с, 3H), 1,13 (с, 6H).

**Пример 32**

[1-(метиламино)циклопропил]метил 5-(1H-индол-2-карбонил)-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксилат

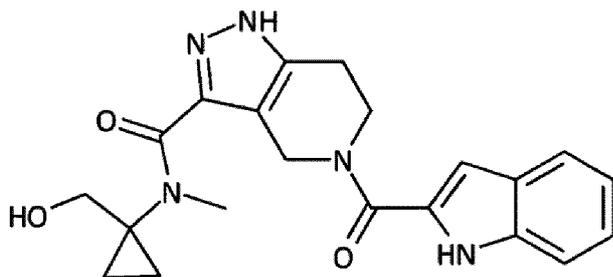


Rt (Метод А) 2,95 мин, m/z 394 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,91-13,13 (м, 1H), 11,65 (с, 1H), 7,63 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,24-7,14 (м, 1H), 7,11-7,01 (м, 1H), 6,94-6,86 (м, 2H), 5,33-4,62 (м, 2H), 4,35-4,09 (м, 2H), 4,09-3,87 (м, 2H), 3,00-2,79 (м, 2H), 2,27 (с, 3H), 0,56 (с, 4H).

**Пример 33**

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

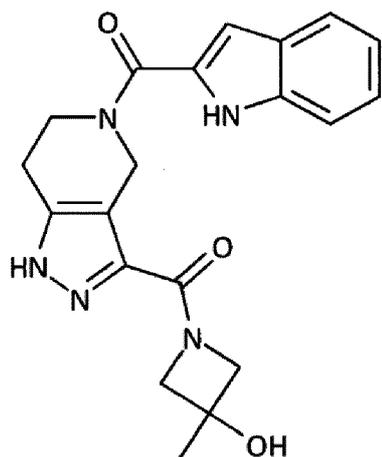


Rt (Метод А) 2,81 мин, m/z 394 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,05 (с, 1H), 11,63 (с, 1H), 7,64 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,23-7,16 (м, 1H), 7,10-7,03 (м, 1H), 6,88 (с, 1H), 5,42 (с, 1H), 5,19-4,50 (м, 3H), 4,11-3,82 (м, 2H), 3,79-3,47 (м, 2H), 3,09-2,74 (м, 4H), 0,95-0,41 (м, 4H).

**Пример 34**

1-[5-(1H-индол-2-карбонил)-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбонил]-3-метилазетидин-3-ол

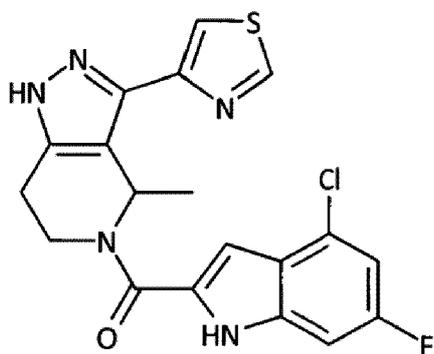


Rt (Метод А) 2,68 мин, m/z 380 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,09 (с, 1H), 11,62 (с, 1H), 7,64 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,23-7,16 (м, 1H), 7,06 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 5,61 (с, 1H), 5,17-4,60 (м, 2H), 4,38-4,19 (м, 2H), 4,07-3,90 (м, 2H), 3,90-3,72 (м, 2H), 3,00-2,74 (м, 2H), 1,37 (с, 3H).

### Пример 35

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

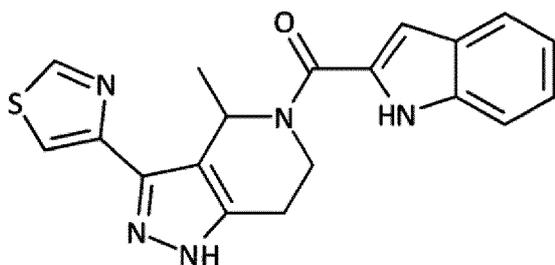


Rt (Метод А) 3,46 мин, m/z 416 /418 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,97 (с, 1H), 12,13 (с, 1H), 9,35-9,07 (м, 1H), 8,03-7,81 (м, 1H), 7,17 (д, J=9,5 Гц, 2H), 6,85 (с, 1H), 6,08-5,94 (м, 1H), 4,73-4,41 (м, 1H), 3,69-3,38 (м, 1H), 3,11-2,75 (м, 2H), 1,71-1,36 (м, 3H).

### Пример 36

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

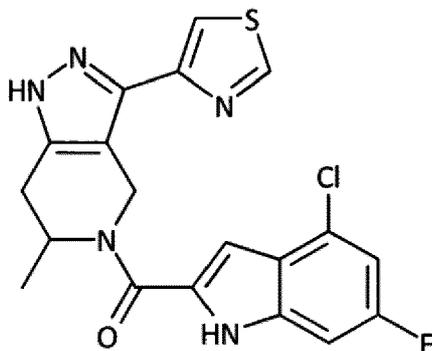


Rt (Метод А) 3,14 мин, m/z 364 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,93 (с, 1H), 11,64 (с, 1H), 9,40-9,07 (м, 1H), 8,01-7,79 (м, 1H), 7,64 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,25-7,13 (м, 1H), 7,11-7,00 (м, 1H), 6,88 (с, 1H), 6,06-5,91 (м, 1H), 4,67-4,50 (м, 1H), 3,71-3,36 (м, 1H), 3,16-2,71 (м, 2H), 1,79-1,36 (м, 3H).

### Пример 37

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

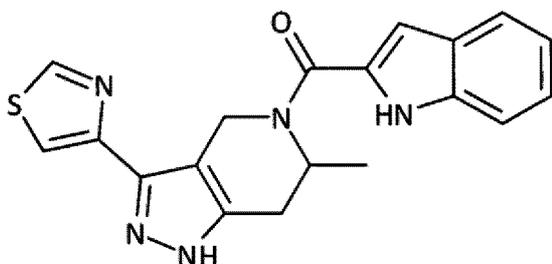


Rt (Метод А) 3,42 мин, m/z 416 /418 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,00 (с, 1H), 12,10 (с, 1H), 9,23 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,23-7,12 (м, 2H), 6,88 (с, 1H), 5,50 (д, J=16,7 Гц, 1H), 5,34-5,02 (м, 1H), 4,92-4,10 (м, 1H), 3,22-2,99 (м, 1H), 2,69 (д, J=16,0 Гц, 1H), 1,24 (д, J=6,8 Гц, 3H).

### Пример 38

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



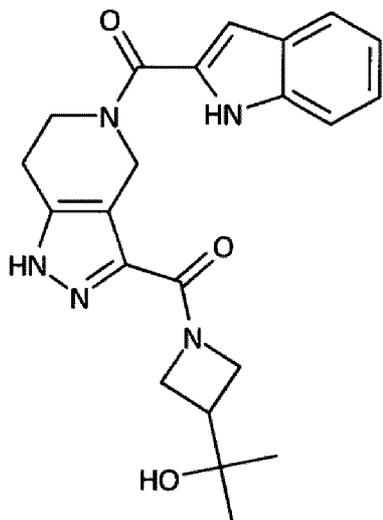
Rt (Метод А) 3,09 мин, m/z 364 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,97 (с, 1H), 11,62 (с, 1H), 9,23 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,64 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,43 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,25-7,13 (м, 1H), 7,11-7,00 (м, 1H), 6,88

(с, 1H), 5,50 (д, J=16,7 Гц, 1H), 5,30-5,10 (м, 1H), 4,94-4,03 (м, 1H), 3,21-3,00 (м, 1H), 2,68 (д, J=15,7 Гц, 1H), 1,23 (д, J=6,8 Гц, 3H).

### Пример 39

2-{1-[5-(1H-индол-2-карбонил)-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбонил]азетидин-3-ил}пропан-2-ол

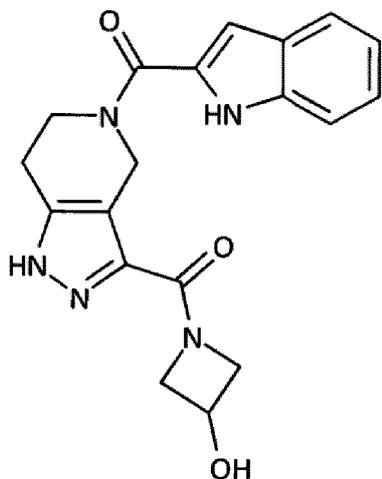


Rt (Метод А) 2,79 мин, m/z 408 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,09 (с, 1H), 11,63 (с, 1H), 7,64 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,22-7,16 (м, 1H), 7,09-7,03 (м, 1H), 6,86 (с, 1H), 5,14-4,60 (м, 2H), 4,55-4,44 (м, 1H), 4,39-4,30 (м, 2H), 4,08-3,78 (м, 4H), 3,00-2,78 (м, 2H), 2,62-2,53 (м, 1H), 1,03 (с, 6H).

### Пример 40

1-[5-(1H-индол-2-карбонил)-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбонил]азетидин-3-ол



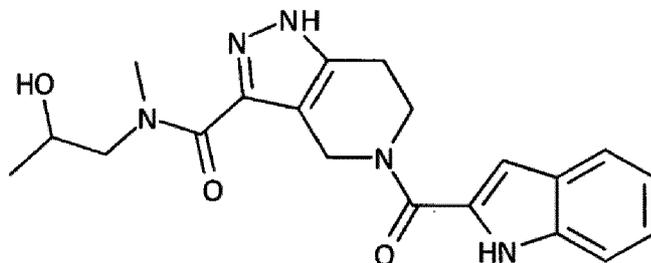
Rt (Метод А) 2,61 мин, m/z 366 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,09 (с, 1H), 11,63 (с, 1H), 7,64 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,23-7,16 (м, 1H), 7,09-7,03 (м, 1H), 6,86 (с, 1H), 5,75-5,60 (м, 1H),

5,23-4,70 (м, 2H), 4,70-4,55 (м, 1H), 4,55-4,40 (м, 1H), 4,26-4,11 (м, 2H), 4,06-3,87 (м, 2H), 3,78-3,62 (м, 1H), 3,02-2,75 (м, 2H).

#### Пример 41

N-(2-гидроксипропил)-5-(1H-индол-2-карбонил)-N-метил-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-]пиридин-3-карбоксамид

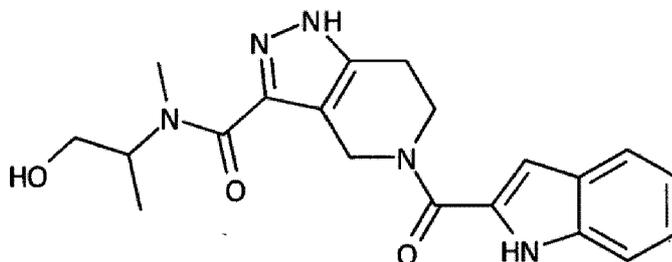


Rt (Метод А) 2,7 мин, m/z 382 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,03 (с, 1H), 11,63 (с, 1H), 7,64 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,19 (т, J=7,3 Гц, 1H), 7,06 (т, J=7,4 Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 5,17-4,48 (м, 3H), 4,09-3,73 (м, 3H), 3,71-3,43 (м, 1H), 3,43-3,36 (м, 1H), 3,31-3,11 (м, 1H), 3,09-2,74 (м, 4H), 1,13-0,88 (м, 3H). Наблюдали смесь конформеров.

#### Пример 42

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

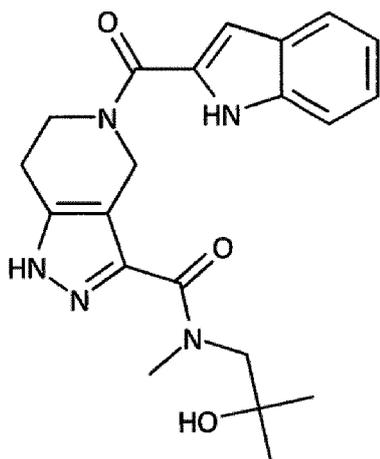


Rt (Метод А) 2,69 мин, m/z 382 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,97 (с, 1H), 11,63 (с, 1H), 7,64 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,22-7,16 (м, 1H), 7,09-7,01 (м, 1H), 6,87 (с, 1H), 5,15-4,48 (м, 4H), 4,15-3,79 (м, 2H), 3,54-3,38 (м, 1H), 3,23-3,06 (м, 1H), 3,00-2,68 (м, 4H), 1,20-0,92 (м, 3H). Наблюдали смесь конформеров.

#### Пример 43

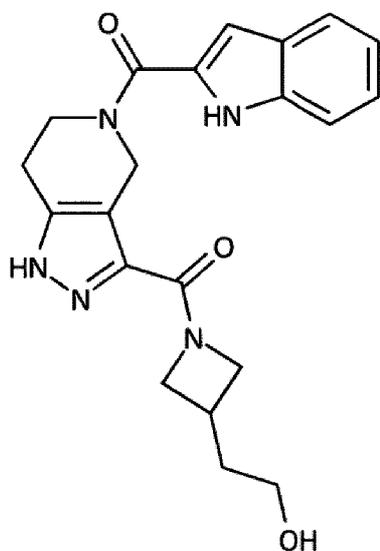
N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-5-(1H-индол-2-карбонил)-N-метил-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид



Rt (Метод А) 2,76 мин,  $m/z$  396  $[M+H]^+$  1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6)  $\delta$  13,05 (с, 1H), 11,62 (с, 1H), 7,63 (д,  $J=7,7$  Гц, 1H), 7,42 (д,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,19 (т,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,06 (т,  $J=7,5$  Гц, 1H), 6,86 (с, 1H), 5,09-4,44 (м, 3H), 4,10-3,82 (м, 3H), 3,45-3,39 (м, 2H), 3,12-2,99 (м, 2H), 2,97-2,78 (м, 2H), 1,17-0,92 (м, 6H). Наблюдали смесь конформеров.

#### Пример 44

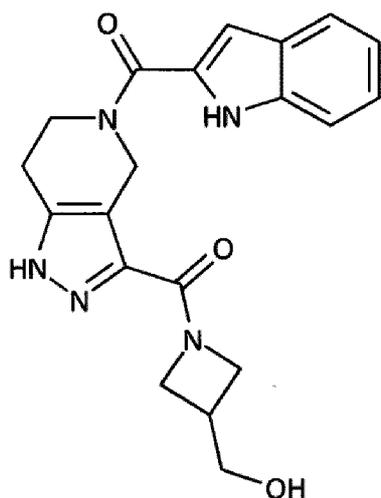
2-{1-[5-(1H-индол-2-карбонил)-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбонил]азетидин-3-ил}этан-1-ол



Rt (Метод А) 2,67 мин,  $m/z$  394  $[M+H]^+$   
 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6)  $\delta$  13,07 (с, 1H), 11,62 (с, 1H), 7,64 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,42 (д,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,23-7,16 (м, 1H), 7,06 (т,  $J=7,6$  Гц, 1H), 6,86 (с, 1H), 5,14-4,68 (м, 2H), 4,56-4,51 (м, 1H), 4,43 (т,  $J=4,9$  Гц, 1H), 4,15-3,88 (м, 4H), 3,70-3,55 (м, 1H), 3,45-3,36 (м, 2H), 2,98-2,77 (м, 2H), 2,75-2,61 (м, 1H), 1,76-1,67 (м, 2H).

#### Пример 45

{1-[5-(1H-индол-2-карбонил)-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбонил]азетидин-3-ил}метанол

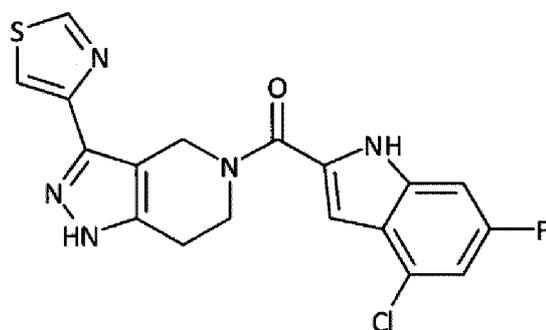


Rt (Метод А) 2,64 мин, m/z 380 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,08 (с, 1H), 11,62 (с, 1H), 7,64 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,23-7,16 (м, 1H), 7,06 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,86 (с, 1H), 5,14-4,62 (м, 3H), 4,44 (т, J=9,2 Гц, 1H), 4,27-4,11 (м, 1H), 4,04-3,88 (м, 3H), 3,77-3,63 (м, 1H), 3,57-3,47 (м, 2H), 3,02-2,75 (м, 2H), 2,75-2,60 (м, 1H).

#### Пример 46

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

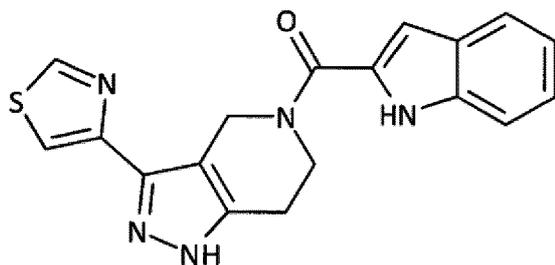


Rt (Метод А) 3,32 мин, m/z 402/404 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,39-12,72 (м, 1H), 12,12 (с, 1H), 9,23 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,26-7,13 (м, 2H), 6,90 (с, 1H), 5,44-4,75 (м, 2H), 4,16-3,87 (м, 2H), 3,08-2,72 (м, 2H).

#### Пример 47

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

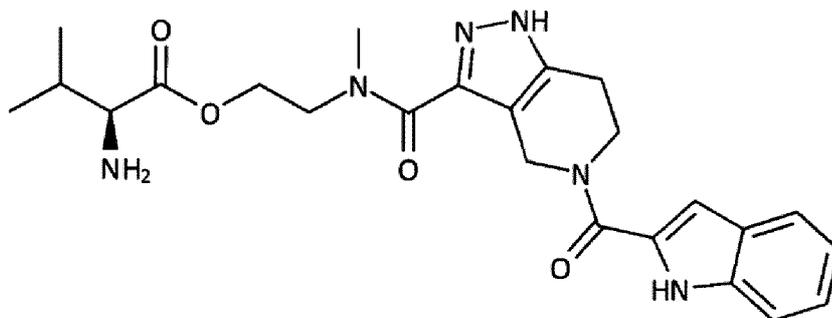


Rt (Метод А) 3,00 мин, m/z 350 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,48-12,48 (м, 1H), 11,64 (с, 1H), 9,23 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,64 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,43 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,27-7,12 (м, 1H), 7,10-7,00 (м, 1H), 6,91 (с, 1H), 5,39-4,66 (м, 2H), 4,33-3,76 (м, 2H), 3,09-2,74 (м, 2H).

### Пример 48

2-{1-[5-(1H-индол-2-карбонил)-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-ил]-N-метилформаидо}этил(2S)-2-амино-3-метилбутаноат

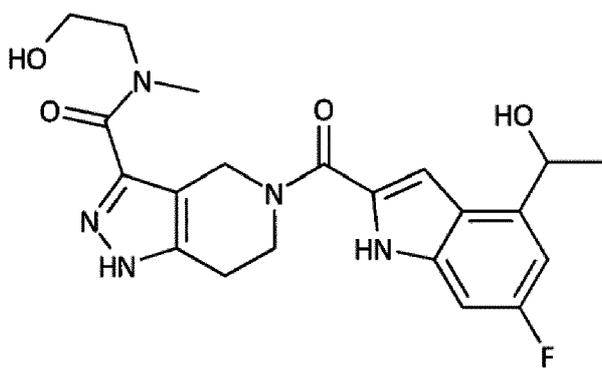


Rt (Метод А) 2,88 мин, m/z 467 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,06 (с, 1H), 11,63 (с, 1H), 7,64 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,19 (м, 1H), 7,06 (м, 1H), 6,87 (с, 1H), 4,88 (м, 2H), 4,28-4,16 (м, 3H), 3,98 (м, 2H), 3,71-3,65 (м, 1H), 3,39 (м, 1H), 3,07-2,87 (м, 5H), 1,82-1,67 (м, 2H), 0,83-0,69 (м, 6H)

### Пример 49

5-[6-фтор-4-(1-гидроксиэтил)-1H-индол-2-карбонил]-N-(2-гидроксиэтил)-N-метил-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид

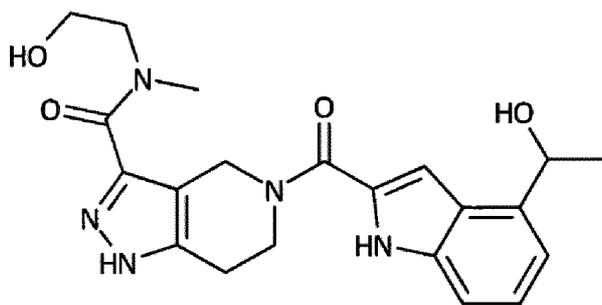


Rt (Метод А) 2,5 мин, m/z 428 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,03 (с, 1H), 11,69 (с, 1H), 7,02-6,91 (м, 3H), 5,34 (д, J=4,1 Гц, 1H), 5,21-5,08 (м, 1H), 5,07-4,63 (м, 3H), 4,09-3,80 (м, 3H), 3,67-3,35 (м, 4H), 3,09-2,94 (м, 2H), 2,93-2,77 (м, 4H), 1,42 (д, J=6,4 Гц, 3H).

### Пример 50

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

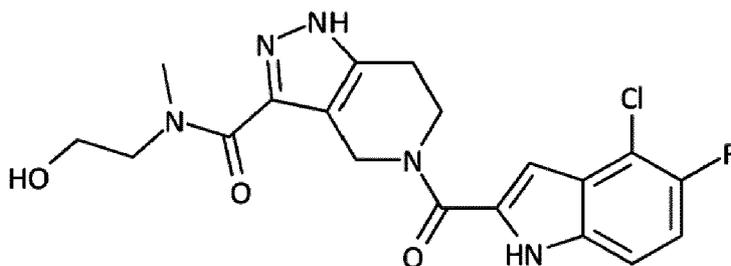


Rt (Метод А) 2,4 мин, m/z 410 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,03 (с, 1H), 11,60 (с, 1H), 7,28 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,19-7,11 (м, 1H), 7,08 (д, J=7,1 Гц, 1H), 6,95 (с, 1H), 5,22-5,16 (м, 1H), 5,16-5,07 (м, 1H), 5,00-4,62 (м, 3H), 4,09-3,80 (м, 3H), 3,66-3,35 (м, 4H), 3,06-2,77 (м, 4H), 1,43 (д, J=6,4 Гц, 3H).

### Пример 51

5-(4-хлор-5-фтор-1H-индол-2-карбонил)-N-(2-гидроксиэтил)-N-метил-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид

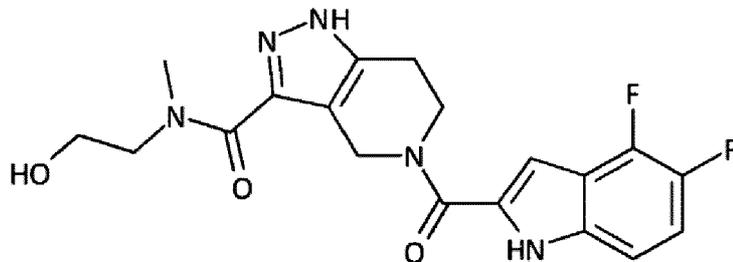


Rt (Метод А) 2,88 мин, m/z 420 /422 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,05 (с, 1H), 12,14 (с, 1H), 7,41 (дд, J=8,9, 3,9 Гц, 1H), 7,28-7,20 (м, 1H), 6,87 (с, 1H), 5,12-4,56 (м, 3H), 4,16-3,91 (м, 2H), 3,91-3,75 (м, 1H), 3,63-3,37 (м, 4H), 3,13-2,75 (м, 4H).

### Пример 52

5-(4,5-дифтор-1H-индол-2-карбонил)-N-(2-гидроксиэтил)-N-метил-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид



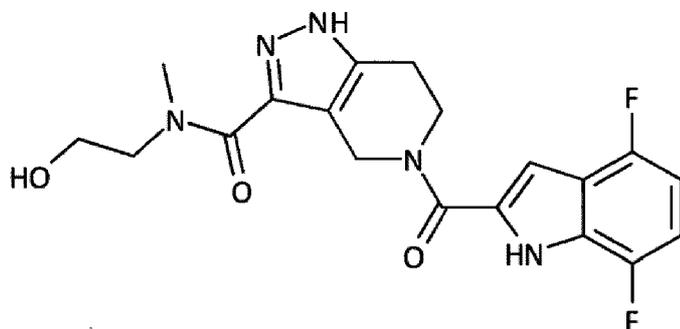
Rt (Метод А) 2,79 мин, m/z 404 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,06 (с, 1H), 12,07 (с, 1H), 7,32-7,16 (м, 2H), 6,97 (с, 1H), 5,13-4,57 (м, 3H), 4,10-3,90 (м, 2H), 3,90-3,77 (м, 1H), 3,66-3,36 (м, 4H), 3,10-2,72

(м, 4H).

**Пример 53**

5-(4,7-дифтор-1H-индол-2-карбонил)-N-(2-гидроксиэтил)-N-метил-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид

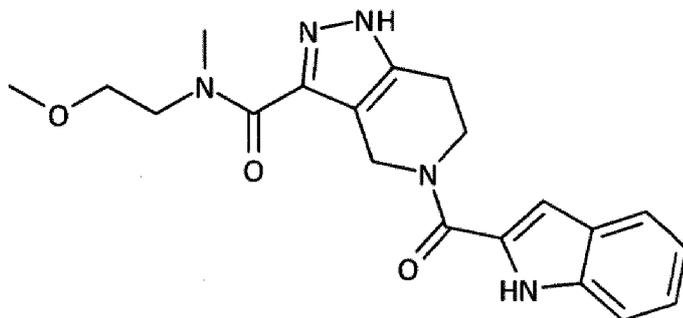


Rt (Метод А) 2,75 мин, m/z 404 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,05 (с, 1H), 12,47 (с, 1H), 7,06-6,95 (м, 1H), 6,93 (д, J=2,6 Гц, 1H), 6,87-6,76 (м, 1H), 4,99-4,57 (м, 3H), 4,03-3,69 (м, 3H), 3,71-3,35 (м, 4H), 3,10-2,73 (м, 4H).

**Пример 54**

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

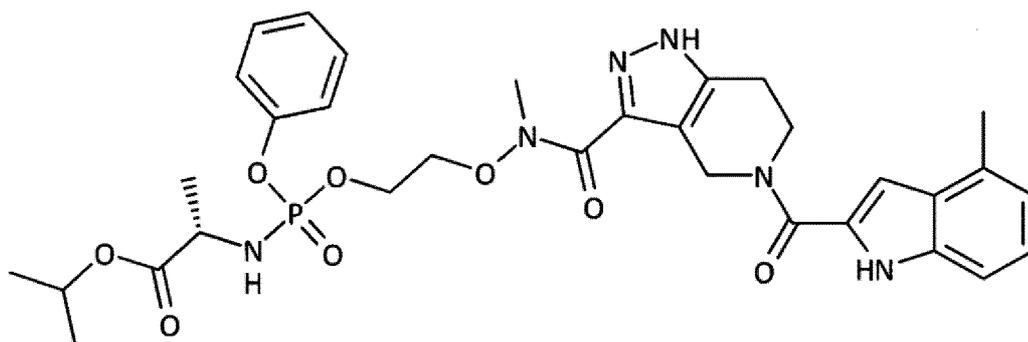


Rt (Метод А) 2,79 мин, m/z 382 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,03 (с, 1H), 11,62 (с, 1H), 7,64 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,23-7,15 (м, 1H), 7,09-7,02 (м, 1H), 6,87 (с, 1H), 5,16-4,58 (м, 2H), 4,08-3,88 (м, 3H), 3,63-3,45 (м, 3H), 3,40-3,34 (м, 1H), 3,27-3,09 (м, 3H), 3,03-2,78 (м, 4H).

**Пример 55**

Пропан-2-ил (2S)-2-([2-([N-метил-1-[5-(4-метил-1H-индол-2-карбонил)-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-ил]формамидо]окси)этокси](фенокси)фосфорил}амино)пропаноат

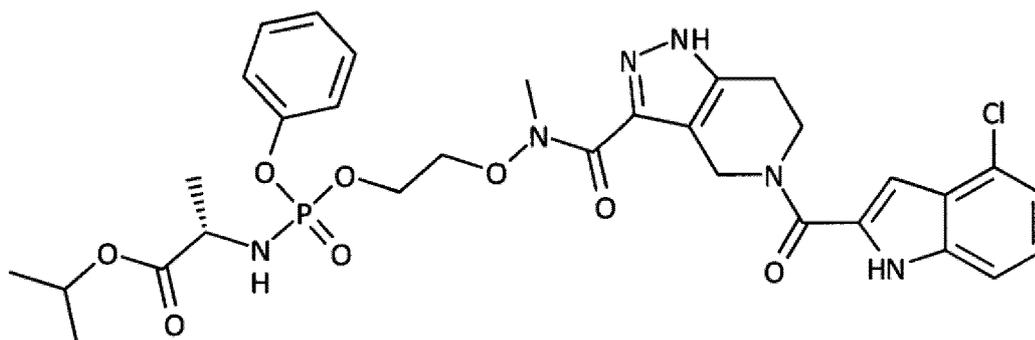


Rt (Метод А) 3,47 мин, m/z 667 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,17 (с, 1H), 11,60 (с, 1H), 7,35 (д, 2H), 7,25-7,10 (м, 4H), 7,08 (м, 1H), 6,87 (м, 2H), 5,96 (м, 1H), 4,88-4,81 (м, 3H), 4,22-4,17 (м, 4H), 3,99 (м, 2H), 3,78 (м, 1H) 3,42 (м, 2H), 2,89 (м, 2H), 1,22-1,12 (м, 9H)

### Пример 56

пропан-2-ил (2S)-2-({[2-({[1-[5-(4-хлор-1H-индол-2-карбонил)-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-ил]-N-метилформамидо}окси)этокси](фенокси)фосфорил}амино)пропаноат

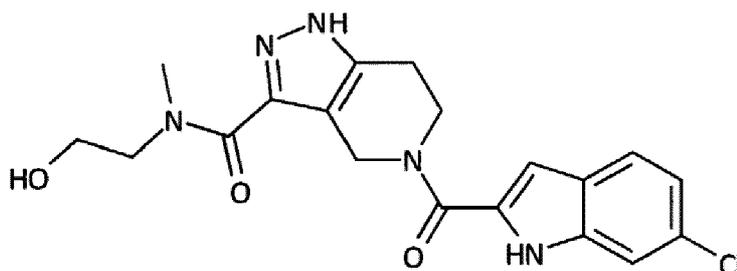


Rt (Метод А) 3,54 мин, m/z 687/689 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,13 (с, 1H), 12,05 (с, 1H), 7,42-7,33 (м, 3H), 7,22-7,14 (м, 5H), 6,84 (с, 1H), 5,96 (м, 1H), 4,94-4,81 (м, 3H), 4,22-4,16 (м, 4H), 3,98 (м, 2H), 3,82-3,75 (м, 1H) 3,40 (м, 3H), 2,89 (м, 2H), 1,22-1,12 (м, 9H)

### Пример 57

5-(6-хлор-1H-индол-2-карбонил)-N-(2-гидроксиэтил)-N-метил-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид



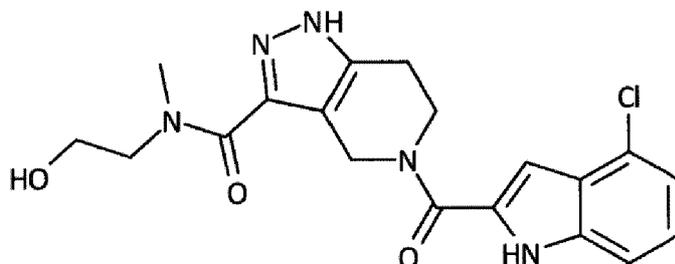
Rt (Метод А) 2,84 мин, m/z 402/404 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,07 (с, 1H), 11,79 (с, 1H), 7,67 (д, J=8,5 Гц, 1H),

7,43 (д,  $J=1,6$  Гц, 1H), 7,08 (дд,  $J=8,5, 1,9$  Гц, 1H), 6,92 (с, 1H), 5,15-4,58 (м, 3H), 4,11-3,89 (м, 2H), 3,90-3,75 (м, 1H), 3,67-3,51 (м, 2H), 3,51-3,43 (м, 1H), 3,43-3,36 (м, 1H), 3,05-2,78 (м, 4H).

### Пример 58

5-(4-хлор-1H-индол-2-карбонил)-N-(2-гидроксиэтил)-N-метил-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид

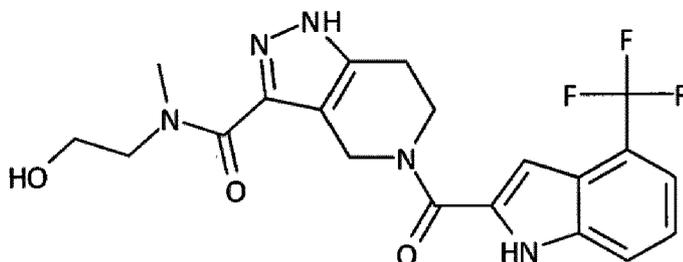


Rt (Метод А) 2,81 мин,  $m/z$  402/404  $[M+H]^+$

$^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,93 (с, 1H), 12,05 (с, 1H), 7,41 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,20 (т,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7,17-7,12 (м, 1H), 6,84 (с, 1H), 5,09-4,61 (м, 3H), 4,02-3,92 (м, 2H), 3,88-3,81 (м, 1H), 3,63-3,52 (м, 2H), 3,51-3,42 (м, 1H), 3,42-3,36 (м, 1H), 3,05-2,74 (м, 4H).

### Пример 59

N-(2-гидроксиэтил)-N-метил-5-[4-(трифторметил)-1H-индол-2-карбонил]-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид

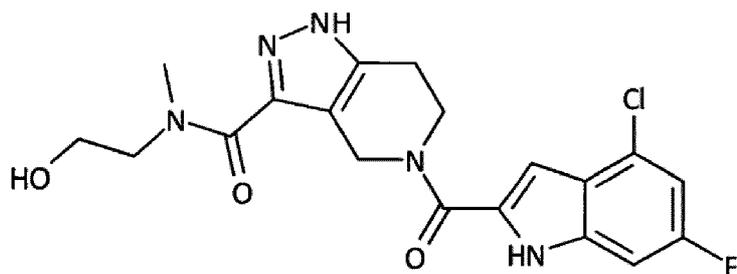


Rt (Метод А) 2,92 мин,  $m/z$  436  $[M+H]^+$

$^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13,00 (с, 1H), 12,25 (с, 1H), 7,73 (д,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,46 (д,  $J=7,4$  Гц, 1H), 7,37 (т,  $J=7,8$  Гц, 1H), 6,85 (с, 1H), 5,20-4,48 (м, 3H), 4,02-3,92 (м, 2H), 3,90-3,79 (м, 1H), 3,63-3,51 (м, 2H), 3,51-3,43 (м, 1H), 3,42-3,36 (м, 1H), 3,05-2,76 (м, 4H).

### Пример 60

5-(4-хлор-6-фтор-1H-индол-2-карбонил)-N-(2-гидроксиэтил)-N-метил-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид

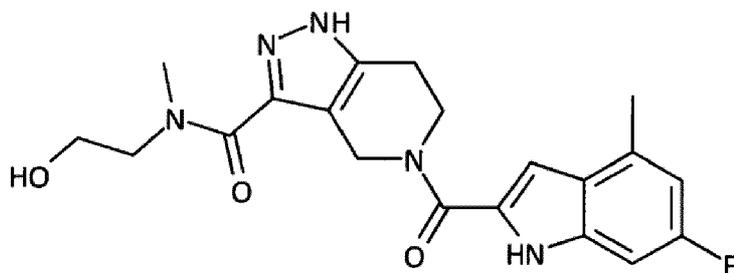


Rt (Метод А) 2,91 мин,  $m/z$  420/422  $[M+H]^+$

$^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13,07 (с, 1H), 12,13 (с, 1H), 7,20-7,15 (м, 2H), 6,86 (с, 1H), 5,09-4,62 (м, 3H), 4,09-3,90 (м, 2H), 3,90-3,77 (м, 1H), 3,68-3,52 (м, 2H), 3,52-3,43 (м, 1H), 3,43-3,36 (м, 1H), 3,05-2,93 (м, 2H), 2,93-2,78 (м, 2H).

### Пример 61

5-(6-фтор-4-метил-1H-индол-2-карбонил)-N-(2-гидроксиэтил)-N-метил-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид

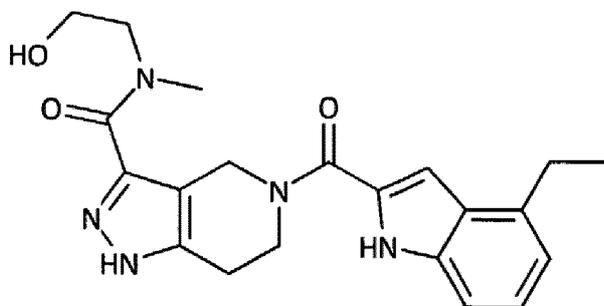


Rt (Метод А) 2,81 мин,  $m/z$  400  $[M+H]^+$

$^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13,07 (с, 1H), 11,68 (с, 1H), 6,99-6,89 (м, 2H), 6,76 (д,  $J=10,6$  Гц, 1H), 5,20-4,50 (м, 2H), 4,06-3,91 (м, 2H), 3,88-3,80 (м, 1H), 3,63-3,53 (м, 2H), 3,52-3,43 (м, 1H), 3,41-3,37 (м, 1H), 3,02-2,94 (м, 2H), 2,94-2,83 (м, 2H)-он пик (3H) совпадает с сигналом DMSO.

### Пример 62

5-(4-этил-1H-индол-2-карбонил)-N-(2-гидроксиэтил)-N-метил-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид



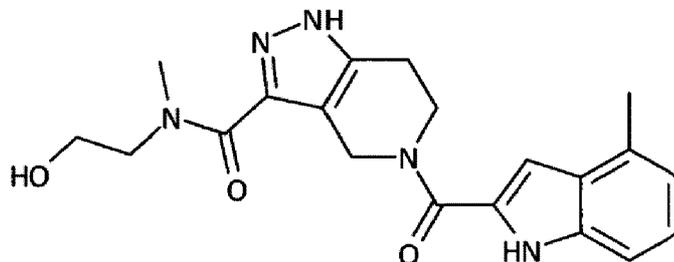
Rt (Метод А) 2,87 мин,  $m/z$  396  $[M+H]^+$

$^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13,02 (с, 1H), 11,59 (с, 1H), 7,25 (д,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,11 (т,  $J=7,5$  Гц, 1H), 6,92-6,84 (м, 2H), 5,28-4,51 (м, 3H), 4,03-3,94 (м, 2H), 3,88-3,80 (м,

1H), 3,63-3,52 (м, 2H), 3,51-3,42 (м, 1H), 3,42-3,36 (м, 1H), 3,04-2,94 (м, 2H), 2,93-2,81 (м, 4H), 1,28 (т, J=7,5 Гц, 3H).

### Пример 63

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

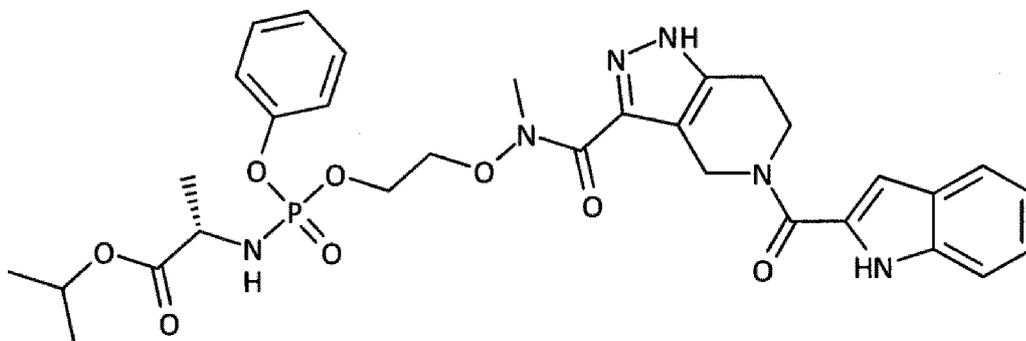


Rt (Метод А) 2,74 мин, m/z 382 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,03 (с, 1H), 11,59 (с, 1H), 7,24 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,08 (т, J=7,6 Гц, 1H), 6,91-6,82 (м, 2H), 5,09-4,48 (м, 3H), 4,10-3,91 (м, 2H), 3,91-3,78 (м, 1H), 3,66-3,52 (м, 2H), 3,52-3,43 (м, 1H), 3,43-3,37 (м, 1H), 3,06-2,94 (м, 2H), 2,94-2,80 (м, 2H)-он сигнал (3H) совпадает с сигналом DMSO.

### Пример 64

пропан-2-ил (2S)-2-({[2-({1-[5-(1H-индол-2-карбонил)-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-ил]-N-метилформамидо}окси)этокси](фенокси)фосфорил}амино)пропаноат



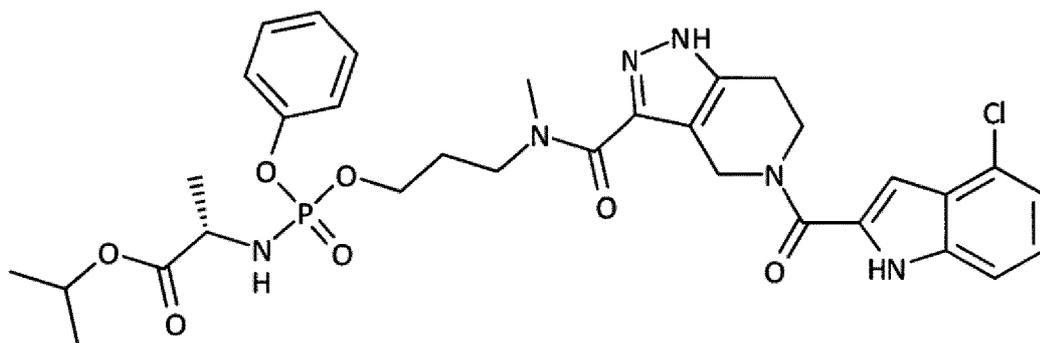
Rt (Метод А) 3,37 мин, m/z 653 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,17 (с, 1H), 11,63 (с, 1H), 7,64 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,35 (м, 2H), 7,25-7,11 (м, 4H), 7,06 (м, 1H), 6,87 (с, 1H), 5,96 (м, 1H), 5,13-4,59 (м, 3H), 4,27-4,08 (м, 4H), 3,99 (м, 2H), 3,78 (м, 1H) 3,43 (м, 2H), 2,88 (м, 2H), 1,23-1,09 (м, 9H).

### Пример 65 - Преднамеренно оставлено пустым

### Пример 66

пропан-2-ил (2S)-2-{{[3-{{1-[5-(4-хлор-1H-индол-2-карбонил)-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-ил]-N-метилформамидо}пропокси](фенокси)фосфорил}амино}пропаноат

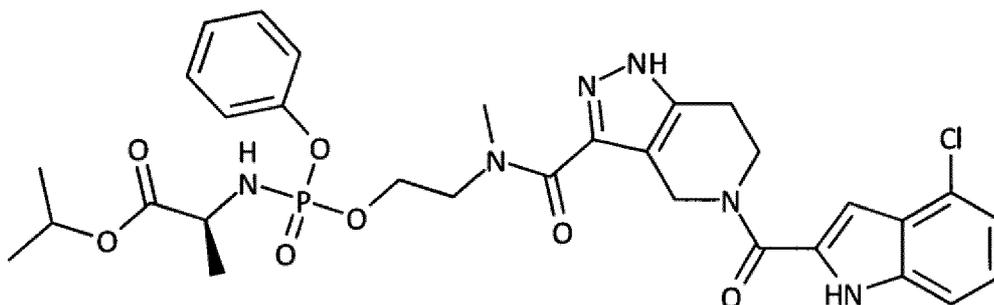


Rt (Метод А) 3,51 мин,  $m/z$  685/687 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  13,07 (с, 1H), 12,04 (с, 1H), 7,41 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,35 (м, 2H), 7,24-7,11 (м, 5H), 6,83 (с, 1H), 5,89 (м, 1H), 4,94-4,80 (м, 3H), 3,98-3,75 (м, 6H), 3,46 (м, 1H), 2,89 (м, 3H), 1,96 (м, 2H), 1,20-1,12 (м, 9H) (один сигнал (2H) совпадает с сигналом воды).

### Пример 67

пропан-2-ил (2S)-2-{[(2-{1-[5-(4-хлор-1H-индол-2-карбонил)-1H,4H,5H,6H,7H-пироло[4,3-с]пиридин-3-ил]-N-метилформамидо}этокси)(фенокси)фосфорил]амино}пропаноат

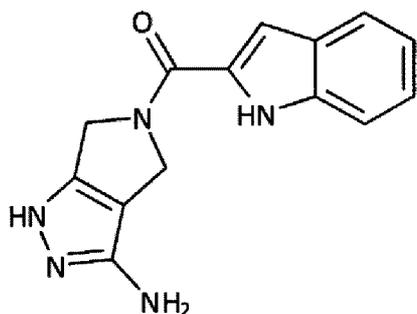


Rt (Метод А) 3,46 мин,  $m/z$  671/673 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  13,09 (с, 1H), 12,03 (с, 1H), 7,40 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,32 (м, 2H), 7,22-7,09 (м, 5H), 6,83 (с, 1H), 5,92 (м, 1H), 4,85-4,79 (м, 3H), 4,18-4,11 (м, 3H), 3,96 (м, 2H), 3,74-3,67 (м, 2H), 3,39 (м, 1H), 2,96-2,88 (м, 4H), 1,23-1,10 (м, 9H)

### Пример 68

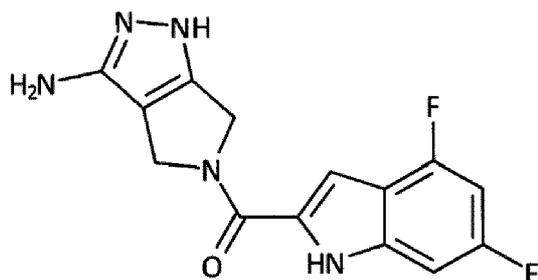
5-(1H-индол-2-карбонил)-1H,4H,5H,6H-пирроло[3,4-с]пирозол-3-амин



Rt (Метод А) 2,58 мин,  $m/z$  268 [M+H]<sup>+</sup>

### Пример 69

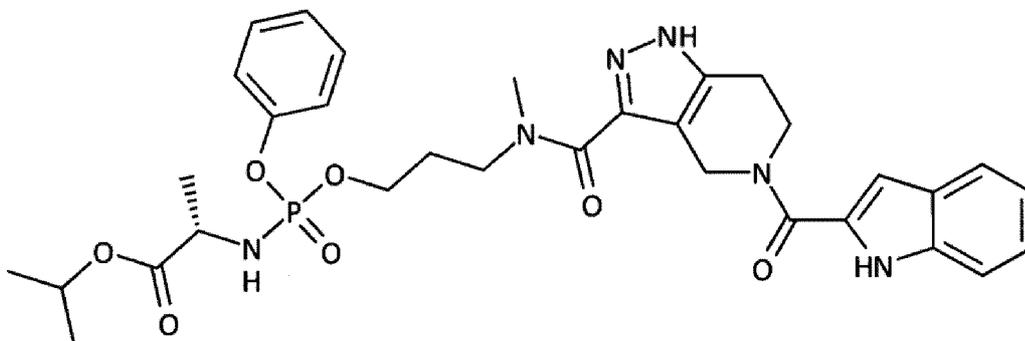
5-(4,6-дифтор-1H-индол-2-карбонил)-1H,4H,5H,6H-пирроло[3,4-с]пирозол-3-амин



Rt (Метод А) 2,80 мин, m/z 304 [M+H]<sup>+</sup>

### Пример 70

пропан-2-ил (2S)-2-{{(3-{1-[5-(1H-индол-2-карбонил)-1H,4H,5H,6H,7H-пирроло[4,3-с]пиридин-3-ил]-N-метилформаидо}пропокси)(фенокси)фосфорил]амино}пропаноат

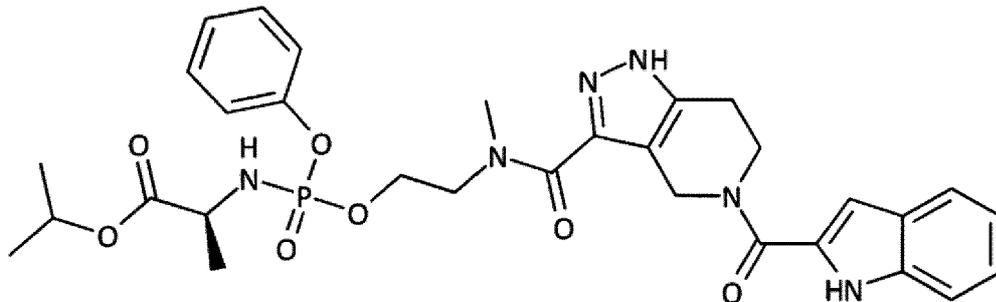


Rt (Метод А) 3,35 мин, m/z 651 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,06 (с, 1H), 11,63 (с, 1H), 7,64 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,35 (м, 2H), 7,21-7,13 (м, 4H), 7,06 (м, 1H), 6,87 (с, 1H), 5,89 (м, 1H), 4,92-4,80 (м, 3H), 3,99-3,73 (м, 6H), 3,46 (м, 1H), 2,91 (м, 3H), 1,92 (м, 2H), 1,21-1,12 (м, 9H) (один сигнал (2H) совпадает с сигналом воды).

### Пример 71

пропан-2-ил (2S)-2-{{(2-{1-[5-(1H-индол-2-карбонил)-1H,4H,5H,6H,7H-пирроло[4,3-с]пиридин-3-ил]-N-метилформаидо}этоксифосфорил]амино}пропаноат



Rt (Метод D) 3,29 мин, m/z 637 [M+H]<sup>+</sup>

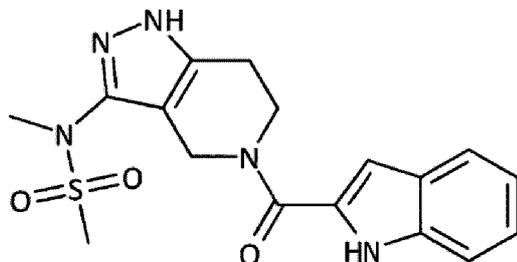
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,08 (м, 1H), 11,62 (м, 1H), 7,64 (д, J=8,0 Гц, 1H),

7,42 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,32 (м, 2H), 7,25-7,00 (м, 5H), 6,87 (с, 1H), 5,92 (м, 1H), 5,13-4,53 (м, 3H), 4,17 (м, 3H), 3,96 (м, 2H), 3,73-3,63 (м, 2H), 3,40 (м, 1H), 2,97-2,88 (м, 4H), 1,22-1,09 (м, 9H)

**Примеры 72 и 73 - Преднамеренно оставлено пустым**

**Пример 74**

N-[5-(1H-индол-2-карбонил)-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-ил]-N-метилметансульфонамид

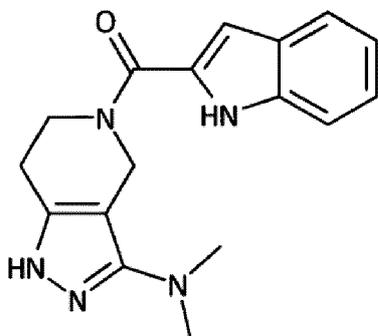


Rt (Метод D) 2,78 мин, m/z 374 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,71 (с, 1H), 11,63 (с, 1H), 7,64 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,26-7,15 (м, 1H), 7,11-7,01 (м, 1H), 6,89 (с, 1H), 5,08-4,35 (м, 2H), 4,14-3,82 (м, 2H), 3,14 (с, 3H), 3,05-2,78 (м, 5H).

**Пример 75**

5-(1H-индол-2-карбонил)-N,N-диметил-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-амин



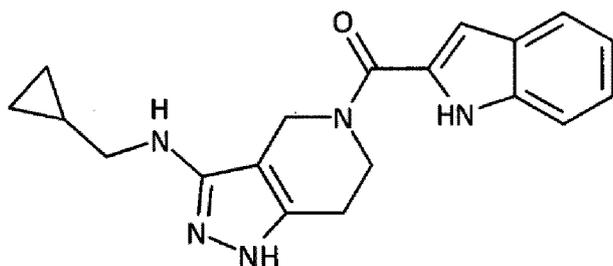
Rt (Метод D) 2,73 мин, m/z 310 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,75-11,40 (м, 2H), 7,64 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,43 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,27-7,15 (м, 1H), 7,13-7,02 (м, 1H), 6,90 (с, 1H), 5,10-4,44 (м, 2H), 4,12-3,77 (м, 2H), 2,98-2,60 (м, 8H).

**Примеры 76-78 - Преднамеренно оставлено пустым**

**Пример 79**

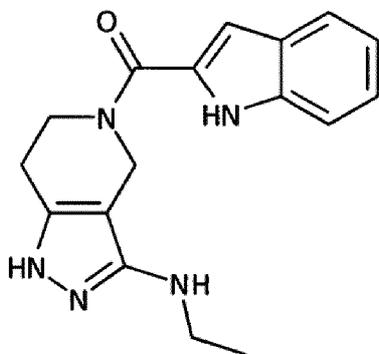
N-(циклопропилметил)-5-(1H-индол-2-карбонил)-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-амин



Rt (Метод D) 2,9 мин, m/z 336 [M+H]<sup>+</sup> 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,61 (с, 1H), 11,20 (с, 1H), 7,63 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,43 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,24-7,14 (м, 1H), 7,11-7,02 (м, 1H), 6,89 (с, 1H), 5,07 (с, 1H), 4,86-4,30 (м, 2H), 4,14-3,75 (м, 2H), 3,02-2,57 (м, 4H), 1,16-0,93 (м, 1H), 0,50-0,31 (м, 2H), 0,27-0,07 (м, 2H).

### Пример 80

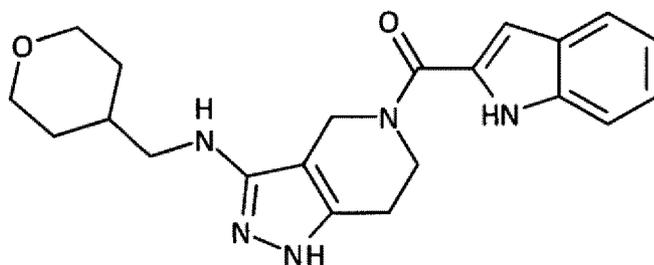
N-этил-5-(1H-индол-2-карбонил)-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-амин



Rt (Метод D) 2,72 мин, m/z 310 [M+H]<sup>+</sup>  
1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,61 (с, 1H), 11,20 (с, 1H), 7,63 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,25-7,14 (м, 1H), 7,12-7,02 (м, 1H), 6,88 (с, 1H), 4,96 (с, 1H), 4,80-4,26 (м, 2H), 4,10-3,74 (м, 2H), 3,18-2,96 (м, 2H), 2,92-2,58 (м, 2H), 1,10 (т, J=6,8 Гц, 3H).

### Пример 81

5-(1H-индол-2-карбонил)-N-[(оксан-4-ил)метил]-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-амин

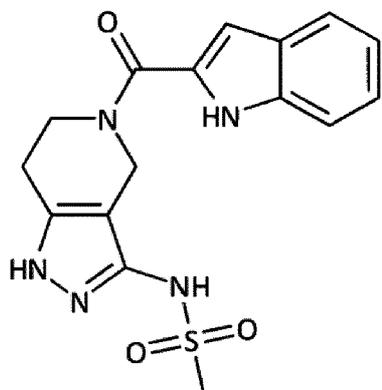


Rt (Метод D) 2,75 мин, m/z 380 [M+H]<sup>+</sup>  
1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,61 (с, 1H), 11,19 (с, 1H), 7,62 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,22-7,15 (м, 1H), 7,10-7,02 (м, 1H), 6,88 (с, 1H), 5,13 (с, 1H), 4,85-4,26 (м, 2H), 4,05-3,73 (м, 4H), 3,29-3,13 (м, 2H), 3,00-2,83 (м, 2H), 2,85-2,58 (м, 2H), 1,88-

1,70 (м, 2H), 1,70-1,51 (м, 2H), 1,30-1,01 (м, 2H).

### Пример 82

N-[5-(1H-индол-2-карбонил)-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-ил]метансульфонамид

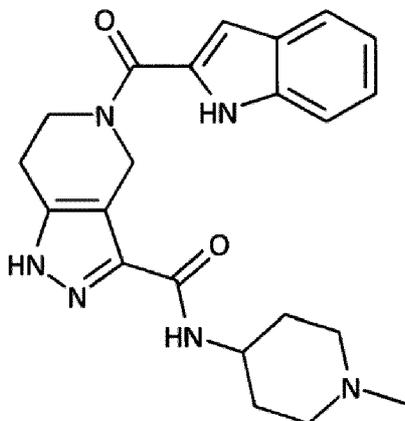


Rt (Метод D) 2,2 мин, m/z 360 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,45 (шир.с 1H), 11,61 (с, 1H), 9,28 (шир.с 1H), 7,64 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,24-7,14 (м, 1H), 7,10-7,01 (м, 1H), 6,88 (с, 1H), 5,08-4,37 (м, 2H), 4,11-3,80 (м, 2H), 3,19-2,63 (м, 5H).

### Пример 83

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

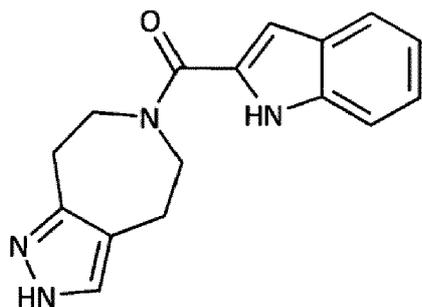


Rt (Метод А) 3,01 мин, m/z 407 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,09 (с, 1H), 11,63 (с, 1H), 7,85 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,64 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,23-7,15 (м, 1H), 7,10-7,02 (м, 1H), 6,87 (с, 1H), 5,23-4,64 (м, 2H), 4,03-3,91 (м, 2H), 3,74-3,56 (м, 1H), 3,00-2,78 (м, 2H), 2,76-2,65 (м, 2H), 2,13 (с, 3H), 1,96-1,84 (м, 2H), 1,72-1,52 (м, 4H).

### Пример 84

2-{2H,4H,5H,6H,7H,8H-пиразоло[3,4-d]азепин-6-карбонил}-1H-индол

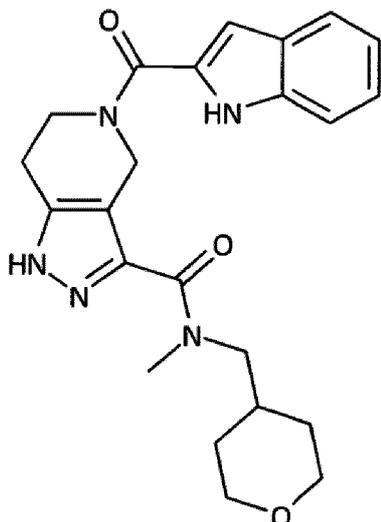


Rt (Метод А) 2,85 мин, m/z 281 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,33 (с, 1H), 11,59 (с, 1H), 7,63 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,46-7,28 (м, 2H), 7,24-7,14 (м, 1H), 7,10-7,00 (м, 1H), 6,87 (с, 1H), 4,13-3,69 (м, 4H), 3,05-2,86 (м, 2H), 2,85-2,71 (м, 2H).

### Пример 85

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



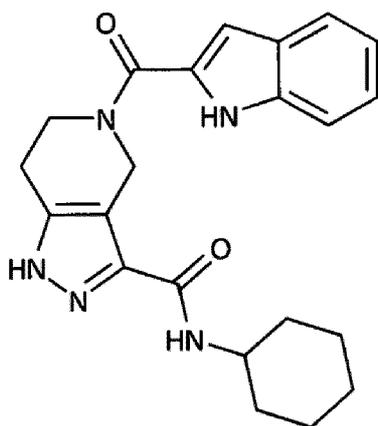
Rt (Метод А) 2,82 мин, m/z 422 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,04 (с, 1H), 11,63 (с, 1H), 7,64 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,25-7,14 (м, 1H), 7,06 (т, J=7,4 Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 5,17-4,51 (м, 2H), 4,11-3,89 (м, 2H), 3,89-3,62 (м, 3H), 3,32-2,71 (м, 8H), 2,02-1,82 (м, 1H), 1,58-1,31 (м, 2H), 1,31-0,96 (м, 2H).

**Пример 86 - Преднамеренно оставлено пустым**

### Пример 87

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



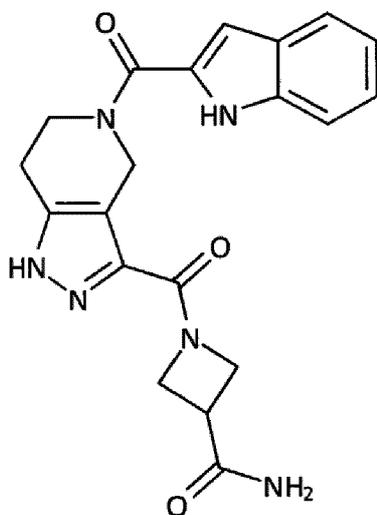
Rt (Метод А) 3,28 мин, m/z 392 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,04 (с, 1H), 11,63 (с, 1H), 7,73 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,64 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,20 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,06 (т, J=7,4 Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 5,30-4,59 (м, 2H), 4,14-3,82 (м, 2H), 3,82-3,56 (м, 1H), 3,07-2,73 (м, 2H), 1,81-1,62 (м, 4H), 1,62-1,52 (м, 1H), 1,42-1,18 (м, 4H), 1,18-1,03 (м, 1H).

**Пример 88 - Преднамеренно оставлено пустым**

**Пример 89**

1-[5-(1H-индол-2-карбонил)-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбонил]азетидин-3-карбоксамид



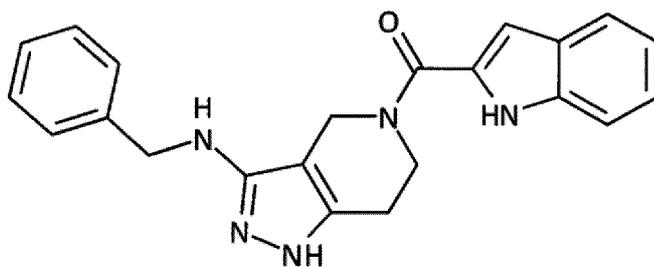
Rt (Метод А) 2,55 мин, m/z 393 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,13 (с, 1H), 11,63 (с, 1H), 7,64 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,42 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,23-7,16 (м, 1H), 7,11-6,99 (м, 2H), 6,87 (с, 1H), 5,20-4,64 (м, 2H), 4,64-4,48 (м, 1H), 4,48-4,37 (м, 1H), 4,18-3,78 (м, 4H), 2,99-2,76 (м, 2H). Один сигнал (1H) совпал с сигналом воды

**Пример 90 - Преднамеренно оставлено пустым**

**Пример 91**

N-бензил-5-(1H-индол-2-карбонил)-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-амин



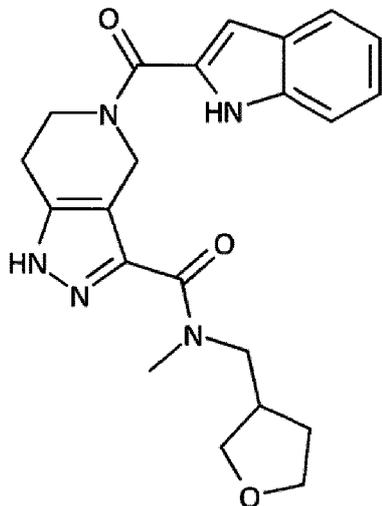
Rt (Метод D) 3,09 мин, m/z 372 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,60 (с, 1H), 11,51-9,61 (шир.с 1H), 7,62 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,48-7,13 (м, 7H), 7,05 (т, J=7,4 Гц, 1H), 6,88 (с, 1H), 5,81-5,62 (м, 1H), 4,35-4,15 (м, 2H), 4,07-3,78 (м, 2H), 2,92-2,62 (м, 2H).

**Примеры 92-94 - Преднамеренно оставлено пустым**

**Пример 95**

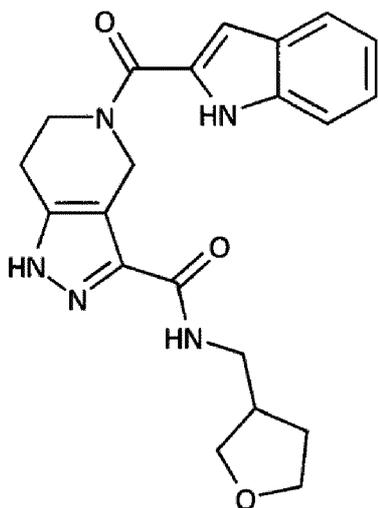
5-(1H-индол-2-карбонил)-N-метил-N-[(оксолан-3-ил)метил]-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид



Rt (Метод А) 2,77 мин, m/z 408 [M+H]<sup>+</sup>

**Пример 96**

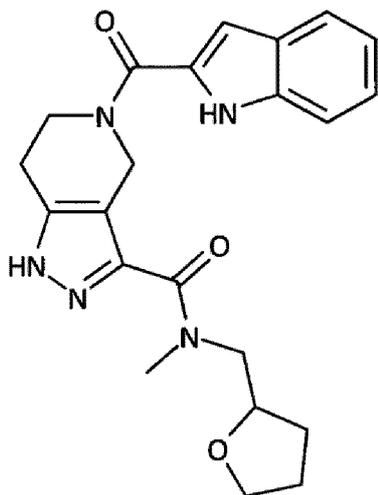
5-(1H-индол-2-карбонил)-N-[(оксолан-3-ил)метил]-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид



Rt (Метод А) 2,77 мин, m/z 394 [M+H]<sup>+</sup>

**Пример 97**

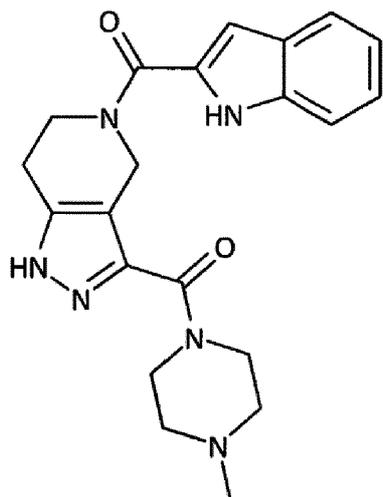
5-(1H-индол-2-карбонил)-N-метил-N-[(оксолан-2-ил)метил]-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид



Rt (Метод А) 2,86 мин, m/z 408 [M+H]<sup>+</sup>

**Пример 98**

2-[3-(4-метилпиперазин-1-карбонил)-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-1H-индол

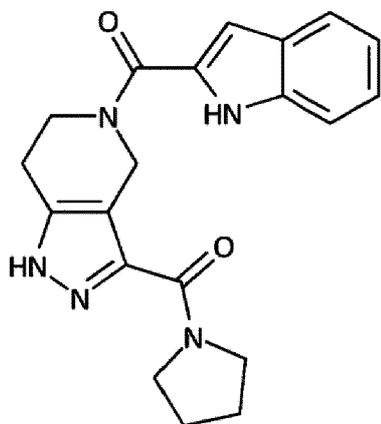


Rt (Метод А) 2,68 мин,  $m/z$  393  $[M+H]^+$

$^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13,06 (с, 1H), 11,63 (с, 1H), 7,64 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,42 (д,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,24-7,16 (м, 1H), 7,06 (дд,  $J=7,4$  Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 5,18-4,50 (м, 2H), 4,23-3,82 (м, 4H), 3,78-3,45 (м, 2H), 2,97-2,80 (м, 2H), 2,37-2,24 (м, 4H), 2,17 (с, 3H).

### Пример 99

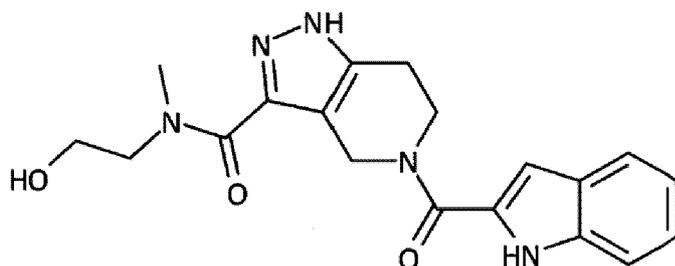
2-[3-(пирролидин-1-карбонил)-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-1H-индол



Rt (Метод А) 2,88 мин,  $m/z$  364  $[M+H]^+$

### Пример 100

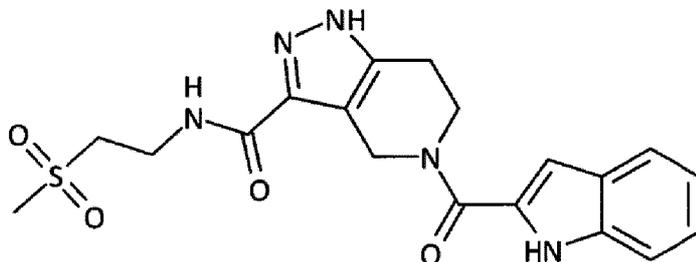
N-(2-гидроксиэтил)-5-(1H-индол-2-карбонил)-N-метил-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид



Rt (Метод А) 2,59 мин, m/z 368 [M+H]<sup>+</sup>

**Пример 101**

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

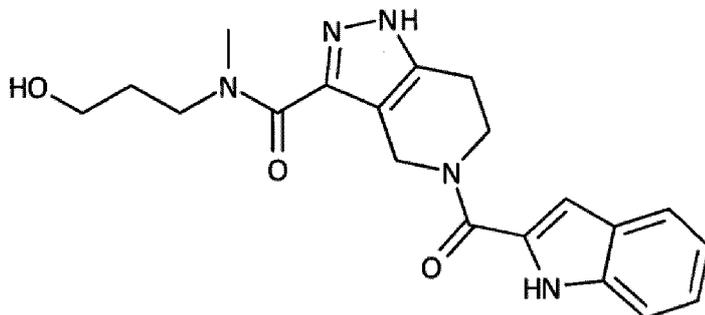


Rt (Метод А) 2,69 мин, m/z 416 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,15 (с, 1H), 11,64 (с, 1H), 8,37-8,26 (м, 1H), 7,65 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,23-7,16 (м, 1H), 7,11-7,02 (м, 1H), 6,88 (с, 1H), 5,35-4,57 (м, 2H), 4,11-3,88 (м, 2H), 3,72-3,54 (м, 2H), 3,36-3,14 (м, 2H), 2,95-2,76 (м, 2H).  
Один сигнал (2H) совпадает с сигналом воды

**Пример 102**

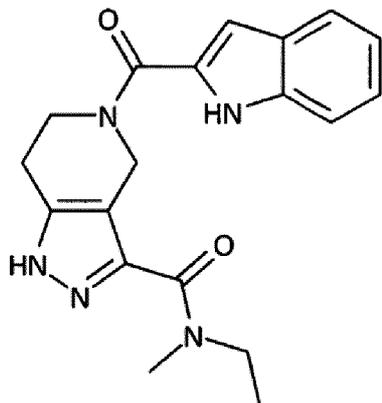
N-(3-гидроксипропил)-5-(1H-индол-2-карбонил)-N-метил-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид



Rt (Метод А) 2,63 мин, m/z 382 [M+H]<sup>+</sup>

**Пример 103**

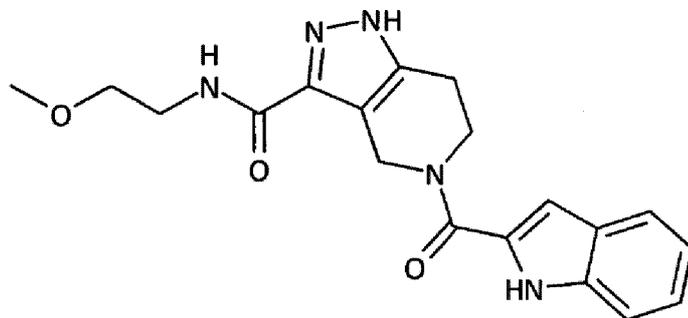
N-этил-5-(1H-индол-2-карбонил)-N-метил-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид



Rt (Метод А) 2,84 мин, m/z 352 [M+H]<sup>+</sup>

**Пример 104**

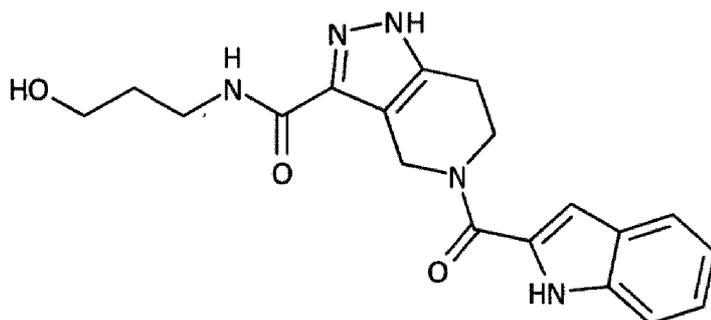
5-(1H-индол-2-карбонил)-N-(2-метоксиэтил)-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид



Rt (Метод А) 2,76 мин, m/z 368 [M+H]<sup>+</sup>

**Пример 105**

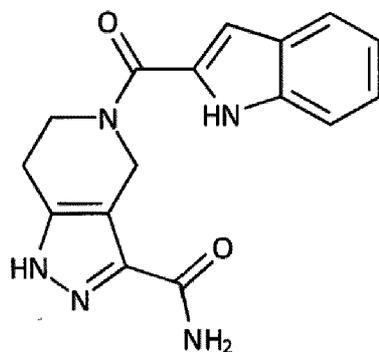
N-(3-гидроксипропил)-5-(1H-индол-2-карбонил)-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид



Rt (Метод А) 2,61 мин, m/z 368 [M+H]<sup>+</sup>

**Пример 106**

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

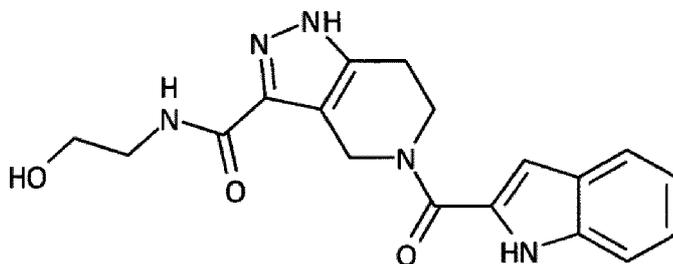


Rt (Метод А) 2,59 мин, m/z 310 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,04 (с, 1H), 11,63 (с, 1H), 7,64 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,46-7,38 (м, 2H), 7,24-7,13 (м, 2H), 7,10-7,01 (м, 1H), 6,88 (с, 1H), 5,12-4,68 (м, 2H), 4,08-3,86 (м, 2H), 3,00-2,78 (м, 2H).

**Пример 107**

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

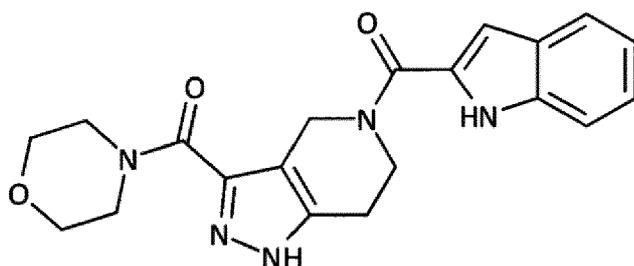


Rt (Метод А) 2,58 мин, m/z 354 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,09 (с, 1H), 11,63 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,64 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,43 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,23-7,16 (м, 1H), 7,09-7,03 (м, 1H), 6,88 (с, 1H), 5,19-4,64 (м, 3H), 3,98 (шир.с 2H), 3,51-3,42 (м, 2H), 3,30-3,24 (м, 2H), 2,89 (шир.с 2H).

**Пример 108**

2-[3-(морфолин-4-карбонил)-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-1H-индол

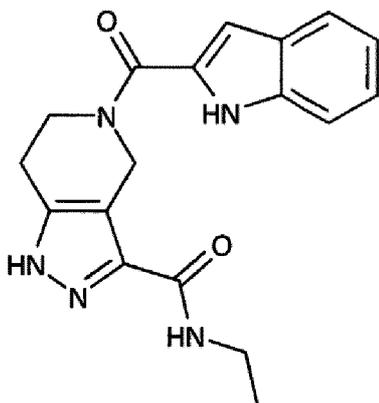


Rt (Метод А) 2,72 мин, m/z 380 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,10 (с, 1H), 11,63 (с, 1H), 7,64 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,19 (дд, J=7,5 Гц, 1H), 7,06 (дд, J=7,4 Гц, 1H), 6,88 (с, 1H), 5,27-4,50 (м, 2H), 4,28-4,05 (м, 2H), 4,05-3,87 (м, 2H), 3,76-3,48 (м, 6H), 3,02-2,75 (м, 2H).

**Пример 109**

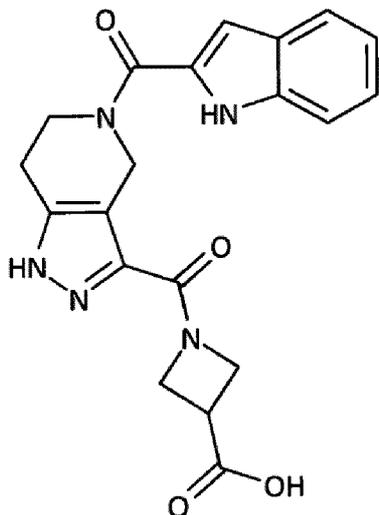
N-этил-5-(1H-индол-2-карбонил)-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид



Rt (Метод А) 2,81 мин, m/z 338 [M+H]<sup>+</sup> 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,05 (с, 1H), 11,63 (с, 1H), 8,14-8,02 (м, 1H), 7,65 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,24-7,16 (м, 1H), 7,11-7,03 (м, 1H), 6,88 (с, 1H), 5,22-4,66 (м, 2H), 4,09-3,87 (м, 2H), 3,27-3,10 (м, 2H), 3,02-2,76 (м, 2H), 1,13-0,97 (м, 3H).

**Пример 110**

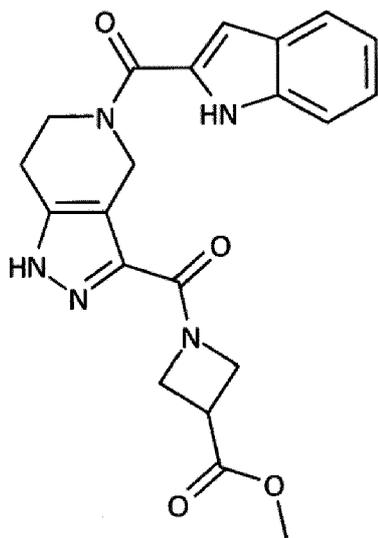
1-[5-(1H-индол-2-карбонил)-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбонил]азетидин-3-карбоновая кислота



Rt (Метод А) 2,2 мин, m/z 394 [M+H]<sup>+</sup>

**Пример 111**

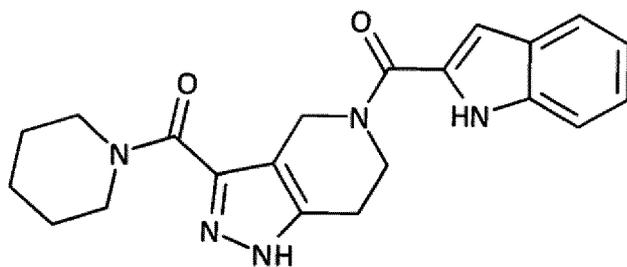
метил 1-[5-(1H-индол-2-карбонил)-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбонил]азетидин-3-карбоксилат



Rt (Метод А) 2,84 мин, m/z 408 [M+H]<sup>+</sup>

**Пример 112**

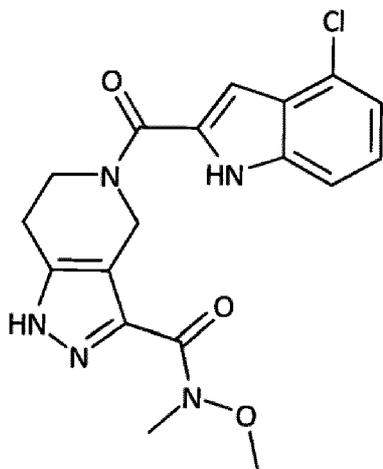
2-[3-(пиперидин-1-карбонил)-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-1H-индол



Rt (Метод А) 2,97 мин, m/z 378 [M+H]<sup>+</sup>

**Пример 113**

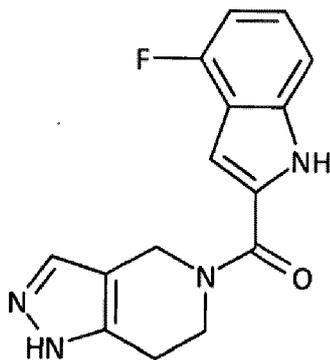
5-(4-хлор-1H-индол-2-карбонил)-N-метокси-N-метил-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид



Rt (Метод А) 3 мин, m/z 388/390 [M+H]<sup>+</sup>

**Пример 114**

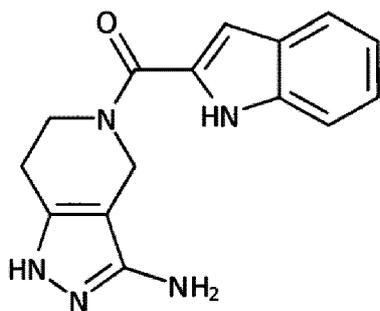
4-фтор-2-{1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил}-1H-индол



Rt (Метод А) 2,83 мин, m/z 285 [M+H]<sup>+</sup>

**Пример 115**

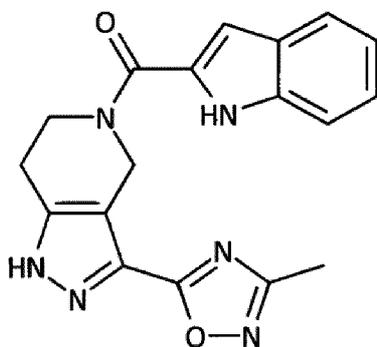
5-(1H-индол-2-карбонил)-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-амин



Rt (Метод А) 2,55 мин, m/z 282 [M+H]<sup>+</sup>

**Пример 116**

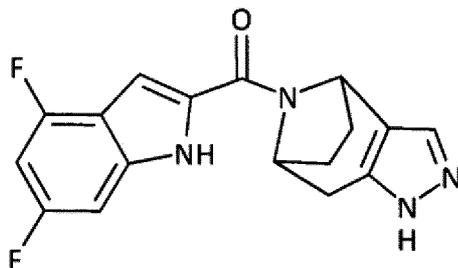
2-[3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-1H-индол



Rt (Метод А) 2,97 мин, m/z 349 [M+H]<sup>+</sup>

**Пример 117**

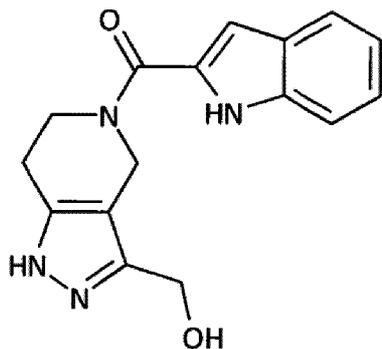
11-(4,6-дифтор-1H-индол-2-карбонил)-4,5,11-триазатрицикло[6.2.1.0<sup>2,6</sup>]ундека-2(6),3-диен



Rt (Метод А) 3,01 мин, m/z 329 [M+H]<sup>+</sup>

**Пример 118**

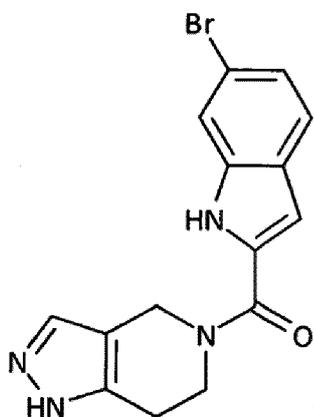
[5-(1H-индол-2-карбонил)-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-ил]метанол



Rt (Метод А) 2,58 мин, m/z 297 [M+H]<sup>+</sup>

**Пример 119**

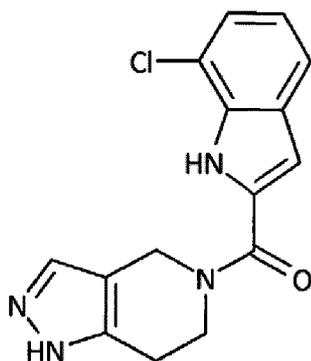
6-бром-2-{1H,4H,5H,6H,7H-пирозоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил}-1H-индол



Rt (Метод А) 3,3 мин, m/z 345/347 [M+H]<sup>+</sup>

**Пример 120**

7-хлор-2-{1H,4H,5H,6H,7H-пирозоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил}-1H-индол

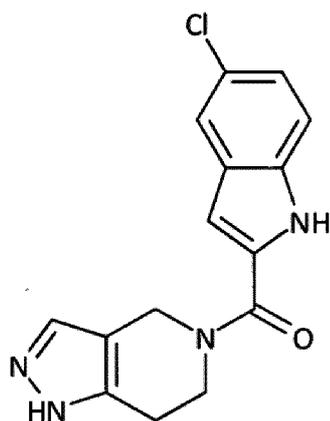


Rt (Метод А) 3,21 мин, m/z 301/303 [M+H]<sup>+</sup>

**Пример 121 - Преднамеренно оставлено пустым**

**Пример 122**

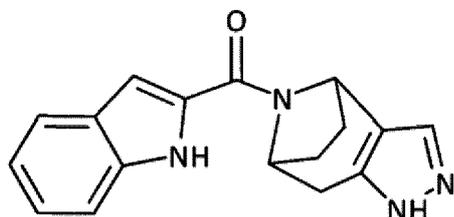
5-хлор-2-{1H,4H,5H,6H,7H-пирозоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил}-1H-индол



Rt (Метод А) 3,22 мин, m/z 301/303 [M+H]<sup>+</sup>

**Пример 123**

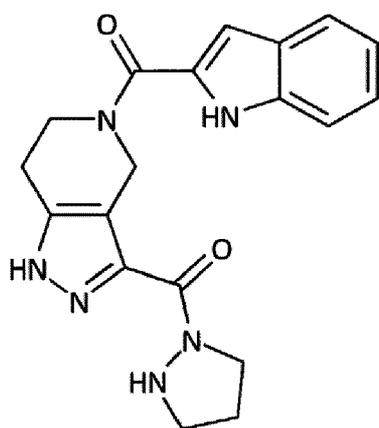
11-(1H-индол-2-карбонил)-4,5,11-триазатрицикло[6.2.1.0<sup>2,6</sup>]ундека-2(6),3-диен



Rt (Метод А) 3,34 мин, m/z 293 [M+H]<sup>+</sup>

**Пример 124**

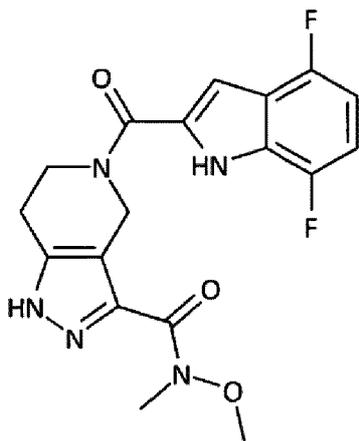
2-[3-(пиразолидин-1-карбонил)-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-1H-индол



Rt (Метод А) 2,99 мин, m/z 365 [M+H]<sup>+</sup>

**Пример 125**

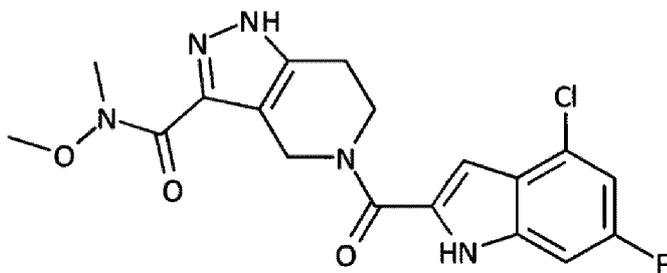
5-(4,7-дифтор-1H-индол-2-карбонил)-N-метокси-N-метил-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид



Rt (Метод А) 3,21 мин, m/z 390 [M+H]<sup>+</sup>

**Пример 126**

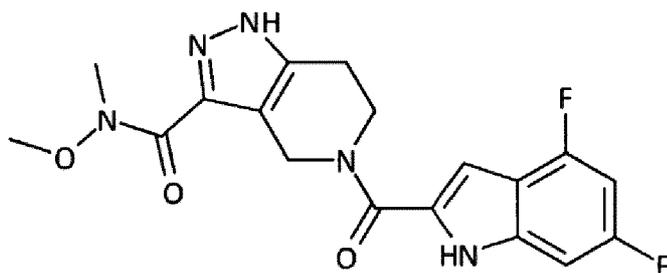
5-(4-хлор-6-фтор-1H-индол-2-карбонил)-N-метокси-N-метил-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид



Rt (Метод А) 3,41 мин, m/z 406/408 [M+H]<sup>+</sup>

**Пример 127**

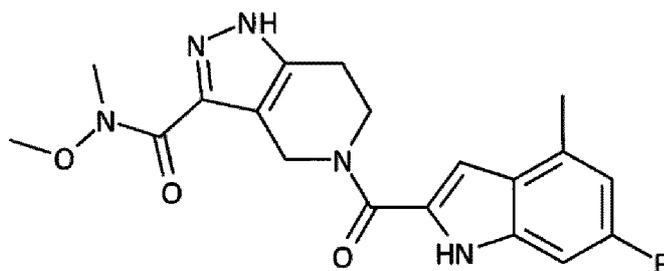
5-(4,6-дифтор-1H-индол-2-карбонил)-N-метокси-N-метил-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид



Rt (Метод А) 3,26 мин, m/z 390 [M+H]<sup>+</sup>

**Пример 128**

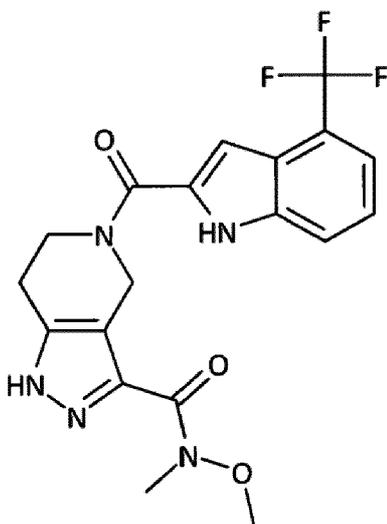
5-(6-фтор-4-метил-1H-индол-2-карбонил)-N-метокси-N-метил-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид



Rt (Метод А) 3,3 мин, m/z 386 [M+H]<sup>+</sup>

**Пример 129**

N-метокси-N-метил-5-[4-(трифторметил)-1H-индол-2-карбонил]-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид

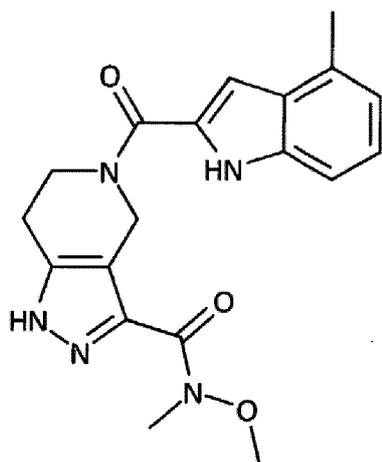


Rt (Метод А) 3,38 мин, m/z 422 [M+H]<sup>+</sup>

**Пример 130 - Преднамеренно оставлено пустым**

**Пример 131**

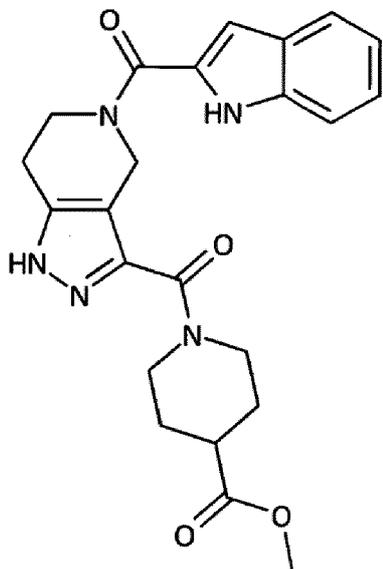
N-метокси-N-метил-5-(4-метил-1H-индол-2-карбонил)-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид



Rt (Метод А) 3,18 мин, m/z 368 [M+H]<sup>+</sup>

**Пример 132**

метил 1-[5-(1H-индол-2-карбонил)-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбонил]пиперидин-4-карбоксилат

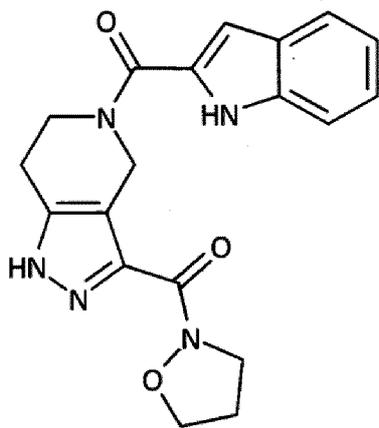


Rt (Метод В) 2,92 мин, m/z 436 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,06 (с, 1H), 11,63 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,64 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,19 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,06 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 5,30-4,53(м, 3H), 4,52-4,15 (м, 1H), 4,10-3,84 (м, 2H), 3,61 (с, 3H), 3,30-3,13 (м, 1H), 3,06-2,75 (м, 3H), 2,72-2,61 (м, 1H), 1,98-1,78 (м, 2H), 1,61-1,41 (м, 2H).

**Пример 133**

2-[3-(1,2-оксазолидин-2-карбонил)-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-1H-индол



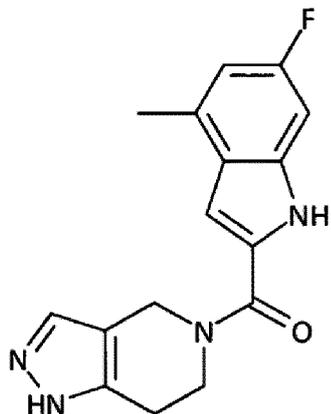
Rt (Метод А) 3,09 мин, m/z 356 [M+H]<sup>+</sup>

**Пример 134 - Преднамеренно оставлено пустым**

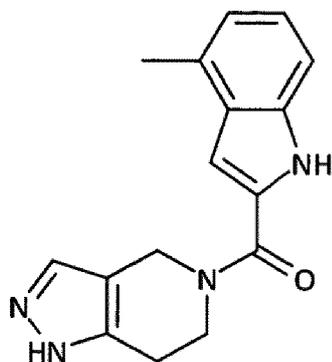
**Пример 135**

6-фтор-4-метил-2-{1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил}-1H-

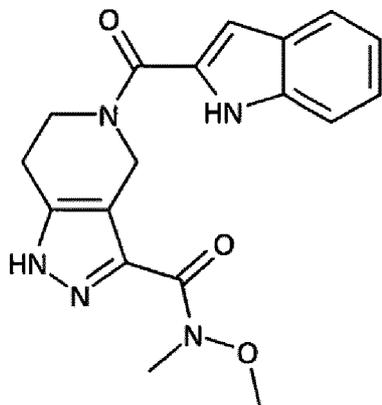
ИНДОЛ

Rt (Метод А) 3,07 мин, m/z 299 [M+H]<sup>+</sup>**Пример 136**

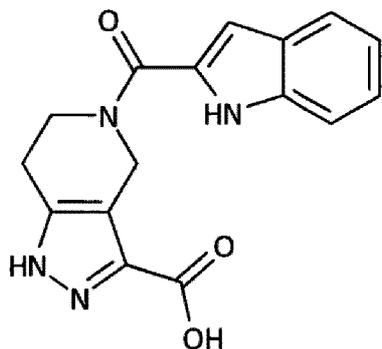
4-метил-2-{1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил}-1H-индол

Rt (Метод А) 3,02 мин, m/z 281 [M+H]<sup>+</sup>**Пример 137 - Преднамеренно оставлено пустым****Пример 138**

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

Rt (Метод А) 3,07 мин, m/z 354 [M+H]<sup>+</sup>**Пример 139**

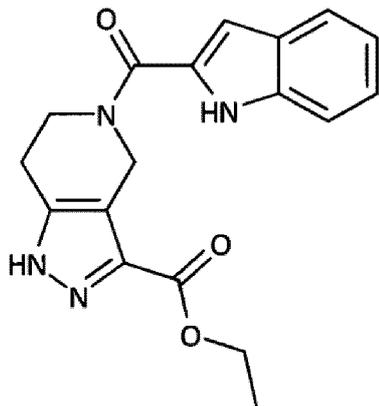
5-(1H-индол-2-карбонил)-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоновая кислота



Rt (Метод А) 2,2 мин, m/z 311 [M+H]<sup>+</sup>

**Пример 140**

этил 5-(1H-индол-2-карбонил)-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксилат

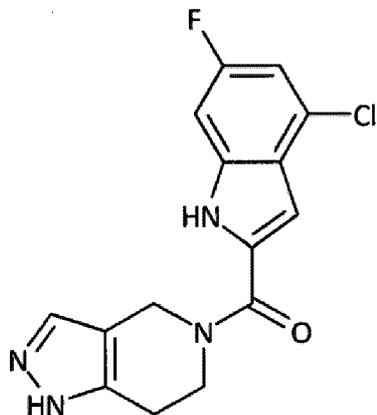


Rt (Метод А) 3,12 мин, m/z 339 [M+H]<sup>+</sup>

**Пример 141 - Преднамеренно оставлено пустым**

**Пример 142**

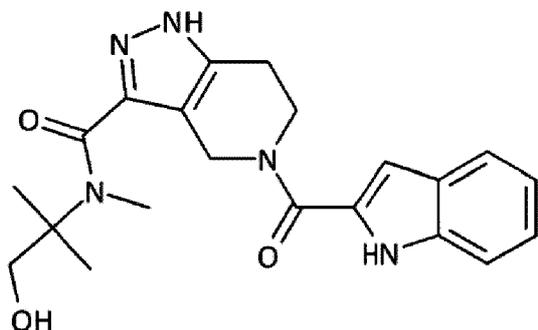
4-хлор-6-фтор-2-{1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил}-1H-индол



Rt (Метод А) 3,17 мин, m/z 319/321 [M+H]<sup>+</sup>

**Пример 143**

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

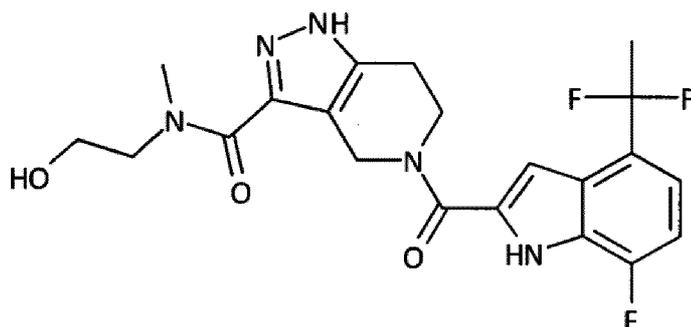


Rt (Метод А) 2,76 мин, m/z 396 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,04 (с, 1H), 11,62 (с, 1H), 7,63 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,19 (т, J=7,1 Гц, 1H), 7,06 (т, J=7,6 Гц, 1H), 6,86 (с, 1H), 5,24-4,46 (м, 3H), 4,12-3,85 (м, 3H), 3,49-3,37 (м, 2H), 3,14-2,72 (м, 4H), 1,16-0,95 (м, 6H).

**Пример 144**

5-[4-(1,1-дифторэтил)-7-фтор-1H-индол-2-карбонил]-N-(2-гидроксиэтил)-N-метил-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид

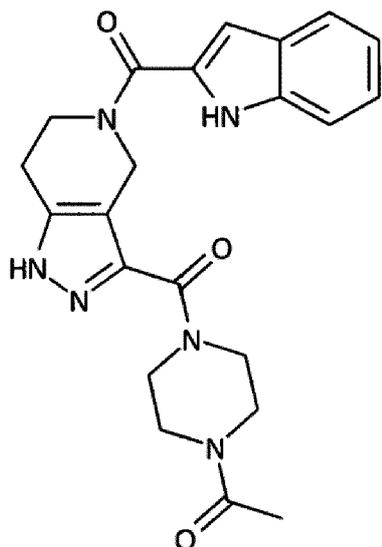


Rt (Метод А) 2,91 мин, m/z 448 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,03 (д, J=9,1 Гц, 1H), 12,45 (с, 1H), 7,22 (дд, J=8,2, 4,3 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=10,9, 8,1 Гц, 1H), 6,90-6,85 (м, 1H), 5,12-4,50 (м, 3H), 4,01-3,77 (м, 3H), 3,66-3,39 (м, 4H), 3,07-2,76 (м, 4H), 2,07 (т, J=18,8 Гц, 3H).

**Пример 145**

1-{4-[5-(1H-индол-2-карбонил)-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбонил]пиперазин-1-ил}этан-1-он

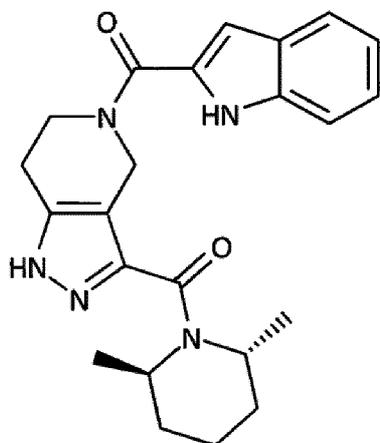


Rt (Метод А) 2,65 мин, m/z 421 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,13 (с, 1H), 11,63 (с, 1H), 7,64 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,23-7,16 (м, 1H), 7,09-7,03 (м, 1H), 6,88 (с, 1H), 5,14-4,59 (м, 2H), 4,24-3,85 (м, 4H), 3,73-3,44 (м, 6H), 3,00-2,78 (м, 2H), 2,02 (с, 3H).

#### Пример 146

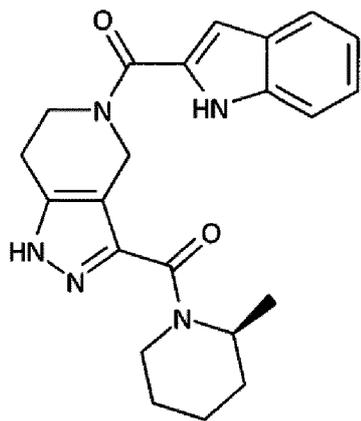
2-{3-[(2R,6R)-2,6-диметилпиперидин-1-карбонил]-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил}-1H-индол



Rt (Метод А) 3,27 мин, m/z 406 [M+H]<sup>+</sup>

#### Пример 147

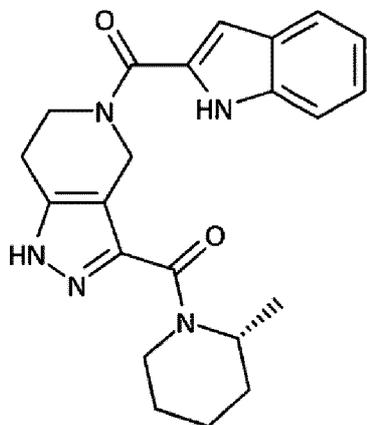
2-{3-[(2S)-2-метилпиперидин-1-карбонил]-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил}-1H-индол



Rt (Метод А) 3,12 мин, m/z 392 [M+H]<sup>+</sup>

**Пример 148**

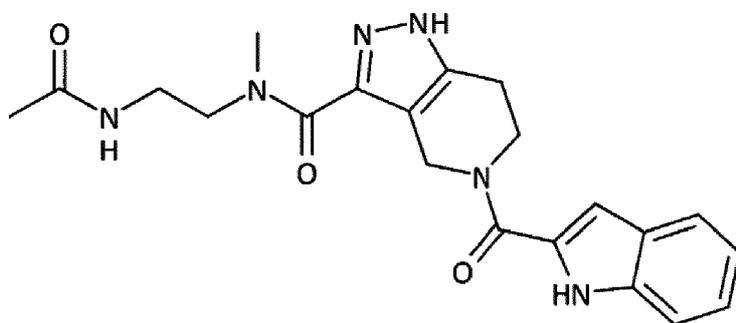
2-{3-[(2R)-2-метилпиперидин-1-карбонил]-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил}-1H-индол



Rt (Метод А) 3,12 мин, m/z 392 [M+H]<sup>+</sup>

**Пример 149**

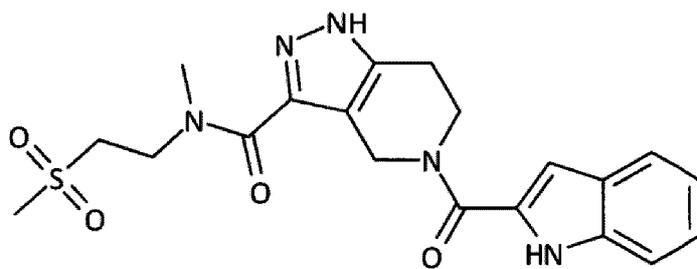
N-(2-{1-[5-(1H-индол-2-карбонил)-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-ил]-N-метилформамидо}этил)ацетамид



Rt (Метод А) 2,58 мин, m/z 409 [M+H]<sup>+</sup>

**Пример 150**

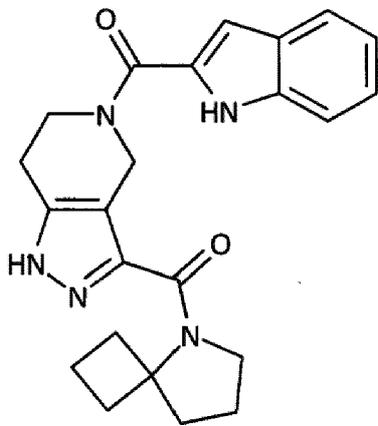
5-(1H-индол-2-карбонил)-N-(2-метансульфонилэтил)-N-метил-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид



Rt (Метод А) 2,72 мин, m/z 430 [M+H]<sup>+</sup>

**Пример 151**

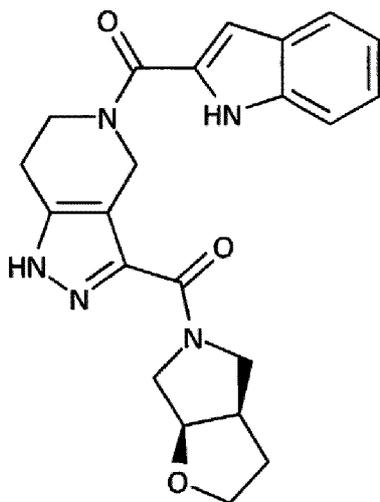
2-(3-{5-азаспиро[3,4]октан-5-карбонил}-1Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)-1Н-индол



Rt (Метод А) 3,38 мин, m/z 404 [M+H]<sup>+</sup>

**Пример 152**

2-{3-[(3аR,6аR)-гексагидро-2Н-фуро[2,3-с]пиррол-5-карбонил]-1Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил}-1Н-индол

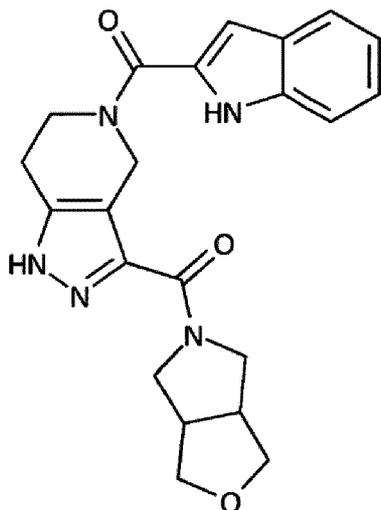


Rt (Метод А) 2,81 мин, m/z 406 [M+H]<sup>+</sup>

**Пример 153**

2-(3-{гексагидро-1Н-фуро[3,4-с]пиррол-5-карбонил}-1Н,4Н,5Н,6Н,7Н-

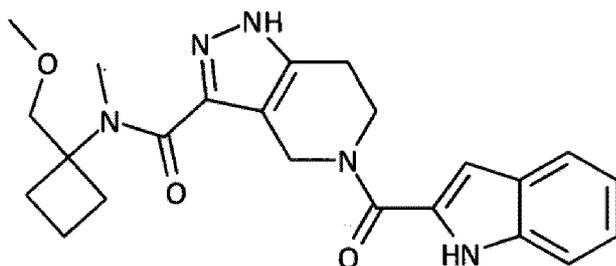
пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)-1H-индол



Rt (Метод А) 2,77 мин, m/z 406 [M+H]<sup>+</sup>

**Пример 154**

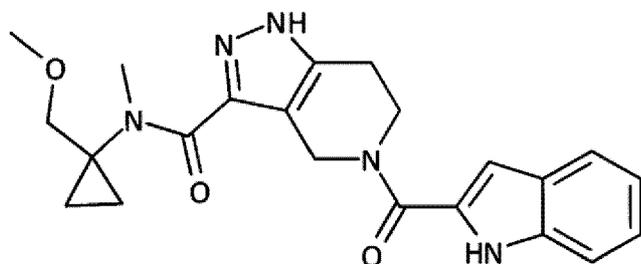
5-(1H-индол-2-карбонил)-N-[1-(метоксиметил)циклобутил]-N-метил-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид



Rt (Метод А) 3,14 мин, m/z 422 [M+H]<sup>+</sup>

**Пример 155**

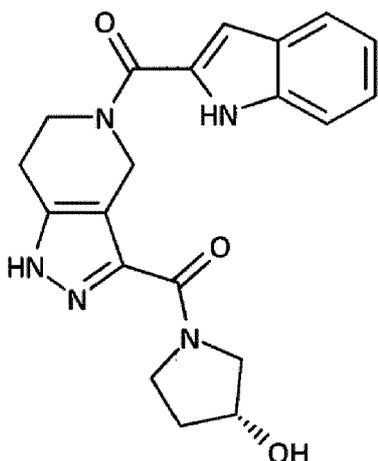
5-(1H-индол-2-карбонил)-N-[1-(метоксиметил)циклопропил]-N-метил-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид



Rt (Метод А) 3,00 мин, m/z 408 [M+H]<sup>+</sup>

**Пример 156**

(3R)-1-[5-(1H-индол-2-карбонил)-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбонил]пирролидин-3-ол

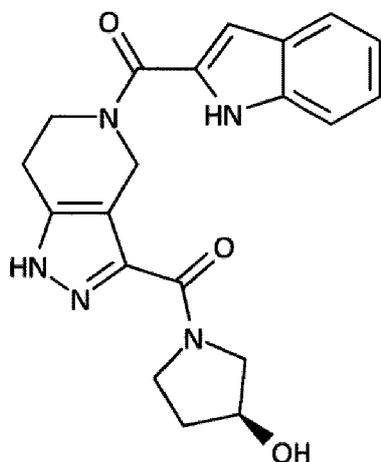


Rt (Метод А) 2,61 мин, m/z 380 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,07 (с, 1H), 11,62 (с, 1H), 7,64 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,22-7,16 (м, 1H), 7,06 (ддд, J=8,0, 7,0, 1,0 Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 5,11-4,66 (м, 3H), 4,36-4,20 (м, 1H), 4,10-3,73 (м, 4H), 3,62-3,38 (м, 2H), 3,04-2,75 (м, 2H), 1,97-1,67 (м, 2H).

#### Пример 157

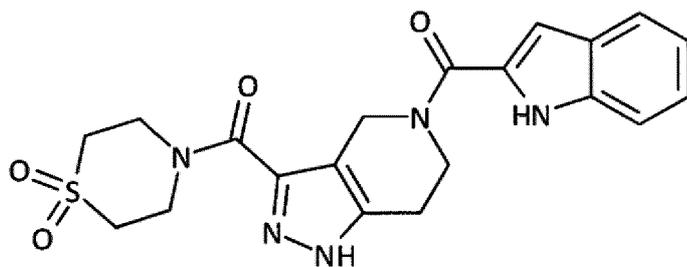
(3S)-1-[5-(1H-индол-2-карбонил)-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбонил]пирролидин-3-ол



Rt (Метод А) 2,61 мин, m/z 380 [M+H]<sup>+</sup>

#### Пример 158

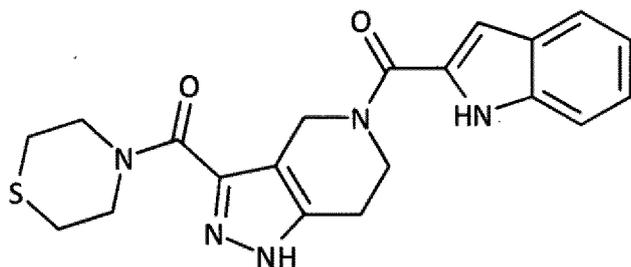
4-[5-(1H-индол-2-карбонил)-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбонил]-1-лямбдаб-тиоморфолин-1,1-дион



Rt (Метод А) 2,79 мин, m/z 428 [M+H]<sup>+</sup>

**Пример 159**

2-[3-(тиоморфолин-4-карбонил)-1Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-1Н-индол

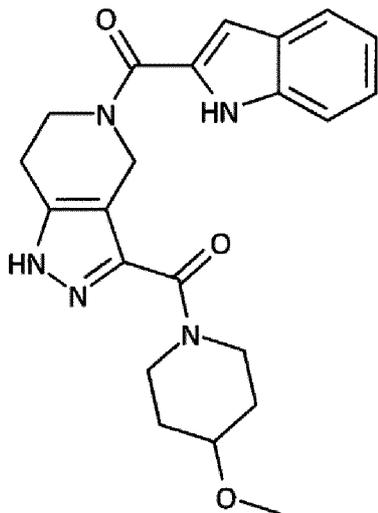


Rt (Метод А) 3,01 мин, m/z 396 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,11 (с, 1H), 11,63 (с, 1H), 7,64 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,23-7,16 (м, 1H), 7,09-7,02 (м, 1H), 6,87 (с, 1H), 5,14-4,58 (м, 2H), 4,43-4,12 (м, 2H), 4,10-3,70 (м, 4H), 3,03-2,78 (м, 2H), 2,69-2,60 (м, 4H).

**Пример 160**

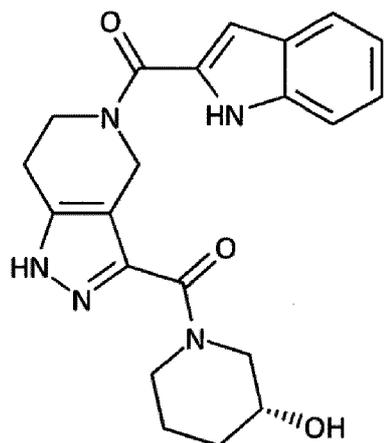
2-[3-(4-метоксипиперидин-1-карбонил)-1Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-1Н-индол



Rt (Метод А) 2,86 мин, m/z 408 [M+H]<sup>+</sup>

**Пример 161**

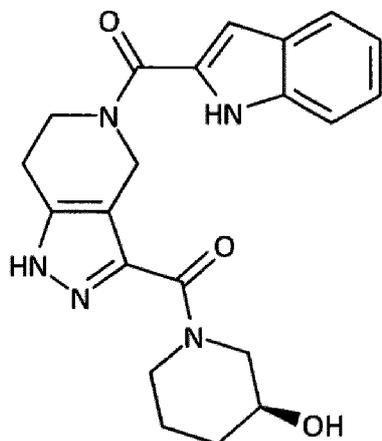
(3R)-1-[5-(1H-индол-2-карбонил)-1Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбонил]пиперидин-3-ол



Rt (Метод А) 2,68 мин, m/z 394 [M+H]<sup>+</sup>

**Пример 162**

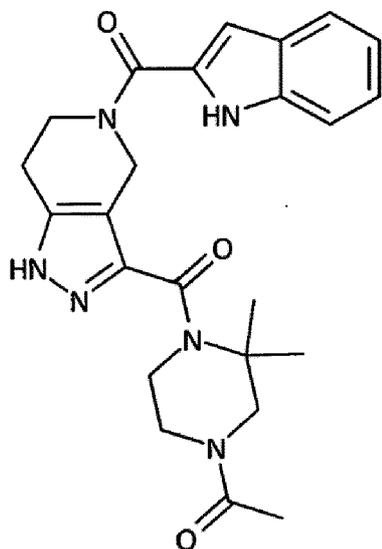
(3S)-1-[5-(1H-индол-2-карбонил)-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбонил]пиперидин-3-ол



Rt (Метод А) 2,69 мин, m/z 394 [M+H]<sup>+</sup>

**Пример 163**

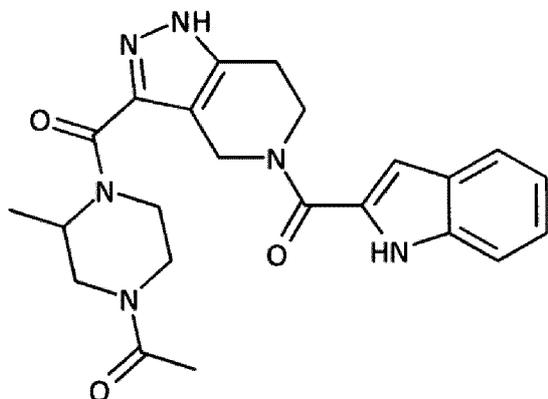
1-{4-[5-(1H-индол-2-карбонил)-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбонил]-3,3-диметилпиперазин-1-ил}этан-1-он



Rt (Метод А) 2,76 мин, m/z 449 [M+H]<sup>+</sup>

**Пример 164**

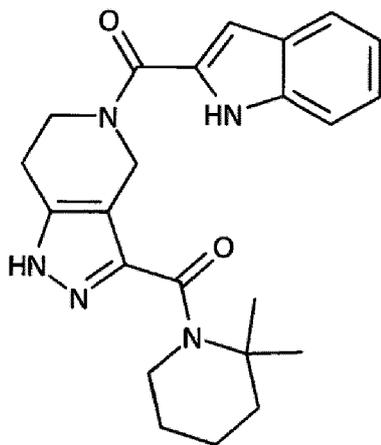
1-{4-[5-(1H-индол-2-карбонил)-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбонил]-3-метилпиперазин-1-ил}этан-1-он



Rt (Метод А) 2,7 мин, m/z 435 [M+H]<sup>+</sup>

**Пример 165**

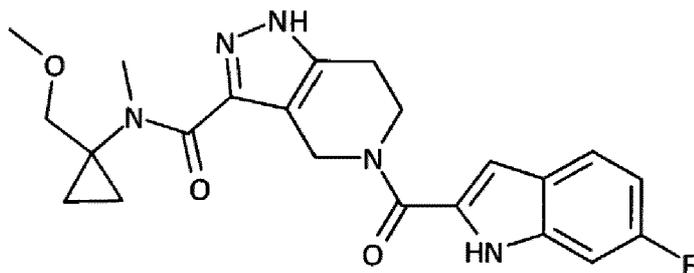
2-[3-(2,2-диметилпиперидин-1-карбонил)-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-1H-индол



Rt (Метод А) 3,29 мин, m/z 406 [M+H]<sup>+</sup>

**Пример 166**

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

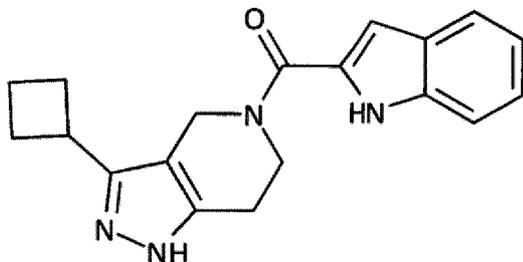


Rt (Метод В) 3,01 мин, m/z 426 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,97 (с, 1H), 11,71 (с, 1H), 7,66 (дд, J=8,8, 5,6 Гц, 1H), 7,14 (дд, J=9,8, 2,3 Гц, 1H), 6,98-6,88 (м, 2H), 4,80 (м, 2H), 3,97 (м, 3H), 3,48 (м, 2H), 3,26 (м, 3H), 2,93 (м, 4H), 0,83 (м, 4H).

### Пример 167

2-{3-циклобутил-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил}-1H-индол

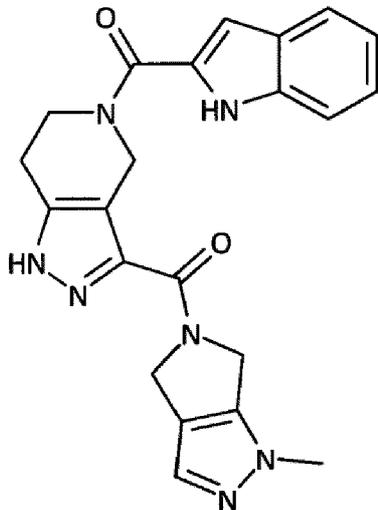


Rt (Метод А) 3,16 мин, m/z 321 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,32 (с, 1H), 11,61 (с, 1H), 7,63 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,43 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,23-7,16 (м, 1H), 7,09-7,02 (м, 1H), 6,88 (с, 1H), 4,99-4,45 (м, 2H), 4,04-3,88 (м, 2H), 3,57-3,40 (м, 1H), 2,84-2,74 (м, 2H), 2,27-2,12 (м, 4H), 2,03-1,90 (м, 1H), 1,88-1,71 (м, 1H).

### Пример 168

2-(3-{1-метил-1H,4H,5H,6H-пирроло[3,4-с]пиразол-5-карбонил}-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)-1H-индол

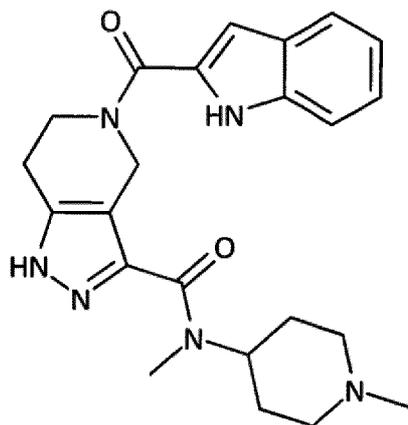


Rt (Метод В) 2,83 мин, m/z 416 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,20 (с, 1H), 11,63 (с, 1H), 7,65 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,53 (д, J=12,4 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,19 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,06 (т, J=7,4 Гц, 1H), 6,89 (с, 1H), 5,20-4,66 (м, 4H), 4,63-4,43 (м, 2H), 4,11-3,92 (м, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,05-2,69 (м, 2H).

### Пример 169

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

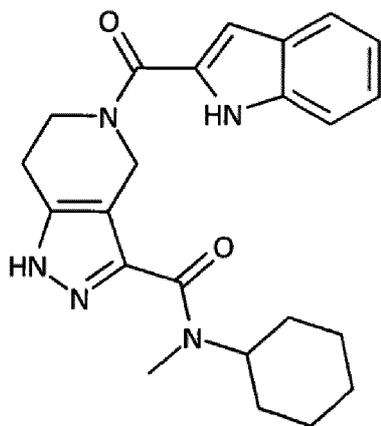


Rt (Метод А) 2,77 мин, m/z 421 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,04 (с, 1H), 11,66-11,60 (м, 1H), 7,64 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,23-7,16 (м, 1H), 7,10-7,02 (м, 1H), 6,87 (с, 1H), 5,16-4,15 (м, 3H), 4,12-3,82 (м, 2H), 3,25-3,09 (м, 1H), 3,00-2,71 (м, 6H), 2,19-2,08 (м, 3H), 2,00-1,67 (м, 4H), 1,67-1,38 (м, 2H).

### Пример 170

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

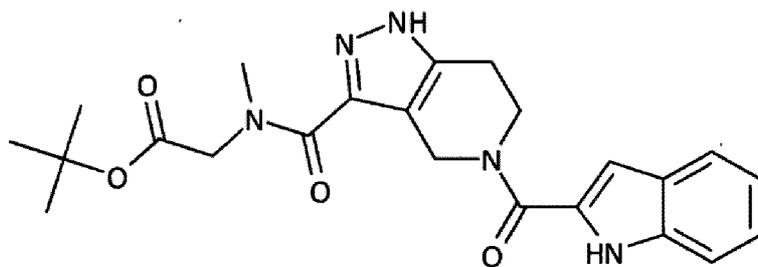


Rt (Метод А) 3,29 мин, m/z 406 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,03 (с, 1H), 11,63 (с, 1H), 7,64 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,23-7,16 (м, 1H), 7,09-7,02 (м, 1H), 6,87 (с, 1H), 5,16-4,21 (м, 3H), 4,09-3,85 (м, 2H), 3,24-3,10 (м, 1H), 2,95-2,76 (м, 3H), 1,88-0,94 (м, 11H).

### Пример 171

трет-бутил 2-{1-[5-(1H-индол-2-карбонил)-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-ил]-N-метилформаидо}ацетат

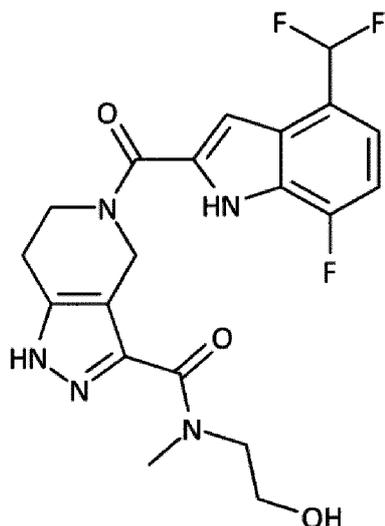


Rt (Метод А) 3,24 мин, m/z 438 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,64-12,49 (м, 1H), 11,62 (с, 1H), 7,64 (т, J=7,3 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,19 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,05 (т, J=7,6 Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 5,11-4,59 (м, 3H), 4,16-3,88 (м, 3H), 3,42-3,38 (м, 1H), 2,99-2,75 (м, 4H), 1,36 (с, 9H).

### Пример 172

5-[4-(дифторметил)-7-фтор-1H-индол-2-карбонил]-N-(2-гидроксиэтил)-N-метил-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид

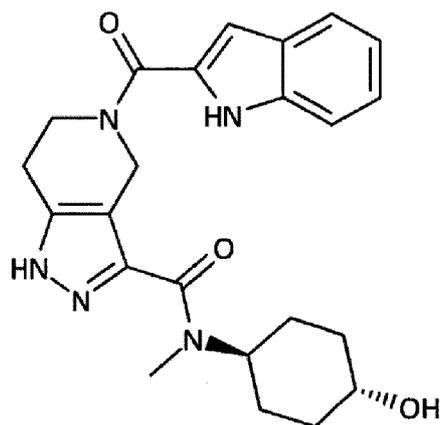


Rt (Метод А) 2,8 мин, m/z 436 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,04 (с, 1H), 12,51 (с, 1H), 7,47-7,06 (м, 3H), 6,97 (с, 1H), 5,01-4,53 (м, 3H), 4,08-3,71 (м, 3H), 3,71-3,38 (м, 4H), 3,15-2,75 (м, 4H).

### Пример 173

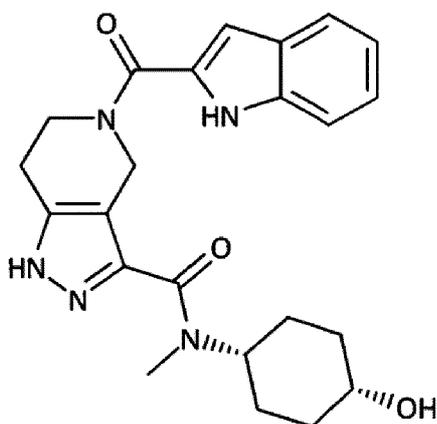
5-(1H-индол-2-карбонил)-N-метил-N-[(1r,4r)-4-гидроксициклогексил]-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид



Rt (Метод А) 2,68 мин,  $m/z$  422 [M+H]<sup>+</sup>

**Пример 174**

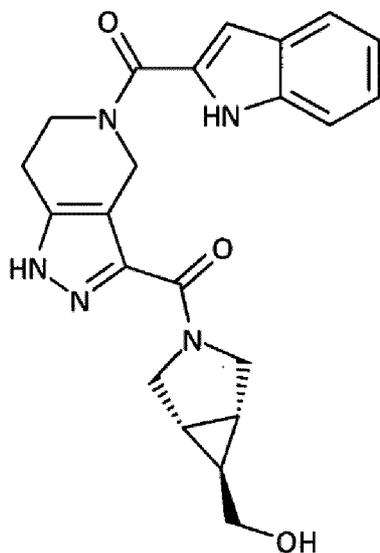
5-(1H-индол-2-карбонил)-N-метил-N-[(1s,4s)-4-гидроксициклогексил]-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид



Rt (Метод А) 2,69 мин,  $m/z$  422 [M+H]<sup>+</sup>

**Пример 175**

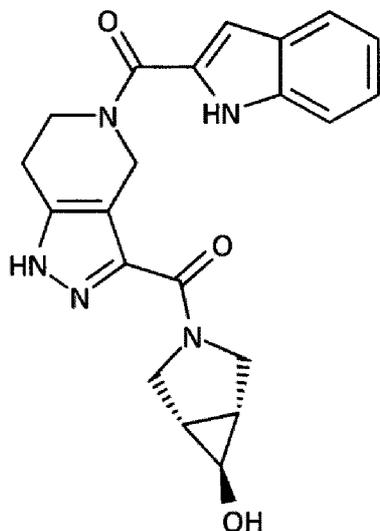
[(±)-3-[5-(1H-индол-2-карбонил)-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбонил]-3-азабицикло[3,1,0]гексан-6-ил]метанол



Rt (Метод А) 2,67 мин, m/z 406 [M+H]<sup>+</sup>

**Пример 176**

(±)-3-[5-(1H-индол-2-карбонил)-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбонил]-3-азабицикло[3,1,0]гексан-6-ол



Rt (Метод А) 2,65 мин, m/z 392 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,09 (с, 1H), 11,65-11,59 (м, 1H), 7,64 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,22-7,16 (м, 1H), 7,09-7,02 (м, 1H), 6,86 (с, 1H), 5,47-5,40 (м, 1H), 5,16-4,55 (м, 2H), 4,25-4,14 (м, 1H), 4,09-3,87 (м, 2H), 3,86-3,77 (м, 1H), 3,76-3,62 (м, 1H), 3,53-3,39 (м, 1H), 3,04-2,73 (м, 3H), 1,72-1,64 (м, 1H), 1,61-1,53 (м, 1H).

**Пример 177**

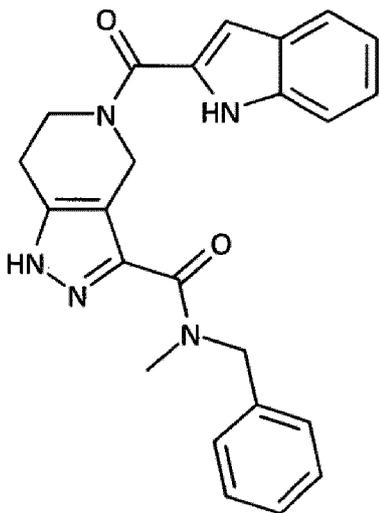
Аммоний 2-{1-[5-(1H-индол-2-карбонил)-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-ил]-N-метилформаидо}этан-1-сульфонат



Rt (Метод А) 2,27 мин, m/z 432 [M+H]<sup>+</sup>

**Пример 178**

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

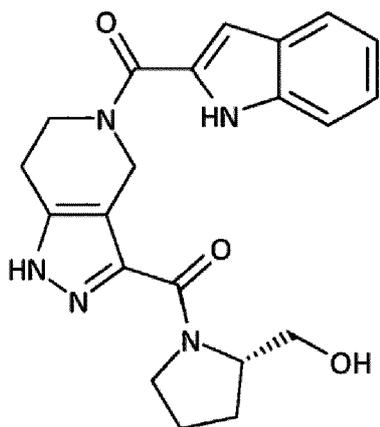


Rt (Метод А) 3,26 мин, m/z 414 [M+H]<sup>+</sup>

**Пример 179 - Преднамеренно оставлено пустым**

**Пример 180**

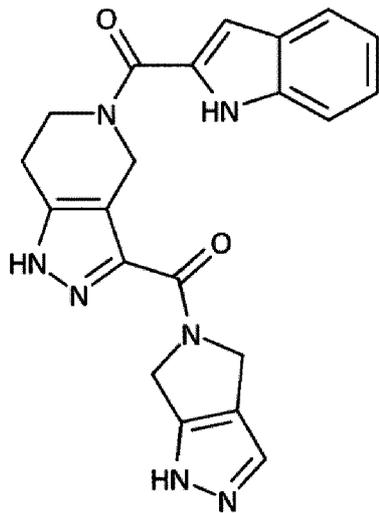
[(2S)-1-[5-(1H-индол-2-карбонил)-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбонил]пирролидин-2-ил]метанол



Rt (Метод А) 2,76 мин, m/z 394 [M+H]<sup>+</sup>

**Пример 181**

2-(3-{1H,4H,5H,6H-пирроло[3,4-с]пиразол-5-карбонил}-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)-1H-индол

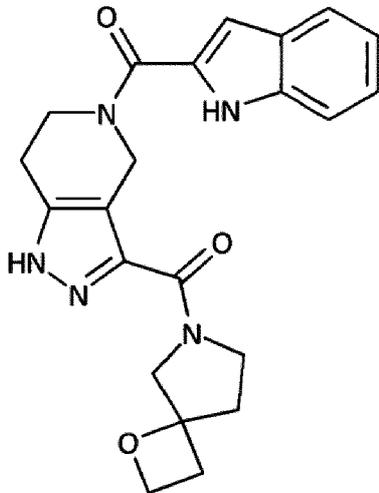


Rt (Метод А) 2,74 мин, m/z 402 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,21 (с, 1H), 12,71 (с, 1H), 11,64 (с, 1H), 7,65 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,55 (д, J=14,0 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,23-7,16 (м, 1H), 7,09-7,03 (м, 1H), 6,89 (с, 1H), 5,24-4,71 (м, 4H), 4,66-4,48 (м, 2H), 4,13-3,88 (м, 2H), 3,06-2,79 (м, 2H).

### Пример 182

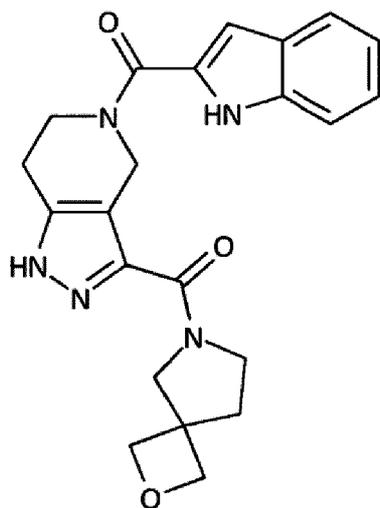
2-(3-{1-окса-6-азаспиро[3,4]октан-6-карбонил}-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)-1H-индол



Rt (Метод А) 2,78 мин, m/z 406 [M+H]<sup>+</sup>

### Пример 183

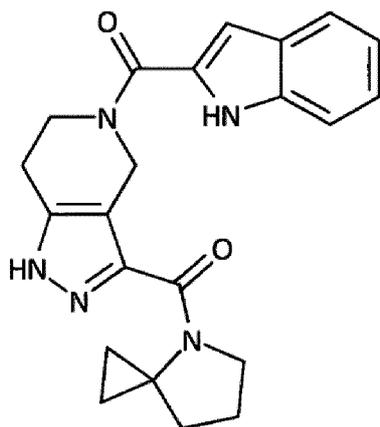
2-(3-{2-окса-6-азаспиро[3,4]октан-6-карбонил}-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)-1H-индол



Rt (Метод А) 2,75 мин, m/z 406 [M+H]<sup>+</sup>

**Пример 184**

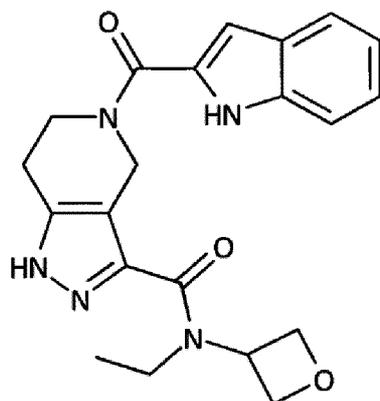
2-(3-{4-азаспиро[2.4]гептан-4-карбонил}-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)-1H-индол



Rt (Метод А) 3,21 мин, m/z 390 [M+H]<sup>+</sup>

**Пример 185**

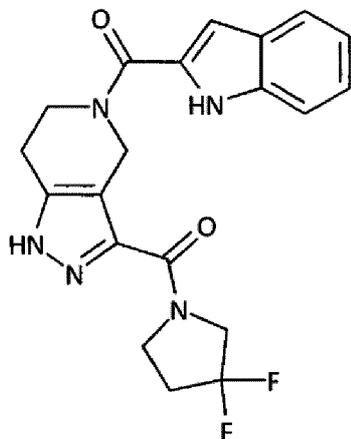
N-этил-5-(1H-индол-2-карбонил)-N-(оксетан-3-ил)-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид



Rt (Метод А) 2,82 мин, m/z 394 [M+H]<sup>+</sup>

**Пример 186**

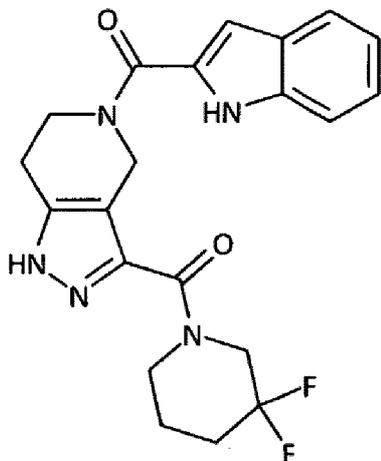
2-[3-(3,3-дифторпирролидин-1-карбонил)-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-1H-индол



Rt (Метод А) 3,11 мин, m/z 400 [M+H]<sup>+</sup>

**Пример 187**

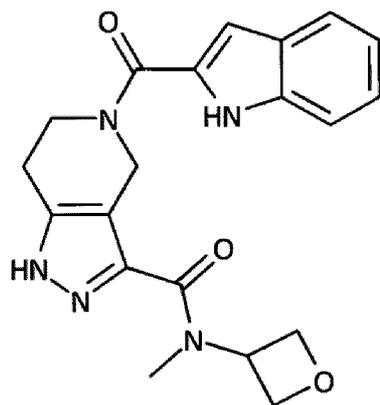
2-[3-(3,3-дифторпиперидин-1-карбонил)-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-1H-индол



Rt (Метод А) 3,11 мин, m/z 414 [M+H]<sup>+</sup>

**Пример 188**

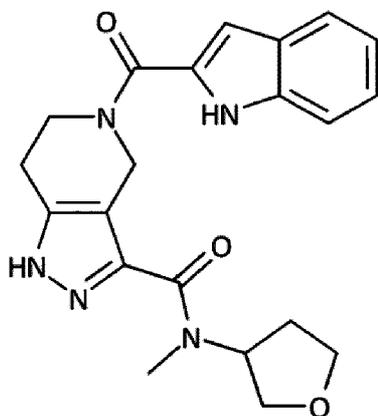
5-(1H-индол-2-карбонил)-N-метил-N-(оксетан-3-ил)-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид



Rt (Метод А) 2,7 мин, m/z 380 [M+H]<sup>+</sup>

**Пример 189**

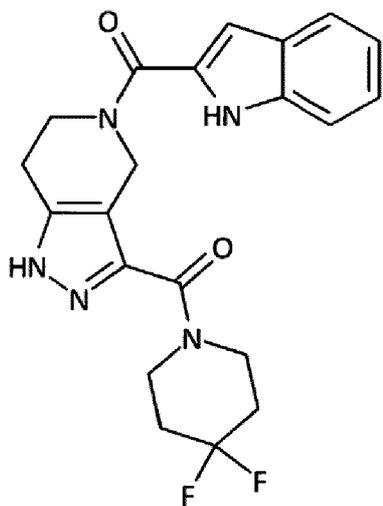
5-(1H-индол-2-карбонил)-N-метил-N-(оксолан-3-ил)-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид



Rt (Метод А) 2,77 мин, m/z 394 [M+H]<sup>+</sup>

**Пример 190**

2-[3-(4,4-дифторпиперидин-1-карбонил)-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-1H-индол

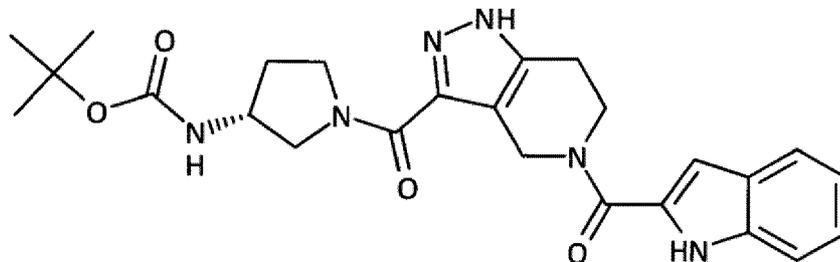


Rt (Метод А) 3,13 мин, m/z 414 [M+H]<sup>+</sup>

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13,15 (с, 1H), 11,63 (с, 1H), 7,64 (д,  $J=7,9$  Гц, 1H), 7,42 (д,  $J=8,3$  Гц, 1H), 7,23-7,16 (м, 1H), 7,09-7,02 (м, 1H), 6,88 (с, 1H), 5,18-4,57 (м, 2H), 4,40-4,10 (м, 2H), 4,08-3,87 (м, 2H), 3,87-3,57 (м, 2H), 3,04-2,73 (м, 2H), 2,10-1,91 (м, 4H).

### Пример 191

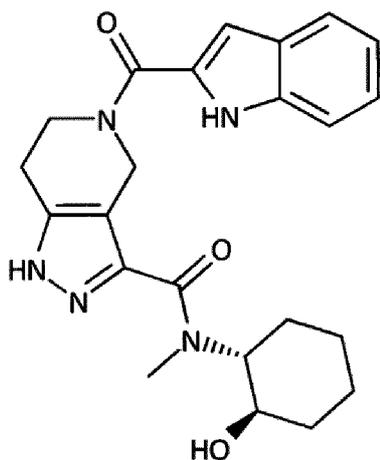
трет-Бутил N-[(3R)-1-[5-(1H-индол-2-карбонил)-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбонил]пирролидин-3-ил]карбамат



Rt (Метод А) 3,14 мин,  $m/z$  479  $[\text{M}+\text{H}]^+$

### Пример 192

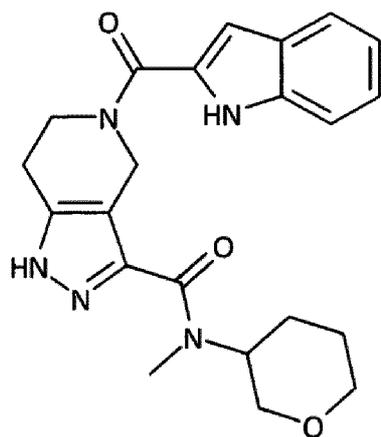
N-[(±)-2-гидроксициклогексил]-5-(1H-индол-2-карбонил)-N-метил-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид



Rt (Метод А) 2,93 мин,  $m/z$  422  $[\text{M}+\text{H}]^+$

### Пример 193

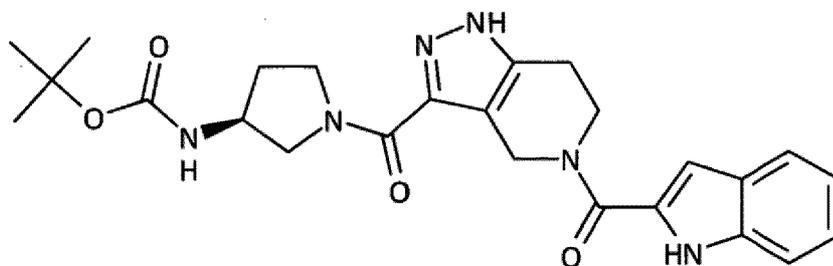
5-(1H-индол-2-карбонил)-N-метил-N-(оксан-3-ил)-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид



Rt (Метод А) 2,88 мин, m/z 408 [M+H]<sup>+</sup>

**Пример 194**

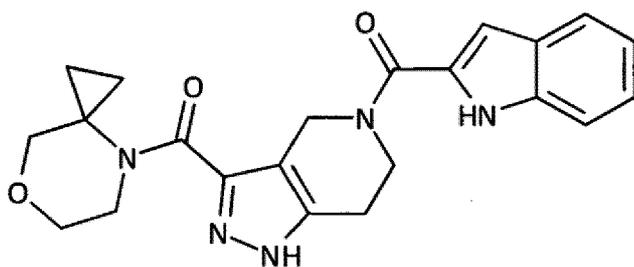
трет-Бутил N-[(3S)-1-[5-(1H-индол-2-карбонил)-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбонил]пирролидин-3-ил]карбамат



Rt (Метод А) 3,14 мин, m/z 479 [M+H]<sup>+</sup>

**Пример 195**

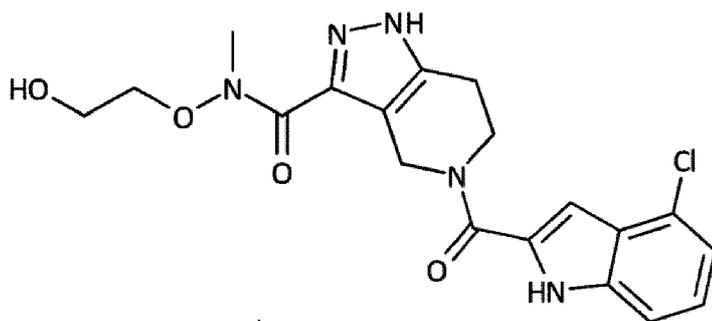
2-(3-{7-окса-4-азаспиро[2.5]октан-4-карбонил}-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)-1H-индол



Rt (Метод А) 2,81 мин, m/z 406 [M+H]<sup>+</sup>

**Пример 196**

5-(4-хлор-1H-индол-2-карбонил)-N-(2-гидроксиэтокси)-N-метил-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид

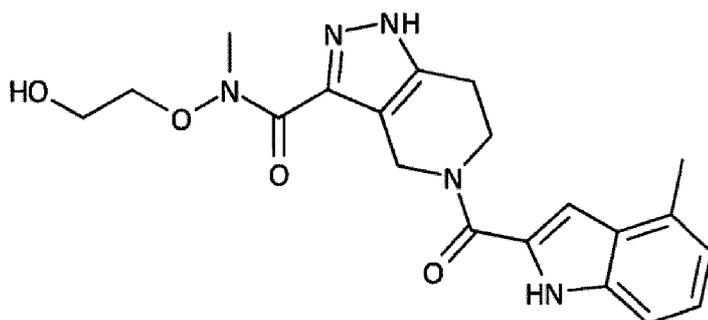


Rt (Метод А) 2,99 мин, m/z 418/420 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,04 (с, 1H), 7,41 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,20 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,15 (д, J=7,3 Гц, 1H), 6,84 (с, 1H), 5,28-4,58 (м, 2H), 4,12-3,87 (м, 4H), 3,74-3,56 (м, 2H), 3,42-3,32 (м, 3H), 3,00-2,76 (м, 2H).

### Пример 197

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

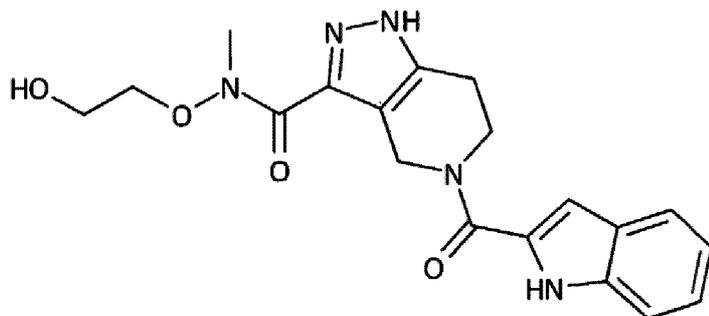


Rt (Метод А) 2,89 мин, m/z 398 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 14,62-11,98 (м, 1H), 11,60 (с, 1H), 7,24 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,12-7,05 (м, 1H), 6,90-6,81 (м, 2H), 5,31-4,60 (м, 2H), 4,21-3,88 (м, 4H), 3,75-3,54 (м, 2H), 3,40-3,31 (м, 3H), 2,99-2,76 (м, 2H).

### Пример 198

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



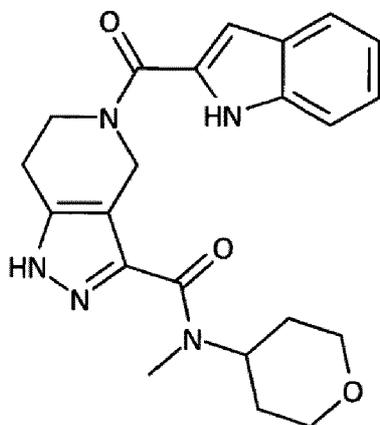
Rt (Метод А) 2,77 мин, m/z 384 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 14,62-11,93 (м, 1H), 11,63 (с, 1H), 7,65 (д, J=8,0 Гц,

1H), 7,42 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,23-7,16 (м, 1H), 7,09-7,02 (м, 1H), 6,88 (с, 1H), 5,21-4,63 (м, 2H), 4,09-3,90 (м, 4H), 3,72-3,56 (м, 2H), 3,41-3,26 (м, 3H), 2,97-2,77 (м, 2H).

### Пример 199

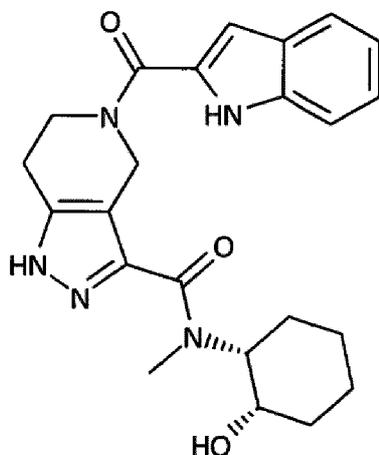
5-(1H-индол-2-карбонил)-N-метил-N-(оксан-4-ил)-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид



Rt (Метод А) 2,79 мин, m/z 408 [M+H]<sup>+</sup>

### Пример 200

N-[(1R,2S)-2-гидроксициклогексил]-5-(1H-индол-2-карбонил)-N-метил-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид

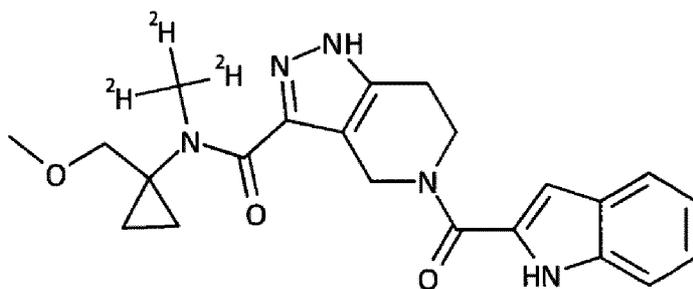


Rt (Метод В) 2,91 мин, m/z 422 [M+H]<sup>+</sup>

1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,01 (с, 1H), 11,81-11,46 (м, 1H), 7,64 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,22-7,16 (м, 1H), 7,09-7,03 (м, 1H), 6,87 (с, 1H), 5,26-4,42 (м, 3H), 4,35-3,83 (м, 3H), 3,56-3,35 (м, 1H), 3,11-2,73 (м, 3H), 2,14-1,90 (м, 1H), 1,84-1,02 (м, 9H).

### Пример 201

5-(1H-индол-2-карбонил)-N-[1-(метоксиметил)циклопропил]-N-(2H3)метил-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид

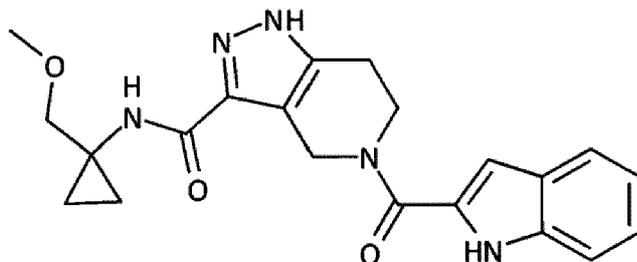


Rt (Метод А) 2,92 мин, m/z 411 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,27-12,86 (м, 1H), 11,64 (с, 1H), 7,64 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,43 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,23-7,16 (м, 1H), 7,10-7,03 (м, 1H), 6,88 (с, 1H), 5,10-4,61 (м, 2H), 4,52-3,39 (м, 4H), 3,31-3,21 (м, 3H), 3,00-2,79 (м, 2H), 0,92-0,50 (м, 4H).

### Пример 202

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

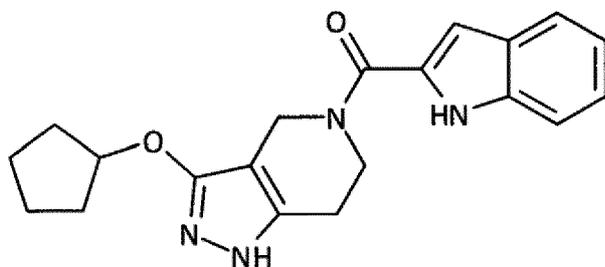


Rt (Метод А) 2,81 мин, m/z 394 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,21-12,92 (м, 1H), 11,64 (с, 1H), 8,17-8,04 (м, 1H), 7,65 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,43 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,23-7,16 (м, 1H), 7,10-7,03 (м, 1H), 6,89 (с, 1H), 5,19-4,64 (м, 2H), 4,10-3,85 (м, 2H), 3,44-3,39 (м, 2H), 3,24 (с, 3H), 2,99-2,75 (м, 2H), 0,80-0,66 (м, 4H).

### Пример 203

2-[3-(циклопентилокси)-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-1H-индол

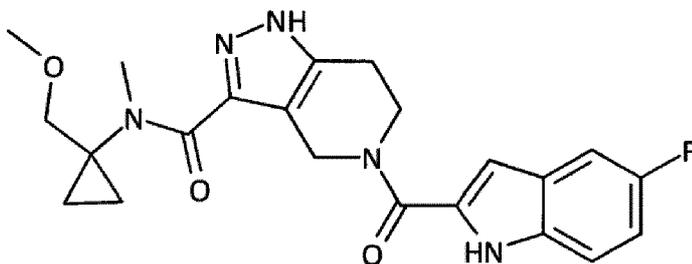


Rt (Метод А) 3,32 мин, m/z 351 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,74-11,48 (м, 2H), 7,63 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,19 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,06 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,88 (с, 1H), 5,03-4,85 (м, 1H), 4,82-4,19 (м, 2H), 4,12-3,75 (м, 2H), 2,96-2,58 (м, 2H), 1,91-1,44 (м, 8H).

**Пример 204**

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

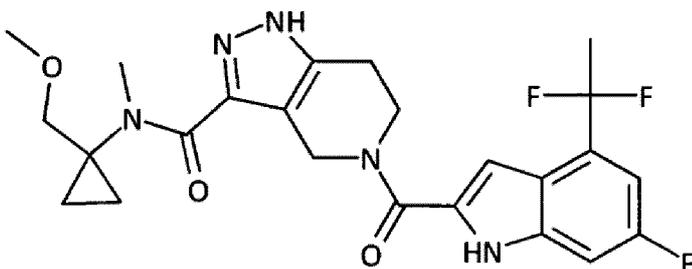


Rt (Метод В) 3,00 мин, m/z 426 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,99 (м, 1H), 11,74 (с, 1H), 7,42 (м, 2H), 7,05 (тд, J=9,2, 2,6 Гц, 1H), 6,86 (с, 1H), 4,78 (м, 2H), 3,96 (м, 3H), 3,48 (м, 1H), 3,33 (м, 1H), 3,26 (м, 3H), 2,93 (м, 4H), 0,78 (м, 4H).

**Пример 205**

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

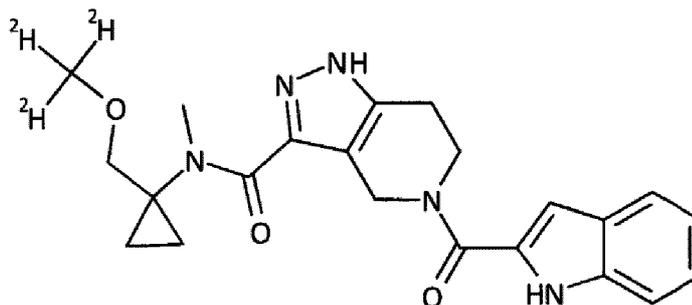


Rt (Метод В) 3,21 мин, m/z 490 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,93 (с, 1H), 12,01 (с, 1H), 7,29 (дд, J=9,3, 2,2 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=10,2, 2,2 Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 4,82 (м, 2H), 3,97 (м, 3H), 3,48 (м, 1H), 3,27 (м, 4H), 2,99 (м, 2H), 2,86 (м, 2H), 2,08 (т, J=18,9 Гц, 3H), 0,80 (м, 4H).

**Пример 206**

5-(1H-индол-2-карбонил)-N-{1-[(2H<sub>3</sub>)метоксиметил]циклопропил}-N-метил-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид

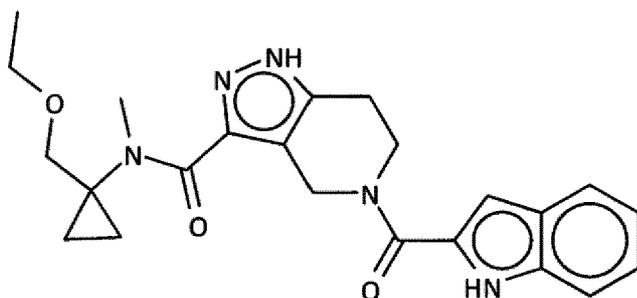


Rt (Метод А) 1,21 мин, m/z 411 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,99 (д, J=27,1 Гц, 1H), 11,62 (с, 1H), 7,64 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,19 (ддд, J=8,1, 6,9, 1,2 Гц, 1H), 7,06 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 4,80 (с, 2H), 3,97 (с, 2H), 3,47 (с, 2H), 2,93 (д, J=44,9 Гц, 4H), 0,78 (д, J=35,3 Гц, 4H).

### Пример 207

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

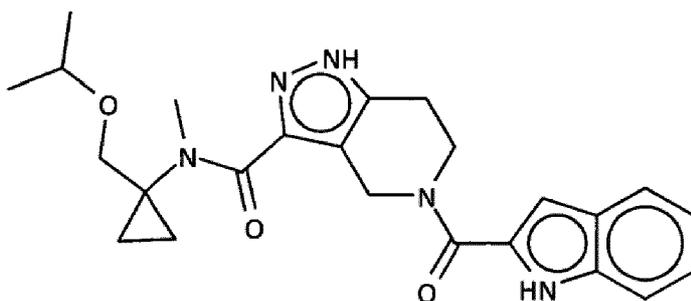


Rt (Метод А) 1,30 мин, m/z 422 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,96 (с, 1H), 11,62 (с, 1H), 7,64 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,19 (ддд, J=8,3, 6,9, 1,1 Гц, 1H), 7,06 (ддд, J=8,1, 7,2, 1,0 Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 4,81 (с, 2H), 3,97 (с, 2H), 3,47 (д, J=35,9 Гц, 4H), 2,94 (д, J=49,4 Гц, 4H), 1,09 (с, 3H), 0,77 (д, J=33,7 Гц, 4H).

### Пример 208

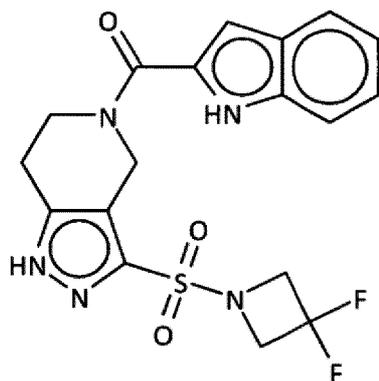
5-(1H-индол-2-карбонил)-N-метил-N-{1-[(пропан-2-илокси)метил]циклопропил}-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид



Rt (Метод А) 1,38 мин, m/z 436 [M+H]<sup>+</sup> <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ 7,63 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,43 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,22 (ддд, J=8,3, 7,0, 1,2 Гц, 1H), 7,10-7,03 (м, 1H), 6,92 (с, 1H), 4,99 (с, 2H), 4,28 (с, 1H), 4,08 (с, 1H), 3,90 (д, J=56,7 Гц, 1H), 3,58 (с, 1H), 3,09 (с, 2H), 2,94 (с, 2H), 1,27 (с, 3H), 0,95 (дд, J=88,7, 44,5 Гц, 8H).

### Пример 209

2-{3-[(3,3-дифторазетидин-1-ил)сульфонил]-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил}-1H-индол

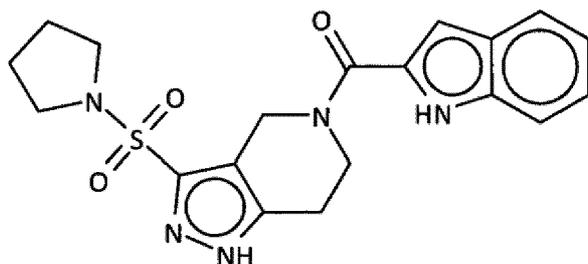


Rt (Метод А) 3,18 мин, m/z 422 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 14,36-13,13 (м, 1H), 11,66 (с, 1H), 7,64 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,43 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,23-7,17 (м, 1H), 7,09-7,03 (м, 1H), 6,90 (с, 1H), 5,14-4,57 (м, 2H), 4,35 (т, J=12,5 Гц, 4H), 4,14-3,94 (м, 2H), 3,10-2,91 (м, 2H).

### Пример 210

2-[3-(пирролидин-1-сульфонил)-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-1H-индол

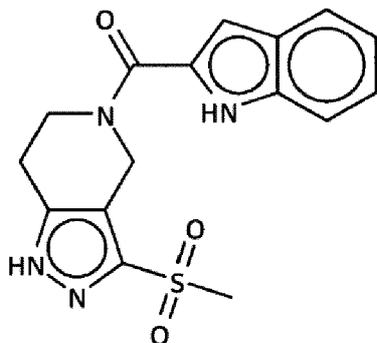


Rt (Метод А) 3,1 мин, m/z 400 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,98-13,21 (м, 1H), 11,64 (с, 1H), 7,64 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,43 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,23-7,17 (м, 1H), 7,09-7,03 (м, 1H), 6,89 (с, 1H), 5,02-4,62 (м, 2H), 4,10-3,92 (м, 2H), 3,28-3,11 (м, 4H), 3,04-2,84 (м, 2H), 1,77-1,58 (м, 4H).

### Пример 211

2-{3-метансульфонил-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил}-1H-индол

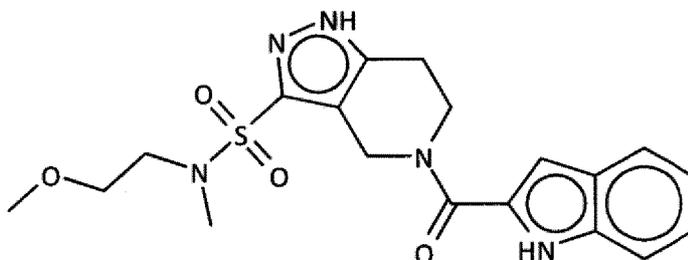


Rt (Метод А) 2,79 мин, m/z 345 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,93-13,52 (м, 1H), 11,65 (с, 1H), 7,64 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,43 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,25-7,15 (м, 1H), 7,10-7,03 (м, 1H), 6,90 (с, 1H), 5,08-4,66 (м, 2H), 4,12-3,91 (м, 2H), 3,21 (с, 3H), 3,06-2,90 (м, 2H).

### Пример 212

5-(1H-индол-2-карбонил)-N-(2-метоксиэтил)-N-метил-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-сульфонамид



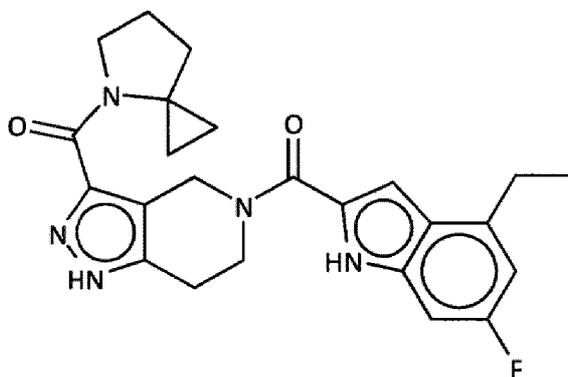
Rt (Метод А) 3,01 мин, m/z 418 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,83-13,23 (м, 1H), 11,65 (с, 1H), 7,64 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,43 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,20 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,06 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,89 (с, 1H), 5,03-4,65 (м, 2H), 4,07-3,92 (м, 2H), 3,50-3,38 (м, 2H), 3,25-3,13 (м, 5H), 3,01-2,86 (м, 2H), 2,80-2,72 (м, 3H).

### Пример 213 - Преднамеренно оставлено пустым

### Пример 214

2-(3-{4-азаспиро[2.4]гептан-4-карбонил}-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)-4-этил-6-фтор-1H-индол

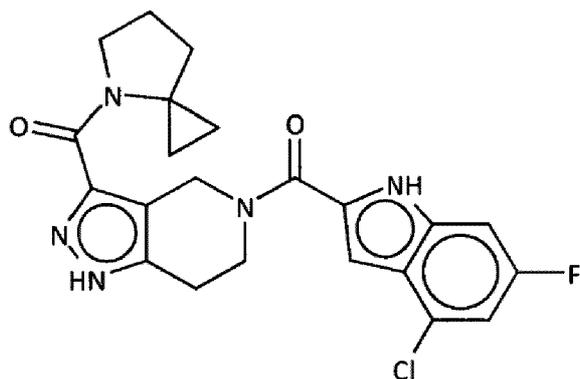


Rt (Метод А) 3,46 мин, m/z 436 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,00 (с, 1H), 11,67 (с, 1H), 7,01-6,89 (м, 2H), 6,77 (д, J=10,7 Гц, 1H), 5,15-4,55 (м, 2H), 4,13-3,86 (м, 4H), 3,00-2,78 (м, 4H), 1,98-1,74 (м, 6H), 1,28 (т, J=7,6 Гц, 3H), 0,54-0,39 (м, 2H).

### Пример 215

2-(3-{4-азаспиро[2.4]гептан-4-карбонил}-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)-4-хлор-6-фтор-1H-индол

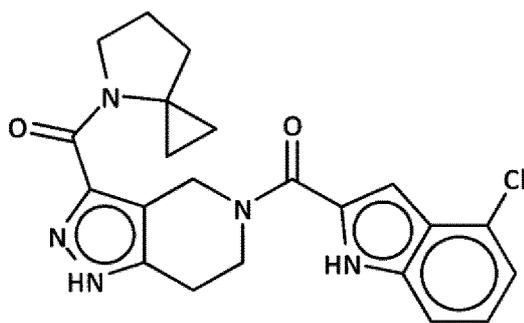


Rt (Метод А) 3,53 мин, m/z 442/444 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,01 (с, 1H), 12,12 (с, 1H), 7,20-7,13 (м, 2H), 6,85 (с, 1H), 5,07-4,57 (м, 2H), 4,09-3,85 (м, 4H), 3,00-2,74 (м, 2H), 1,98-1,77 (м, 6H), 0,55-0,43 (м, 2H).

### Пример 216

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

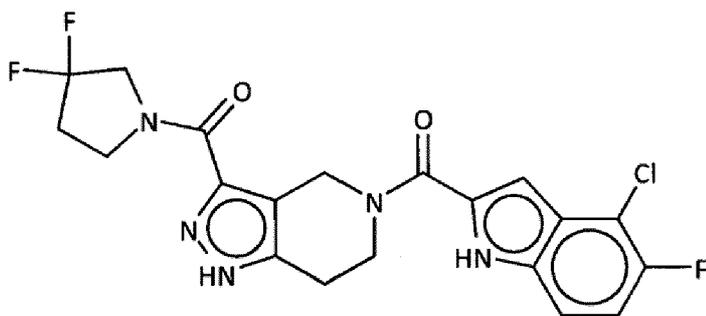


Rt (Метод А) 3,48 мин, m/z 424/426 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,01 (с, 1H), 12,02 (с, 1H), 7,40 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,20 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,14 (д, J=7,3 Гц, 1H), 6,83 (с, 1H), 5,07-4,57 (м, 2H), 4,09-3,86 (м, 4H), 2,99-2,78 (м, 2H), 1,98-1,76 (м, 6H), 0,57-0,41 (м, 2H).

### Пример 217

4-хлор-2-[3-(3,3-дифторпирролидин-1-карбонил)-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-фтор-1H-индол

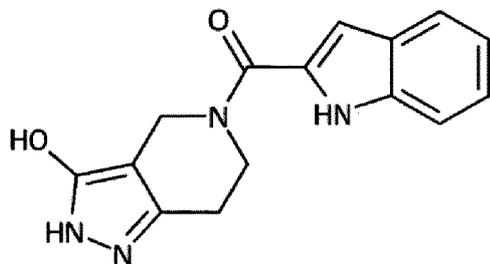


Rt (Метод А) 3,34 мин, m/z 452/454 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,22 (с, 1H), 12,13 (с, 1H), 7,41 (дд, J=9,0, 3,9 Гц, 1H), 7,25 (т, J=9,4 Гц, 1H), 6,88 (с, 1H), 5,16-4,65 (м, 2H), 4,38-4,26 (м, 1H), 4,23-4,09 (м, 1H), 4,08-3,75 (м, 3H), 3,75-3,61 (м, 1H), 3,02-2,77 (м, 2H), 2,46-2,31 (м, 2H).

### Пример 218

5-(1H-индол-2-карбонил)-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-ол

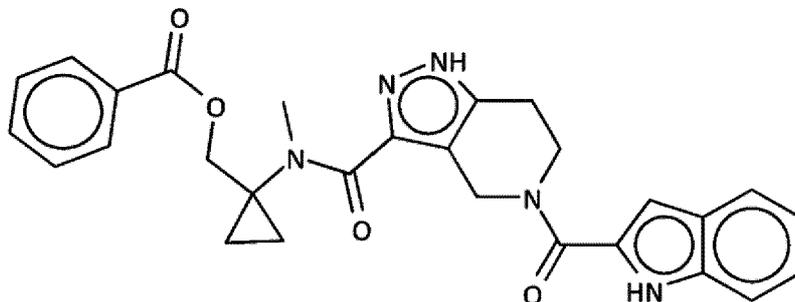


Rt (Метод В) 2,45 мин, m/z 283 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,81-10,84 (м, 2H), 10,34-9,02 (м, 1H), 7,63 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,19 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,06 (т, J=7,6 Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 4,93-4,26 (м, 2H), 4,10-3,74 (м, 2H), 2,91-2,62 (м, 2H).

### Пример 219

{1-[N-метил-5-(1H-индол-2-карбонил)-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-амидо]циклопропил}метил бензоат

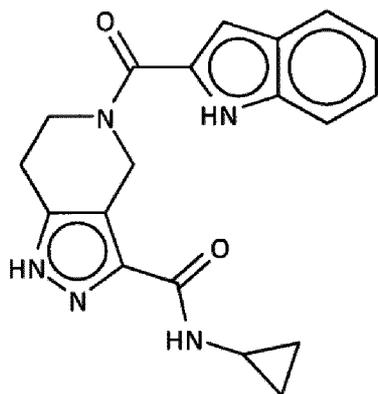


Rt (Метод А) 3,46 мин, m/z 498 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,07 (с, 1H), 11,63 (с, 1H), 8,08-7,92 (м, 2H), 7,77-7,47 (м, 4H), 7,42 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,19 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,05 (т, J=7,4 Гц, 1H), 6,86 (с, 1H), 5,47-3,78 (м, 5H), 3,52-3,34 (м, 2H), 3,16-2,99 (м, 2H), 2,98-2,78 (м, 2H), 1,10-0,68 (м, 4H).

### Пример 220

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

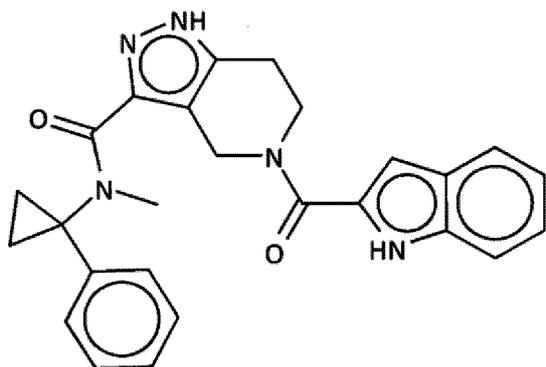


Rt (Метод А) 2,9 мин, m/z 350 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,01 (с, 1H), 11,62 (с, 1H), 8,09 (д, J=4,4 Гц, 1H), 7,65 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,43 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,20 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,06 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,88 (с, 1H), 4,92 (м, 2H), 3,98 (м, 2H), 2,82 (м, 3H), 0,67-0,52 (м, 4H).

### Пример 221

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

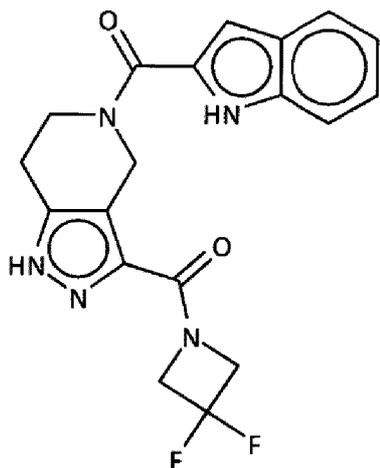


Rt (Метод А) 2,02 мин, m/z 440 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,31-12,71 (м, 1H), 11,63 (с, 1H), 7,63 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,33-6,94 (м, 7H), 6,87 (с, 1H), 5,25-4,48 (м, 2H), 4,21-3,68 (м, 2H), 3,45-3,24 (м, 2H), 3,13-2,70 (м, 3H), 1,46-1,07 (м, 4H).

### Пример 222

2-[3-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)-1H,4H,5H,6H,7H-пирозоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-1H-индол

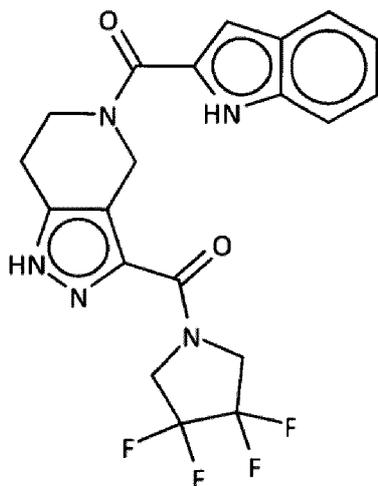


Rt (Метод А) 3,12 мин,  $m/z$  386  $[M+H]^+$

$^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13,25 (с, 1H), 11,62 (с, 1H), 7,64 (д,  $J=7,9$  Гц, 1H), 7,42 (д,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,19 (ддд,  $J=8,2, 7,0, 1,1$  Гц, 1H), 7,06 (т,  $J=7,6$  Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 4,84 (м, 4H), 4,41 (с, 2H), 3,98 (с, 2H), 2,89 (с, 2H).

### Пример 223

2-[3-(3,3,4,4-тетрафторпирролидин-1-карбонил)-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-1H-индол

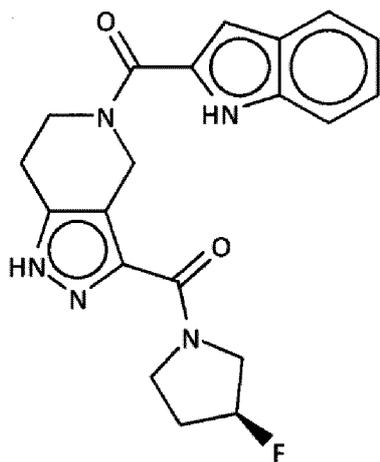


Rt (Метод А) 3,42 мин,  $m/z$  436  $[M+H]^+$

$^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13,34 (с, 1H), 11,62 (с, 1H), 7,64 (д,  $J=7,9$  Гц, 1H), 7,42 (д,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,19 (ддд,  $J=8,2, 6,9, 1,1$  Гц, 1H), 7,06 (т,  $J=7,5$  Гц, 1H), 6,88 (с, 1H), 5,34-4,49 (м, 4H), 4,08 (д,  $J=78,4$  Гц, 4H), 2,91 (с, 2H).

### Пример 224

2-{3-[(3S)-3-фторпирролидин-1-карбонил]-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил}-1H-индол

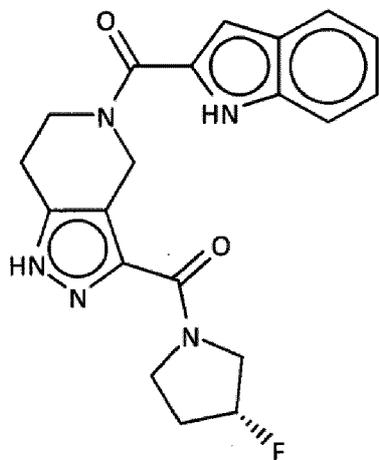


Rt (Метод А) 2,95 мин, m/z 382 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,12 (с, 1H), 11,62 (с, 1H), 7,64 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,23-7,16 (м, 1H), 7,06 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 5,35 (дд, J=53,0, 21,1 Гц, 1H), 4,94 (м, 2H), 4,49-4,19 (м, 1H), 4,17-3,44 (м, 5H), 2,89 (с, 2H), 2,12 (д, J=34,1 Гц, 2H).

#### Пример 225

2-{3-[(3R)-3-фторпирролидин-1-карбонил]-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил}-1H-индол

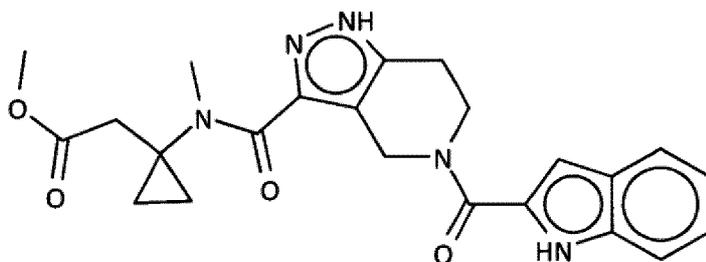


Rt (Метод А) 2,94 мин, m/z 382 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,10 (с, 1H), 11,62 (с, 1H), 7,64 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,19 (ддд, J=8,0, 6,9, 1,1 Гц, 1H), 7,06 (т, J=7,4 Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 5,35 (дд, J=53,1, 21,0 Гц, 1H), 4,92 (м, 2H), 4,42-4,13 (м, 1H), 4,05-3,46 (м, 5H), 2,89 (с, 2H), 2,31-1,80 (м, 2H).

#### Пример 226

Метил 2-{1-[N-метил5-(1H-индол-2-карбонил)-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-амидо]циклопропил}ацетат

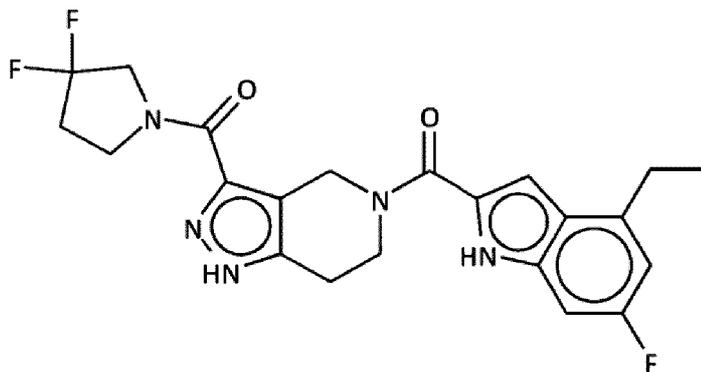


Rt (Метод А) 2,98 мин, m/z 436 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,04 (с, 1H), 11,63 (с, 1H), 7,64 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,19 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,06 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 5,21-4,38 (м, 2H), 4,16-3,84 (м, 2H), 3,70-3,38 (м, 3H), 3,29-3,22 (м, 2H), 3,07-2,70 (м, 3H), 2,64-2,51 (м, 2H), 0,99-0,66 (м, 4H).

### Пример 227

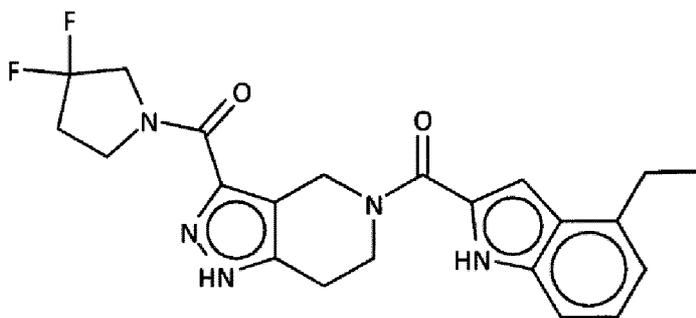
2-[3-(3,3-дифторпирролидин-1-карбонил)-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-4-этил-6-фтор-1H-индол



Rt (Метод А) 3,44 мин, m/z 446 [M+H]<sup>+</sup> <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,47-12,98 (м, 1H), 11,81-11,60 (м, 1H), 7,00-6,91 (м, 2H), 6,77 (дд, 1H), 5,17-4,63 (м, 2H), 4,33 (т, J=13,1 Гц, 1H), 4,23-4,09 (м, 1H), 4,08-3,92 (м, 2H), 3,92-3,80 (м, 1H), 3,73-3,63 (м, 1H), 2,94-2,84 (м, 4H), 2,47-2,30 (м, 2H), 1,28 (т, J=7,6 Гц, 3H).

### Пример 228

2-[3-(3,3-дифторпирролидин-1-карбонил)-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-4-этил-1H-индол

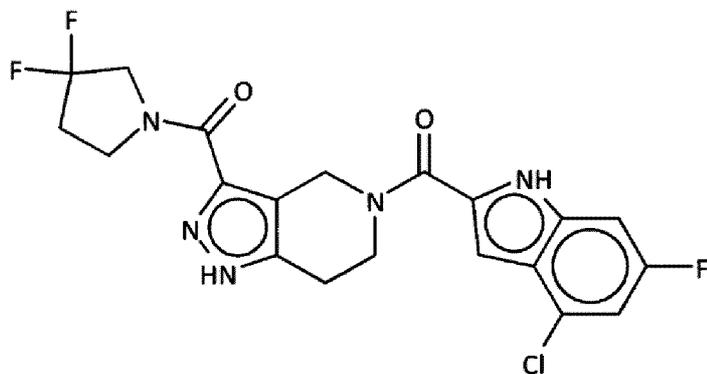


Rt (Метод А) 3,38 мин, m/z 428 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,21 (с, 1H), 11,59 (с, 1H), 7,25 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,11 (т, J=7,6 Гц, 1H), 6,92-6,85 (м, 2H), 5,16-4,63 (м, 2H), 4,33 (т, J=13,1 Гц, 1H), 4,24-4,07 (м, 1H), 4,06-3,92 (м, 2H), 3,92-3,78 (м, 1H), 3,76-3,59 (м, 1H), 2,95-2,83 (м, 4H), 2,47-2,29 (м, 2H), 1,29 (т, J=7,6 Гц, 3H).

### Пример 229

4-хлор-2-[3-(3,3-дифторпирролидин-1-карбонил)-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-6-фтор-1H-индол

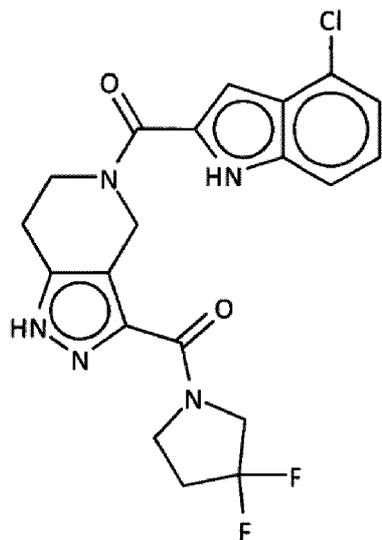


Rt (Метод А) 3,41 мин, m/z 452 /454 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,64-12,72 (м, 1H), 12,72-11,87 (м, 1H), 7,21-7,14 (м, 2H), 6,86 (с, 1H), 5,20-4,60 (м, 2H), 4,33 (т, J=13,3 Гц, 1H), 4,22-4,11 (м, 1H), 4,06-3,79 (м, 3H), 3,75-3,63 (м, 1H), 3,05-2,79 (м, 2H), 2,47-2,31 (м, 2H).

### Пример 230

4-хлор-2-[3-(3,3-дифторпирролидин-1-карбонил)-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-1H-индол

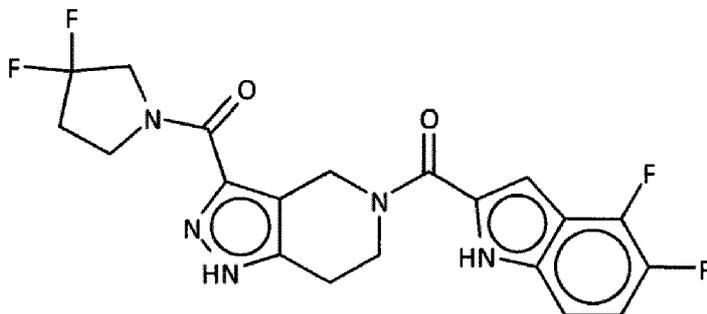


Rt (Метод А) 3,33 мин, m/z 434/436 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,22 (с, 1H), 12,04 (с, 1H), 7,41 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,20 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,15 (д, J=7,4 Гц, 1H), 6,85 (с, 1H), 5,19-4,55 (м, 2H), 4,41-4,23 (м, 1H), 4,23-4,07 (м, 1H), 4,07-3,76 (м, 3H), 3,75-3,60 (м, 1H), 3,00-2,76 (м, 2H), 2,45-2,30 (м, 2H).

**Пример 231**

2-[3-(3,3-дифторпирролидин-1-карбонил)-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-4,5-дифтор-1H-индол

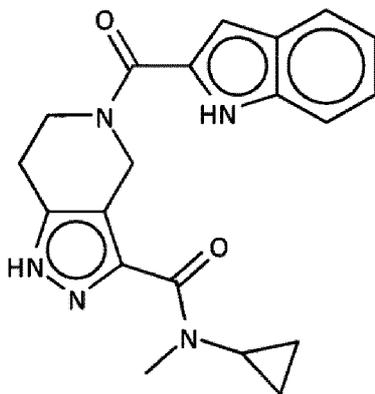


Rt (Метод А) 3,27 мин, m/z 436 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,59-12,66 (м, 1H), 12,66-11,81 (м, 1H), 7,27-7,20 (м, 2H), 6,98 (с, 1H), 5,21-4,58 (м, 2H), 4,47-4,24 (м, 1H), 4,23-4,09 (м, 1H), 4,08-3,79 (м, 3H), 3,79-3,57 (м, 1H), 3,10-2,75 (м, 2H), 2,48-2,30 (м, 2H).

**Пример 232**

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



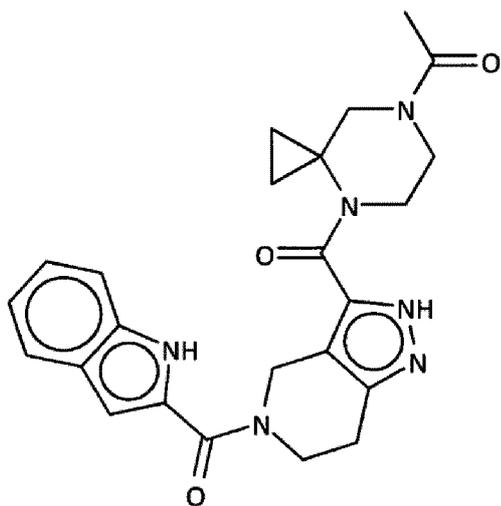
Rt (Метод А) 2,93 мин, m/z 364 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,00 (с, 1H), 11,63 (с, 1H), 7,64 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,19 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,06 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 5,25-4,52 (м, 2H), 4,08-3,88 (м, 2H), 3,24-2,69 (м, 6H), 0,70-0,45 (м, 4H).

**Примеры 233-235 - Преднамеренно оставлено пустым**

**Пример 236**

1-{4-[5-(1H-индол-2-карбонил)-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбонил]-4,7-дiazаспиро[2.5]октан-7-ил}этан-1-он

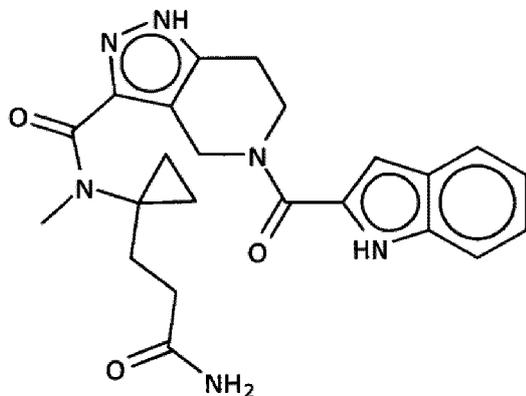


Rt (Метод А) 2,79 мин, m/z 447 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,09 (с, 1H), 11,63 (с, 1H), 7,64 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,20 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,06 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,88 (с, 1H), 5,24-4,45 (м, 2H), 4,33-3,72 (м, 4H), 3,62-3,40 (м, 4H), 3,10-2,70 (м, 2H), 2,06-1,91 (м, 3H), 1,02-0,61 (м, 4H).

### Пример 237

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

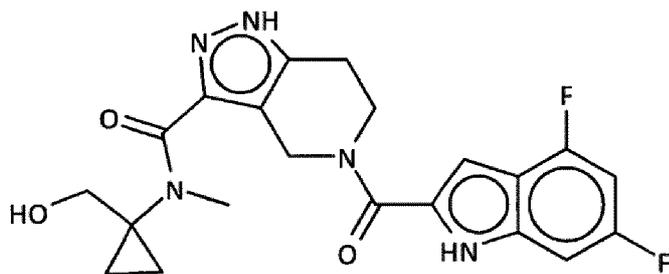


Rt (Метод А) 2,76 мин, m/z 435 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,00 (с, 1H), 11,63 (с, 1H), 7,65 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,43 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,20 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,06 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,89 (с, 1H), 6,69 (с, 1H), 5,25-4,50 (м, 2H), 4,16-3,82 (м, 2H), 3,31-3,18 (м, 2H), 3,06-2,61 (м, 4H), 2,28-2,06 (м, 2H), 1,93-1,65 (м, 1H), 0,97-0,43 (м, 4H).

### Пример 238

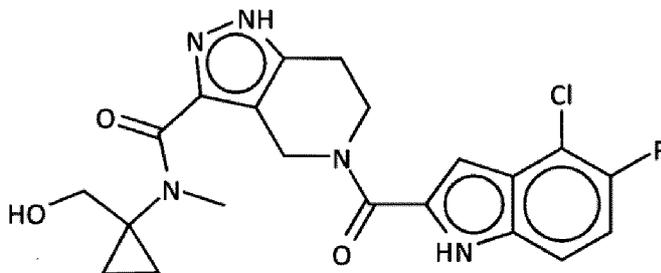
5-(4,6-дифтор-1H-индол-2-карбонил)-N-[1-(гидроксиметил)циклопропил]-N-метил-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид



Rt (Метод А) 2,92 мин,  $m/z$  430  $[M+H]^+$  1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6)  $\delta$  13,05 (с, 1H), 12,08 (с, 1H), 7,08-6,99 (м, 1H), 6,99-6,86 (м, 2H), 5,51-4,51 (м, 3H), 4,17-3,47 (м, 4H), 3,11-2,75 (м, 4H), 0,97-0,37 (м, 4H). Один сигнал (1H) совпадает с сигналом воды.

### Пример 239

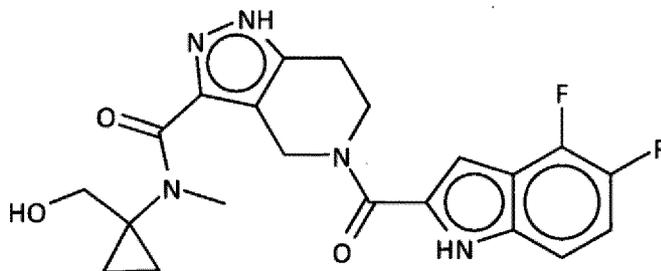
5-(4-хлор-5-фтор-1H-индол-2-карбонил)-N-[1-(гидроксиметил)циклопропил]-N-метил-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид



Rt (Метод А) 2,99 мин,  $m/z$  446/448  $[M+H]^+$  1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6)  $\delta$  13,06 (с, 1H), 12,13 (с, 1H), 7,41 (дд,  $J=8,9, 3,9$  Гц, 1H), 7,24 (т,  $J=9,4$  Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 5,58-4,50 (м, 3H), 4,09-3,47 (м, 4H), 3,14-2,74 (м, 4H), 0,94-0,44 (м, 4H). Один сигнал (1H) совпадает с сигналом воды.

### Пример 240

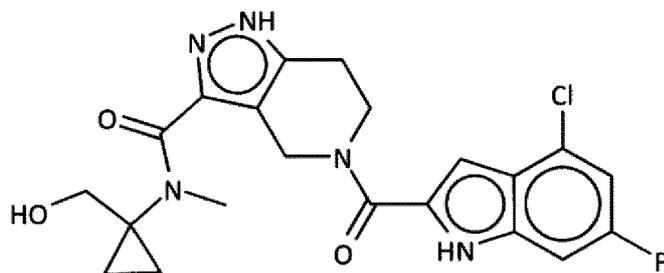
5-(4,5-дифтор-1H-индол-2-карбонил)-N-[1-(гидроксиметил)циклопропил]-N-метил-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид



Rt (Метод А) 2,9 мин,  $m/z$  430  $[M+H]^+$  1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6)  $\delta$  13,05 (с, 1H), 12,07 (с, 1H), 7,37-7,08 (м, 2H), 6,97 (с, 1H), 5,49-4,39 (м, 3H), 4,38-3,44 (м, 4H), 3,09-2,73 (м, 4H), 0,96-0,42 (м, 4H). Один сигнал совпадает с сигналом воды.

### Пример 241

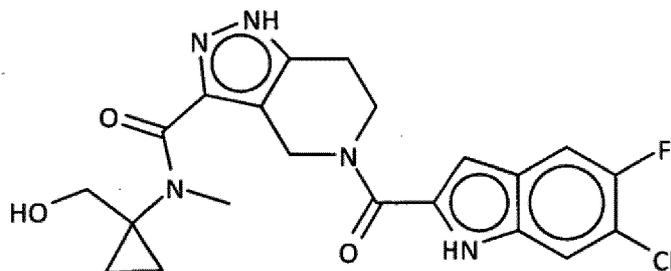
5-(4-хлор-6-фтор-1H-индол-2-карбонил)-N-[1-(гидроксиметил)циклопропил]-N-метил-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид



Rt (Метод А) 3,03 мин,  $m/z$  446/448  $[M+H]^+$  1H ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13,49-12,59 (м, 1H), 12,54-11,82 (м, 1H), 7,21-7,14 (м, 2H), 6,85 (с, 1H), 5,37-4,49 (м, 3H), 4,28-3,46 (м, 4H), 3,08-2,76 (м, 4H), 0,76 (д,  $J=42,1$  Гц, 4H). Один сигнал совпадает с сигналом воды.

#### Пример 242

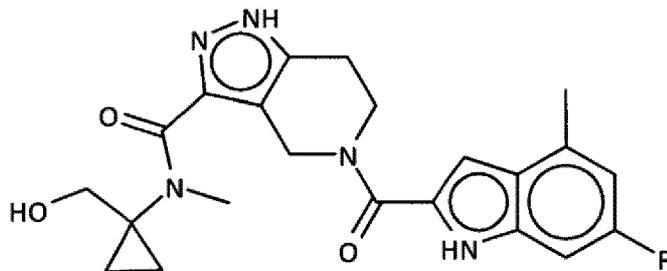
5-(6-хлор-5-фтор-1H-индол-2-карбонил)-N-[1-(гидроксиметил)циклопропил]-N-метил-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид



Rt (Метод А) 2,99 мин,  $m/z$  446/448  $[M+H]^+$  1H ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13,35-12,78 (м, 1H), 11,89 (с, 1H), 7,80-7,59 (м, 1H), 7,54 (д,  $J=6,5$  Гц, 1H), 6,91 (с, 1H), 5,69-4,49 (м, 3H), 4,13-3,46 (м, 4H), 3,10-2,71 (м, 4H), 0,94-0,39 (м, 4H). Один сигнал (1H) совпадает с сигналом воды.

#### Пример 243

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

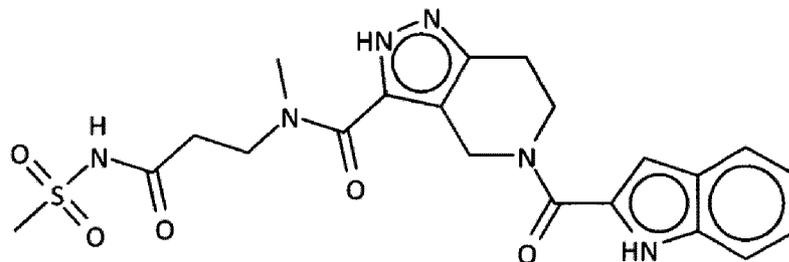


Rt (Метод А) 3,04 мин,  $m/z$  426  $[M+H]^+$  1H ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13,04 (с, 1H), 11,68 (д,  $J=2,2$  Гц, 1H), 7,00-6,87 (м, 2H), 6,80-6,70 (м, 1H), 5,61-4,54 (м, 3H), 4,13-3,48 (м, 4H), 3,39-3,34 (м, 1H), 3,09-2,77 (м, 4H), 0,95-0,47 (м, 4H). Один сигнал (3H) совпадает

с сигналом DMSO

**Пример 244**

3-{1-[5-(1H-индол-2-карбонил)-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-ил]-N-метилформамидо}-N-метансульфонилпропанамид

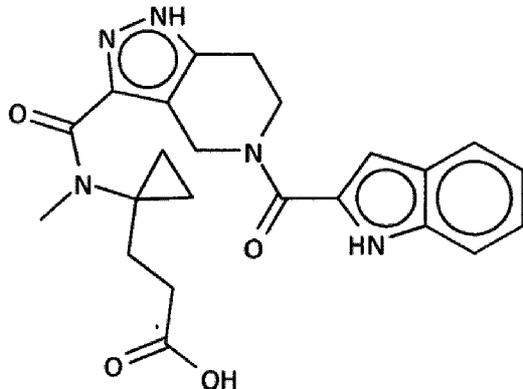


Rt (Метод А) 2,34 мин, m/z 471 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,58-12,78 (м, 1H), 12,51-11,45 (м, 2H), 7,65 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,19 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,06 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 5,24-4,58 (м, 2H), 4,20-3,82 (м, 3H), 3,70-3,50 (м, 1H), 3,39-3,36 (м, 1H), 3,28-2,73 (м, 7H), 2,60-2,54 (м, 1H).

**Пример 245**

3-{1-[N-метил5-(1H-индол-2-карбонил)-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-амидо]циклопропил}пропановая кислота

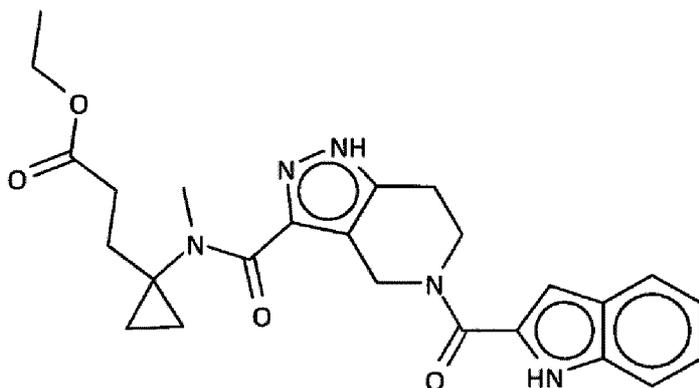


Rt (Метод В) 2,82 мин, m/z 436 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,01 (с, 1H), 12,08 (с, 1H), 11,63 (с, 1H), 7,64 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,19 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,06 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,88 (с, 1H), 5,26-4,39 (м, 2H), 4,19-3,75 (м, 2H), 3,30-3,15 (м, 2H), 3,09-2,73 (м, 3H), 2,40-2,23 (м, 2H), 1,97-1,55 (м, 2H), 0,92-0,48 (м, 4H).

**Пример 246**

Этил 3-{1-[N-метил5-(1H-индол-2-карбонил)-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-амидо]циклопропил}пропаноат

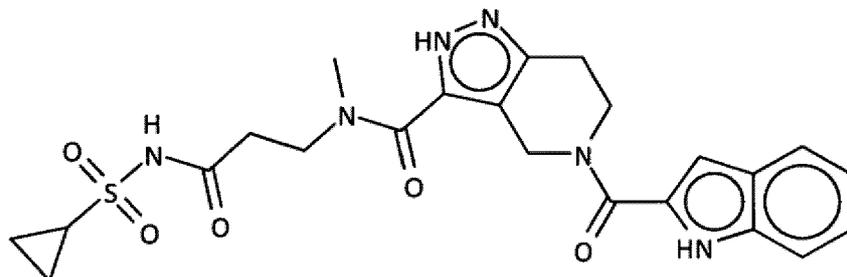


Rt (Метод А) 3,23 мин,  $m/z$  464  $[M+H]^+$

$^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,99 (с, 1H), 11,63 (с, 1H), 7,64 (д,  $J=7,9$  Гц, 1H), 7,42 (д,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,19 (т,  $J=7,5$  Гц, 1H), 7,06 (т,  $J=7,4$  Гц, 1H), 6,88 (с, 1H), 5,29-4,41 (м, 2H), 4,16-3,80 (м, 4H), 3,29-3,18 (м, 2H), 3,08-2,74 (м, 3H), 2,47-2,34 (м, 2H), 2,01-1,50 (м, 2H), 1,30-0,98 (м, 3H), 0,92-0,46 (м, 4H).

#### Пример 247

N-(циклопропансульфонил)-3-{1-[5-(1H-индол-2-карбонил)-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-ил]-N-метилформамидо} пропанамида

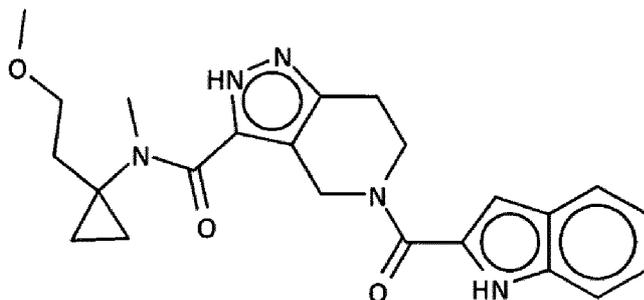


Rt (Метод В) 2,82 мин,  $m/z$  499  $[M+H]^+$

$^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13,73-12,49 (м, 1H), 11,74-11,57 (м, 1H), 7,65 (д,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,42 (д,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,23-7,16 (м, 1H), 7,06 (т,  $J=7,5$  Гц, 1H), 6,88 (с, 1H), 5,35-4,47 (м, 2H), 3,98 (с, 3H), 3,68-3,51 (м, 1H), 3,50-3,35 (м, 1H), 3,08-2,75 (м, 5H), 2,66-2,55 (м, 1H), 1,96-1,43 (м, 1H), 1,05-0,82 (м, 4H).

#### Пример 248

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

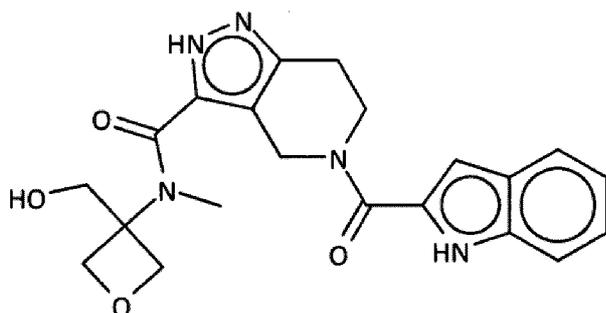


Rt (Метод А) 3,04 мин, m/z 422 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,97 (с, 1H), 11,63 (с, 1H), 7,64 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,23-7,16 (м, 1H), 7,09-7,02 (м, 1H), 6,87 (с, 1H), 5,19-4,51 (м, 2H), 4,21-3,78 (м, 2H), 3,39 (с, 2H), 3,29-3,07 (м, 5H), 2,98-2,76 (м, 3H), 2,02-1,41 (м, 2H), 0,89-0,49 (м, 4H).

### Пример 249

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

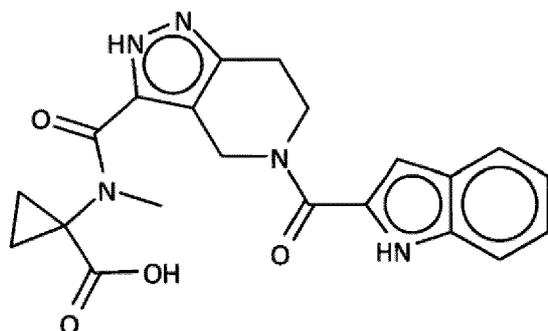


Rt (Метод А) 2,64 мин, m/z 410 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,12 (с, 1H), 11,71-11,52 (м, 1H), 7,64 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,23-7,15 (м, 1H), 7,06 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,99-6,83 (м, 1H), 5,53-3,33 (м, 12H), 3,28-3,19 (м, 2H), 3,06-2,75 (м, 2H).

### Пример 250

1-[N-метил-5-(1H-индол-2-карбонил)-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-амидо]циклопропан-1-карбоновая кислота

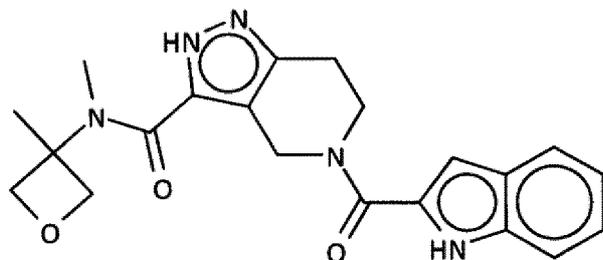


Rt (Метод А) 2,77 мин, m/z 408 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,26-12,79 (м, 1H), 12,42 (с, 1H), 11,71-11,53 (м, 1H), 7,64 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,19 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,06 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,87 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,18-4,47 (м, 2H), 4,32-3,62 (м, 2H), 3,38 (с, 1H), 2,94 (д, J=39,5 Гц, 4H), 1,58-0,78 (м, 5H).

### Пример 251

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

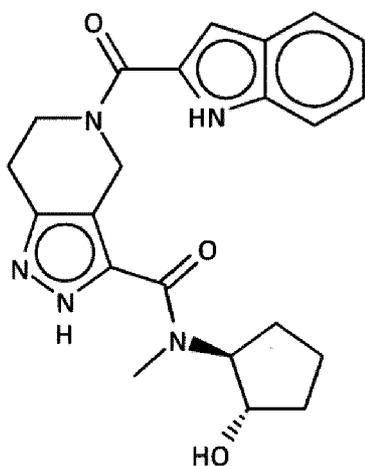


Rt (Метод А) 2,83 мин, m/z 394 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,13 (с, 1H), 11,63 (с, 1H), 7,64 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,27-7,16 (м, 1H), 7,06 (т, J=7,4 Гц, 1H), 6,88 (с, 1H), 5,21-4,48 (м, 4H), 4,44-3,80 (м, 4H), 3,23-2,75 (м, 5H), 2,02-1,39 (м, 3H).

### Пример 252

N-[(1S,2S)-2-гидроксициклопентил]-5-(1H-индол-2-карбонил)-N-метил-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид

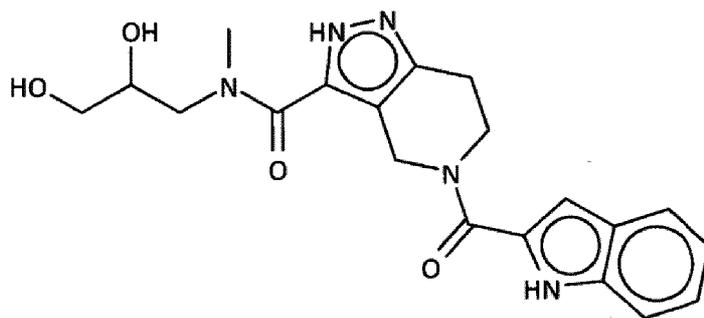


Rt (Метод А) 2,85 мин, m/z 408 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,01 (с, 1H), 11,63 (с, 1H), 7,64 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,23-7,15 (м, 1H), 7,06 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 5,48-4,32 (м, 4H), 4,18-3,55 (м, 3H), 3,28-2,75 (м, 5H), 2,01-1,27 (м, 6H).

### Пример 253

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

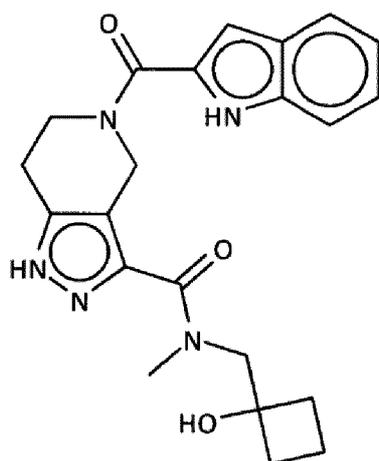


Rt (Метод А) 2,58 мин, m/z 396 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,05 (с, 1H), 11,79-11,54 (м, 1H), 7,65 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,23-7,15 (м, 1H), 7,06 (т, J=7,4 Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 5,31-4,27 (м, 4H), 4,10-3,38 (м, 6H), 3,30 (с, 2H), 3,10-2,78 (м, 4H).

#### Пример 254

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

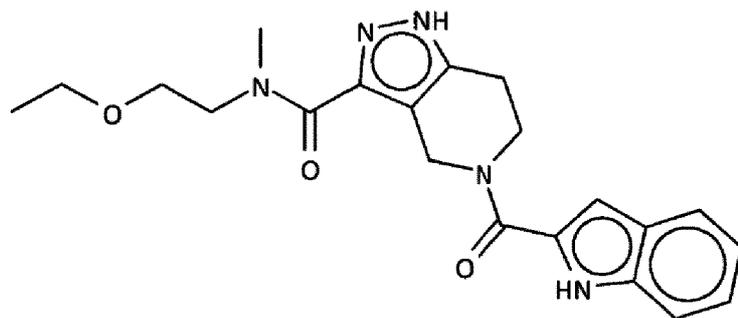


Rt (Метод А) 2,88 мин, m/z 408 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,04 (с, 1H), 11,63 (с, 1H), 7,64 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,23-7,15 (м, 1H), 7,06 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 5,57-4,50 (м, 3H), 4,31-3,75 (м, 3H), 3,73-3,51 (м, 1H), 3,50-3,36 (м, 1,5 H), 3,10-2,79 (м, 3,5H), 2,05-1,74 (м, 4H), 1,68-1,22 (м, 2H).

#### Пример 255

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

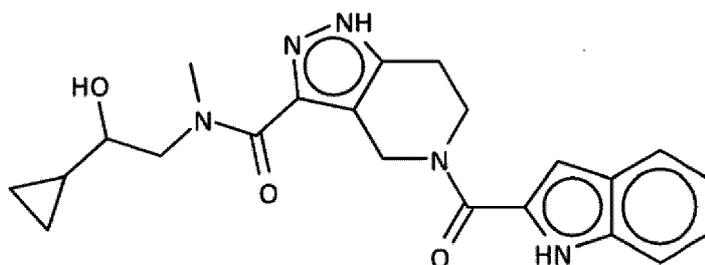


Rt (Метод А) 2,95 мин, m/z 396 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,04 (с, 1H), 11,63 (с, 1H), 7,64 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,23-7,15 (м, 1H), 7,06 (т, J=7,4 Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 5,28-4,43 (м, 2H), 4,23-3,79 (м, 3H), 3,63-3,36 (м, 5H), 3,06-2,79 (м, 4H), 1,19-0,88 (м, 3H).

### Пример 256

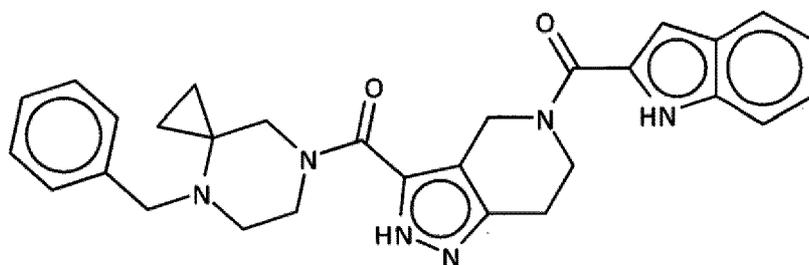
N-(2-циклопропил-2-гидроксиэтил)-5-(1H-индол-2-карбонил)-N-метил-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид



Rt (Метод А) 2,86 мин, m/z 408 [M+H]<sup>+</sup> <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,03 (с, 1H), 11,80-11,44 (м, 1H), 7,64 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,23-7,15 (м, 1H), 7,06 (т, J=7,4 Гц, 1H), 6,96-6,75 (м, 1H), 5,27-4,43 (м, 3H), 4,25-3,80 (м, 3H), 3,77-3,51 (м, 1H), 3,46-3,37 (м, 1H), 3,23-3,09 (м, 1H), 3,08-2,76 (м, 4H), 0,90-0,59 (м, 1H), 0,48-0,09 (м, 4H).

### Пример 257

2-(3-{4-бензил-4,7-дiazаспиро[2.5]октан-7-карбонил}-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)-1H-индол



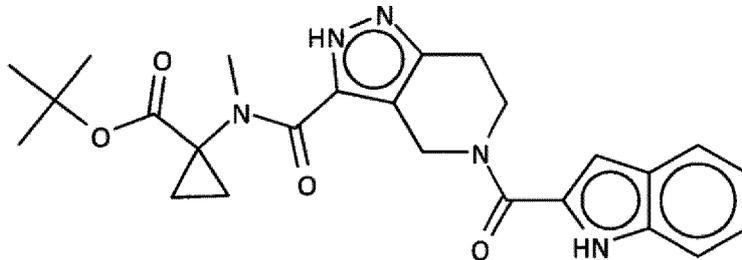
Rt (Метод А) 3,52 мин, m/z 495 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,04 (с, 1H), 11,63 (с, 1H), 7,64 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,34-7,16 (м, 6H), 7,06 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 5,14-4,58 (м, 2H), 4,26-3,80 (м, 6H), 3,77-3,45 (м, 2H), 3,03-2,77 (м, 2H), 2,75-2,63 (м, 2H), 0,72-0,46 (м,

4H).

**Пример 258**

трет-Бутил 1-[N-метил-5-(1H-индол-2-карбонил)-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-амидо]циклопропан-1-карбоксилат

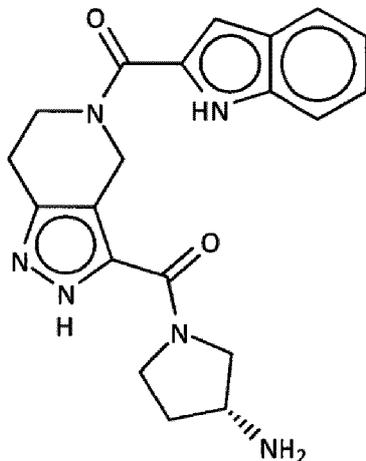


Rt (Метод А) 3,39 мин, m/z 464 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,20-12,91 (м, 1H), 11,72-11,54 (м, 1H), 7,63 (т, J=7,3 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,19 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,05 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,86 (с, 1H), 5,21-4,55 (м, 2H), 4,24-3,70 (м, 2H), 3,07-2,74 (м, 4H), 1,51-0,91 (м, 14H).

**Пример 259**

(3R)-1-[5-(1H-индол-2-карбонил)-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбонил]пирролидин-3-амин

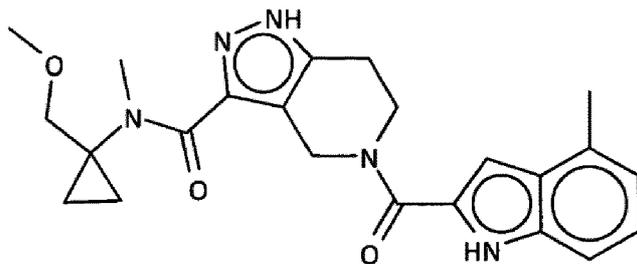


Rt (Метод А) 2,63 мин, m/z 379 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ 7,62 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,43 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,26-7,17 (м, 1H), 7,07 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,93 (с, 1H), 5,25-5,03 (м, 2H), 4,21-3,35 (м, 7H), 3,07-2,79 (м, 2H), 2,22-2,04 (м, 1H), 1,88-1,67 (м, 1H).

**Пример 260**

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



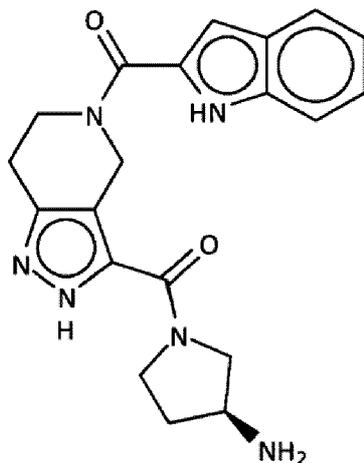
Получали, как описано для AIC224714, исходя из 4-метил-1H-индол-2-карбоновой кислоты.

Rt (Метод А) 3,13 мин,  $m/z$  420  $[M+H]^+$

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  13,23-12,73 (м, 1H), 11,68-11,48 (м, 1H), 7,24 (д,  $J=8,3$  Гц, 1H), 7,13-7,04 (м, 1H), 6,90-6,82 (м, 2H), 5,11-3,79 (м, 4H), 3,63-3,40 (м, 1H), 3,28-3,17 (м, 3H), 3,09-2,77 (м, 4H), 0,93-0,60 (м, 4H). Один сигнал (3H) совпадает с сигналом DMSO, один сигнал (2H) совпадает с сигналом воды.

### Пример 261

(3S)-1-[5-(1H-индол-2-карбонил)-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбонил]пирролидин-3-амин

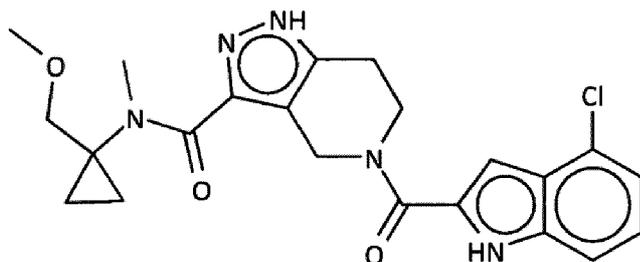


Rt (Метод А) 2,63 мин,  $m/z$  379  $[M+H]^+$

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  7,62 (д,  $J=7,9$  Гц, 1H), 7,43 (д,  $J=8,3$  Гц, 1H), 7,21 (т,  $J=7,7$  Гц, 1H), 7,07 (т,  $J=7,5$  Гц, 1H), 6,93 (с, 1H), 5,51-4,99 (м, 2H), 4,21-3,36 (м, 7H), 2,93 (м, 2H), 2,29-2,02 (м, 1H), 1,89-1,68 (м, 1H).

### Пример 262

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



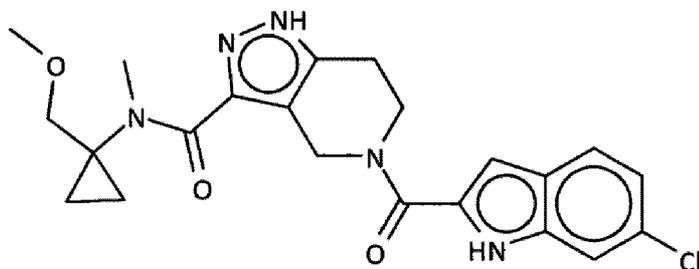
К раствору 4-хлор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (0,029 г, 0,148 ммоль) и HATU (0,062 г, 0,163 ммоль) в безводном DMF (1 мл) добавляли триэтиламин (0,103 мл, 0,741 ммоль) и N-(1(метоксиметил)циклопропил)-N-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид дигидрохлорид (0,05 г, 0,148 ммоль). Смесь перемешивали в течение 3,5 часов, добавляли несколько капель воды и фильтровали. Фильтрат очищали непосредственно при помощи ВЭЖХ с обращенной фазой с получением желаемого продукта (0,042 г, 64% выход).

(Rt (Метод А) 3,22 мин, m/z 442/444 [M+H]<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,99 (с, 1H), 12,04 (с, 1H), 7,41 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,31-7,03 (м, 2H), 6,83 (с, 1H), 5,38-4,54 (м, 2H), 4,48-3,69 (м, 2H), 3,66-3,14 (м, 6H), 3,14-2,76 (м, 4H), 1,03-0,38 (м, 4H).

### Пример 263

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



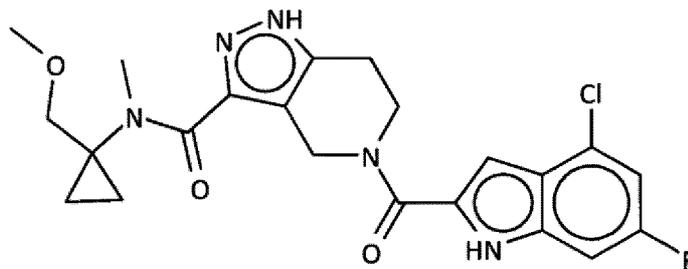
Получали, как описано для Примера 262, исходя из 6-хлор-1H-индол-2-карбоновой кислоты.

Rt (Метод А) 3,23 мин, m/z 442/444 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,72-11,20 (м, 2H), 7,67 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,43 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,08 (дд, J=8,4, 1,9 Гц, 1H), 7,01-6,81 (м, 1H), 5,33-4,49 (м, 2H), 4,48-3,68 (м, 2H), 3,75-3,13 (м, 6H), 3,10-2,61 (м, 4H), 1,02-0,30 (м, 4H)

### Пример 264

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



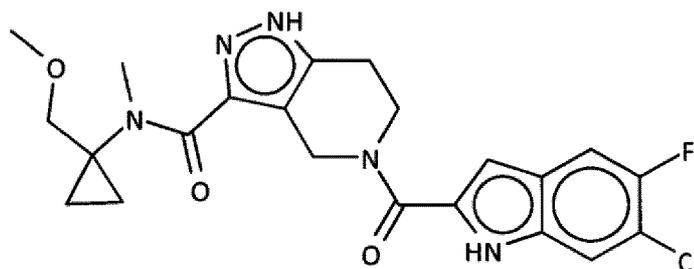
Получали, как описано для Примера 262, исходя из 4-хлор-6-фтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты.

Rt (Метод А) 3,31 мин,  $m/z$  460/462  $[M+H]^+$

$^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13,54-11,48 (м, 2H), 7,18 (с, 1H), 7,16 (с, 1H), 6,85 (с, 1H), 5,29-4,52 (м, 2H), 4,50-3,71 (м, 2H), 3,70-3,12 (м, 6H), 3,11-2,60 (м, 4H), 1,09-0,36 (м, 4H).

### Пример 265

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



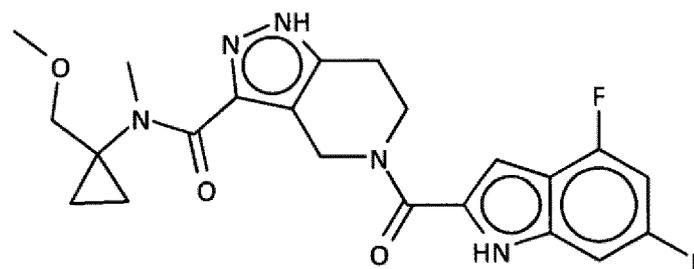
Получали, как описано для Примера 262, исходя из 6-хлор-5-фтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты.

Rt (Метод А) 3,27 мин,  $m/z$  460/462  $[M+H]^+$

$^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13,37-11,49 (м, 2H), 7,76-7,59 (м, 1H), 7,54 (д,  $J=6,4$  Гц, 1H), 6,91 (с, 1H), 5,27-4,55 (м, 2H), 4,53-3,70 (м, 2H), 3,69-3,14 (м, 6H), 3,11-2,62 (м, 4H), 1,14-0,30 (м, 4H).

### Пример 266

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



Получали, как описано для Примера 262, исходя из 4,6-дифтор-1H-индол-2-

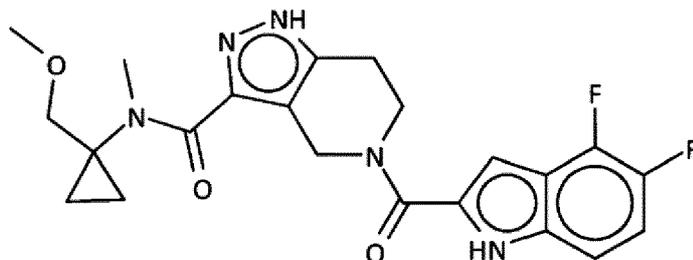
карбоновой кислоты.

Rt (Метод А) 3,18 мин, m/z 444 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,54-11,39 (м, 2H), 7,04 (дд, J=9,4, 2,1 Гц, 1H), 6,99-6,86 (м, 2H), 5,36-4,52 (м, 2H), 4,52-3,72 (м, 2H), 3,70-3,14 (м, 6H), 3,14-2,62 (м, 4H), 1,07-0,44 (м, 4H).

### Пример 267

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



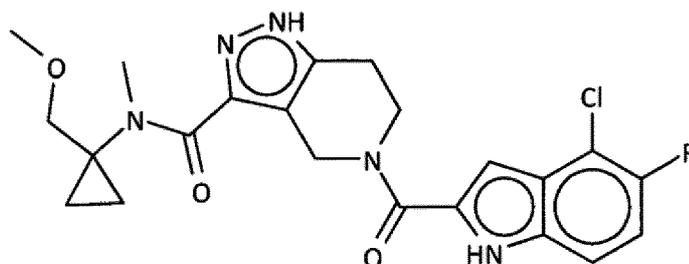
Получали, как описано для Примера 262, исходя из 4,5-дифтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты.

Rt (Метод А) 3,15 мин, m/z 444 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,53-11,66 (м, 2H), 7,30-7,16 (м, 2H), 6,97 (с, 1H), 5,36-4,53 (м, 2H), 4,52-3,78 (м, 2H), 3,68-3,16 (м, 6H), 3,16-2,76 (м, 4H), 1,12-0,43 (м, 4H).

### Пример 268

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



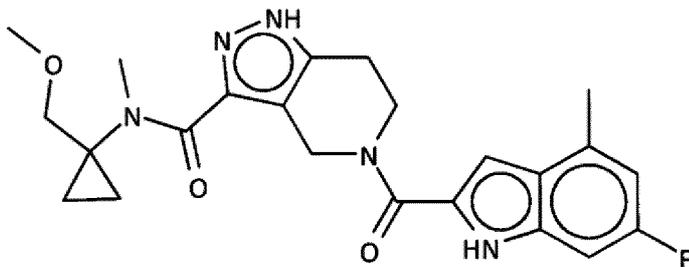
Получали, как описано для Примера 262, исходя из 4-хлор-5-фтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты.

Rt (Метод А) 3,26 мин, m/z 360/362 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,97 (с, 1H), 12,13 (с, 1H), 7,41 (дд, J=8,8, 3,9 Гц, 1H), 7,23 (т, 1H), 6,87 (с, 1H), 5,40-4,52 (м, 2H), 4,45-3,76 (м, 2H), 3,76-3,11 (м, 6H), 3,11-2,60 (м, 4H), 1,16-0,35 (м, 4H).

### Пример 269

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



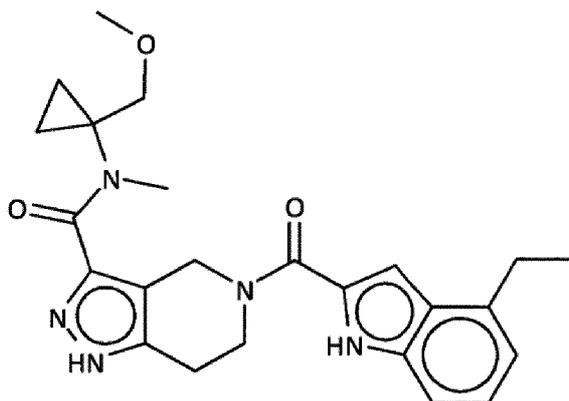
Получали, как описано для Примера 262, исходя из 6-фтор-4-метил-1H-индол-2-карбоновой кислоты.

Rt (Метод А) 3,2 мин, m/z 440 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 14,02-10,95 (м, 2H), 7,06-6,85 (м, 2H), 6,76 (дд, J=10,5, 2,1 Гц, 1H), 5,50-4,54 (м, 2H), 4,54-3,77 (м, 2H), 3,77-3,11 (м, 8H), 3,11-2,59 (м, 4H), 2,56-2,44 (м, 1H), 1,02-0,35 (м, 4H).

### Пример 270

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



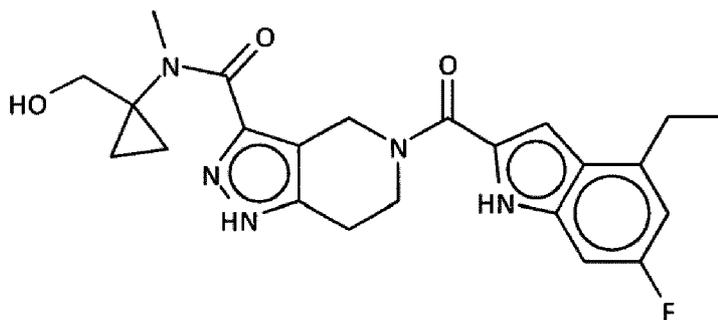
Получали, как описано для Примера 262, исходя из 4-этил-1H-индол-2-карбоновой кислоты.

Rt (Метод А) 3,28 мин, m/z 436 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,97 (с, 1H), 11,59 (с, 1H), 7,25 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=8,2, 7,1 Гц, 1H), 7,02-6,74 (м, 2H), 5,46-4,49 (м, 2H), 4,47-3,75 (м, 2H), 3,75-3,13 (м, 6H), 3,10-2,60 (м, 5H), 1,28 (т, J=7,6 Гц, 3H), 1,02-0,32 (м, 4H).

### Пример 271

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

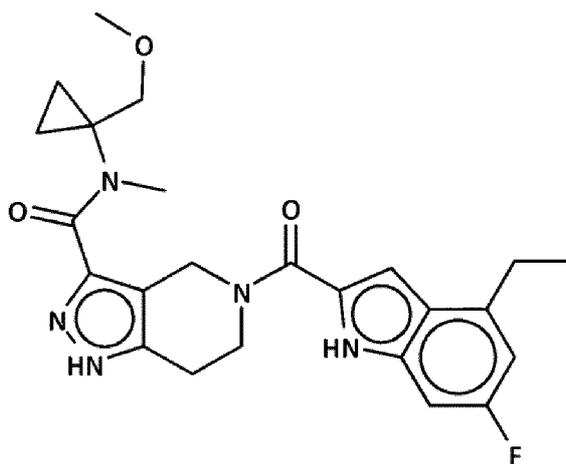


Rt (Метод А) 3,15 мин,  $m/z$  440  $[M+H]^+$

$^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13,04 (шир.с 1H), 11,68 (с, 1H), 6,96 (дд,  $J=9,7$ , 2,4 Гц, 1H), 6,93 (с, 1H), 6,77 (дд,  $J=10,8$ , 2,3 Гц, 1H), 5,63-5,29 (м, 1H), 5,23-4,49 (м, 2H), 4,15-3,85 (м, 2H), 3,82-3,39 (м, 3H), 3,11-2,95 (м, 2H), 2,95-2,74 (м, 4H), 1,28 (т,  $J=7,6$  Гц, 3H), 0,93-0,35 (м, 4H) - смесь конформеров, ОН видим не полностью.

### Пример 272

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



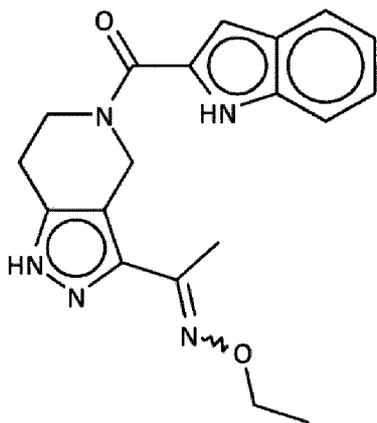
Получали, как описано для Примера 262, исходя из 4-этил-6-фтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты.

Rt (Метод А) 3,34 мин,  $m/z$  454  $[M+H]^+$

$^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13,68-10,84 (м, 2H), 7,04-6,84 (м, 2H), 6,77 (дд,  $J=10,8$ , 2,3 Гц, 1H), 5,47-4,44 (м, 2H), 4,43-3,75 (м, 2H), 3,75-3,12 (м, 8H), 3,12-2,71 (м, 6H), 1,28 (т,  $J=7,5$  Гц, 3H), 0,96-0,52 (м, 4H).

### Пример 273

Этокси({ 1-[5-(1H-индол-2-карбонил)-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-ил]этилиден})амин

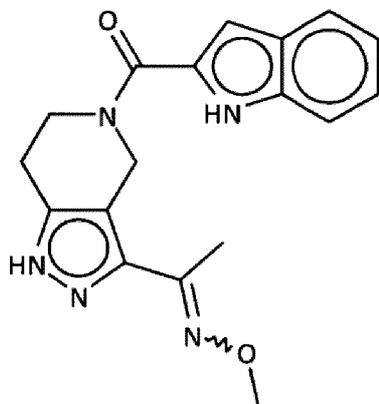


Rt (Метод А) 3,38 мин, m/z 352 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,83 (с, 1H), 11,61 (с, 1H), 7,60 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,43 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,26-7,14 (м, 1H), 7,10-6,98 (м, 1H), 6,87 (с, 1H), 5,32-4,46 (м, 2H), 4,13 (кв., J=6,9 Гц, 2H), 4,06-3,85 (м, 2H), 3,00-2,69 (м, 2H), 2,14 (с, 3H), 1,25 (т, J=7,0 Гц, 3H).

#### Пример 274

{1-[5-(1H-индол-2-карбонил)-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-ил]этилиден}(метокси)амин

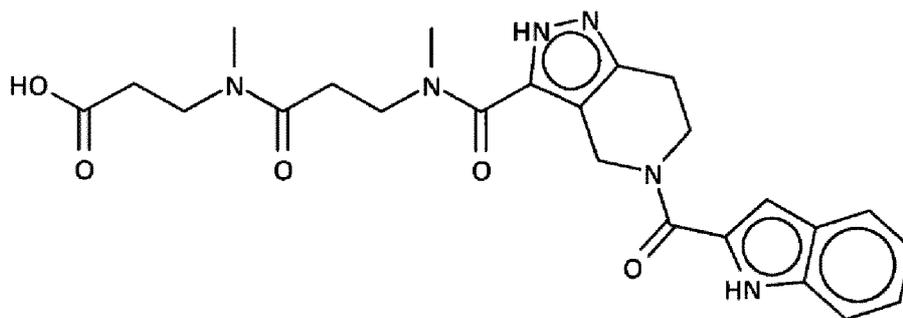


Rt (Метод А) 3,25 мин, m/z 338 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,87 (с, 1H), 11,60 (с, 1H), 7,62 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,43 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,26-7,14 (м, 1H), 7,11-7,00 (м, 1H), 6,89 (с, 1H), 5,38-4,24 (м, 2H), 4,12-3,94 (м, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,06-2,71 (м, 2H), 2,15 (с, 3H).

#### Пример 275

3-(3-{1-[5-(1H-индол-2-карбонил)-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-ил]-N-метилформаидо}-N-метилпропанамидо)пропановая кислота

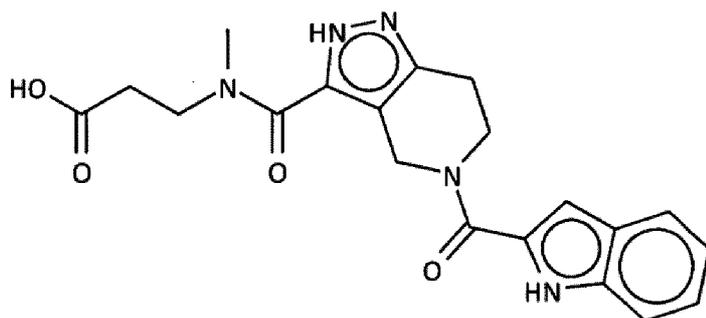


Rt (Метод В) 2,62 мин,  $m/z$  481  $[M+H]^+$

$^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13,61-11,94 (м, 2H), 11,68-11,58 (м, 1H), 7,64 (д,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,42 (д,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,19 (т,  $J=7,7$  Гц, 1H), 7,06 (т,  $J=7,5$  Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 5,23-4,50 (м, 2H), 4,10-3,83 (м, 3H), 3,65-3,41 (м, 3H), 3,05-2,60 (м, 9H), 2,43-2,32 (м, 1H).

### Пример 276

3-{1-[5-(1H-индол-2-карбонил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-ил]-N-метилформамидо}пропановая кислота

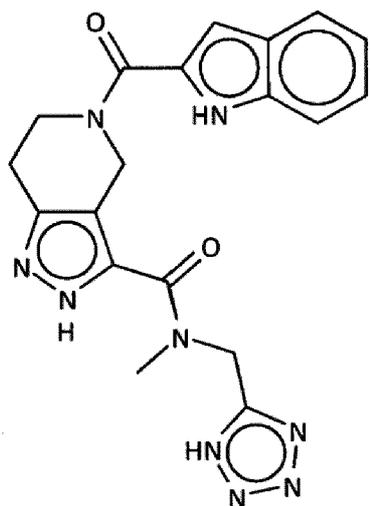


Rt (Метод В) 2,65 мин,  $m/z$  791  $[M+H]^+$

$^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13,47-11,76 (м, 2H), 11,66-11,59 (м, 1H), 7,64 (д,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,42 (д,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,23-7,16 (м, 1H), 7,10-7,02 (м, 1H), 6,87 (с, 1H), 5,26-4,46 (м, 2H), 4,21-3,81 (м, 3H), 3,70-3,51 (м, 1H), 3,40-3,36 (м, 1H), 3,10-2,72 (м, 4H), 2,66-2,57 (м, 1H).

### Пример 277

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

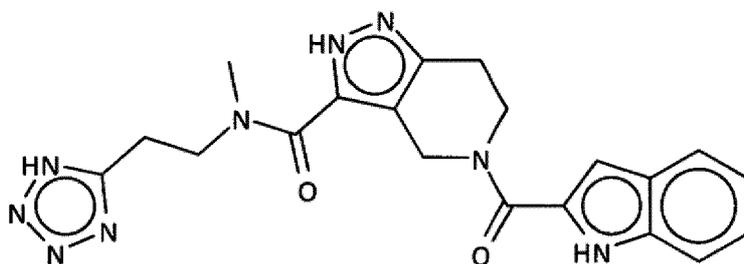


Rt (Метод В) 2,68 мин,  $m/z$  404  $[M+H]^+$

$^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13,16 (с, 0,5H), 11,63 (с, 1H), 7,68-7,61 (м, 1H), 7,42 (д,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,30-6,84 (м, 3,5H), 5,37 (с, 1H), 5,20-4,57 (м, 3H), 4,19-3,85 (м, 2H), 3,57-3,44 (м, 2H), 3,04-2,74 (м, 4H).

#### Пример 278

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

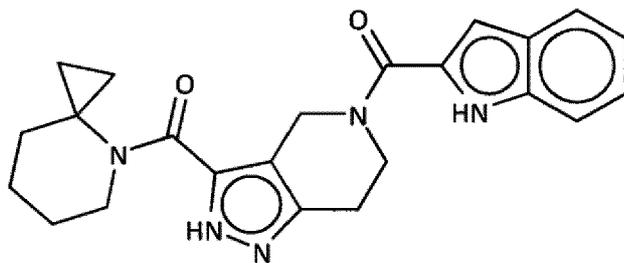


Rt (Метод В) 2,62 мин,  $m/z$  418  $[M+H]^+$

$^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13,07 (с, 0,5H), 11,62 (с, 1H), 7,65 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,42 (д,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,23-7,15 (м, 1H), 7,06 (т,  $J=7,4$  Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 5,34-4,46 (м, 2H), 4,30-4,10 (м, 1H), 4,07-3,89 (м, 2H), 3,79-3,70 (м, 1H), 3,23-3,09 (м, 3H), 3,00-2,75 (м, 4H).

#### Пример 279

2-(3-{4-азаспиро[2.5]октан-4-карбонил}-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)-1H-индол

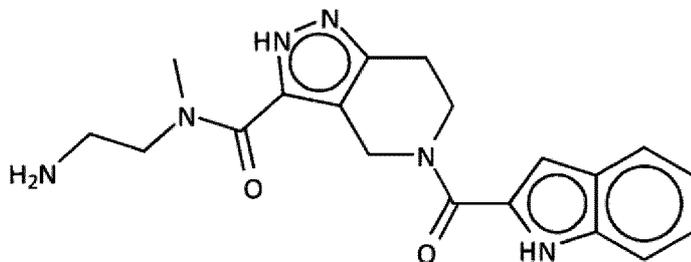


Rt (Метод А) 3,14 мин, m/z 404 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,98 (с, 1H), 11,63 (с, 1H), 7,64 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,23-7,16 (м, 1H), 7,06 (т, J=7,4 Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 5,11-4,49 (м, 2H), 4,29-3,46 (м, 4H), 3,04-2,75 (м, 2H), 1,82-1,31 (м, 6H), 0,90-0,40 (м, 4H).

### Пример 280

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

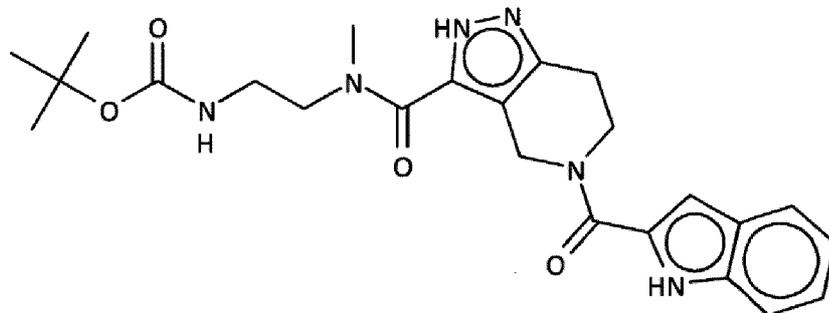


Rt (Метод А) 2,68 мин, m/z 367 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,00 (с, 0,3H), 11,63 (с, 1H), 7,64 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,23-7,16 (м, 1H), 7,06 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 5,24-4,54 (м, 2H), 4,10-3,88 (м, 2H), 3,86-3,64 (м, 1,3H), 3,17-2,67 (м, 6,3H).

### Пример 281

трет-бутил N-(2-{1-[5-(1H-индол-2-карбонил)-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-ил]-N-метилформамино}этил)карбамат

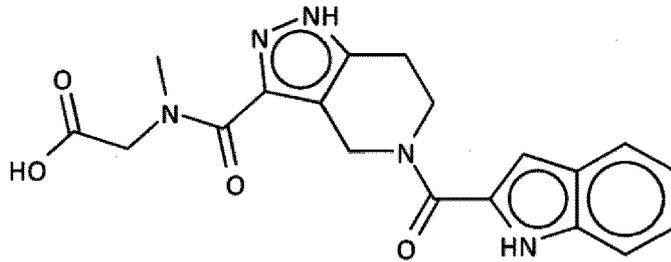


Rt (Метод А) 3,1 мин, m/z 465 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,02 (с, 1H), 11,62 (с, 1H), 7,64 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,24-7,16 (м, 1H), 7,12-7,02 (м, 1H), 6,98-6,76 (м, 2H), 5,33-4,42 (м, 2H), 4,13-3,84 (м, 3H), 3,18-3,05 (м, 2H), 3,03-2,76 (м, 4H), 1,45-1,13 (м, 9H).

**Пример 282**

2-{1-[5-(1H-индол-2-карбонил)-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-ил]-N-метилформамидо}уксусная кислота

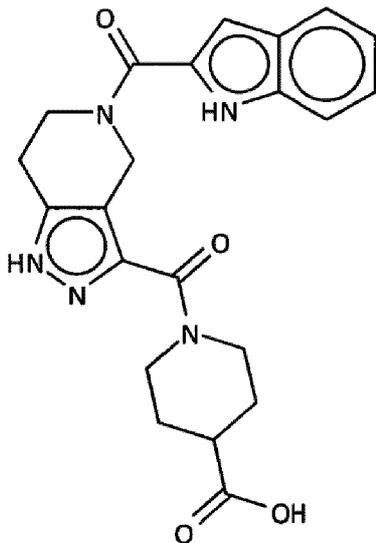


Rt (Метод В) 2,67 мин, m/z 380 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,24-13,03 (м, 1H), 12,60 (с, 1H), 11,62 (с, 1H), 7,65 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,19 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,06 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 5,26-4,57 (м, 3H), 4,23-3,86 (м, 3H), 3,47-3,37 (м, 1H), 3,09-2,75 (м, 4H).

**Пример 283**

1-[5-(1H-индол-2-карбонил)-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбонил]пиперидин-4-карбоновая кислота

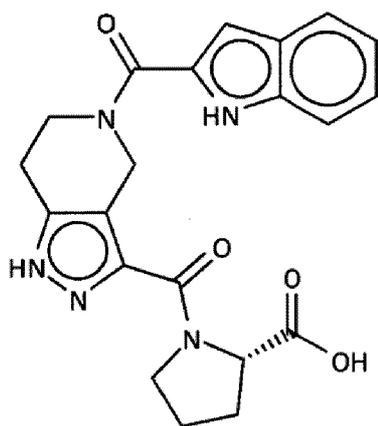


Rt (Метод В) 2,7 мин, m/z 422 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,04 (с, 1H), 11,74-11,50 (м, 1H), 7,64 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,19 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,06 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 5,21-4,52 (м, 3H), 4,44-4,16 (м, 1H), 4,05-3,85 (м, 2H), 3,07-2,76 (м, 3H), 2,59-2,51 (м, 1H), 1,94-1,79 (м, 2H), 1,49 (с, 2H).

**Пример 284**

(2S)-1-[5-(1H-индол-2-карбонил)-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбонил]пирролидин-2-карбоновая кислота

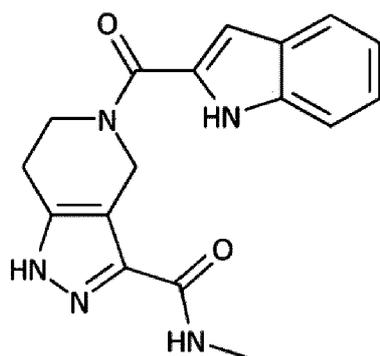


Rt (Метод А) 2,76 мин, m/z 406 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,25-12,23 (м, 1H), 11,63 (с, 1H), 7,65 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,19 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,06 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 5,37-4,33 (м, 3H), 4,08-3,83 (м, 3H), 3,64-3,49 (м, 1H), 3,08-2,74 (м, 2H), 2,29-1,68 (м, 4H).

### Пример 285

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

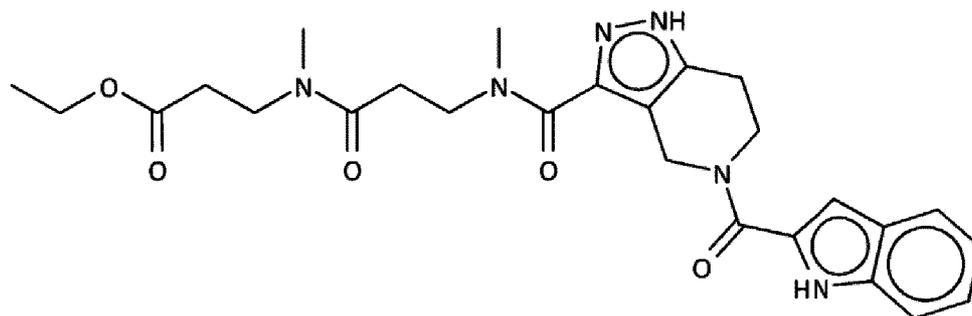


Rt (Метод А) 2,71 мин, m/z 324 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,05 (с, 1H), 11,63 (с, 1H), 8,04 (кв., J=4,8 Гц, 1H), 7,65 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,43 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,20 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,06 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,88 (с, 1H), 5,38-4,52 (м, 2H), 4,17-3,81 (м, 2H), 2,99-2,80 (м, 2H), 2,78-2,64 (м, 3H).

### Пример 286

Этил 3-(3-{1-[5-(1H-индол-2-карбонил)-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-ил]-N-метилформамидо}-N-метилпропанамидо)пропаноат

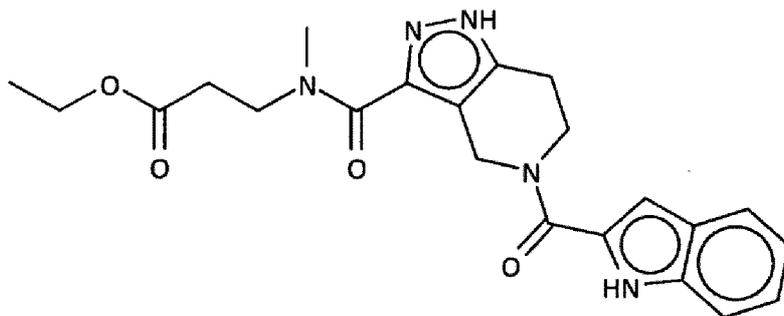


Rt (Метод А) 2,92 мин, m/z 509 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,05 (с, 1H), 11,62 (с, 1H), 7,64 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,19 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,06 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 5,37-4,48 (м, 2H), 4,22-3,38 (м, 9H), 3,08-2,54 (м, 10H), 2,47-2,41 (м, 1H), 1,21-1,09 (м, 3H).

**Пример 287**

Этил 3-{1-[5-(1H-индол-2-карбонил)-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-ил]-N-метилформамидо}пропаноат

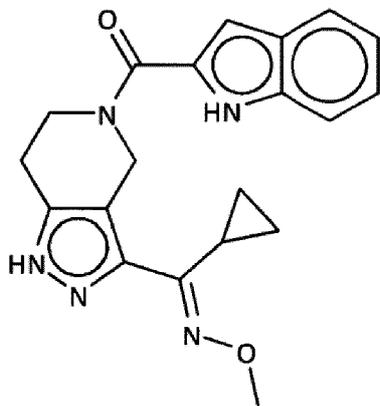


Rt (Метод А) 3,01 мин, m/z 424 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,07 (с, 1H), 11,62 (с, 1H), 7,64 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,19 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,06 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 5,31-4,40 (м, 2H), 4,12-3,35 (м, 7H), 3,08-2,54 (м, 6H), 1,26-1,00 (м, 3H).

**Пример 288**

(E)-{циклопропил[5-(1H-индол-2-карбонил)-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-ил]метилен}(метокси)амин

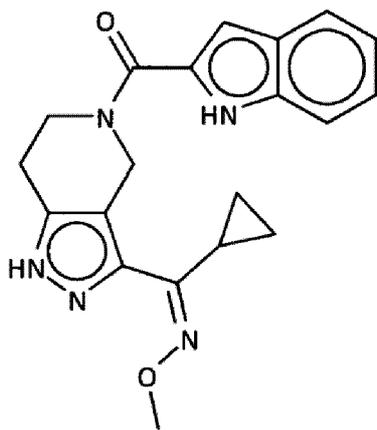


Rt (Метод А) 3,26 мин, m/z 364 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,96 (с, 1H), 11,60 (с, 1H), 7,63 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,26-7,13 (м, 1H), 7,13-6,98 (м, 1H), 6,96-6,75 (м, 1H), 5,31-4,33 (м, 2H), 4,22-3,88 (м, 2H), 3,86-3,41 (м, 3H), 3,11-2,71 (м, 2H), 2,03-1,70 (м, 1H), 0,86-0,61 (м, 4H).

**Пример 289**

(Z)-{циклопропил[5-(1H-индол-2-карбонил)-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-ил]метилен}(метокси)амин

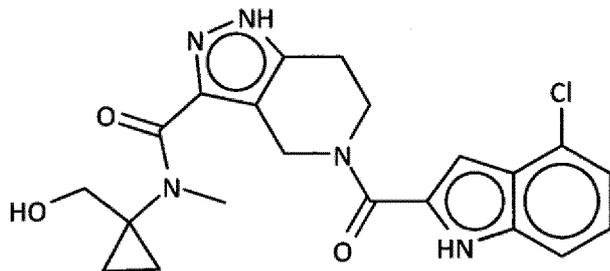


Rt (Метод А) 3,44 мин, m/z 364 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,75 (с, 1H), 11,59 (с, 1H), 7,66-7,58 (м, 1H), 7,48-7,40 (м, 1H), 7,24-7,14 (м, 1H), 7,10-7,01 (м, 1H), 6,92-6,81 (м, 1H), 5,21-4,34 (м, 2H), 4,13-3,91 (м, 2H), 3,87 (с, 3H), 3,01-2,68 (м, 2H), 2,44-2,28 (м, 1H), 1,51-1,35 (м, 2H), 0,94-0,69 (м, 2H).

### Пример 290

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

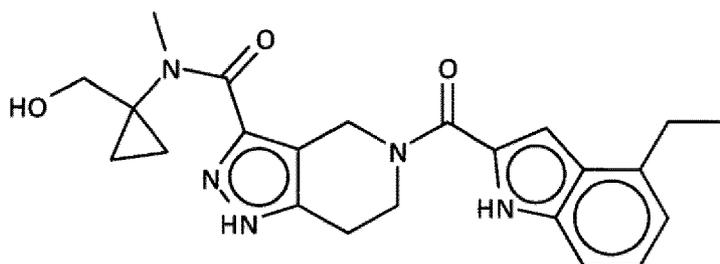


Rt (Метод А) 3,02 мин, m/z 428/430 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,04 (шир.с 1H), 12,03 (с, 1H), 7,41 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,20 (дд, J=7,8 Гц, 1H), 7,15 (д, J=7,4 Гц, 1H), 6,83 (с, 1H), 5,19-4,47 (м, 2H), 4,20-3,85 (м, 2H), 3,83-3,39 (м, 4H), 3,11-2,71 (м, 4H), 1,01-0,36 (м, 4H) - один сигнал (1H) совпадает с сигналом H<sub>2</sub>O.

### Пример 291

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

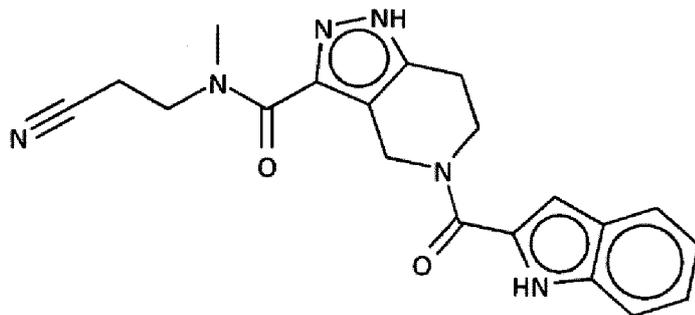


Rt (Метод А) 3,07 мин, m/z 422 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,03 (шир.с 1H), 11,59 (с, 1H), 7,25 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,11 (т, J=7,6 Гц, 1H), 6,98-6,74 (м, 2H), 5,12-4,57 (м, 2H), 4,23-3,84 (м, 2H), 3,83-3,37 (м, 4H), 3,11-2,94 (м, 2H), 2,94-2,77 (м, 4H), 1,28 (т, J=7,5 Гц, 3H), 0,97-0,28 (м, 4H) - один сигнал (1H) совпадает с сигналом H<sub>2</sub>O.

### Пример 292

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

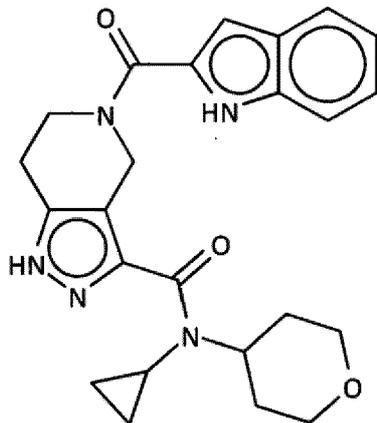


Rt (Метод А) 2,82 мин, m/z 377 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,16 (с, 1H), 11,63 (с, 1H), 7,64 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,23-7,16 (м, 1H), 7,06 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 5,26-4,54 (м, 2H), 4,23-3,42 (м, 5H), 3,08-2,76 (м, 6H).

### Пример 293

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



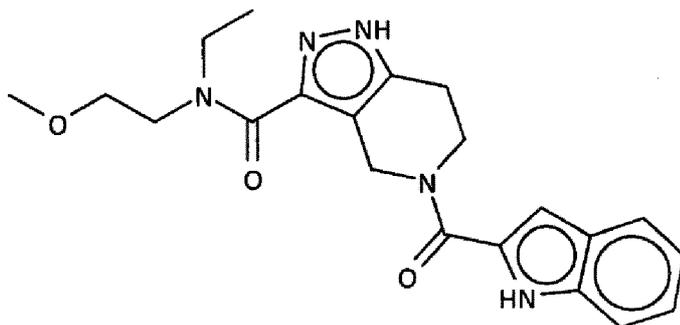
Rt (Метод А) 2,9 мин, m/z 434 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,96 (с, 1H), 11,63 (с, 1H), 7,64 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,24-7,15 (м, 1H), 7,06 (т, J=7,4 Гц, 1H), 6,88 (с, 1H), 5,23-4,45 (м, 2H), 4,31-4,10 (м, 1H), 4,09-3,84 (м, 4H), 3,09-2,69 (м, 3H), 2,15-1,93 (м, 2H), 1,83-1,63 (м, 2H), 0,77-0,59 (м, 2H), 0,56-0,39 (м, 2H).

### Пример 294

N-этил-5-(1H-индол-2-карбонил)-N-(2-метоксиэтил)-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-

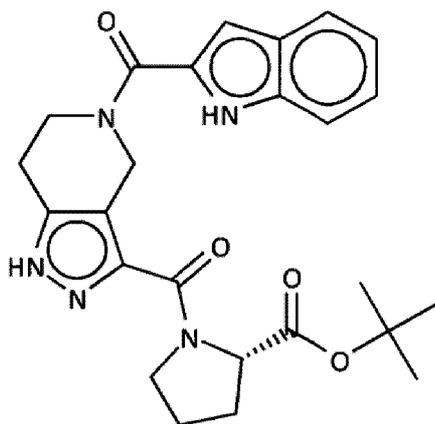
с]пиридин-3-карбоксамид

Rt (Метод А) 2,96 мин, m/z 369 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,06 (с, 1H), 11,63 (с, 1H), 7,64 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,27-7,16 (м, 1H), 7,06 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 5,21-4,51 (м, 2H), 4,09-3,80 (м, 4H), 3,61-3,39 (м, 4H), 3,28-3,11 (м, 3H), 3,06-2,72 (м, 2H), 1,21-1,01 (м, 3H).

**Пример 295**

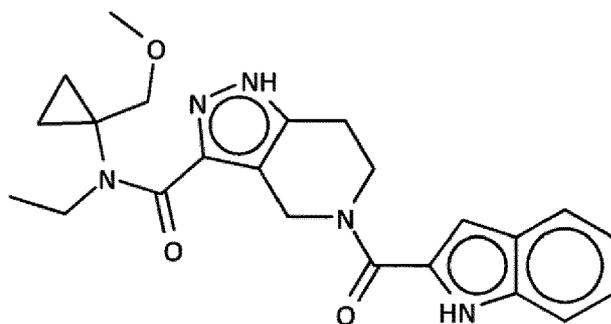
трет-Бутил (2S)-1-[5-(1H-индол-2-карбонил)-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбонил]пирролидин-2-карбоксилат

Rt (Метод А) 3,34 мин, m/z 462 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,23-13,00 (м, 1H), 11,63 (с, 1H), 7,63 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,19 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,09-7,02 (м, 1H), 6,90-6,83 (м, 1H), 5,30-4,52 (м, 2,5H), 4,40-4,26 (м, 0,5H), 1 4,14-3,81 (м, 3H), 3,63-3,47 (м, 1H), 3,06-2,71 (м, 2H), 2,31-2,08 (м, 1H), 2,07-1,62 (м, 3H), 1,39-1,23 (м, 9H).

**Пример 296**

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

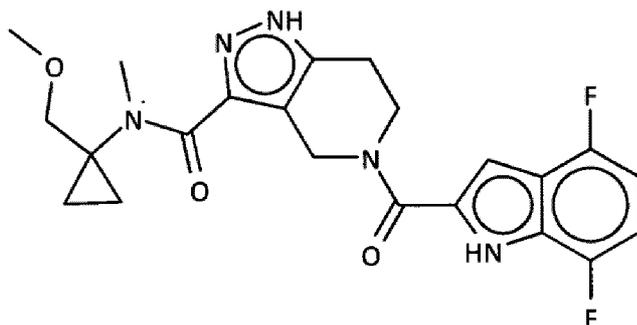


Rt (Метод А) 3,07 мин, m/z 422,1 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,18-12,77 (м, 1H), 11,63 (с, 1H), 7,64 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,23-7,16 (м, 1H), 7,09-7,02 (м, 1H), 6,87 (с, 1H), 5,07-4,60 (м, 2H), 4,36-3,80 (м, 4H), 3,75-3,42 (м, 2H), 3,25 (с, 3H), 3,02-2,77 (м, 2H), 1,18-1,06 (м, 3H), 0,94-0,69 (м, 4H).

### Пример 297

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

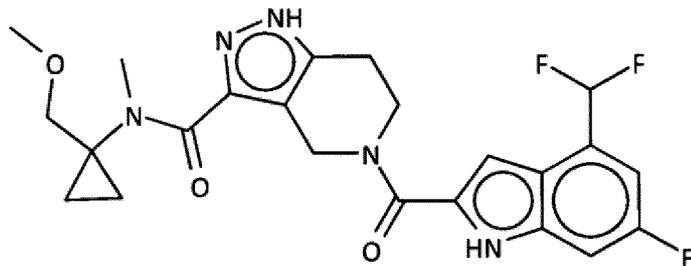


Rt (Метод В) 3,04 мин, m/z 444,2 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,98 (с, 1H), 12,46 (с, 1H), 7,05-6,88 (м, 2H), 6,80 (д, J=9,6 Гц, 1H), 4,73 (м, 2H), 3,93 (м, 3H), 3,48 (м, 1H), 3,27 (м, 4H), 2,92 (м, 4H), 0,78 (м, 4H).

### Пример 298

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

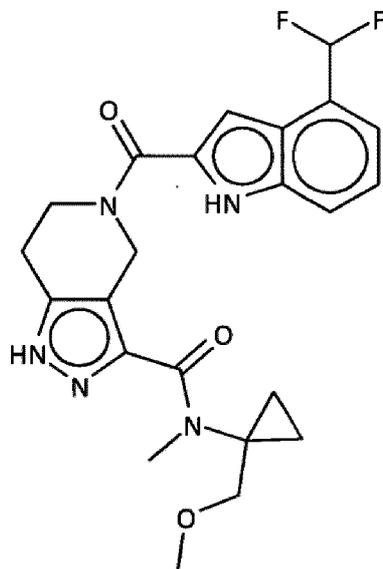


Rt (Метод В) 3,11 мин, m/z 476,2 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,99 (м, 1H), 12,09 (с, 1H), 7,52-7,16 (м, 3H), 6,99 (с, 1H), 4,80 (м, 2H), 3,97 (м, 3H), 3,48 (м, 1H), 3,26 (м, 4H), 2,93 (м, 4H), 0,78 (м, 4H).

### Пример 299

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

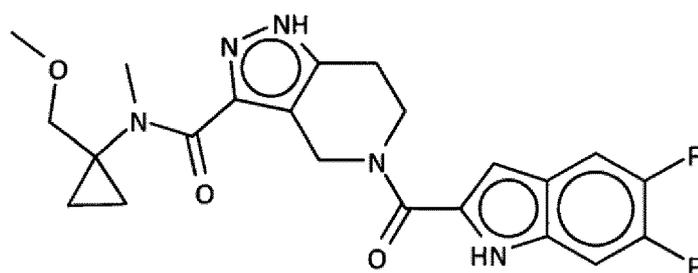


Rt (Метод В) 3,03 мин, m/z 458,2 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,97 (с, 1H), 12,01 (с, 1H), 7,63-7,56 (м, 1H), 7,48-7,13 (м, 3H), 6,96 (с, 1H), 4,81 (м, 2H), 3,98 (м, 3H), 3,48 (м, 1H), 3,26 (м, 4H), 2,93 (м, 4H), 0,81 (м, 4H).

### Пример 300

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

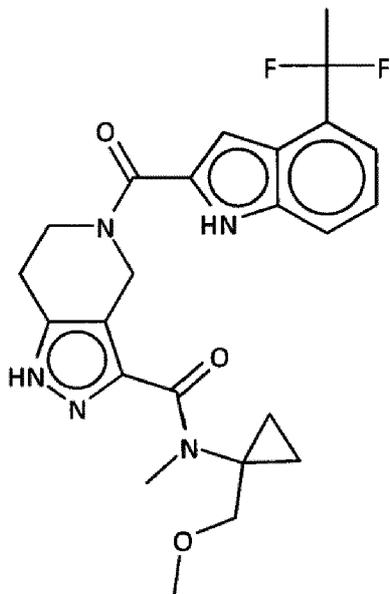


Rt (Метод В) 3,06 мин, m/z 444,2 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,91 (м, 2H), 7,65 (с, 1H), 7,34 (дд, J=11,0, 7,0 Гц, 1H), 6,89 (с, 1H), 4,79 (м, 2H), 3,96 (м, 3H), 3,48 (м, 1H), 3,26 (м, 4H), 2,93 (м, 4H), 0,81 (м, 4H).

### Пример 301

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

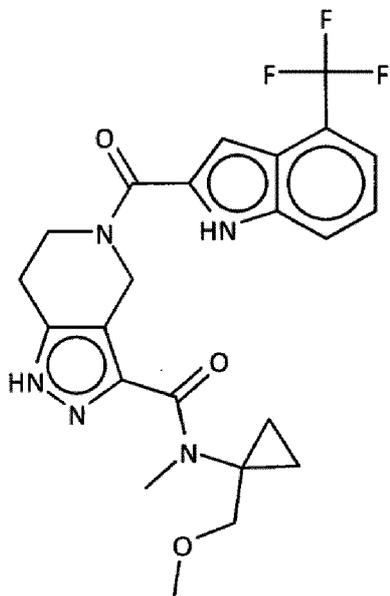


Rt (Метод В) 3,13 мин,  $m/z$  372,1  $[M+H]^+$

$^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,97 (с, 1H), 11,95 (с, 1H), 7,55 (д,  $J=7,9$  Гц, 1H), 7,25 (м, 2H), 6,86 (с, 1H), 4,84 (м, 2H), 3,97 (м, 3H), 3,47 (м, 1H), 3,26 (м, 4H), 2,92 (м, 4H), 2,07 (т,  $J=18,8$  Гц, 3H), 0,78 (м, 4H).

### Пример 302

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



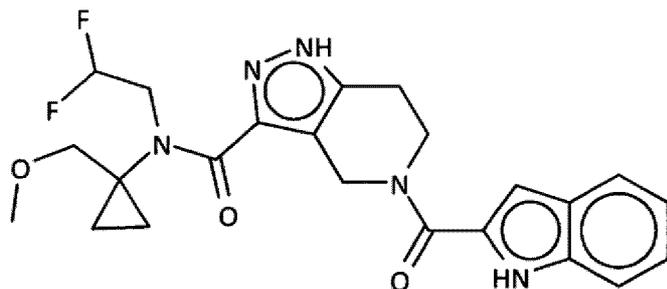
Rt (Метод В) 3,21 мин,  $m/z$  476,2  $[M+H]^+$

$^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,99 (м, 1H), 12,22 (с, 1H), 7,73 (д,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,52-7,28 (м, 2H), 6,95-6,73 (м, 1H), 4,82 (м, 2H), 3,96 (м, 3H), 3,47 (м, 1H), 3,26 (м, 4H), 2,92 (м, 4H), 0,78 (м, 4H).

### Пример 303

N-(2,2-дифторэтил)-5-(1H-индол-2-карбонил)-N-[1-(метоксиметил)циклопропил]-

1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид

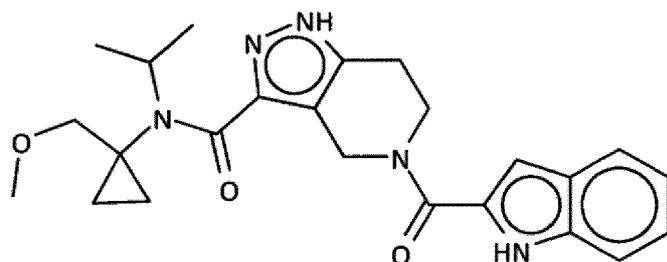


Rt (Метод А) 3,28 мин, m/z 458,1 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,15 (с, 1H), 11,63 (с, 1H), 7,64 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,19 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,06 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,88 (с, 1H), 6,24 (т, J=57,0 Гц, 1H), 5,26-4,57 (м, 2H), 4,57-3,36 (м, 6H), 3,25 (с, 3H), 3,02-2,74 (м, 2H), 1,03-0,61 (м, 4H).

#### Пример 304

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

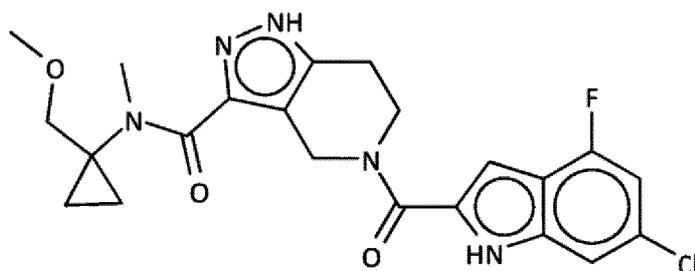


Rt (Метод А) 3,25 мин, m/z 436,2 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,89 (с, 1H), 11,63 (с, 1H), 7,63 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,19 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,06 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 5,04-4,45 (м, 2H), 4,45-3,41 (м, 5H), 3,29-3,13 (м, 3H), 3,06-2,72 (м, 2H), 1,54-1,26 (м, 6H), 1,03-0,43 (м, 4H).

#### Пример 305

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



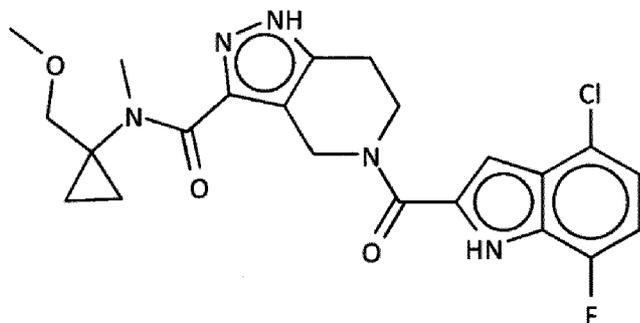
Rt (Метод В) 3,24 мин, m/z 460/462 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,97 (с, 1H), 12,13 (с, 1H), 7,30 (д, J=1,6 Гц, 1H),

7,08-6,85 (м, 2H), 4,73 (м, 2H), 3,96 (м, 3H), 3,48 (м, 1H), 3,29 (м, 4H), 2,94 (м, 4H), 0,79 (м, 4H).

### Пример 306

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

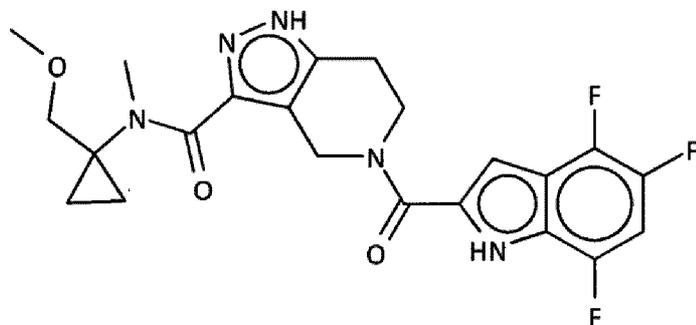


Rt (Метод В) 3,17 мин, m/z 460/462 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,97 (с, 1H), 12,53 (с, 1H), 7,23-6,96 (м, 2H), 6,84 (д, J=2,9 Гц, 1H), 4,77 (м, 2H), 3,92 (м, 3H), 3,48 (м, 1H), 3,27 (м, 4H), 2,92 (м, 4H), 0,78 (м, 4H).

### Пример 307

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

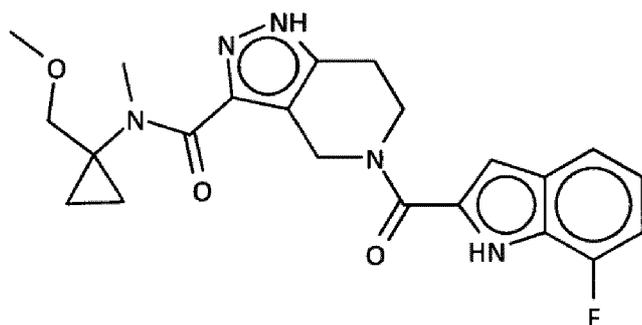


Rt (Метод В) 3,14 мин, m/z 462 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,98 (с, 1H), 12,68 (с, 1H), 7,14 (тд, J=10,6, 5,0 Гц, 1H), 6,96 (с, 1H), 4,73 (м, 2H), 3,91 (м, 3H), 3,48 (м, 1H), 3,26 (м, 4H), 2,93 (м, 4H), 0,78 (м, 4H).

### Пример 308

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

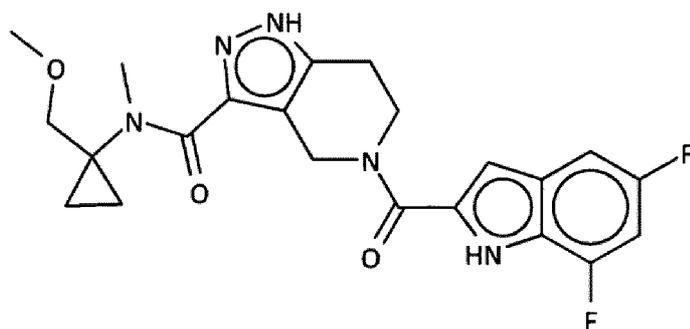


Rt (Метод В) 2,97 мин,  $m/z$  426  $[M+H]^+$

$^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,91 (с, 1H), 12,09 (с, 1H), 7,54-7,36 (м, 1H), 7,02 (м, 2H), 6,90 (с, 1H), 4,76 (м, 2H), 3,93 (м, 3H), 3,46 (м, 1H), 3,27 (м, 4H), 2,92 (м, 4H), 1,02-0,43 (м, 4H).

### Пример 309

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

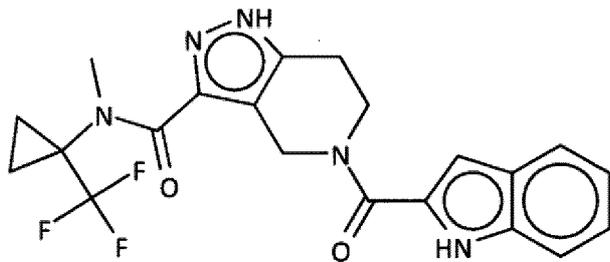


Rt (Метод В) 3,04 мин,  $m/z$  444  $[M+H]^+$

$^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,98 (с, 1H), 12,24 (с, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,06 (с, 1H), 6,89 (с, 1H), 4,74 (м, 2H), 3,92 (м, 3H), 3,46 (м, 1H), 3,27 (м, 4H), 2,92 (м, 4H), 0,77 (м, 4H).

### Пример 310

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



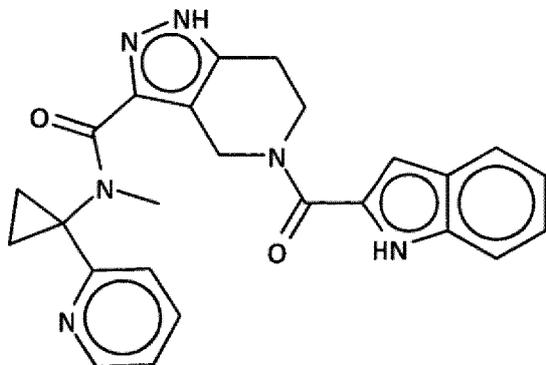
Rt (Метод В) 3,19 мин,  $m/z$  432  $[M+H]^+$

$^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13,16 (с, 1H), 11,65-11,59 (м, 1H), 7,64 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,42 (д,  $J=8,3$  Гц, 1H), 7,23-7,16 (м, 1H), 7,06 (т,  $J=7,4$  Гц, 1H), 6,88 (с, 1H), 5,08-4,63

(м, 2H), 4,12-3,85 (м, 2H), 3,50-2,77 (м, 5H), 1,58-1,13 (м, 4H).

### Пример 311

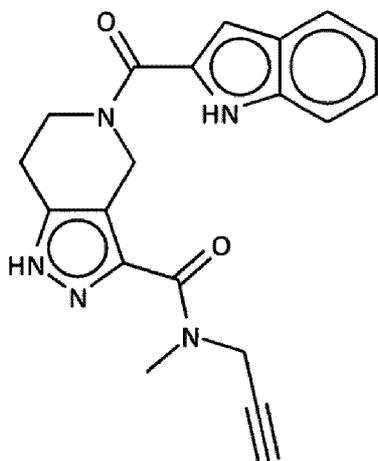
5-(1H-индол-2-карбонил)-N-метил-N-[1-(пиридин-2-ил)циклопропил]-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид



Rt (Метод В) 2,63 мин,  $m/z$  441  $[M+H]^+$  1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6)  $\delta$  13,32-12,71 (м, 1H), 11,61 (с, 1H), 8,49-8,39 (м, 1H), 7,73-7,57 (м, 2H), 7,42 (д,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,34-7,10 (м, 3H), 7,09-7,01 (м, 1H), 6,87 (с, 1H), 5,13-4,63 (м, 2H), 4,11-3,78 (м, 2H), 3,50-3,01 (м, 3H), 2,98-2,70 (м, 2H), 1,63-1,41 (м, 2H), 1,38-1,10 (м, 2H).

### Пример 312

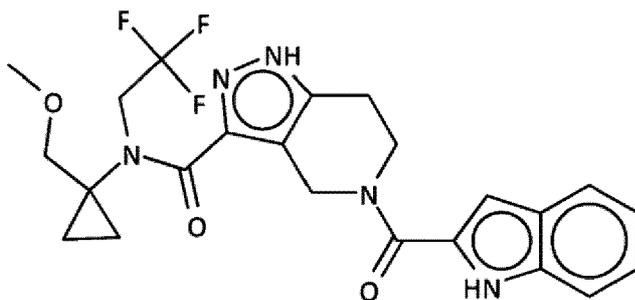
5-(1H-индол-2-карбонил)-N-метил-N-(проп-2-ун-1-ил)-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид



Rt (Метод А) 2,92 мин,  $m/z$  362  $[M+H]^+$   
1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6)  $\delta$  13,18 (д,  $J=9,6$  Гц, 1H), 11,65 (с, 1H), 7,65 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,42 (д,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,19 (т,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,06 (т,  $J=7,5$  Гц, 1H), 6,88 (с, 1H), 5,24-4,50 (м, 3H), 4,26 (с, 1H), 3,98 (м, 2H), 3,41 (с, 1H), 3,22 (с, 1H), 2,93 (м, 4H).

### Пример 313

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



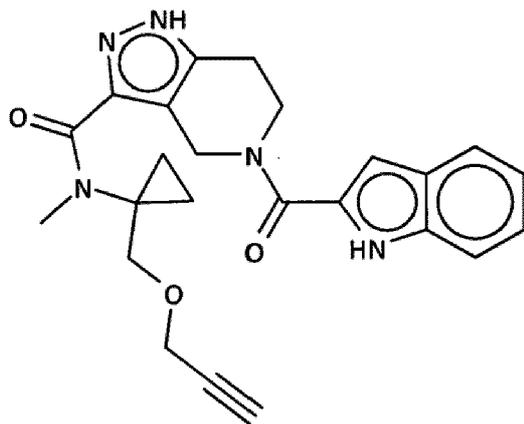
Rt (Метод А) 3,33 мин, m/z 476 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,20 (с, 1H), 11,64 (с, 1H), 7,64 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,23-7,16 (м, 1H), 7,09-7,02 (м, 1H), 6,88 (с, 1H), 5,18-3,47 (м, 8H), 3,28-3,16 (м, 3H), 3,00-2,78 (м, 2H), 1,05-0,69 (м, 4H).

**Пример 314 - Преднамеренно оставлено пустым**

**Пример 315**

5-(1H-индол-2-карбонил)-N-метил-N-{1-[(проп-2-ун-1-илокси)метил]циклопропил}-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид

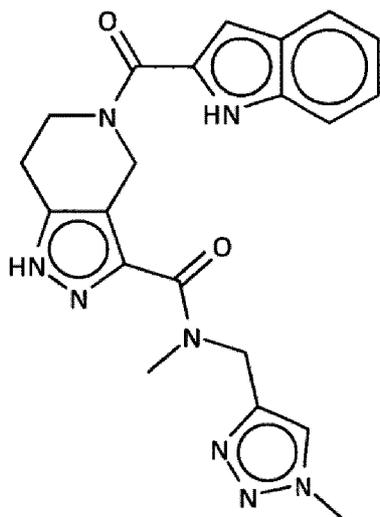


Rt (Метод А) 3,06 мин, m/z 432 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,33-12,75 (м, 1H), 11,62 (с, 1H), 7,64 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,19 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,06 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,95-6,80 (м, 1H), 5,27-4,60 (м, 2H), 4,60-4,31 (м, 1H), 4,23-4,09 (м, 2H), 4,09-3,81 (м, 2H), 3,71-3,53 (м, 1H), 3,48-3,37 (м, 1H), 2,99 (с, 2H), 2,88 (с, 2H), 1,06-0,39 (м, 4H) - один сигнал (1H) совпадает с сигналом DMSO.

**Пример 316**

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

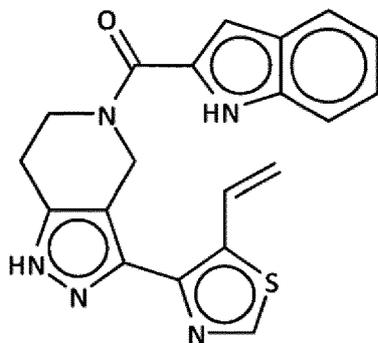


Rt (Метод J) 1,02 мин, m/z 419 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,10 (с, 1H), 11,63 (с, 1H), 7,90 (м, 1H), 7,65 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,43 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,20 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,06 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,88 (с, 1H), 5,21 (с, 1H), 4,91 (м, 2H), 4,64 (с, 1H), 3,99 (м, 5H), 3,38 (м, 2H), 2,90 (м, 3H).

### Пример 317

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

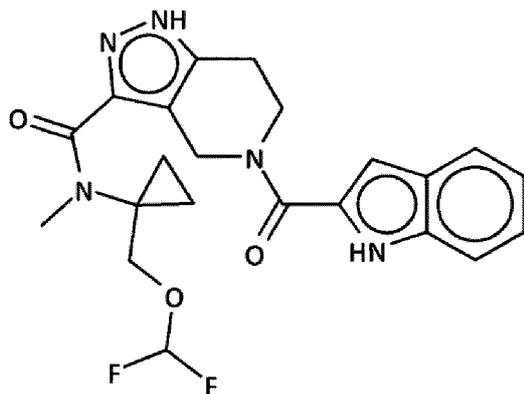


Rt (Метод А) 3,24 мин, m/z 376 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,95 (с, 1H), 11,62 (с, 1H), 9,06 (с, 1H), 7,97-7,74 (м, 1H), 7,63 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,43 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,24-7,15 (м, 1H), 7,09-7,01 (м, 1H), 6,89 (с, 1H), 5,60 (д, J=17,5 Гц, 1H), 5,35 (д, J=11,0 Гц, 1H), 5,10-4,77 (м, 2H), 4,12-3,94 (м, 2H), 3,06-2,87 (м, 2H).

### Пример 318

N-{1-[(дифторметокси)метил]циклопропил}-5-(1H-индол-2-карбонил)-N-метил-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид

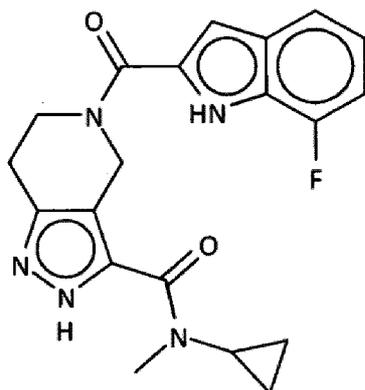


Rt (Метод В) 3,11 мин,  $m/z$  444  $[M+H]^+$

$^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13,02 (с, 1H), 11,62 (с, 1H), 7,64 (д,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7,42 (д,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,23-7,16 (м, 1H), 7,06 (т,  $J=7,5$  Гц, 1H), 6,92-6,44 (м, 2H), 5,23-4,55 (м, 2H), 4,14-3,83 (м, 3H), 3,64-3,50 (м, 1H), 3,07-2,78 (м, 4H), 0,98-0,61 (м, 4H).

### Пример 319

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

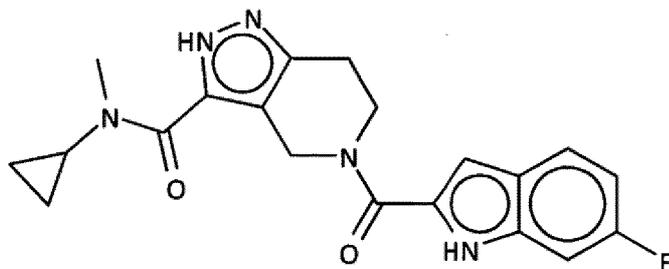


Rt (Метод J) 1,15 мин,  $m/z$  382  $[M+H]^+$

Данные ЯМР отсутствуют

### Пример 320

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



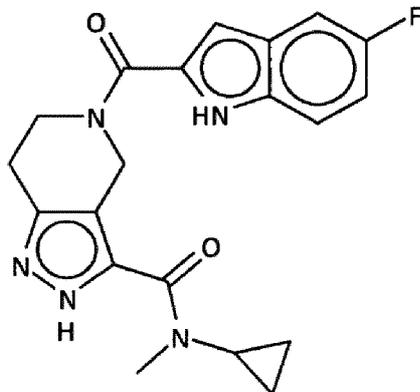
Rt (Метод J) 1,17 мин,  $m/z$  382  $[M+H]^+$

$^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,98 (с, 1H), 11,71 (с, 1H), 7,65 (ддд,  $J=13,7, 8,8,$

5,5 Гц, 1H), 7,14 (дд, J=9,9, 2,4 Гц, 1H), 7,01-6,84 (м, 2H), 5,15-4,47 (м, 2H), 3,95 (д, J=21,0 Гц, 2H), 3,22-2,74 (м, 6H), 0,59 (д, J=53,1 Гц, 4H).

### Пример 321

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

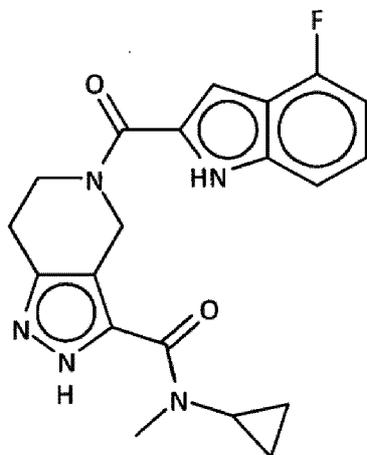


Rt (Метод J) 1,16 мин, m/z 382 [M+H]<sup>+</sup>

Данные ЯМР отсутствуют

### Пример 322

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

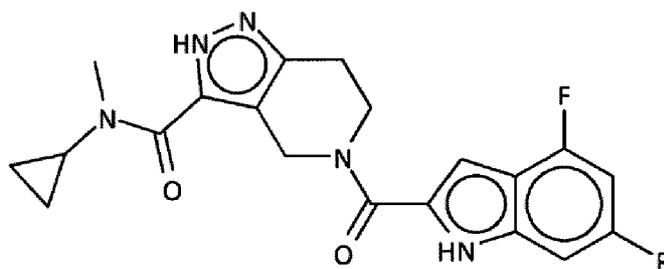


Rt (Метод J) 1,18 мин, m/z 382 [M+H]<sup>+</sup>

Данные ЯМР отсутствуют

### Пример 323

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

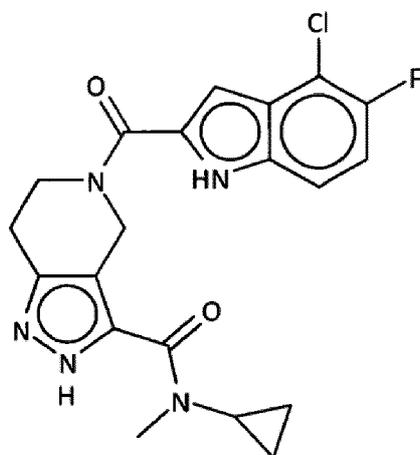


Rt (Метод J) 1,23 мин, m/z 400 [M+H]<sup>+</sup>

Данные ЯМР отсутствуют

### Пример 324

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

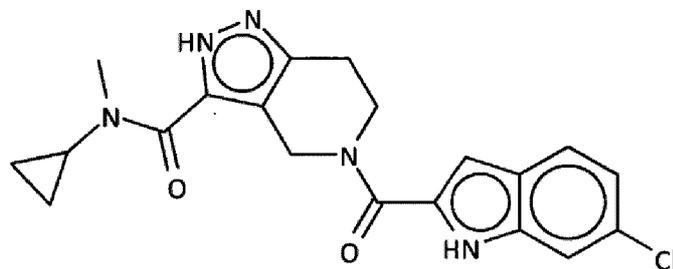


Rt (Метод J) 1,28 мин, m/z 416/418 [M+H]<sup>+</sup>

Данные ЯМР отсутствуют

### Пример 325

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

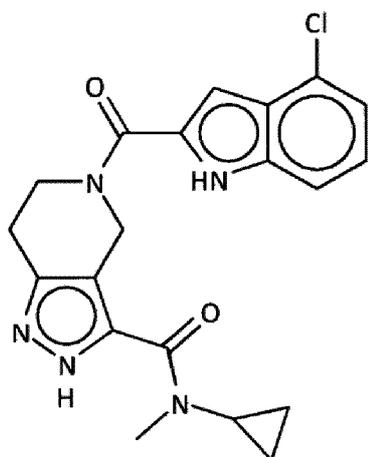


Rt (Метод J) 1,27 мин, m/z 398/400 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,98 (с, 1H), 11,79 (с, 1H), 7,67 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,43 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,08 (дд, J=8,5, 2,0 Гц, 1H), 6,92 (с, 1H), 5,12-4,50 (м, 2H), 3,98 (с, 2H), 2,94 (д, J=51,1 Гц, 6H), 0,79-0,59 (м, 2H), 0,52 (с, 2H).

### Пример 326

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

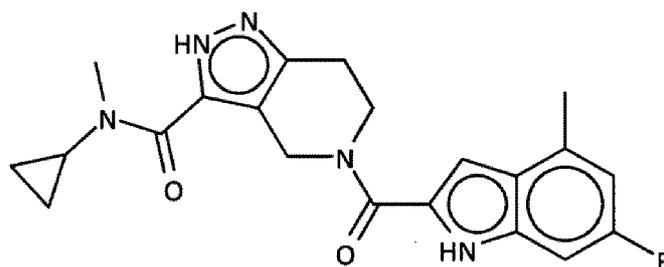


Rt (Метод J) 1,25 мин, m/z 398/400 [M+H]<sup>+</sup>

Данные ЯМР отсутствуют

### Пример 327

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

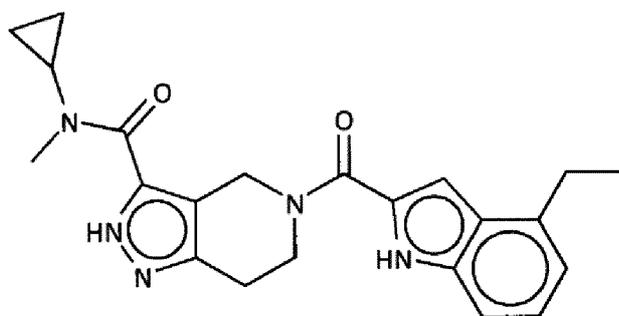


Rt (Метод J) 1,24 мин, m/z 396 [M+H]<sup>+</sup>

Данные ЯМР отсутствуют

### Пример 328

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

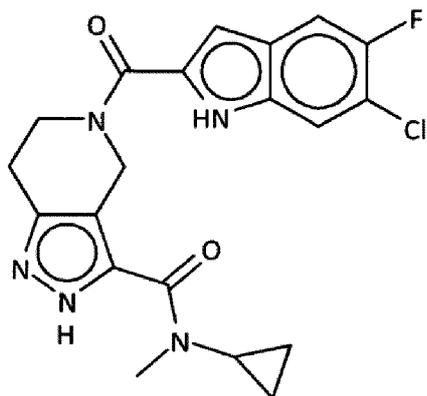


Rt (Метод J) 1,29 мин, m/z 392 [M+H]<sup>+</sup>

Данные ЯМР отсутствуют

### Пример 329

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

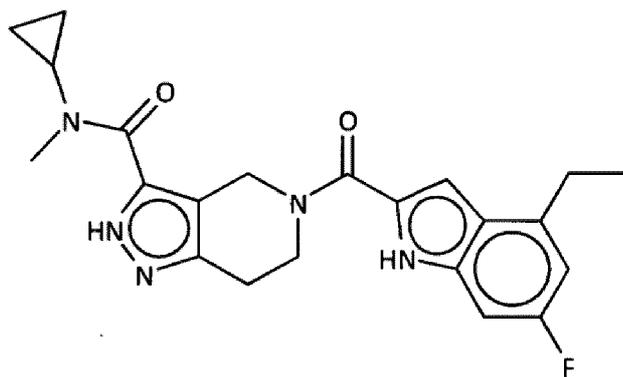


Rt (Метод J) 1,29 мин, m/z 416/418 [M+H]<sup>+</sup>

Данные ЯМР отсутствуют

### Пример 330

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

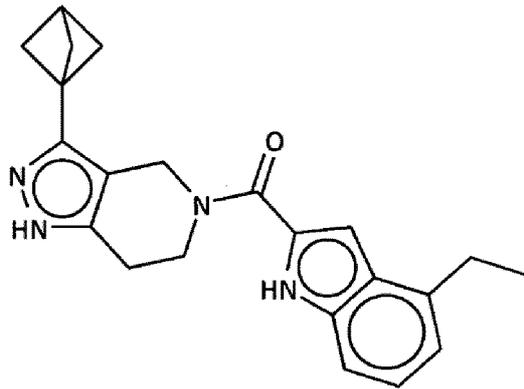


Rt (Метод J) 1,33 мин, m/z 410 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,97 (с, 1H), 11,68 (с, 1H), 7,03-6,83 (м, 2H), 6,77 (дд, J=10,8, 2,3 Гц, 1H), 5,16-4,58 (м, 2H), 3,99 (с, 2H), 3,00 (с, 3H), 2,89 (кв., J=7,5 Гц, 4H), 1,28 (т, J=7,5 Гц, 3H), 0,66 (д, J=7,1 Гц, 2H), 0,52 (с, 2H).

### Пример 331

2-(3-{бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)-4-этил-1H-индол

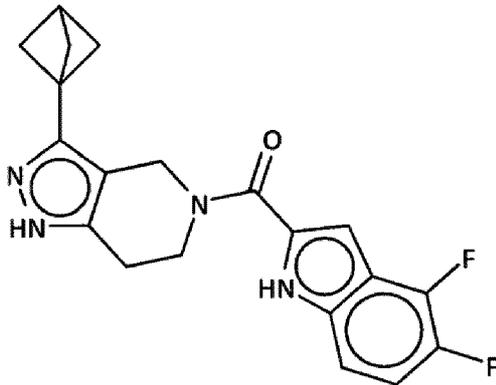


Rt (Метод А) 3,38 мин,  $m/z$  361  $[M+H]^+$

$^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,61-12,18 (м, 1H), 11,57 (с, 1H), 7,26 (д,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,15-7,08 (м, 1H), 6,93-6,89 (м, 1H), 6,87 (д,  $J=7,1$  Гц, 1H), 5,20-4,48 (м, 2H), 4,01-3,89 (м, 2H), 2,89 (кв.,  $J=7,6$  Гц, 2H), 2,83-2,71 (м, 2H), 2,54-2,51 (м, 1H), 2,16-1,99 (м, 6H), 1,29 (т,  $J=7,5$  Гц, 3H).

### Пример 332

2-(3-{бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)-4,5-дифтор-1H-индол

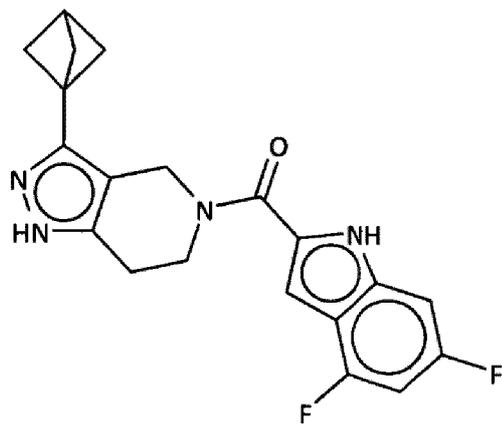


Rt (Метод А) 3,26 мин,  $m/z$  369  $[M+H]^+$

$^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,63-12,17 (м, 1H), 12,03 (с, 1H), 7,29-7,19 (м, 2H), 6,96 (с, 1H), 5,08-4,39 (м, 2H), 3,97-3,90 (м, 2H), 2,90-2,70 (м, 2H), 2,55-2,52 (м, 1H), 2,09 (с, 6H).

### Пример 333

2-(3-{бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)-4,6-дифтор-1H-индол

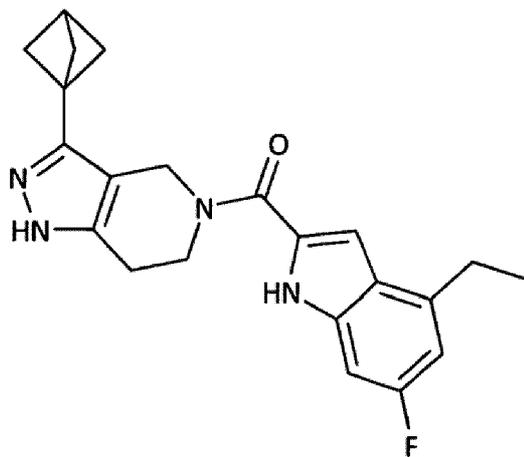


Rt (Метод А) 3,29 мин, m/z 369 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,70-12,18 (м, 1H), 12,02 (с, 1H), 7,05 (дд, J=9,6, 2,1 Гц, 1H), 6,96-6,86 (м, 2H), 5,06-4,46 (м, 2H), 4,02-3,87 (м, 2H), 2,88-2,69 (м, 2H), 2,54-2,52 (м, 1H), 2,15-2,01 (м, 6H).

#### Пример 334

2-(3-{бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)-4-этил-6-фтор-1H-индол

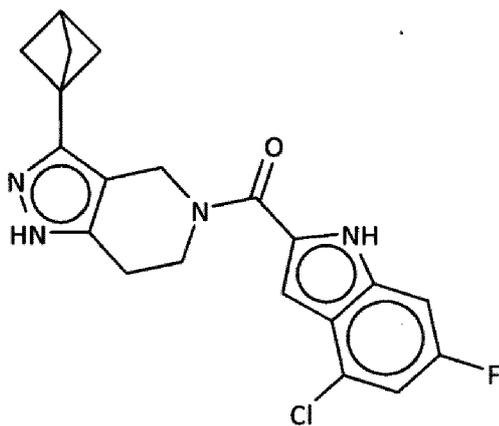


Rt (Метод А) 3,43 мин, m/z 379 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,50-12,20 (м, 1H), 11,65 (с, 1H), 6,97 (дд, J=9,8, 2,3 Гц, 1H), 6,95-6,91 (м, 1H), 6,77 (дд, J=10,7, 2,2 Гц, 1H), 5,06-4,49 (м, 2H), 3,99-3,90 (м, 2H), 2,89 (кв., J=7,6 Гц, 2H), 2,83-2,70 (м, 2H), 2,53-2,52 (м, 1H), 2,17-2,00 (м, 6H), 1,28 (т, J=7,5 Гц, 3H).

#### Пример 335

2-(3-{бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)-4-хлор-6-фтор-1H-индол

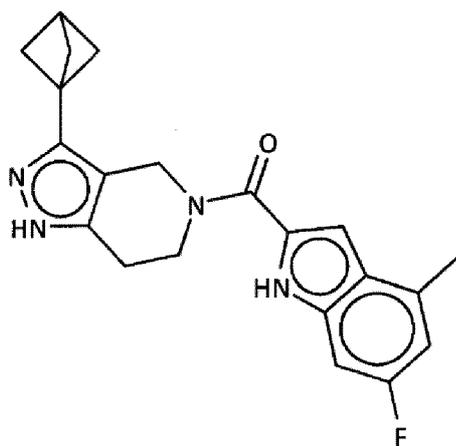


Rt (Метод А) 3,43 мин, m/z 385/387 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,56-12,23 (м, 1H), 12,09 (с, 1H), 7,21-7,13 (м, 2H), 6,83 (с, 1H), 5,09-4,41 (м, 2H), 4,00-3,91 (м, 2H), 2,85-2,73 (м, 2H), 2,55-2,52 (м, 1H), 2,17-2,01 (м, 6H).

### Пример 336

2-(3-{бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)-6-фтор-4-метил-1H-индол

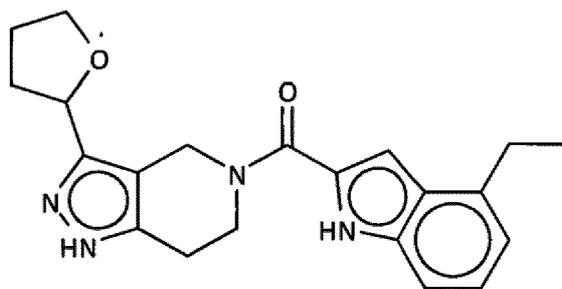


Rt (Метод А) 3,31 мин, m/z 365 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,61-12,17 (м, 1H), 11,65 (с, 1H), 7,00-6,93 (м, 1H), 6,90 (с, 1H), 6,79-6,72 (м, 1H), 4,93-4,55 (м, 2H), 4,00-3,92 (м, 2H), 2,82-2,74 (м, 2H), 2,54-2,52 (м, 1H), 2,15-2,04 (м, 6H), один сигнал (3H) совпадает с сигналом DMSO.

### Пример 337

4-этил-2-[3-(оксолан-2-ил)-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-1H-индол

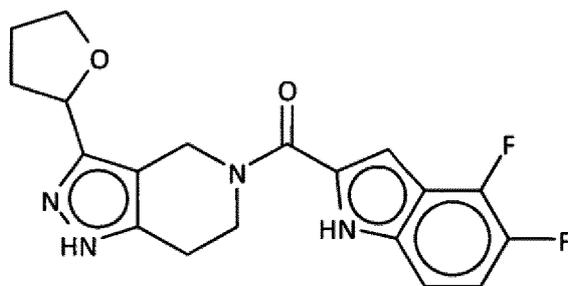


Rt (Метод А) 3,1 мин, m/z 365 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,70-12,22 (м, 1H), 11,57 (с, 1H), 7,25 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,15-7,07 (м, 1H), 6,92-6,89 (м, 1H), 6,87 (д, J=7,0 Гц, 1H), 5,12-4,52 (м, 3H), 4,09-3,65 (м, 4H), 2,88 (кв., J=7,5 Гц, 2H), 2,84-2,74 (м, 2H), 2,25-2,05 (м, 1H), 2,02-1,77 (м, 3H), 1,28 (т, J=7,5 Гц, 3H).

### Пример 338

4,5-дифтор-2-[3-(оксолан-2-ил)-1H,4H,5H,6H,7H-пироло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-1H-индол

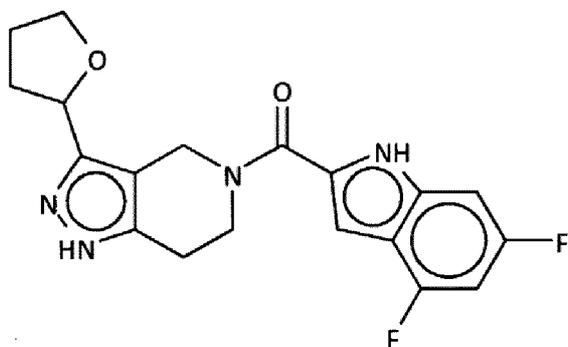


Rt (Метод А) 2,99 мин, m/z 373 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,63-12,33 (м, 1H), 12,04 (с, 1H), 7,29-7,18 (м, 2H), 6,97 (с, 1H), 5,12-4,45 (м, 3H), 4,10-3,57 (м, 4H), 2,97-2,70 (м, 2H), 2,26-2,05 (м, 1H), 2,05-1,81 (м, 3H).

### Пример 339

4,6-дифтор-2-[3-(оксолан-2-ил)-1H,4H,5H,6H,7H-пироло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-1H-индол



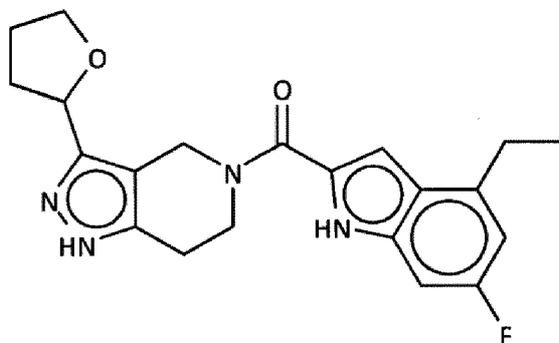
Rt (Метод А) 3,01 мин, m/z 373 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,61-12,29 (м, 1H), 12,04 (с, 1H), 7,04 (дд, J=9,4, 2,1 Гц, 1H), 6,95-6,87 (м, 2H), 5,06-4,37 (м, 3H), 4,09-3,63 (м, 4H), 2,98-2,74 (м, 2H), 2,27-

2,05 (м, 1H), 2,05-1,81 (м, 3H).

**Пример 340**

4-этил-6-фтор-2-[3-(оксолан-2-ил)-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-1H-индол

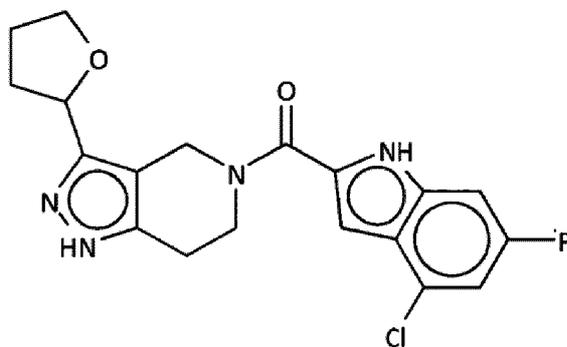


Rt (Метод А) 3,16 мин, m/z 383 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,73-12,22 (м, 1H), 11,65 (с, 1H), 6,97 (дд, J=9,6, 2,3 Гц, 1H), 6,94 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,77 (дд, J=10,6, 2,3 Гц, 1H), 5,06-4,55 (м, 3H), 4,08-3,67 (м, 4H), 2,98-2,71 (м, 4H), 2,27-2,03 (м, 1H), 1,99-1,81 (м, 3H), 1,28 (т, J=7,5 Гц, 3H).

**Пример 341**

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

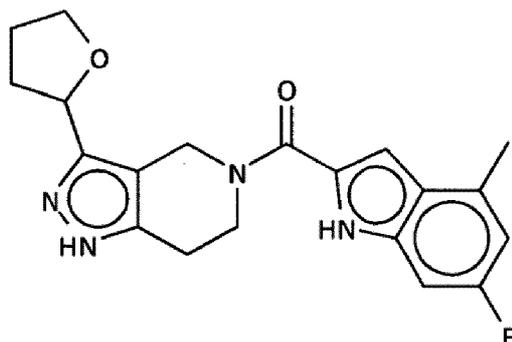


Rt (Метод А) 3,13 мин, m/z 389/391 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,64-12,30 (м, 1H), 12,08 (с, 1H), 7,21-7,14 (м, 2H), 6,86 (с, 1H), 5,05-4,50 (м, 3H), 4,08-3,67 (м, 4H), 2,93-2,72 (м, 2H), 2,29-2,05 (м, 1H), 2,03-1,77 (м, 3H).

**Пример 342**

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

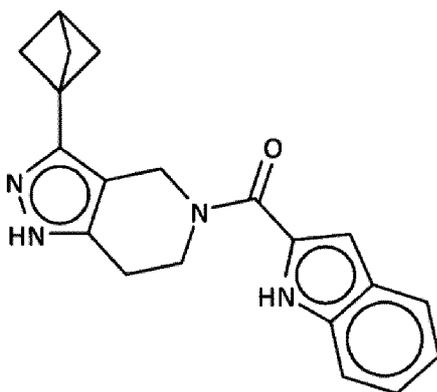


Rt (Метод А) 3,03 мин,  $m/z$  369  $[M+H]^+$

$^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,70-12,27 (м, 1H), 11,65 (с, 1H), 6,96 (дд,  $J=10,0$ , 2,3 Гц, 1H), 6,91 (д,  $J=2,3$  Гц, 1H), 6,75 (дд,  $J=10,5$ , 2,3 Гц, 1H), 5,00-4,46 (м, 3H), 4,12-3,62 (м, 4H), 2,85-2,77 (м, 2H), 2,25-2,06 (м, 1H), 2,02-1,84 (м, 3H), один сигнал (3H) совпадает с сигналом DMSO.

### Пример 343

2-(3-{бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)-1H-индол

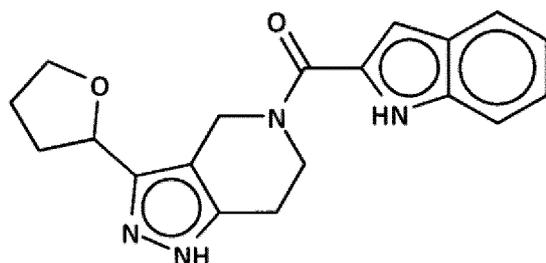


Rt (Метод А) 3,13 мин,  $m/z$  333  $[M+H]^+$

$^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,61-12,20 (м, 1H), 11,59 (с, 1H), 7,64 (д,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,43 (д,  $J=8,3$  Гц, 1H), 7,23-7,16 (м, 1H), 7,09-7,02 (м, 1H), 6,90-6,85 (м, 1H), 5,13-4,29 (м, 2H), 3,99-3,91 (м, 2H), 2,87-2,69 (м, 2H), 2,55-2,51 (м, 1H), 2,20-1,97 (м, 6H).

### Пример 344

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

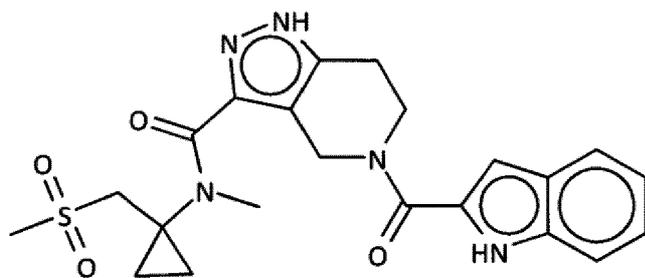


Rt (Метод А) 2,83 мин, m/z 337 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,68-12,22 (м, 1H), 11,60 (с, 1H), 7,63 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,43 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,23-7,16 (м, 1H), 7,10-7,02 (м, 1H), 6,90-6,85 (м, 1H), 5,01-4,51 (м, 3H), 4,10-3,66 (м, 4H), 2,91-2,73 (м, 2H), 2,23-2,05 (м, 1H), 2,04-1,80 (м, 3H).

#### Пример 345

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

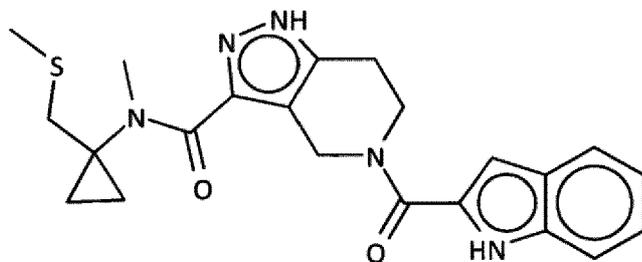


Rt (Метод А) 1,08 мин, m/z 456 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,05 (с, 1H), 11,61 (с, 1H), 7,64 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,43 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,19 (ддд, J=8,1, 6,8, 1,2 Гц, 1H), 7,06 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,88 (с, 1H), 5,20-4,66 (м, 2H), 4,14-3,84 (м, 2H), 3,51 (с, 1H), 3,17 (с, 1H), 3,01 (с, 4H), 2,88 (с, 2H), 1,04 (д, J=24,1 Гц, 3H), 0,75 (д, J=37,5 Гц, 1H).

#### Пример 346

5-(1H-индол-2-карбонил)-N-метил-N-{1-[(метилсульфанил)метил]циклопропил}-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид

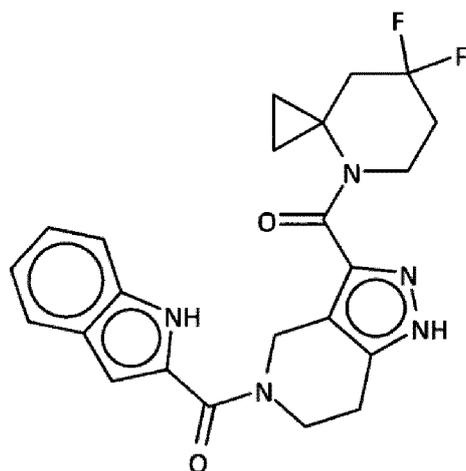


Rt (Метод А) 1,33 мин, m/z 424 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,01 (с, 1H), 11,62 (с, 1H), 7,64 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,19 (дд, J=8,3, 6,7 Гц, 1H), 7,06 (т, J=7,4 Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 5,25-4,52 (м, 2H), 3,97 (с, 2H), 3,63 (с, 1H), 3,03 (с, 2H), 2,88 (с, 3H), 2,09 (д, J=9,7 Гц, 3H), 0,82 (д, J=33,5 Гц, 4H).

#### Пример 347

2-(3-{7,7-дифтор-4-азаспиро[2.5]октан-4-карбонил}-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)-1H-индол

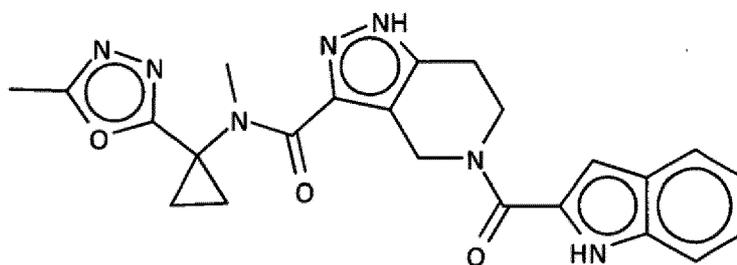


Rt (Метод В) 3,14 мин,  $m/z$  440  $[M+H]^+$

$^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,61 (с, 1H), 7,65-7,59 (м, 2H), 7,42 (д,  $J=8,3$  Гц, 1H), 7,19 (т,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,05 (т,  $J=7,4$  Гц, 1H), 6,91-6,86 (м, 1H), 5,09-4,30 (м, 2H), 4,12-3,93 (м, 2H), 3,60 (с, 2H), 3,27 (с, 3H), 2,70-2,61 (м, 2H), 2,22-2,11 (м, 2H), 2,11-1,98 (м, 2H), 1,92-1,65 (м, 2H).

#### Пример 348

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

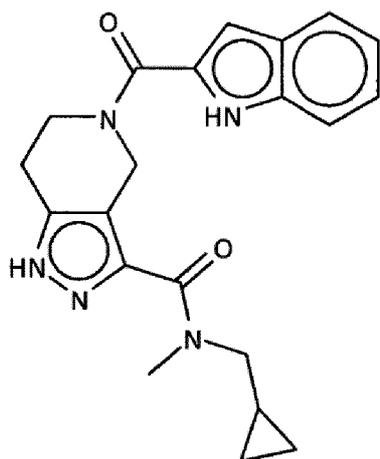


Rt (Метод В) 2,76 мин,  $m/z$  446  $[M+H]^+$

$^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13,08 (д,  $J=81,8$  Гц, 1H), 11,62 (с, 1H), 7,64 (д,  $J=7,9$  Гц, 1H), 7,42 (д,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,19 (м,  $J=8,2$ , 6,9 Гц, 1H), 7,06 (т,  $J=7,5$  Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 4,88 (м, 2H), 3,99 (с, 2H), 3,51 (с, 1,5H), 3,11 (с, 1,5H), 2,86 (с, 2H), 2,43 (с, 3H), 1,83-1,17 (м, 4H).

#### Пример 349

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

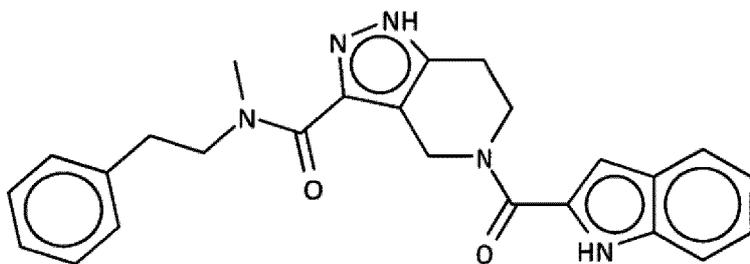


Rt (Метод В) 2,966 мин, m/z 378 [M+H]<sup>+</sup>

Данные ЯМР отсутствуют

### Пример 350

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

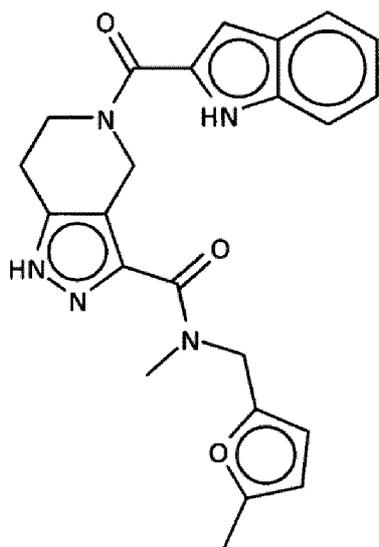


Rt (Метод В) 3,128 мин, m/z 428 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,04 (с, 1H), 11,63 (с, 1H), 7,65 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,43 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,32-6,99 (м, 7H), 6,87 (с, 1H), 5,05-4,55 (м, 2H), 4,13-3,88 (м, 3H), 3,67-3,56 (м, 1H), 3,31-3,25 (м, 2H), 3,01-2,78 (м, 5H).

### Пример 351

5-(1H-индол-2-карбонил)-N-метил-N-[(5-метилфуран-2-ил)метил]-1H,4H,5H,6H,7H-пирозоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид

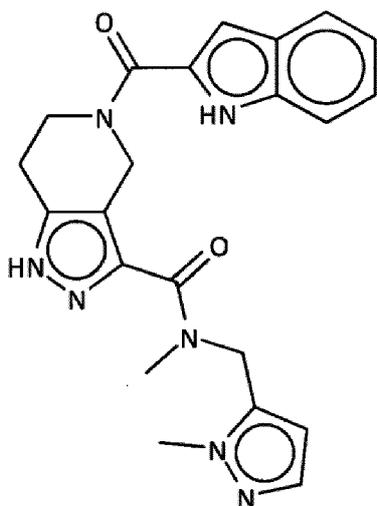


Rt (Метод В) 3,121 мин, m/z 418 [M+H]<sup>+</sup>

Данные ЯМР отсутствуют

**Пример 352**

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

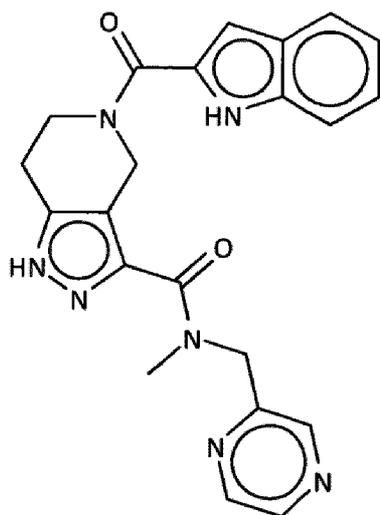


Rt (Метод В) 2,744 мин, m/z 418 [M+H]<sup>+</sup>

Данные ЯМР отсутствуют

**Пример 353**

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

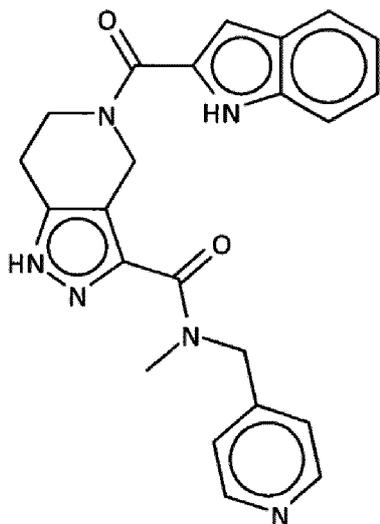


Rt (Метод В) 2,692 мин,  $m/z$  416  $[M+H]^+$

Данные ЯМР отсутствуют

### Пример 354

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

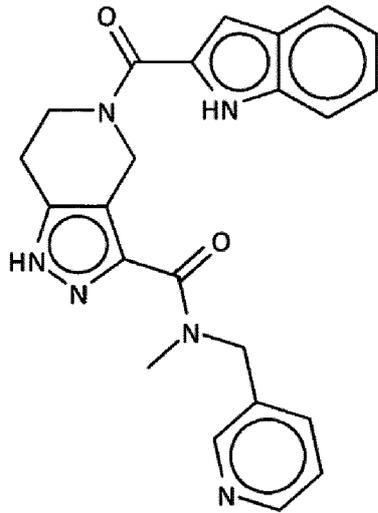


Rt (Метод В) 2,228 мин,  $m/z$  415  $[M+H]^+$

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13,10 (с, 1H), 11,63 (с, 1H), 8,49 (д,  $J=4,6$  Гц, 2H), 7,64 (д,  $J=7,4$  Гц, 1H), 7,43 (д,  $J=8,3$  Гц, 1H), 7,28-7,16 (м, 3H), 7,06 (т,  $J=7,4$  Гц, 1H), 6,89 (с, 1H), 5,23 (с, 1H), 5,15-4,74 (м, 2H), 4,68 (с, 1H), 4,04-3,92 (м, 2H), 3,42-3,34 (м, 2H), 2,89 (с, 3H).

### Пример 355

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

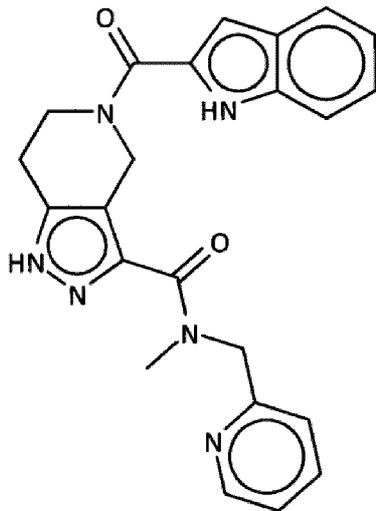


Rt (Метод В) 2,294 мин, m/z 415 [M+H]<sup>+</sup>

Данные ЯМР отсутствуют

**Пример 356**

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

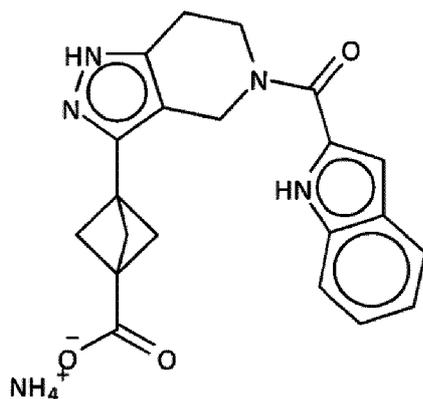


Rt (Метод В) 2,47 мин, m/z 415 [M+H]<sup>+</sup>

Данные ЯМР отсутствуют

**Пример 357**

Аммоний 3-[5-(1H-индол-2-карбонил)-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-ил]бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилат

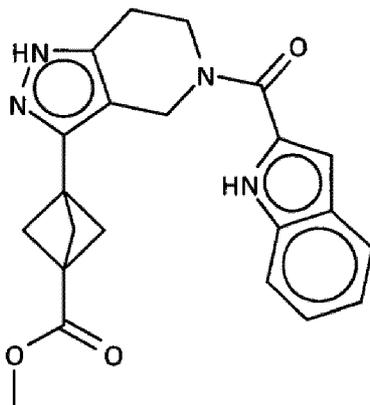


Rt (Метод А) 2,28 мин,  $m/z$  377  $[M+H]^+$

$^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,60 (с, 1H), 7,65 (д,  $J=7,9$  Гц, 1H), 7,43 (д,  $J=8,3$  Гц, 1H), 7,23-7,15 (м, 1H), 7,09-7,01 (м, 1H), 6,89 (с, 1H), 4,98-4,57 (м, 2H), 4,01-3,90 (м, 2H), 2,85-2,72 (м, 2H), 2,16 (с, 6H) (два сигнала (5H) совпадают с сигналом воды).

### Пример 358

Метил 3-[5-(1H-индол-2-карбонил)-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-ил]бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилат

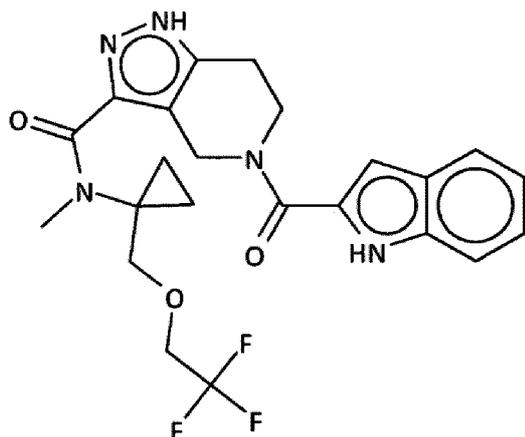


Rt (Метод А) 2,99 мин,  $m/z$  391  $[M+H]^+$

$^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,81-12,27 (м, 1H), 11,60 (с, 1H), 7,65 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,43 (д,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,24-7,16 (м, 1H), 7,10-7,02 (м, 1H), 6,90 (с, 1H), 5,06-4,48 (м, 2H), 4,10-3,86 (м, 2H), 3,63 (с, 3H), 2,94-2,71 (м, 2H), 2,30 (с, 6H).

### Пример 359

5-(1H-индол-2-карбонил)-N-метил-N-{1-[(2,2,2-трифторэтокси)метил]циклопропил}-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид

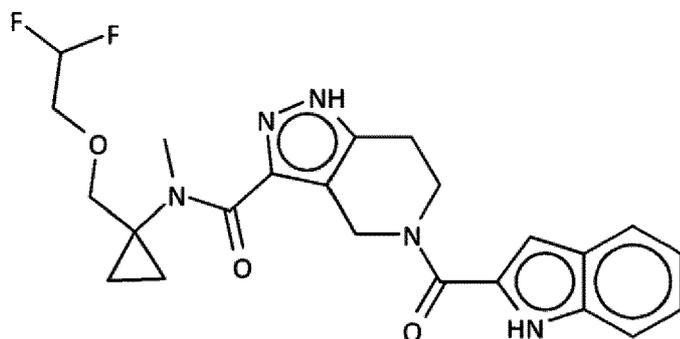


Rt (Метод А) 1,4 мин,  $m/z$  476  $[M+H]^+$

$^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13,00 (с, 1H), 11,62 (с, 1H), 7,64 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,42 (д,  $J=8,3$  Гц, 1H), 7,19 (т,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,06 (т,  $J=7,4$  Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 5,09-4,55 (м, 2H), 4,10 (т,  $J=9,4$  Гц, 2H), 4,06-3,88 (м, 2H), 3,74 (с, 1H), 2,94 (д,  $J=48,7$  Гц, 3H), 1,07-0,36 (м, 4H) (пик N-метила не наблюдали).

### Пример 360

N-{1-[(2,2-дифторэтокси)метил]циклопропил}-5-(1H-индол-2-карбонил)-N-метил-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид

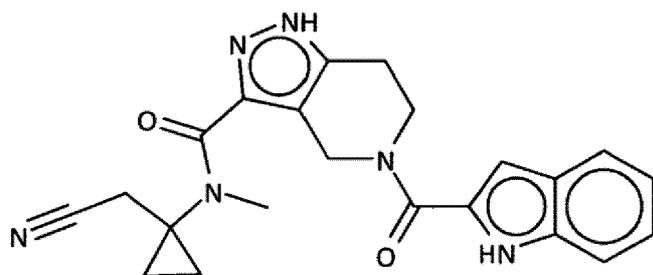


Rt (Метод А) 1,31 мин,  $m/z$  458  $[M+H]^+$

$^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,97 (с, 1H), 11,62 (с, 1H), 7,64 (д,  $J=7,9$  Гц, 1H), 7,42 (д,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,19 (т,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,06 (т,  $J=7,5$  Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 6,12 (т,  $J=53,8$  Гц, 1H), 5,04-4,60 (м, 2H), 4,10-3,87 (м, 2H), 3,71 (т,  $J=15,5$  Гц, 3H), 2,94 (д,  $J=49,8$  Гц, 3H), 1,01-0,46 (м, 4H) (пик N-метила не наблюдали).

### Пример 361

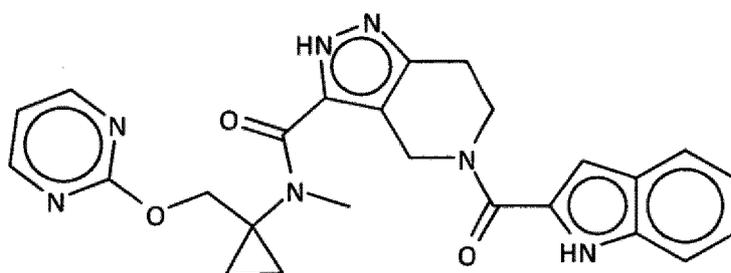
N-[1-(цианометил)циклопропил]-5-(1H-индол-2-карбонил)-N-метил-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид



Rt (Метод А) 1,2 мин,  $m/z$  403  $[M+H]^+$

$^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13,08 (с, 1H), 11,62 (с, 1H), 7,64 (д,  $J=7,9$  Гц, 1H), 7,42 (д,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,19 (ддд,  $J=8,1, 6,9, 1,2$  Гц, 1H), 7,06 (т,  $J=7,5$  Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 4,82 (с, 2H), 4,24-3,57 (м, 3H), 3,19-2,74 (м, 6H), 1,10-0,59 (м, 4H).

### Пример 362

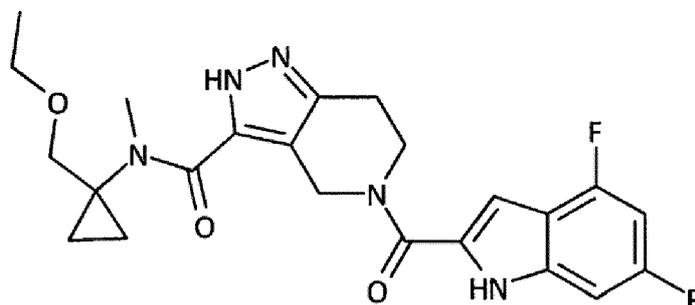


Rt (Метод В) 2,88 мин,  $m/z$  472  $[M+H]^+$

$^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13,00 (с, 1H), 11,62 (с, 1H), 8,57 (м, 2H), 7,64 (д,  $J=7,9$  Гц, 1H), 7,42 (д,  $J=8,3$  Гц, 1H), 7,19 (т,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,07 (м, 2H), 6,87 (с, 1H), 5,49-4,66 (м, 4H), 3,97 (м, 3H), 3,05 (м, 2H), 2,88 (м, 2H), 0,85 (м, 4H).

### Пример 363

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

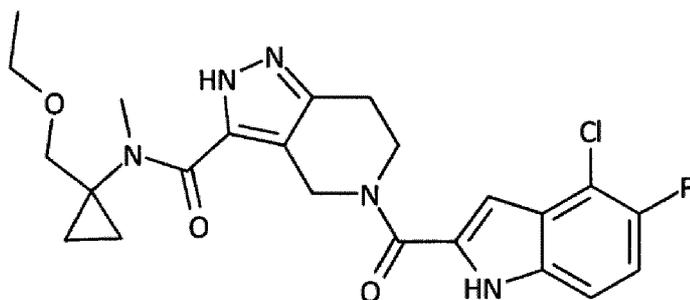


Rt (Метод А) 3,28 мин,  $m/z$  458  $[M+H]^+$

$^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,93 (с, 1H), 12,09 (с, 1H), 7,04 (м, 1H), 6,90 (м, 2H), 4,76 (м, 2H), 3,97 (м, 2H), 3,45 (м, 3H), 2,94 (м, 4H), 1,10 (м, 3H), 0,81 (м, 4H).

### Пример 364

5-(4-хлор-5-фтор-1H-индол-2-карбонил)-N-[1-(этоксиметил)циклопропил]-N-метил-2H,4H,5H,6H,7H-пирозоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид

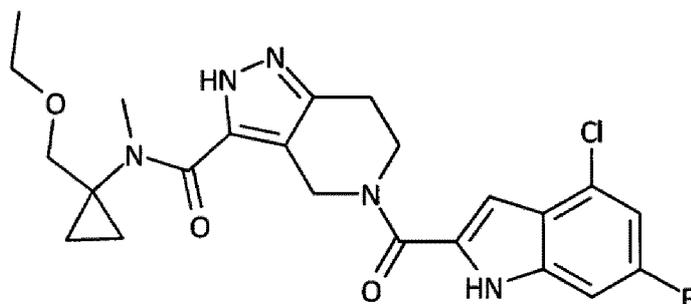


Rt (Метод А) 3,35 мин, m/z 474/476 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,96 (с, 1H), 12,12 (с, 1H), 7,41 (м, 1H), 7,28-7,15 (м, 1H), 6,86 (с, 1H), 4,77 м, 2H), 3,97 (м, 2H), 3,45 (м, 3H), 2,93 (м, 4H), 1,10 (м, 3H), 0,78 (м, 4H).

### Пример 365

5-(4-хлор-6-фтор-1H-индол-2-карбонил)-N-[1-(этоксиметил)циклопропил]-N-метил-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид

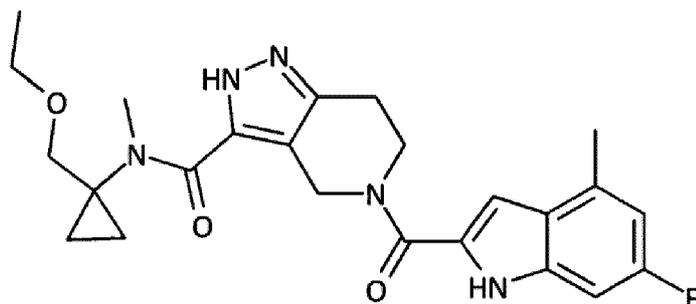


Rt (Метод А) 3,4 мин, m/z 474/476 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,94 (с, 1H), 12,14 (с, 1H), 7,16 (м, 2H), 6,84 (с, 1H), 4,80 (м, 2H), 3,97 (м, 2H), 3,45 (м, 5H), 2,94 (м, 4H), 1,10 (м, 3H), 0,79 (м, 4H).

### Пример 366

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

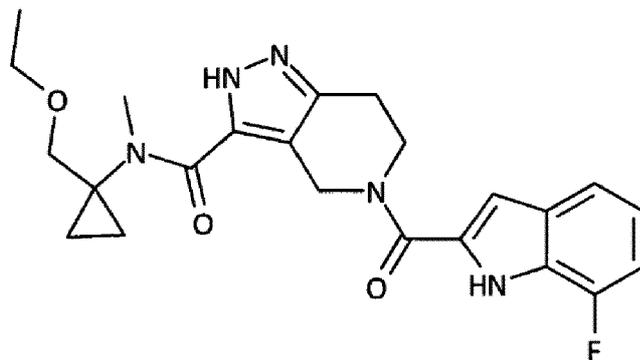


Rt (Метод А) 3,29 мин, m/z 454 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,83 (с, 1H), 11,69 (с, 1H), 6,96 (м, 1H), 6,90 (с, 1H), 6,74 (м, 1H), 4,80 (м, 2H), 3,98 (м, 2H), 3,49 (м, 5H), 2,94 (м, 4H), 1,10 (м, 3H), 0,81 (м, 4H).

**Пример 367**

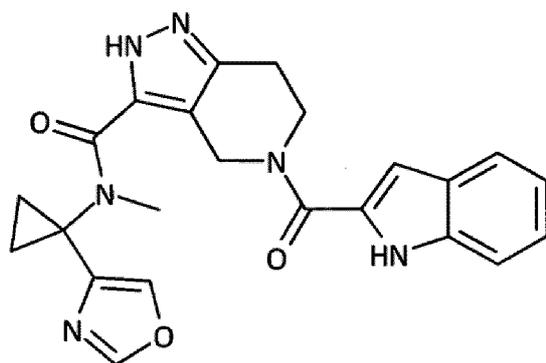
N-[1-(этоксиметил)циклопропил]-5-(7-фтор-1H-индол-2-карбонил)-N-метил-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид



Rt (Метод А) 3,18 мин,  $m/z$  440  $[M+H]^+$  1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  12,97 (с, 1H), 12,06 (с, 1H), 7,44 (м, 1H), 7,00 (м, 2H), 6,90 (м, 1H), 4,73 (м, 2H), 3,93 (м, 2H), 3,45 (м, 3H), 2,99 (м, 2H), 2,86 (м, 2H), 1,10 (м, 3H), 0,79 (м, 4H).

**Пример 368**

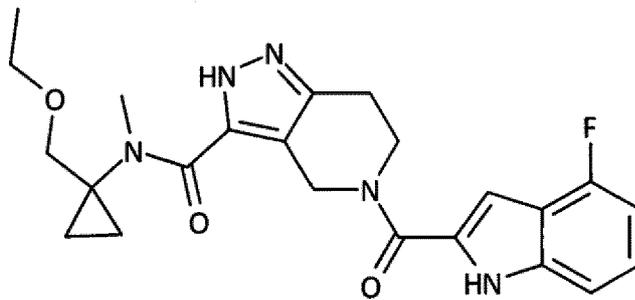
5-(1H-индол-2-карбонил)-N-метил-N-[1-(1,3-оксазол-4-ил)циклопропил]-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид



Rt (Метод В) 2,88 мин,  $m/z$  431  $[M+H]^+$   
 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  12,99 (с, 1H), 11,62 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,64 (д,  $J=7,9$  Гц, 1H), 7,42 (д,  $J=8,3$  Гц, 1H), 7,19 (т,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,06 (т,  $J=7,5$  Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 5,26-4,58 (м, 2H), 4,18-3,80 (м, 2H), 3,48-3,38 (м, 2H), 3,15-2,73 (м, 3H), 1,39-1,01 (м, 4H).

**Пример 369**

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

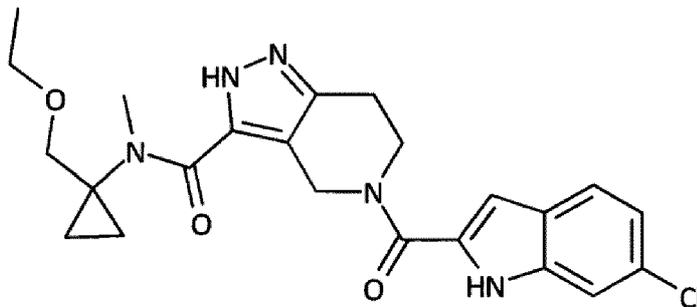


Rt (Метод А) 3,2 мин, m/z 440 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,86 (с, 1H), 12,16 (с, 1H), 7,27 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,17 (м, 1H), 6,96-6,79 (м, 2H), 4,94 (м, 2H), 3,97 (м, 2H), 3,39 (м, 5H), 2,94 (м, 4H), 1,11 (м, 3H), 0,95-0,42 (м, 4H).

### Пример 370

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

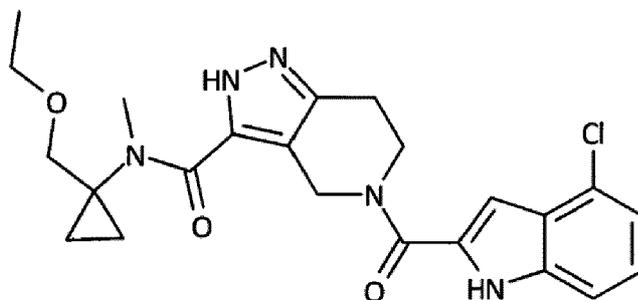


Rt (Метод А) 3,33 мин, m/z 456/458 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,41 (м, 2H), 7,67 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,08 (дд, J=8,4, 1,9 Гц, 1H), 6,92 (с, 1H), 4,87 (м, 2H), 3,97 (м, 2H), 3,48 (м, 5H), 2,94 (м, 4H), 1,10 (м, 3H), 0,93-0,47 (м, 4H).

### Пример 371

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



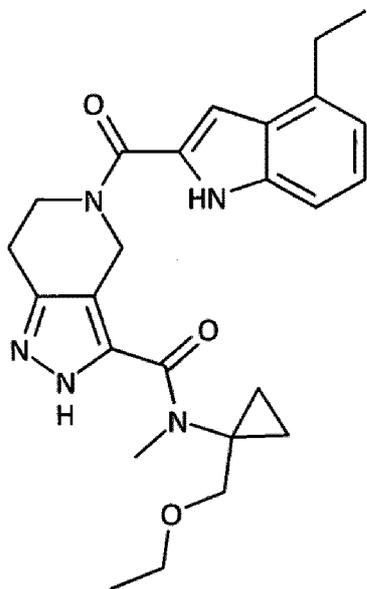
Rt (Метод А) 3,32 мин, m/z 456/458 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,90 (с, 1H), 12,14 (с, 1H), 7,41 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,24-7,10 (м, 2H), 6,83 (с, 1H), 4,84 (м, 2H), 3,98 (м, 2H), 3,44 (м, 5H), 2,94 (м, 4H), 1,11 (м,

3H), 0,81 (м, 4H).

**Пример 372**

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

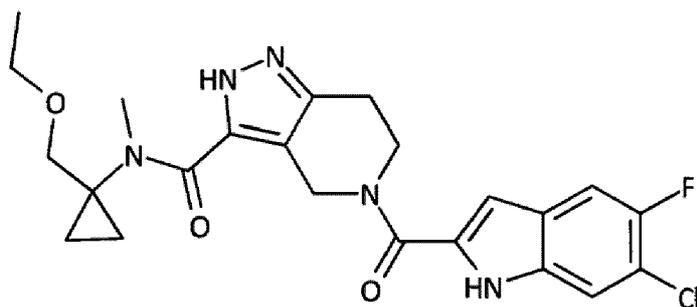


Rt (Метод А) 3,36 мин, m/z 450 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,95 (с, 1H), 11,59 (с, 1H), 7,25 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,11 (т, J=7,6 Гц, 1H), 6,95-6,83 (м, 2H), 4,83 (м, 2H), 3,98 (м, 2H), 3,44 (м, 5H), 3,13-2,71 (м, 6H), 1,28 (т, J=7,5 Гц, 3H), 1,19-0,97 (м, 3H), 0,79 (м, 4H).

**Пример 373**

5-(6-хлор-5-фтор-1H-индол-2-карбонил)-N-[1-(этоксиметил)циклопропил]-N-метил-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид

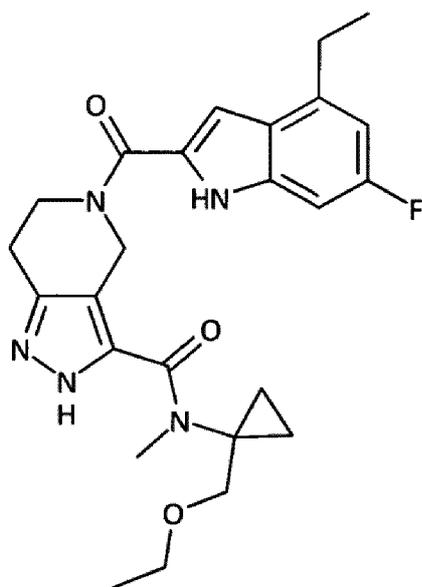


Rt (Метод А) 3,17 мин, m/z 474/476 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,86 (с, 1H), 12,03 (с, 1H), 7,65 (д, J=10,0 Гц, 1H), 7,54 (д, J=6,4 Гц, 1H), 6,90 (с, 1H), 4,84 (м, 2H), 3,96 (м, 2H), 3,74-3,37 (м, 5H), 2,94 (м, 4H), 1,11 (м, 3H), 0,93-0,39 (м, 4H).

**Пример 374**

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

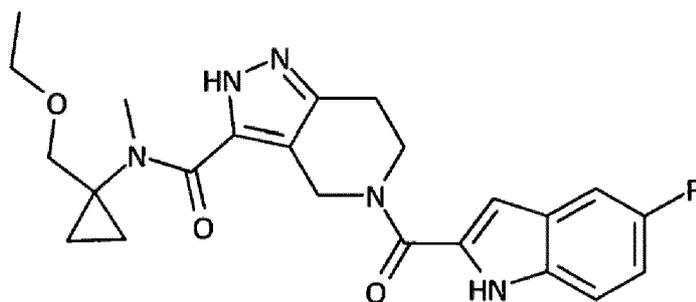


Rt (Метод А) 3,42 мин, m/z 468 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,80 (с, 1H), 11,75 (с, 1H), 7,02-6,85 (м, 2H), 6,77 (м, 1H), 4,81 (м, 2H), 3,98 (м, 2H), 3,48 (м, 5H), 3,10-2,71 (м, 6H), 1,28 (т, J=7,5 Гц, 3H), 1,08 (м, 3H), 0,79 (м, 4H).

### Пример 375

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

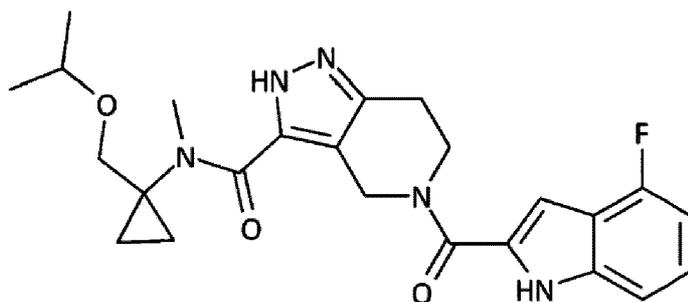


Rt (Метод А) 3,17 мин, m/z 440 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,90 (с, 1H), 11,80 (с, 1H), 7,41 (м, 2H), 7,06 (м, 1H), 6,86 (с, 1H), 4,76 (м, 2H), 3,96 (м, 2H), 3,48 (м, 5H), 3,11-2,64 (м, 4H), 1,10 (м, 3H), 0,78 (м, 4H).

### Пример 376

5-(4-фтор-1H-индол-2-карбонил)-N-метил-N-{1-[(пропан-2-илокси)метил]циклопропил}-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид

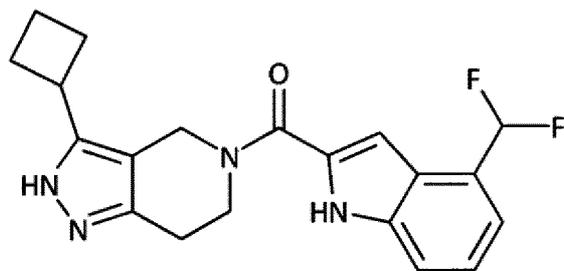


Rt (Метод А) 3,31 мин, m/z 454 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,10 (с, 1H), 7,27 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,18 (м, 1H), 6,94-6,76 (м, 2H), 4,76 (м, 2H), 3,97 (м, 2H), 3,63 (м, 4H), 2,94 (м, 4H), 1,05 (м, 6H), 0,78 (м, 4H).

### Пример 377

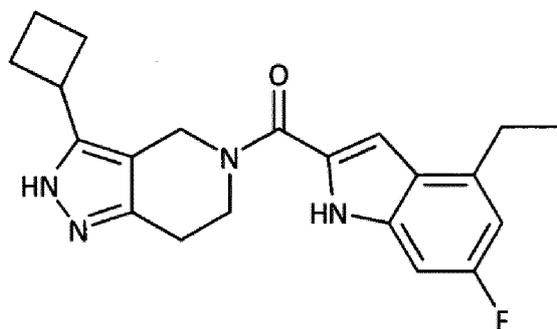
2-{3-циклобутил-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил}-4-(дифторметил)-1H-индол



Rt (Метод А) 3,17 мин, m/z 371 [M+H]<sup>+</sup> Данные ЯМР отсутствуют

### Пример 378

2-{3-циклобутил-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил}-4-этил-6-фтор-1H-индол

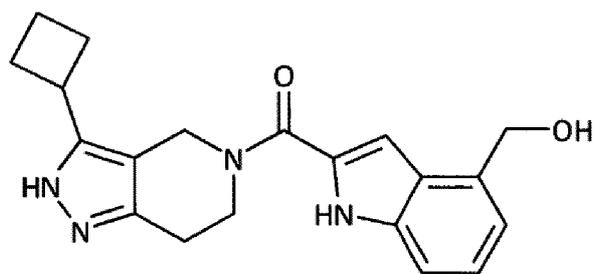


Rt (Метод А) 3,4 мин, m/z 367 [M+H]<sup>+</sup>

Данные ЯМР отсутствуют

### Пример 379

(2-{3-циклобутил-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил}-1H-индол-4-ил)метанол

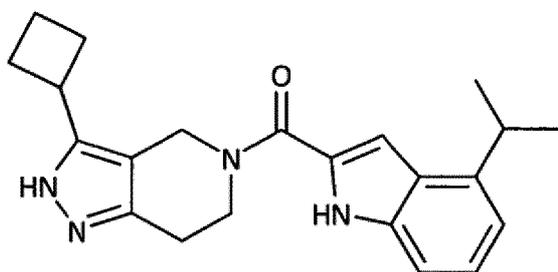


Rt (Метод А) 2,67 мин, m/z 351 [M+H]<sup>+</sup>

Данные ЯМР отсутствуют

### Пример 380

2-{3-циклобутил-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил}-4-(пропан-2-ил)-1Н-индол

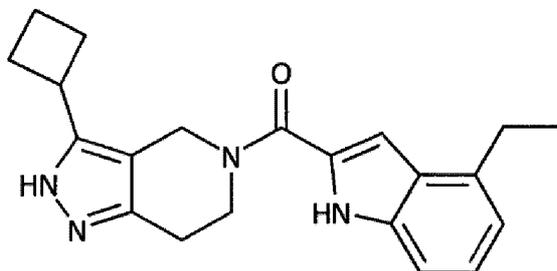


Rt (Метод А) 3,45 мин, m/z 363 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,46-12,09 (м, 1Н), 11,57 (с, 1Н), 7,25 (д, J=8,2 Гц, 1Н), 7,13 (т, J=7,7 Гц, 1Н), 6,96-6,89 (м, 2Н), 5,09-4,47 (м, 2Н), 4,06-3,87 (м, 2Н), 3,56-3,42 (м, 1Н), 3,41-3,33 (м, 1Н), 2,89-2,70 (м, 2Н), 2,27-2,13 (м, 4Н), 2,00-1,89 (м, 1Н), 1,88-1,73 (м, 1Н), 1,32 (д, J=6,9 Гц, 6Н).

### Пример 381

2-{3-циклобутил-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил}-4-этил-1Н-индол

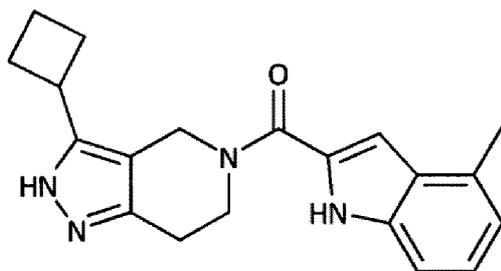


Rt (Метод А) 3,35 мин, m/z 349 [M+H]<sup>+</sup>

Данные ЯМР отсутствуют

### Пример 382

2-{3-циклобутил-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил}-4-метил-1Н-индол

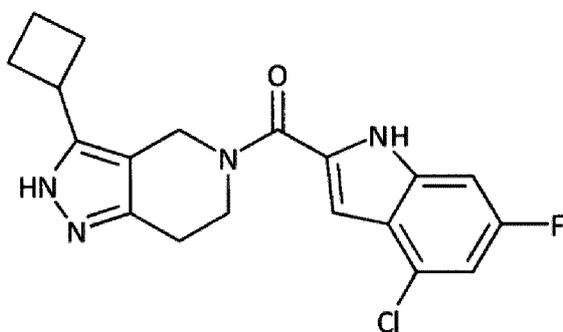


Rt (Метод А) 3,22 мин, m/z 335 [M+H]<sup>+</sup>

Данные ЯМР отсутствуют

**Пример 383**

4-хлор-2-{3-циклобутил-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил}-6-фтор-1Н-индол

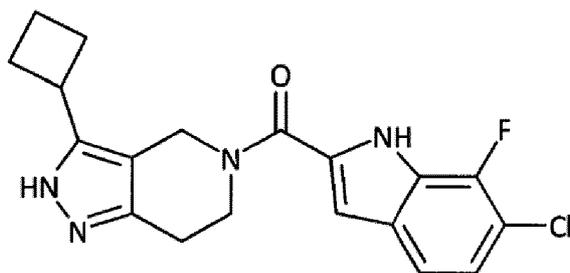


Rt (Метод А) 3,39 мин, m/z 373/375 [M+H]<sup>+</sup>

Данные ЯМР отсутствуют

**Пример 384**

6-хлор-2-{3-циклобутил-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил}-7-фтор-1Н-индол

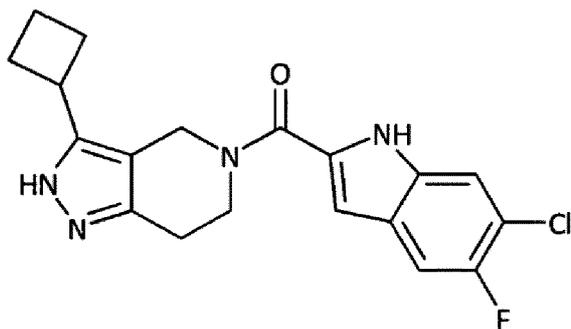


Rt (Метод А) 3,35 мин, m/z 373/375 [M+H]<sup>+</sup>

Данные ЯМР отсутствуют

**Пример 385**

6-хлор-2-{3-циклобутил-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил}-5-фтор-1Н-индол

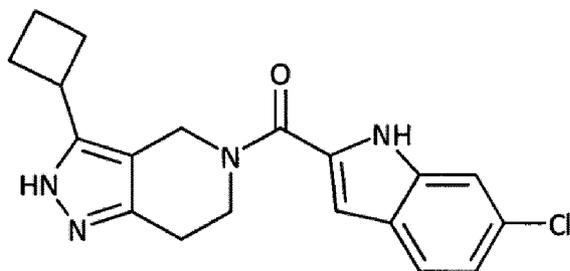


Rt (Метод А) 3,33 мин, m/z 373/375 [M+H]<sup>+</sup>

Данные ЯМР отсутствуют

**Пример 386**

6-хлор-2-{3-циклобутил-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил}-1Н-индол

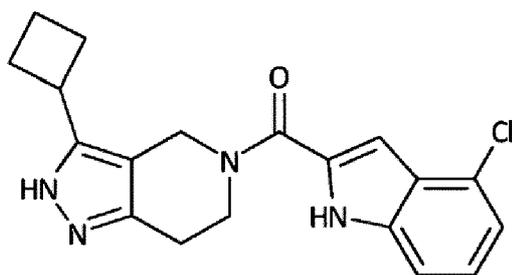


Rt (Метод А) 3,31 мин, m/z 355/357 [M+H]<sup>+</sup>

Данные ЯМР отсутствуют

**Пример 387**

4-хлор-2-{3-циклобутил-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил}-1Н-индол



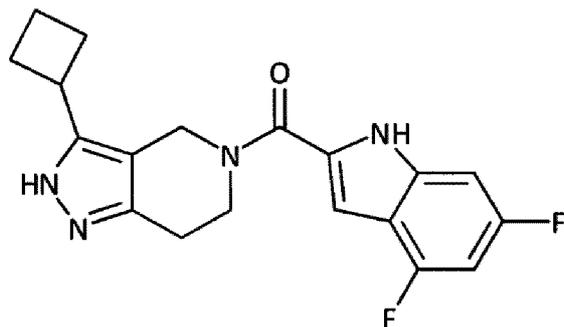
Rt (Метод А) 3,29 мин, m/z 355/357 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,50-12,17 (м, 1Н), 12,01 (с, 1Н), 7,41 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 7,20 (т, J=7,8 Гц, 1Н), 7,14 (д, J=7,4 Гц, 1Н), 6,82 (с, 1Н), 5,06-4,47 (м, 2Н), 4,04-3,86 (м, 2Н), 3,59-3,39 (м, 1Н), 2,88-2,71 (м, 2Н), 2,29-2,10 (м, 4Н), 2,01-1,90 (м, 1Н), 1,87-1,73 (м, 1Н).

**Пример 388**

2-{3-циклобутил-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил}-4,6-

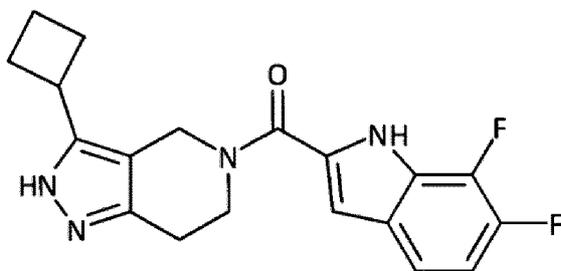
дифтор-1H-индол

Rt (Метод А) 3,26 мин, m/z 357 [M+H]<sup>+</sup>

Данные ЯМР отсутствуют

**Пример 389**

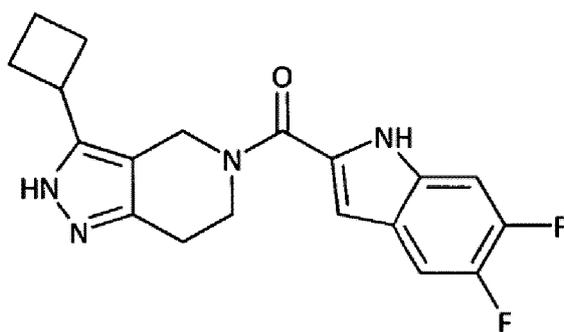
2-{3-циклобутил-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил}-6,7-дифтор-1H-индол

Rt (Метод А) 3,21 мин, m/z 357 [M+H]<sup>+</sup>

Данные ЯМР отсутствуют

**Пример 390**

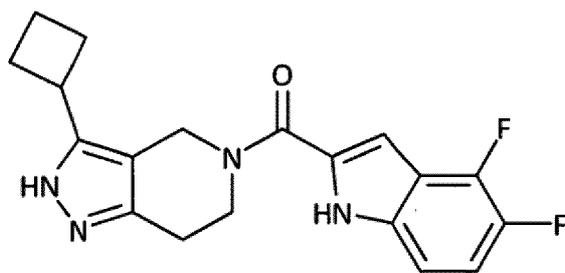
2-{3-циклобутил-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил}-5,6-дифтор-1H-индол

Rt (Метод А) 3,21 мин, m/z 357 [M+H]<sup>+</sup>

Данные ЯМР отсутствуют

**Пример 391**

2-{3-циклобутил-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил}-4,5-дифтор-1H-индол

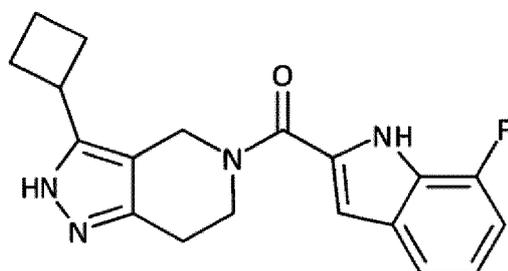


Rt (Метод А) 3,23 мин, m/z 357 [M+H]<sup>+</sup>

Данные ЯМР отсутствуют

**Пример 392**

2-{3-циклобутил-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил}-7-фтор-1Н-индол

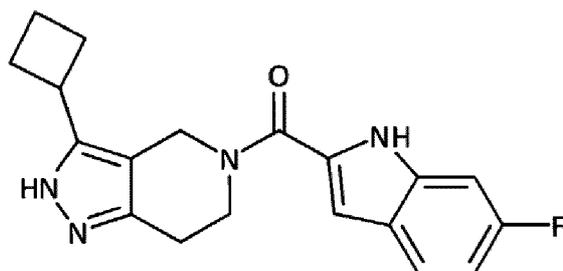


Rt (Метод А) 3,15 мин, m/z 339 [M+H]<sup>+</sup>

Данные ЯМР отсутствуют

**Пример 393**

2-{3-циклобутил-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил}-6-фтор-1Н-индол

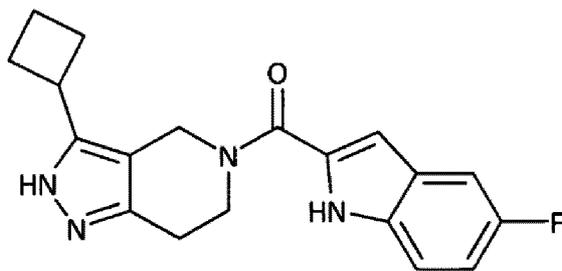


Rt (Метод А) 3,16 мин, m/z 339 [M+H]<sup>+</sup>

Данные ЯМР отсутствуют

**Пример 394**

2-{3-циклобутил-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил}-5-фтор-1Н-индол

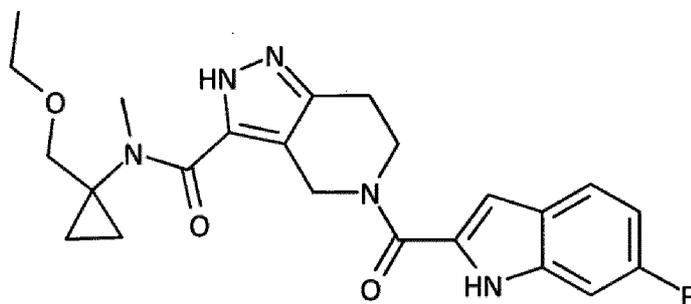


Rt (Метод А) 3,14 мин, m/z 339 [M+H]<sup>+</sup>

Данные ЯМР отсутствуют

### Пример 395

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

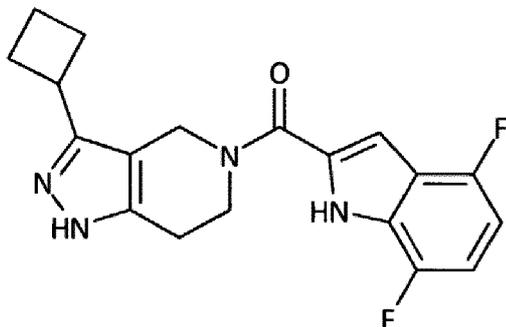


Rt (Метод А) 3,2 мин, m/z 440 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,96 (с, 1H), 11,72 (с, 1H), 7,66 (дд, J=8,8, 5,5 Гц, 1H), 7,14 (дд, J=10,0, 2,4 Гц, 1H), 6,98-6,85 (м, 2H), 4,88 (м, 2H), 3,97 (м, 2H), 3,51 (м, 5H), 2,94 (м, 4H), 1,10 (м, 3H), 0,78 (м, 4H).

### Пример 396

2-{3-циклобутил-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил}-4,7-дифтор-1H-индол

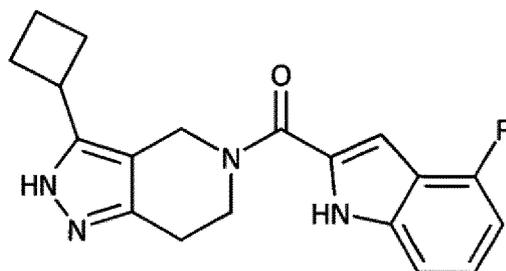


Rt (Метод А) 3,2 мин, m/z 357 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,66-11,12 (м, 2H), 7,06-6,96 (м, 1H), 6,92 (с, 1H), 6,86-6,77 (м, 1H), 4,97-4,49 (м, 2H), 3,96-3,82 (м, 2H), 2,88-2,70 (м, 2H), 2,31-2,05 (м, 4H), 2,05-1,69 (м, 2H). Один сигнал (1H) совпадает с сигналом воды.

### Пример 397

2-{3-циклобутил-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил}-4-фтор-1Н-индол

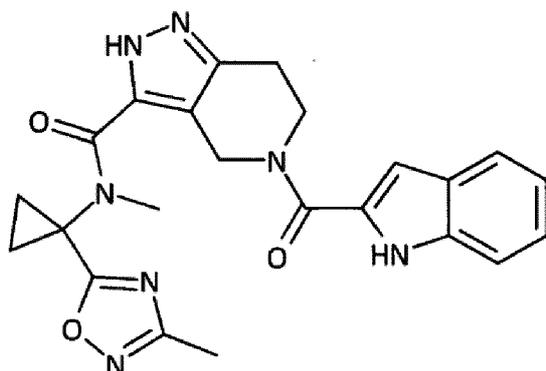


Rt (Метод А) 3,17 мин, m/z 339 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,35 (с, 1H), 11,95 (с, 1H), 7,27 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,17 (тд, J=8,0, 5,2 Гц, 1H), 6,91 (с, 1H), 6,84 (дд, J=10,7, 7,6 Гц, 1H), 5,08-4,43 (м, 2H), 4,06-3,82 (м, 2H), 3,59-3,41 (м, 1H), 2,92-2,69 (м, 2H), 2,30-2,07 (м, 4H), 2,03-1,89 (м, 1H), 1,88-1,72 (м, 1H).

### Пример 398

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

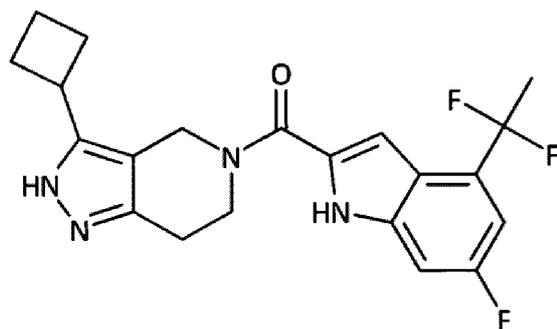


Rt (Метод А) 3,03 мин, m/z 446 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,06 (с, 1H), 11,62 (с, 1H), 7,64 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,19 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,06 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 5,24-4,52 (м, 2H), 4,22-3,67 (м, 2H), 3,61-3,45 (м, 1H), 3,20-3,04 (м, 2H), 2,99-2,71 (м, 2H), 2,27 (с, 3H), 1,88-1,30 (м, 4H).

### Пример 399

2-{3-циклобутил-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил}-4-(1,1-дифторэтил)-6-фтор-1Н-индол

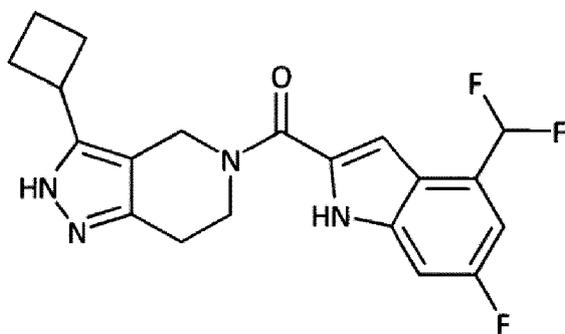


Rt (Метод А) 3,35 мин, m/z 403 [M+H]<sup>+</sup>

Данные ЯМР отсутствуют

**Пример 400**

2-(3-циклобутил-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)-4-(дифторметил)-6-фтор-1Н-индол

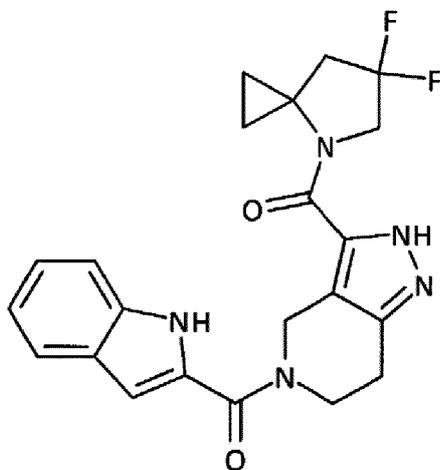


Rt (Метод А) 3,25 мин, m/z 389 [M+H]<sup>+</sup>

Данные ЯМР отсутствуют

**Пример 401**

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



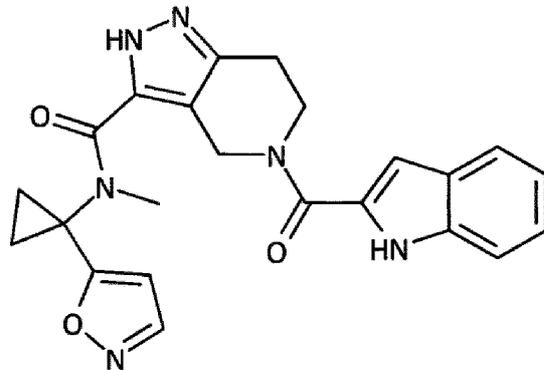
Rt (Метод А) 3,35 мин, m/z 426 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,19 (с, 1Н), 11,62 (с, 1Н), 7,64 (д, J=8,0 Гц, 1Н),

7,42 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,19 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,06 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 4,83 (м, 2H), 4,47 (т, J=13,3 Гц, 2H), 3,96 (м, 2H), 2,89 (м, 2H), 2,46 м, 2H), 1,93 (м, 2H), 0,64 (м, 2H).

**Пример 402**

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

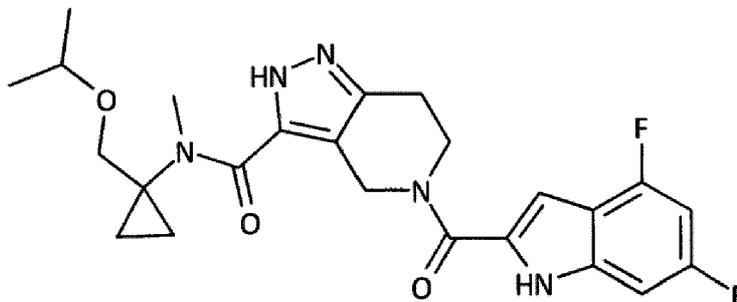


Rt (Метод А) 3,03 мин, m/z 431 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,30-12,77 (м, 1H), 11,62 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,64 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,25-7,14 (м, 1H), 7,06 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 6,21 (с, 1H), 5,17-4,56 (м, 2H), 4,16-3,76 (м, 2H), 3,58-3,38 (м, 2H), 3,20-3,00 (м, 1H), 3,00-2,71 (м, 2H), 1,69-1,19 (м, 4H).

**Пример 403**

5-(4,6-дифтор-1H-индол-2-карбонил)-N-метил-N-{1-[(пропан-2-илокси)метил]циклопропил}-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид

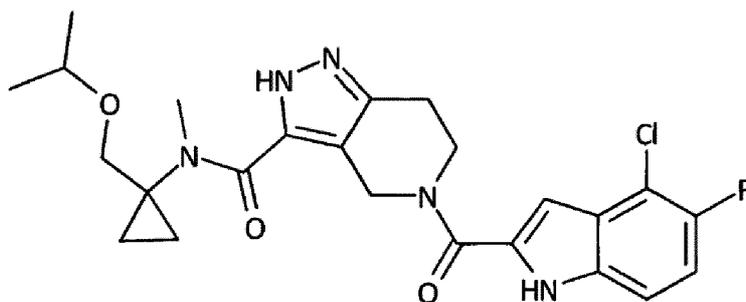


Rt (Метод J) 1,48 мин, m/z 472 [M+H]<sup>+</sup>

Данные ЯМР отсутствуют

**Пример 404**

5-(4-хлор-5-фтор-1H-индол-2-карбонил)-N-метил-N-{1-[(пропан-2-илокси)метил]циклопропил}-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид

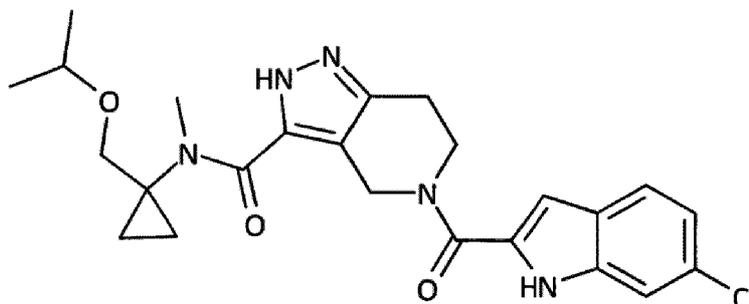


Rt (Метод J) 1,52 мин, m/z 488/490 [M+H]<sup>+</sup>

Данные ЯМР отсутствуют

#### Пример 405

5-(6-хлор-1H-индол-2-карбонил)-N-метил-N-{1-[(пропан-2-илокси)метил]циклопропил}-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид

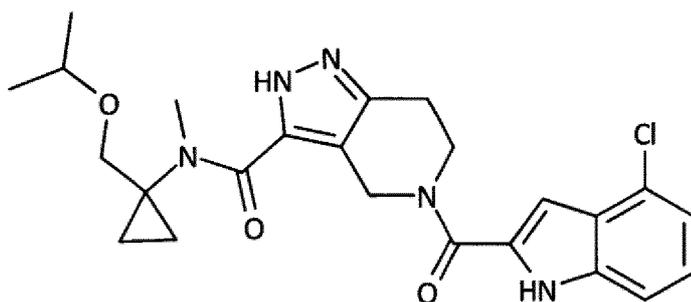


Rt (Метод J) 1,51 мин, m/z 470/472 [M+H]<sup>+</sup>

Данные ЯМР отсутствуют

#### Пример 406

5-(4-хлор-1H-индол-2-карбонил)-N-метил-N-{1-[(пропан-2-илокси)метил]циклопропил}-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид

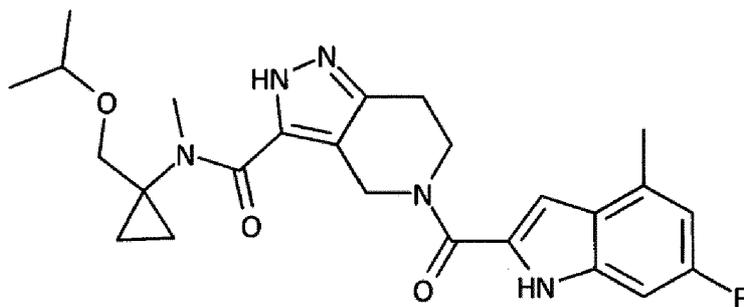


Rt (Метод J) 1,51 мин, m/z 470/472 [M+H]<sup>+</sup>

Данные ЯМР отсутствуют

#### Пример 407

5-(6-фтор-4-метил-1H-индол-2-карбонил)-N-метил-N-{1-[(пропан-2-илокси)метил]циклопропил}-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид

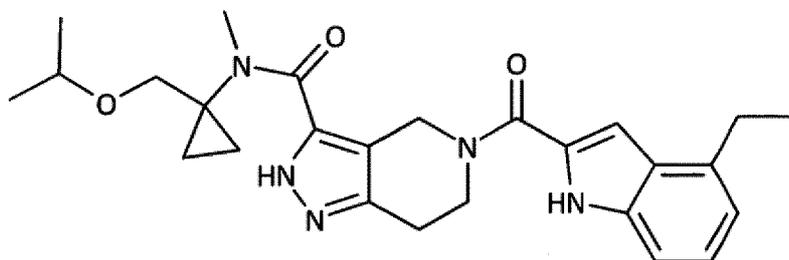


Rt (Метод J) 1,48 мин, m/z 468 [M+H]<sup>+</sup>

Данные ЯМР отсутствуют

#### Пример 408

5-(4-этил-1H-индол-2-карбонил)-N-метил-N-{1-[(пропан-2-илокси)метил]циклопропил}-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид

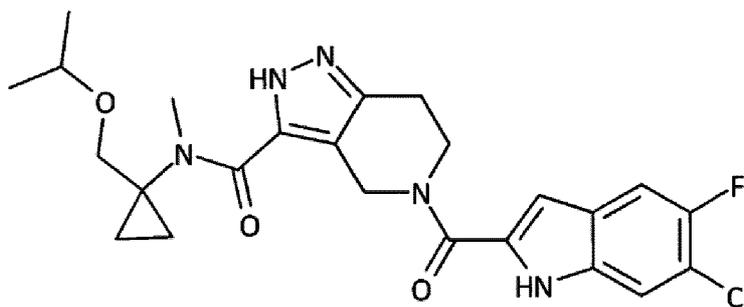


Rt (Метод J) 1,54 мин, m/z 464 [M+H]<sup>+</sup>

Данные ЯМР отсутствуют

#### Пример 409

5-(6-хлор-5-фтор-1H-индол-2-карбонил)-N-метил-N-{1-[(пропан-2-илокси)метил]циклопропил}-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид

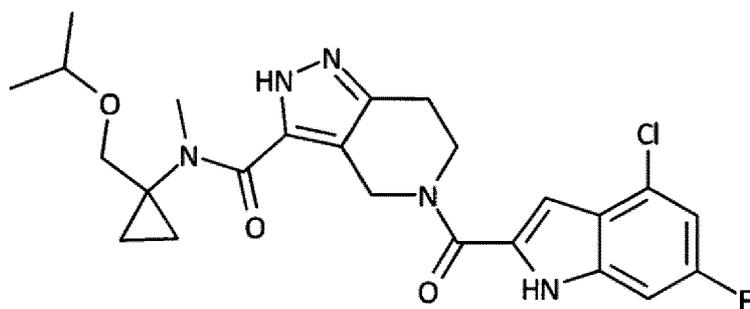


Rt (Метод J) 1,52 мин, m/z 488/490 [M+H]<sup>+</sup>

Данные ЯМР отсутствуют

#### Пример 410

5-(4-хлор-6-фтор-1H-индол-2-карбонил)-N-метил-N-{1-[(пропан-2-илокси)метил]циклопропил}-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид

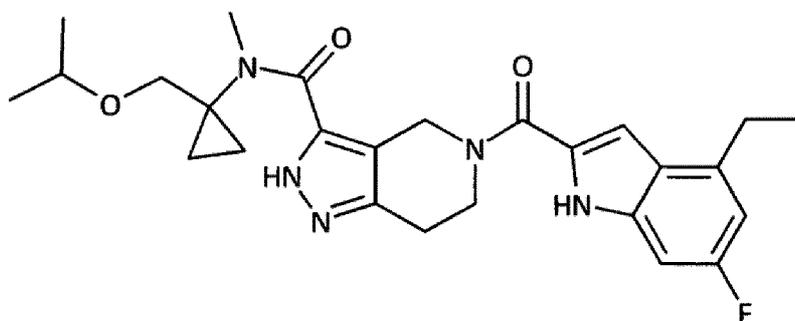


Rt (Метод J) 1,56 мин, m/z 488/490 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,98 (с, 1H), 12,11 (с, 1H), 7,22-7,11 (м, 2H), 6,85 (с, 1H), 5,28-4,52 (м, 2H), 3,97 (м, 2H), 3,75-3,33 (м, 4H), 3,15-2,72 (м, 4H), 1,31-0,90 (м, 6H), 0,88-0,47 (м, 4H).

#### Пример 411

5-(4-этил-6-фтор-1H-индол-2-карбонил)-N-метил-N-{1-[(пропан-2-илокси)метил]циклопропил}-2H,4H,5H,6H,7H-пирозоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид

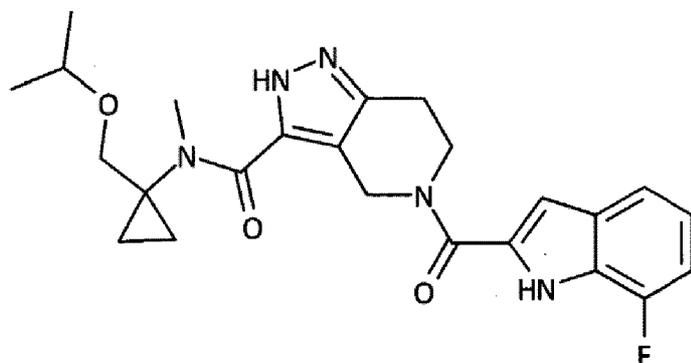


Rt (Метод J) 1,57 мин, m/z 482 [M+H]<sup>+</sup>

Данные ЯМР отсутствуют

#### Пример 412

5-(7-фтор-1H-индол-2-карбонил)-N-метил-N-{1-[(пропан-2-илокси)метил]циклопропил}-2H,4H,5H,6H,7H-пирозоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид

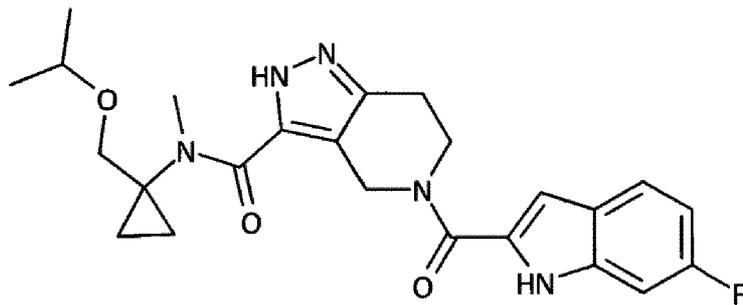


Rt (Метод J) 1,4 мин, m/z 454 [M+H]<sup>+</sup>

Данные ЯМР отсутствуют

#### Пример 413

5-(6-фтор-1H-индол-2-карбонил)-N-метил-N-{1-[(пропан-2-илокси)метил]циклопропил}-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид

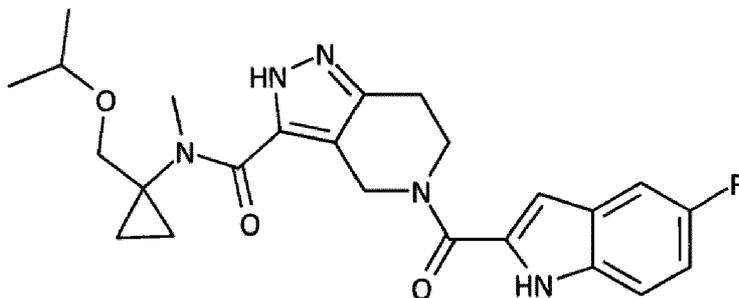


Rt (Метод J) 1,41 мин, m/z 454 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,96 (с, 1H), 11,76 (с, 1H), 7,72-7,61 (м, 1H), 7,18-7,10 (м, 1H), 6,99-6,82 (м, 2H), 5,33-4,49 (м, 2H), 3,97 (м, 2H), 3,77-3,35 (м, 4H), 3,11-2,70 (м, 4H), 1,41-0,40 (м, 10H).

#### Пример 414

5-(5-фтор-1H-индол-2-карбонил)-N-метил-N-{1-[(пропан-2-илокси)метил]циклопропил}-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид

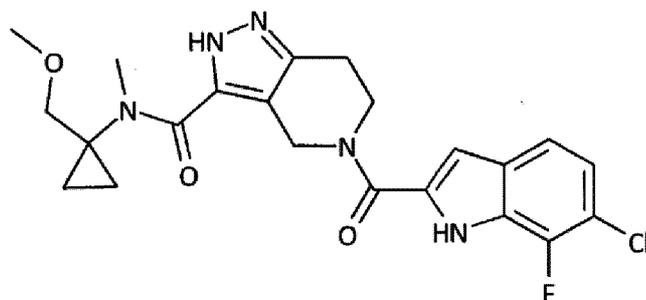


Rt (Метод J) 1,4 мин, m/z 454 [M+H]<sup>+</sup>

Данные ЯМР отсутствуют

#### Пример 415

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



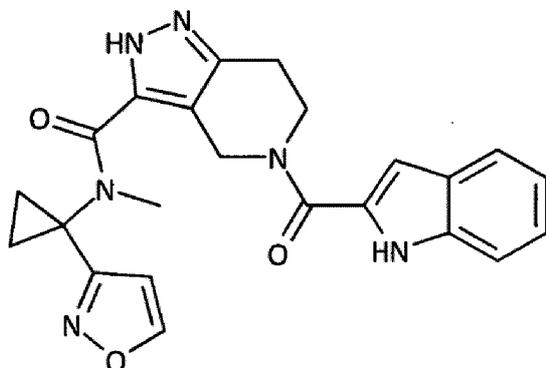
Rt (Метод А) 3,22 мин, m/z 460/462 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,97 (с, 1H), 12,35 (с, 1H), 7,48 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,18-7,10 (м, 1H), 6,94 (с, 1H), 5,14-4,52 (м, 2H), 3,93 (м, 2H), 3,60-3,41 (м, 1H), 3,30-3,11 (м,

4H), 3,11-2,68 (м, 4H), 1,02-0,45 (м, 4H).

**Пример 416**

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

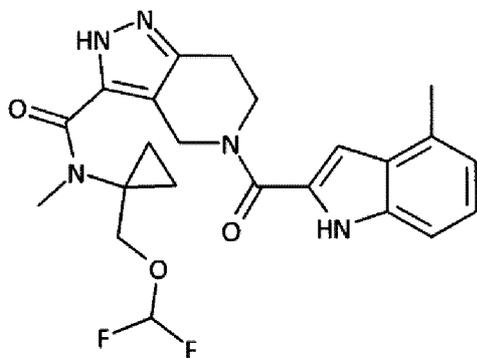


Rt (Метод А) 2,97 мин, m/z 421 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,03 (м, 1H), 11,62 (с, 1H), 8,74 (с, 1H), 7,64 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,19 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,06 (т, J=7,4 Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 6,38 (д, J=12,8 Гц, 1H), 4,85 (м, 2H), 3,98 (м, 2H), 3,44 (м, 1,6H), 3,06 (м, 1,4H), 2,89 (м, 2H), 1,31 (м, 4H).

**Пример 417**

N-{1-[(дифторметокси)метил]циклопропил}-N-метил-5-(4-метил-1H-индол-2-карбонил)-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид

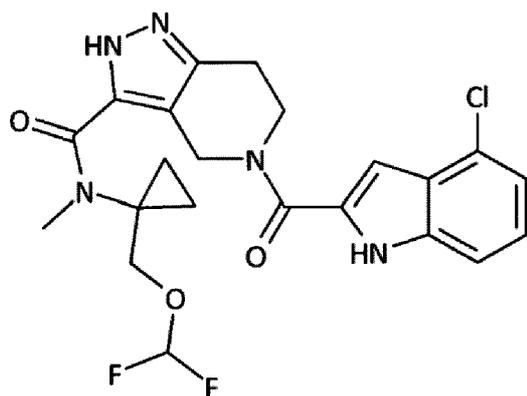


Rt (Метод Н) 1,54 мин, m/z 458 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,05 (с, 1H), 11,60 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,24 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,17-7,03 (м, 1H), 6,98-6,39 (м, 3H), 4,91 (м, 3H), 4,00 (м, 3H), 3,56 (м, 1H), 2,94 (м, 4H), 0,88 (м, 4H).

**Пример 418**

5-(4-хлор-1H-индол-2-карбонил)-N-{1-[(дифторметокси)метил]циклопропил}-N-метил-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид

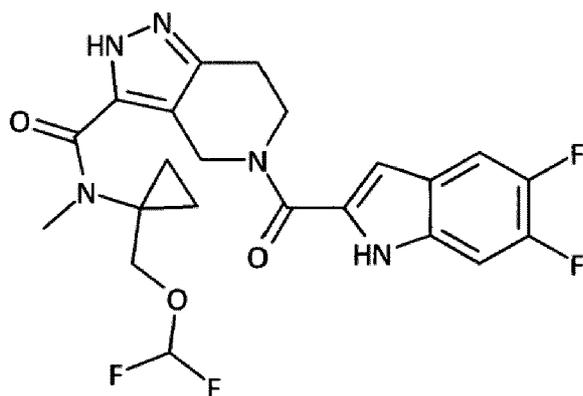


Rt (Метод Н) 1,59 мин, m/z 478/480 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,05 (с, 1H), 12,04 (с, 1H), 7,41 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,23-7,12 (м, 2H), 6,83 (м, 2H), 4,98 (м, 3H), 3,99 (м, 3,2H), 3,55 (м, 0,8H), 2,93 (м, 4H), 0,89 (м, 4H).

#### Пример 419

5-(5,6-дифтор-1H-индол-2-карбонил)-N-{1-[(дифторметокси)метил]циклопропил}-N-метил-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид

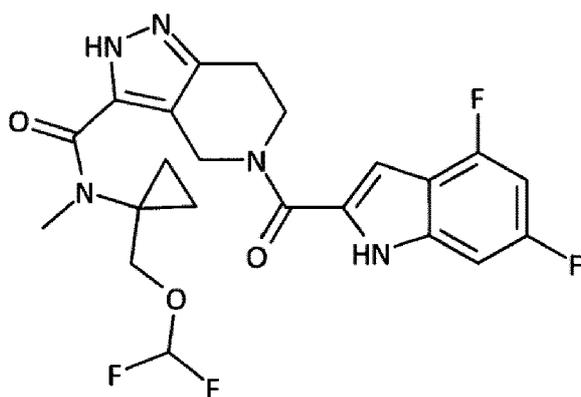


Rt (Метод Н) 1,53 мин, m/z 480 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,03 (с, 1H), 11,84 (с, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,35 (м, 1H), 6,80 (м, 2H), 4,87 (м, 3H), 3,97 (м, 3H), 3,55 (м, 1H), 2,93 (м, 4H), 0,89 (м, 4H).

#### Пример 420

5-(4,6-дифтор-1H-индол-2-карбонил)-N-{1-[(дифторметокси)метил]циклопропил}-N-метил-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид

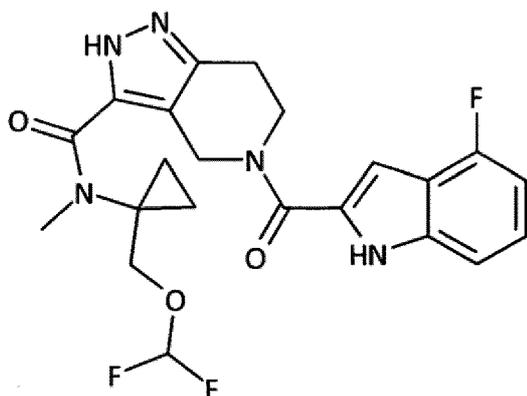


Rt (Метод Н) 1,55 мин, m/z 480 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,04 (с, 1H), 12,08 (с, 1H), 7,04 (м, J=9,3, 2,1 Гц, 1H), 6,99-6,34 (м, 3H), 4,87 (м, 3H), 3,97 (м, 3,3H), 3,56 (м, 0,7H), 2,94 (м, 4H), 0,89 (м, 4H).

#### Пример 421

N-{1-[(дифторметокси)метил]циклопропил}-5-(4-фтор-1H-индол-2-карбонил)-N-метил-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид

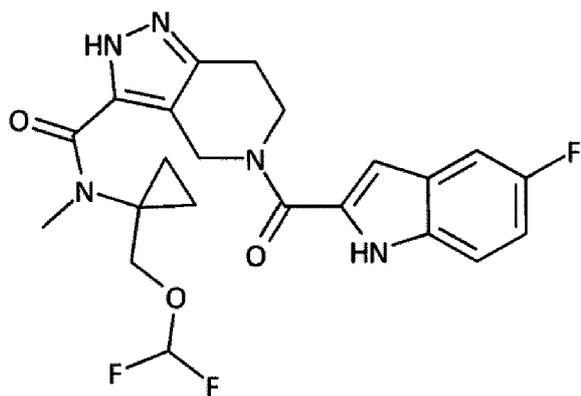


Rt (Метод Н) 1,5 мин, m/z 462 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,05 (с, 1H), 11,99 (с, 1H), 7,27 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,18 (м, J=8,0, 5,2 Гц, 1H), 6,99-6,36 (м, 3H), 4,87 (м, 3H), 3,98 (м, 3,3H), 3,55 (м, 0,7H), 2,94 (м, 4H), 0,89 (м, 4H).

#### Пример 422

N-{1-[(дифторметокси)метил]циклопропил}-5-(5-фтор-1H-индол-2-карбонил)-N-метил-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид

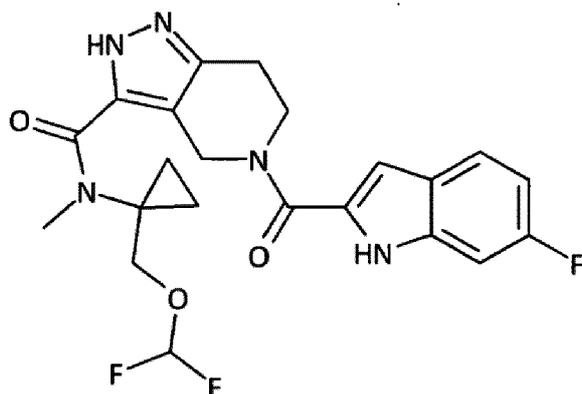


Rt (Метод Н) 1,49 мин, m/z 462 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,05 (с, 1H), 11,75 (с, 1H), 7,41 (м, 2H), 7,06 (м, 1H), 6,79 (м, 2H), 4,87 (м, 3H), 3,98 (м, 3,3H), 3,56 (м, 0,7H), 2,93 (м, 4H), 0,89 (м, 4H).

#### Пример 423

N-{1-[(дифторметокси)метил]циклопропил}-5-(6-фтор-1H-индол-2-карбонил)-N-метил-2H,4H,5H,6H,7H-пирозоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид

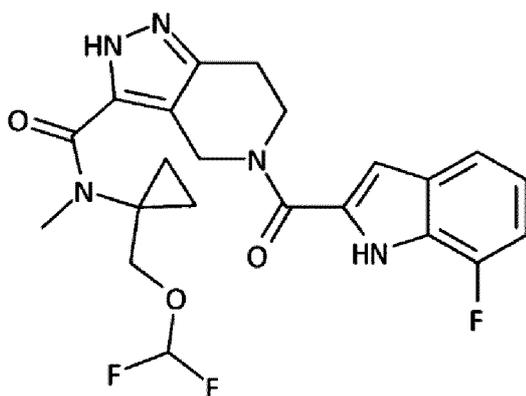


Rt (Метод Н) 1,5 мин, m/z 462 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,03 (с, 1H), 11,71 (с, 1H), 7,66 (дд, J=8,7, 5,5 Гц, 1H), 7,14 (дд, J=9,9, 2,4 Гц, 1H), 7,00-6,38 (м, 3H), 4,89 (м, 2,6H), 3,98 (м, 3H), 3,56 (м, 0,6H), 3,36 (м, 0,8H) 3,16-2,69 (м, 4H), 0,88 (м, 4H).

#### Пример 424

N-{1-[(дифторметокси)метил]циклопропил}-5-(7-фтор-1H-индол-2-карбонил)-N-метил-2H,4H,5H,6H,7H-пирозоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид

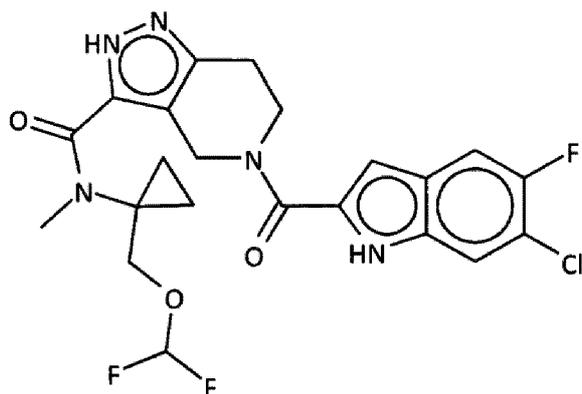


Rt (Метод Н) 1,48 мин,  $m/z$  462  $[M+H]^+$

$^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13,04 (с, 1H), 12,09 (с, 1H), 7,58-7,34 (м, 1H), 7,10-6,96 (м, 2H), 6,80 (м, 2H), 4,86 (м, 2,6H), 3,93 (м, 3,1H), 3,55 (м, 1H), 2,93 (м, 4H), 0,88 (м, 4H).

#### Пример 425

5-(6-хлор-5-фтор-1H-индол-2-карбонил)-N-{1-[(дифторметокси)метил]циклопропил}-N-метил-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид

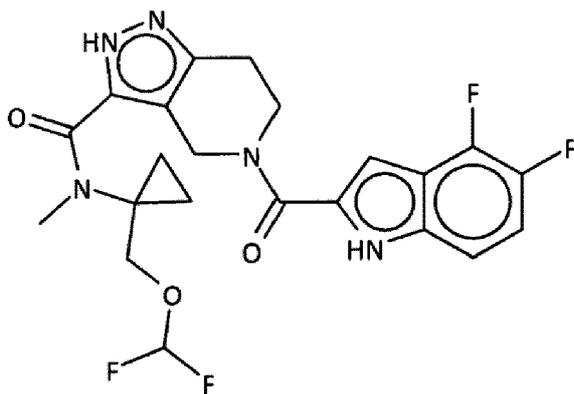


Rt (Метод В) 3,33 мин,  $m/z$  496/498  $[M+H]^+$

$^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13,03 (с, 1H), 11,89 (с, 1H), 7,65 (д,  $J=9,9$  Гц, 1H), 7,54 (д,  $J=6,5$  Гц, 1H), 6,80 (м, 2H), 4,86 (м, 2,5H), 3,97 (м, 3H), 3,55 (м, 0,5H), 2,93 (м, 4H), 0,89 (м, 4H).

#### Пример 426

5-(4,5-дифтор-1H-индол-2-карбонил)-N-{1-[(дифторметокси)метил]циклопропил}-N-метил-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид

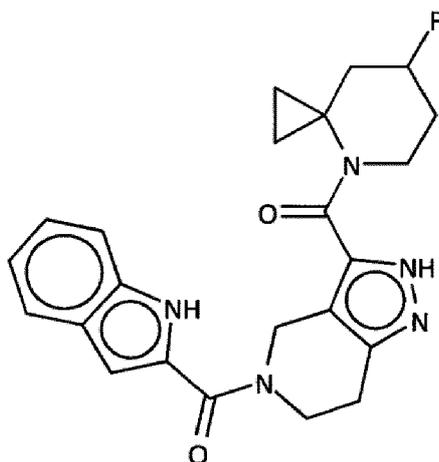


Rt (Метод В) 3,24 мин, m/z 480 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,05 (с, 1H), 12,08 (с, 1H), 7,24 (м, 2H), 6,84 (м, 2H), 4,86 (м, 2,6H), 3,97 (м, 3H), 3,56 (м, 0,6H), 2,97 (м, 4H), 0,89 (м, 4H).

**Пример 427**

2-(3-{7-фтор-4-азаспиро[2.5]октан-4-карбонил}-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)-1H-индол

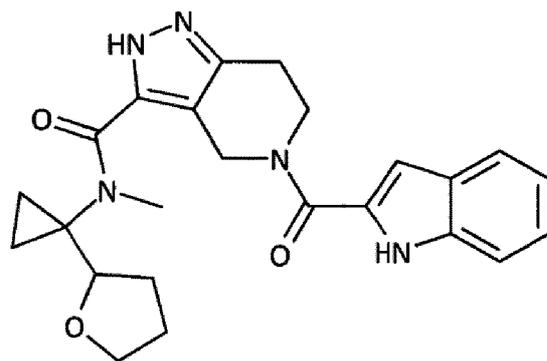


Rt (Метод J) 1,25 мин, m/z 422 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,99 (с, 1H), 11,63 (с, 1H), 7,64 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,43 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,20 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,06 (т, J=7,4 Гц, 1H), 6,88 (с, 1H), 5,02-4,60 (м, 3H), 4,52-4,09 (м, 1H), 4,06-3,91 (м, 2H), 3,88-3,57 (м, 1H), 2,96-2,72 (м, 2H), 2,01-1,50 (м, 3H), 1,66-1,43 (м, 1H), 1,21-0,40 (м, 4H).

**Пример 428**

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

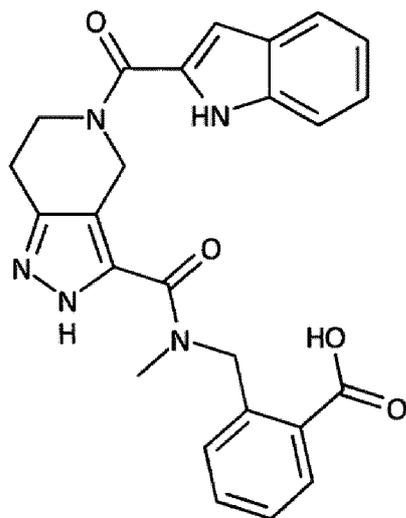


Rt (Метод В) 3,01 мин,  $m/z$  434  $[M+H]^+$

$^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13,02 (м, 1H), 11,63 (с, 1H), 7,64 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,42 (д,  $J=8,3$  Гц, 1H), 7,19 (м, 1H), 7,06 (т,  $J=7,5$  Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 5,24-4,48 (м, 2H), 4,20-3,47 (м, 5H), 2,93 (м, 3H), 2,15-1,48 (м, 4H), 1,09-0,47 (м, 4H).

### Пример 429

2-({1-[5-(1H-индол-2-карбонил)-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-ил]-N-метилформаидо}метил)бензойная кислота

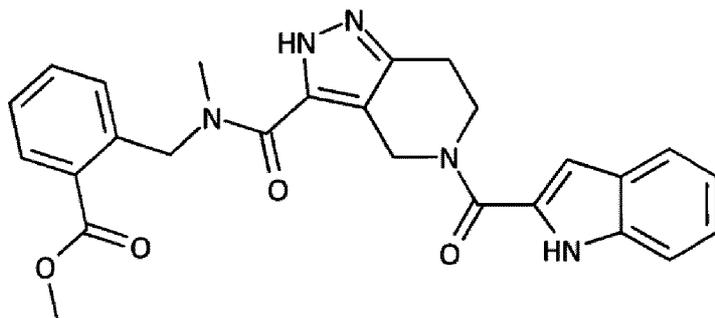


Rt (Метод В) 3,01 мин,  $m/z$  458  $[M+H]^+$

$^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13,06 (м, 2H), 11,64 (с, 1H), 7,89 (д,  $J=7,4$  Гц, 1H), 7,63 (д,  $J=8,9$  Гц, 1H), 7,31 (м, 5H), 7,07 (м, 1H), 6,89 (с, 1H), 5,50 (м, 1H), 5,00 (м, 3H), 4,01 (м, 3H), 3,39 (м, 1H), 2,92 (м, 4H).

### Пример 430

Метил 2-({1-[5-(1H-индол-2-карбонил)-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-ил]-N-метилформаидо}метил)бензоат

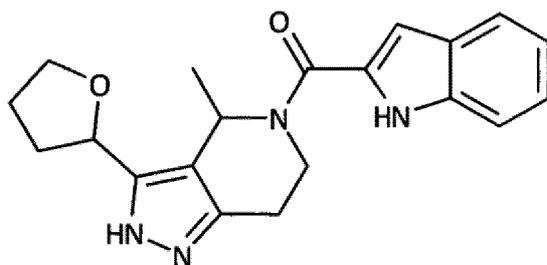


Rt (Метод А) 3,13 мин, m/z 472 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,07 (м, 1H), 11,64 (с, 1H), 7,89 (м, 1H), 7,73-7,30 (м, 4H), 7,20 (м, 2H), 7,06 (м, 1H), 6,89 (с, 1H), 5,48 (м, 1H), 4,96 (м, 3H), 3,97 (м, 2H), 3,82 (м, 3H), 3,36 (м, 1H), 2,91 (м, 4H).

### Пример 431

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

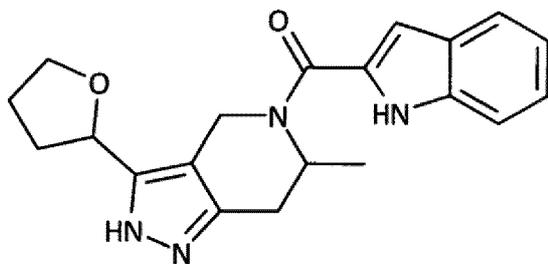


Rt (Метод А) 2,9 мин, m/z 351 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,64-12,24 (м, 1H), 11,61 (с, 1H), 7,63 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,41 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,22-7,15 (м, 1H), 7,09-7,00 (м, 1H), 6,90-6,80 (м, 1H), 5,72-5,44 (м, 1H), 5,00-4,79 (м, 1H), 4,65-4,41 (м, 1H), 4,03-3,40 (м, 3H), 3,08-2,64 (м, 2H), 2,38-1,70 (м, 4H), 1,70-1,33 (м, 3H).

### Пример 432

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



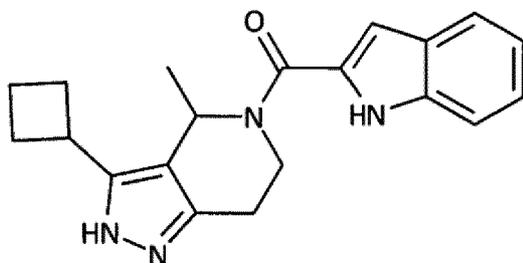
Rt (Метод А) 2,87 мин, m/z 351 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,71-12,19 (м, 1H), 11,58 (с, 1H), 7,63 (д, J=7,9 Гц,

1H), 7,42 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,19 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,05 (т, J=7,3 Гц, 1H), 6,84 (с, 1H), 5,23-5,05 (м, 2H), 5,03-4,70 (м, 1H), 4,70-4,00 (м, 1H), 4,00-3,60 (м, 2H), 3,12-2,90 (м, 1H), 2,63-2,55 (м, 1H), 2,26-2,06 (м, 1H), 2,06-1,77 (м, 3H), 1,19 (т, J=6,4 Гц, 3H).

#### Пример 433

2-{3-циклобутил-4-метил-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил}-1H-индол

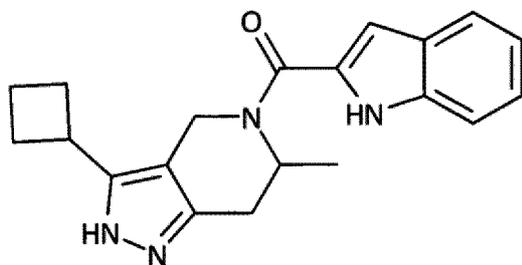


Rt (Метод А) 3,13 мин, m/z 335 [M+H]<sup>+</sup>

1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,73-12,02 (м, 1H), 11,61 (с, 1H), 7,63 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,41 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,19 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,05 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,85 (с, 1H), 5,54-5,33 (м, 1H), 4,66-4,40 (м, 1H), 3,64-3,41 (м, 2H), 3,04-2,63 (м, 2H), 2,38-1,69 (м, 6H), 1,68-1,26 (м, 3H).

#### Пример 434

2-{3-циклобутил-6-метил-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил}-1H-индол

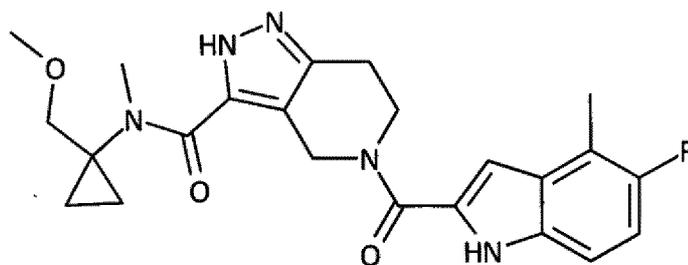


Rt (Метод А) 3,11 мин, m/z 335 [M+H]<sup>+</sup>

1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,52-12,08 (м, 1H), 11,59 (с, 1H), 7,63 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,22-7,15 (м, 1H), 7,09-7,02 (м, 1H), 6,86 (с, 1H), 5,29-4,92 (м, 2H), 4,60-3,81 (м, 1H), 3,61-3,42 (м, 1H), 3,10-2,86 (м, 1H), 2,63-2,53 (м, 1H), 2,29-2,14 (м, 4H), 2,01-1,91 (м, 1H), 1,88-1,72 (м, 1H), 1,18 (д, J=6,8 Гц, 3H).

#### Пример 435

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

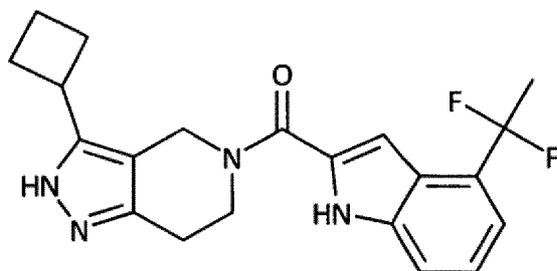


Rt (Метод Н) 1,35 мин, m/z 440 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,00 (с, 1H), 11,70 (с, 1H), 7,27-7,19 (м, 1H), 7,05-6,97 (м, 1H), 6,92 (с, 1H), 5,11-4,44 (м, 2H), 4,12-3,79 (м, 2H), 3,61-3,34 (м, 3H), 3,27-3,13 (м, 4H), 3,12-2,77 (м, 4H), 2,41 (с, 3H), 0,94-0,46 (м, 4H).

#### Пример 436

2-{3-циклобутил-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил}-4-(1,1-дифторэтил)-1H-индол



Rt (Метод А) 3,2 мин, m/z 385 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,51-12,14 (м, 1H), 11,96 (с, 1H), 7,55 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,30-7,19 (м, 2H), 6,87 (с, 1H), 5,17-4,39 (м, 2H), 4,04-3,89 (м, 2H), 3,59-3,38 (м, 1H), 2,87-2,70 (м, 2H), 2,31-2,00 (м, 7H), 2,00-1,88 (м, 1H), 1,88-1,72 (м, 1H).

Выбранные соединения по изобретению анализировали в сборке капсида и в анализе репликации HBV, как описано ниже, и типичная группа этих активных соединений показана в Таблице 1.

#### Биохимический анализ сборки капсида

Скрининг на активность эффектора сборки осуществляли на основе анализа гашения флуоресценции, опубликованного Zlotnick et al. (2007). С-концевой усеченный капсидный белок, содержащий 149 аминокислот N-концевого сборочного домена, слитого с уникальным цистеиновым остатком в положении 150, экспрессировали в *E. coli* с использованием системы экспрессии pET (Merck Chemicals, Darmstadt). Очистку капсидного димерного белка осуществляли с использованием последовательности стадий эксклюзионной хроматографии. Вкратце, клеточный осадок из 1 л BL21 (DE3) Rosetta2 культуры, экспрессирующей кодирующую последовательность капсидного белка, клонированную NdeI/XhoI в экспрессирующую плазмиду pET21b, обрабатывали в течение 1 часа на льду нативным буфером для лизиса (Qproteome Bacterial Protein Prep Kit; Qiagen, Hilden). После стадии центрифугирования супернатант осаждали в течение 2 часов при

перемешивании на льду с использованием 0,23 г/мл твердого сульфата аммония. После дополнительного центрифугирования полученный осадок растворяли в буфере А (100мМ Tris, рН 7,5; 100мМ NaCl; 2мМ DTT) и затем загружали на колонку CaptoCore 700, уравновешенную буфером А (GE HealthCare, Frankfurt). Поток через колонку, содержащий собранный капсид HBV, подвергали диализу против буфера N (50мМ NaHCO<sub>3</sub> рН 9,6; 5мМ DTT) перед добавлением мочевины до конечной концентрации 3 М для диссоциации капсида в коровые димеры в течение 1,5 ч на льду. Затем раствор белка загружали в 1 л Sephacryl S300 колонку. После элюирования буфером N фракции, содержащие коровые димеры, идентифицировали при помощи SDS-PAGE, а затем объединяли и диализовали против 50мМ HEPES рН 7,5; 5мМ DTT. Для улучшения производительности сборки очищенных коровых димеров осуществляли второй раунд сборки и дезинтеграции, начиная с добавления 5 М NaCl и включая стадии эксклюзионной хроматографии, описанные выше. Из последней стадии хроматографии фракции, содержащие коровые димеры, объединяли и хранили в аликвотах при концентрациях от 1,5 до 2,0 мг/мл при -80°C.

Непосредственно перед мечением капсидный белок восстанавливали добавлением свежеполученного DTT в конечной концентрации 20 мМ. После 40 мин инкубации на льду буфер для хранения и DTT удаляли с использованием колонки Sephadex G-25 (GE HealthCare, Frankfurt) и 50 мМ HEPES, рН 7,5. Для мечения 1,6 мг/мл капсидного белка инкубировали при 4°C в темноте в течение ночи с BODIPY-FL малеимидом (Invitrogen, Karlsruhe) в конечной концентрации 1 мМ. После мечения свободный краситель удаляли на дополнительной стадии обессоливания с использованием колонки Sephadex G-25. Меченные коровые димеры хранили в аликвотах при 4°C. В димерном состоянии сигнал флуоресценции меченого капсидного белка является высоким и гасится во время сборки коровых димеров в высокомолекулярные капсидные структуры. Скрининговый анализ осуществляли в черных 384-луночных микротитровальных планшетах с общим объемом анализа 10 мкл, с использованием 50 мМ HEPES рН 7,5 и от 1,0 до 2,0 мкМ меченого капсидного белка. Каждое анализируемое соединение добавляли в 8 различных концентрациях, используя серийное разведение с шагом 0,5 log, исходя из конечной концентрации 100 мкМ, 31,6 мкМ или 10 мкМ. В любом случае концентрация DMSO по всему микротитровальному планшету составляла 0,5%. Реакцию сборки начинали путем введения NaCl до конечной концентрации 300 мкМ, которая индуцирует процесс сборки до примерно 25% от максимального погашенного сигнала. Через 6 минут после начала реакции сигнал флуоресценции измеряли с использованием планшет-ридера Clariostar (BMG Labtech, Ortenberg) с возбуждением 477 нм и эмиссией 525 нм. В качестве 100% и 0% контроля сборки использовали HEPES-буфер, содержащий 2,5 М и 0 М NaCl. Эксперименты осуществляли трижды в трех параллельных анализах. Значения EC<sub>50</sub> рассчитывали при помощи нелинейного регрессионного анализа с использованием программного обеспечения Graph Pad Prism 6 (GraphPad Software, La Jolla, USA).

### **Определение ДНК HBV из супернатантов клеток HepAD38**

Активность против HBV анализировали в стабильной трансфицированной клеточной линии HepAD38, которая, как было описано, секретировала высокие уровни частиц вириона HBV (Ladner et al., 1997). Вкратце, клетки HepAD38 культивировали при 37°C при 5% CO<sub>2</sub> и 95% влажности в 200 мкл поддерживающей среды, которая представляла собой модифицированную Дульбекко среду Игла/Питательную смесь F-12 (Gibco, Karlsruhe), с 10% фетальной бычьей сывороткой (PAN Biotech Aidenbach), дополненную 50 мкг/мл пенициллина/стрептомицина (Gibco, Karlsruhe), 2 мМ L-глутамин (PAN Biotech, Aidenbach), 400 мкг/мл G418 (AppliChem, Darmstadt) и 0,3 мкг/мл тетрациклина. Клетки пересевали один раз в неделю в соотношении 1:5, но обычно пересев осуществляли не более десяти раз. Для анализа 60000 клеток высевали в поддерживающую среду без тетрациклина в каждую лунку 96-луночного планшета и обрабатывали серийными половинными логарифмическими разведениями тестируемого соединения. Для минимизации краевых эффектов внешние 36 лунок планшета не использовали, но заполняли средой для анализа. На каждом аналитическом планшете были выделены шесть лунок для вирусного контроля (необработанные клетки HepAD38) и шесть лунок для клеточного контроля (клетки HepAD38, обработанные 0,3 мкг/мл тетрациклина), соответственно. Кроме того, в каждом эксперименте подготавливали один ряд планшета с референсными ингибиторами, такими как BAY 41-4109, энтекавир и ламивудин, вместо анализируемых соединений. Как правило, эксперименты выполняли трижды в трех параллельных анализах. На 6-й день ДНК HBV из 100 мкл отфильтрованного супернатанта клеточной культуры (фильтровальная пластина AcroPrep Advance 96, 0,45 мкМ мембрана Supor, PALL GmbH, Dreieich) автоматически очищали на устройстве MagNa Pure LC с использованием набора MagNA Pure 96 DNA and Viral NA Small Volume Kit (Roche Diagnostics, Mannheim) в соответствии с инструкциями изготовителя. Значения EC<sub>50</sub> рассчитывали по относительным количествам копий ДНК HBV. Вкратце, 5 мкл 100 мкл элюата, содержащего ДНК HBV, подвергали ПЦР LC480 Probes Master Kit (Roche) вместе с 1 мкМ антисмыслового праймера *tgacagaggtgaagcgaagtgcaca*, 0,5 мкМ смыслового праймера *gacgtcctttgtttacgtcccgtc*, 0,3 мкМ *hybprobes acggggcgcacctctctttacgcgg-FL* и *LC640-ctccccgtctgtgccttctcatctgc-PH* (TIBMolBiol, Berlin) до конечного объема 12,5 мкл. ПЦР осуществляли на системе Light Cycler 480 в режиме реального времени (Roche Diagnostics, Mannheim) с использованием следующего протокола: предварительная инкубация в течение 1 минуты при 95°C, амплификация: 40 циклов × (10 сек. при 95°C, 50 сек. при 60°C, 1 сек. при 70°C), охлаждение в течение 10 сек. при 40°C. Вирусную нагрузку количественно оценивали в сравнении с известными стандартами с использованием плазмидной ДНК HBV pCH-9/3091 (Nassal et al., 1990, Cell 63: 1357-1363) и программного обеспечения LightCycler 480 SW 1,5 (Roche Diagnostics, Mannheim) и значения EC<sub>50</sub> рассчитывали с использованием нелинейной регрессии с GraphPad Prism 6 (GraphPad Software Inc., La Jolla, USA).

#### **Анализ жизнеспособности клеток**

С использованием анализа жизнеспособности AlamarBlue цитотоксичность

оценивали в клетках HepAD38 в присутствии 0,3 мкг/мл тетрациклина, который блокирует экспрессию генома HBV. Условия анализа и конфигурация планшетов были аналогичны анализу против HBV, однако использовали другие контроли. На каждом аналитическом планшете шесть лунок, содержащих необработанные клетки HepAD38, использовали в качестве контроля 100% жизнеспособности, и шесть лунок, заполненных только средой для анализа, использовали в качестве контроля 0% жизнеспособности. Кроме того, в качестве положительного контроля в каждом эксперименте использовали серию геометрических концентраций циклогексимида, исходя из конечной концентрации для анализа 60 мкМ. После шести дней инкубационного периода реагент для оценки жизнеспособности клеток Alamar Blue Presto (ThermoFisher, Dreieich) добавляли в разведении 1/11 в каждую лунку аналитического планшета. После инкубации в течение 30-45 мин при 37°C сигнал флуоресценции, который пропорционален количеству живых клеток, считывали с использованием планшет-ридера Tecan Spectrafluor Plus с фильтром возбуждения 550 нм и эмиссионным фильтром 595 нм, соответственно. Данные были нормализованы в процентах от необработанного контроля (100% жизнеспособность) и среды для анализа (0% жизнеспособность) до того, как значения  $CC_{50}$  рассчитывали с использованием нелинейной регрессии и GraphPad Prism 6.0 (GraphPad Software, La Jolla, USA). Средние значения  $EC_{50}$  и  $CC_{50}$  использовали для расчета индекса селективности ( $SI=CC_{50}/EC_{50}$ ) для каждого испытываемого соединения.

#### **Модели эффективности *in vivo***

Исследования HBV и доклинические испытания противовирусных средств ограничены узким тропизмом вируса к определенным видам и тканям, недостатком доступных моделей заражения и ограничениями, налагаемыми использованием шимпанзе, единственных животных, полностью восприимчивых к HBV инфекции. Альтернативные животные модели основаны на использовании HBV-родственных гепаднавирусов, и различные противовирусные соединения были протестированы на сурках, инфицированных вирусом гепатита сурка (WHV), или на утках, инфицированных вирусом гепатита В уток (DHBV), или на тупайя, инфицированных HBV шерстистых обезьян (WM-HBV) (обзор в Dandri et al., 2017, Best Pract Res Clin Gastroenterol 31, 273-279). Однако использование сурrogатных вирусов имеет несколько ограничений. Например, гомология последовательностей между наиболее отдаленно родственными DHBV и HBV составляет всего около 40%, и именно поэтому модификаторы сборки капсидного белка семейства НАР оказались неактивными по отношению к DHBV и WHV, но эффективно подавляли HBV (Campagna et al., 2013, J. Virol. 87, 6931-6942). Мыши не являются HBV-чувствительными, но основные усилия были сосредоточены на разработке мышинных моделей репликации и инфекции HBV, таких как создание мышей, трансгенных по HBV человека (HBV tg мыши), гидродинамическая инъекция (HDI) геномов HBV у мышей или генерация мышей с гуманизированной печенью и/или гуманизированной иммунной системой и внутривенное введение вирусных векторов на основе аденовирусов, содержащих геномы HBV (Ad-HBV) или аденоассоциированного вируса (AAV-HBV),

иммунокомпетентным мышам (обзор в Dandri et al., 2017, Best Pract Res Clin Gastroenterol 31, 273-279). Используя мышей, трансгенных по полному геному HBV, можно продемонстрировать способность мышинных гепатоцитов продуцировать инфекционные вирионы HBV (Guidotti et al., 1995, J. Virol., 69: 6158-6169). Поскольку трансгенные мыши иммунологически устойчивы к вирусным белкам, и у HBV-продуцирующих мышей никакого повреждения печени не наблюдалось, эти исследования показали, что сам HBV не является цитопатическим. HBV-трансгенных мышей используют для проверки эффективности нескольких анти-HBV средств, таких как ингибиторы полимеразы и модификаторы сборки капсидного белка (Weber et al., 2002, Antiviral Research 54 69-78; Julander et al., 2003, Antivir. Res., 59: 155-161), что доказывает, что трансгенные мыши HBV хорошо подходят для многих типов доклинических противовирусных исследований *in vivo*.

Как описано в Paulsen et al., 2015, PLOSone, 10: e0144383 HBV-трансгенных мышей (Tg [HBV1,3 fsX'3'5']), несущих мутацию сдвига рамки (GC) в положении 2916/2917, можно использовать для демонстрации противовирусной активности модификаторов сборки капсидных белков *in vivo*. Вкратце, HBV-трансгенных мышей проверяли на наличие HBV-специфической ДНК в сыворотке при помощи кПЦР перед экспериментами (см. раздел "Определение ДНК HBV из супернатантов клеток HepAD38"). Каждая группа лечения состояла из пяти самцов и пяти самок животных приблизительно 10-недельного возраста с титром более  $3 \times 10^6$  вирионов на мл сыворотки. Соединения формулировали в виде суспензии в подходящем носителе, таком как 2% DMSO/98% тилозы (0,5% метилцеллюлозы/99,5% PBS) или 50% PEG400, и вводили животным перорально один-три раза в день в течение 10-дневного периода. Носитель служил отрицательным контролем, тогда как 1 мкг/кг энтекавира в подходящем носителе использовали в качестве положительного контроля. Кровь получали путем взятия образцов крови из ретробульбарной области с использованием изофлуранового испарителя. Для сбора крови или органов путем терминальной пункции сердца через шесть часов после последней обработки мышей анестезировали изофлураном и впоследствии умерщвляли воздействием CO<sub>2</sub>. Образцы крови, полученные путем ретробульбарной (100-150 мкл) и сердечной пункции, собирали в Microvette 300 LH или Microvette 500 LH, соответственно, с последующим отделением плазмы центрифугированием (10 мин, 2000g, 4°C). Ткань печени брали и быстро замораживали в жидком N<sub>2</sub>. Все образцы хранили при -80°C до дальнейшего использования. Вирусную ДНК экстрагировали из 50 мкл плазмы или 25 мг ткани печени и элюировали в 50 мкл буфера AE (плазма) с использованием набора DNeasy 96 Blood & Tissue (Qiagen, Hilden) или 320 мкл буфера AE (ткани печени) с использованием набора DNeasy Tissue (Qiagen, Hilden) в соответствии с инструкциями изготовителя. Элюированную вирусную ДНК подвергали кПЦР с использованием набора для ПЦР LightCycler 480 Probes Master (Roche, Mannheim) в соответствии с инструкциями изготовителя для определения количества копий HBV. Используемые HBV-специфические праймеры включали прямой праймер 5'-CTG TAC CAA ACC TTC GGA

CGG-3', обратный праймер 5'-AGG AGA AAC GGG CTG AGG C-3' и FAM-меченный зонд FAM-ССА ТСА ТСС ТGG GCT TTC GGA AAA TT-BBQ. Один образец реакции ПЦР с общим объемом 20 мкл содержал 5 мкл ДНК-элюата и 15 мкл мастер-микс (включающий 0,3мкМ прямого праймера, 0,3 мкМ обратного праймера, 0,15 мкМ FAM-меченного зонда). кПЦР осуществляли на Roche LightCycler1480 с использованием следующего протокола: предварительная инкубация в течение 1 мин при 95°C, амплификация: (10 сек. при 95°C, 50 сек. при 60°C, 1 сек. при 70°C) × 45 циклов, охлаждение в течение 10 сек. при 40°C. Стандартные кривые получали, как описано выше. Все образцы тестировали в двух повторах. Предел обнаружения анализа составляет  $\square 50$  копий ДНК HBV (с использованием стандартов с числом копий в диапазоне 250-2,5 × 107). Результаты выражены как копии ДНК HBV/10мкл плазмы или копии ДНК HBV/100нг общей ДНК печени (нормализованы к отрицательному контролю).

В многочисленных исследованиях было показано, что не только трансгенные мыши являются подходящей моделью для доказательства противовирусной активности новых химических соединений *in vivo*, использование гидродинамической инъекции геномов HBV у мышей, а также использование иммунодефицитных химерных мышей с человеческой печенью, инфицированных HBV-положительной сывороткой пациента, также часто используют для профилирования лекарственных средств, нацеленных на HBV (Li et al., 2016, Hepat. Mon. 16: e34420; Qiu et al., 2016, J. Med. Chem. 59: 7651-7666; Lutgehetmann et al., 2011, Gastroenterology, 140: 2074-2083). Кроме того, хроническая HBV-инфекция также была успешно установлена у иммунокомпетентных мышей путем инокуляции низкими дозами векторов на основе аденовируса (Huang et al., 2012, Gastroenterology 142: 1447-1450) или аденоассоциированного вируса (AAV), содержащих HBV геном (Dion et al., 2013, J Virol. 87: 5554-5563). Эти модели также могут быть использованы для демонстрации противовирусной активности *in vivo* новых средств против HBV.

#### Таблица 1: Биохимические и противовирусные активности

В таблице 1 "+++" означает  $EC_{50} < 1$  мкМ; "++" означает  $1 \text{ мкМ} < EC_{50} < 25$  мкМ; "+" означает  $EC_{50} < 100$  мкМ (анализ активности клеток), NT=неактивен/нет данных

В таблице 1 "А" означает  $IC_{50} < 5$  мкМ; "В" означает  $5 \text{ мкМ} < IC_{50} < 10$  мкМ; "С" означает  $IC_{50} < 100$  мкМ (анализ активности сборки), NT=неактивен/нет данных

Таблица 1 А

Пример	CC <sub>50</sub> (мкМ)	Активность клеток	Активность сборки
Пример 1	Пример не включен		
Пример 2	Пример не включен		
Пример 3	>10	+++	А
Пример 4	>10	+++	А
Пример 5	>32	+	А

Пример 6	>10	+++	A
Пример 7	>10	+++	A
Пример 8	>10	+++	A
Пример 9	>10	+++	A
Пример 10	>10	+++	A
Пример 11	>10	+++	NT
Пример 12	>10	+++	A
Пример 13	>10	+++	NT
Пример 14	>10	+++	NT
Пример 15	>10	+++	B
Пример 16	>10	+++	A
Пример 17	>10	+++	A
Пример 18	7,3	+++	A
Пример 19	>10	+++	A
Пример 20	>10	+++	A
Пример 21	>10	+++	C
Пример 22	>10	+++	A
Пример 23	>10	+++	A
Пример 24	Пример не включен		
Пример 25	>10	++	NT
Пример 26	>10	+++	A
Пример 27	>10	+++	A
Пример 28	>10	+++	A
Пример 29	>10	+++	A
Пример 30	>10	+++	A
Пример 31	>100	++	B
Пример 32	>100	+++	A
Пример 33	>10	+++	A
Пример 34	>15	+++	C
Пример 35	>32	+++	NT
Пример 36	88,0	+++	B

Пример 37	>32	+++	В
Пример 38	100,0	+++	А
Пример 39	>32	++	С
Пример 40	>100	++	А
Пример 41	>100	+++	А
Пример 42	>100	++	В
Пример 43	>32	+++	В
Пример 44	>100	++	С
Пример 45	>100	++	С
Пример 46	>100	+++	А
Пример 47	>100	+++	А
Пример 48	>32	+++	А
Пример 49	>100	+	С
Пример 50	>32	+	С
Пример 51	>100	+++	А
Пример 52	>100	+++	А
Пример 53	>100	+++	А
Пример 54	>100	+++	А
Пример 55	>32	+++	А
Пример 56	>32	+++	А
Пример 57	>100	+++	А
Пример 58	>100	+++	А
Пример 59	>32	+++	А
Пример 60	>32	+++	А
Пример 61	>100	+++	А
Пример 62	>100	+++	А
Пример 63	>100	+++	А
Пример 64	>32	+++	А
Пример 65	Пример не включен		
Пример 66	>32	+++	А
Пример 67	>32	+++	А

Пример 68	NT	NT	NT
Пример 69	NT	NT	NT
Пример 70	>32	++	A
Пример 71	>32	++	B
Пример 72	Пример не включен		
Пример 73	Пример не включен		
Пример 74	>100	++	C
Пример 75	>100	+++	B
Пример 76	Пример не включен		
Пример 77	Пример не включен		
Пример 78	Пример не включен		
Пример 79	>100	++	B
Пример 80	>100	++	C
Пример 81	>100	++	C
Пример 82	>100	+	C
Пример 83	NT	NT	NT
Пример 84	NT	NT	NT
Пример 85	>100	++	C
Пример 86	Пример не включен		
Пример 87	>100	++	NT
Пример 88	Пример не включен		
Пример 89	NT	NT	NT
Пример 90	Пример не включен		
Пример 91	>100	++	B
Пример 92	Пример не включен		
Пример 93	Пример не включен		
Пример 94	Пример не включен		
Пример 95	>100	++	C
Пример 96	>100	++	C
Пример 97	>100	+++	B
Пример 98	>32	++	C

Пример 99	>100	++	В
Пример 100	>100	+++	А
Пример 101	>100	+	С
Пример 102	>100	+++	А
Пример 103	>100	+++	А
Пример 104	>100	++	С
Пример 105	>100	++	С
Пример 106	>100	+	С
Пример 107	>100	++	С
Пример 108	>100	++	С
Пример 109	>100	++	В
Пример 110	NT	NT	NT
Пример 111	NT	NT	NT
Пример 112	>32	+++	А
Пример 113	>100	+++	А
Пример 114	>100	+++	А
Пример 115	>100	++	В
Пример 116	>100	+	В
Пример 117	>100	+	С
Пример 118	>100	++	В
Пример 119	>100	+++	А
Пример 120	>100	+++	В
Пример 121	Пример не включен		
Пример 122	>100	++	С
Пример 123	NT	NT	NT
Пример 124	>32	+++	А
Пример 125	>100	+++	А
Пример 126	>32	+++	А
Пример 127	>100	+++	А
Пример 128	98,0	+++	А
Пример 129	>32	+++	А

Пример 130	Пример не включен		
Пример 131	>100	+++	A
Пример 132	> 10	NT	A
Пример 133	>100	+	A
Пример 134	Пример не включен		
Пример 135	>100	+++	A
Пример 136	>100	+++	A
Пример 137	Пример не включен		
Пример 138	>100	+++	A
Пример 139	NT	NT	NT
Пример 140	>100	+	A
Пример 141	Пример не включен		
Пример 142	>100	+++	A
Пример 143	NT	++	B
Пример 144	NT	NT	NT
Пример 145	NT	NT	NT
Пример 146	> 10	++	NT
Пример 147	> 10	+++	B
Пример 148	> 10	++	B
Пример 149	> 10	++	C
Пример 150	> 10	++	C
Пример 151	> 10	++	NT
Пример 152	> 10	++	C
Пример 153	> 10	++	C
Пример 154	> 10	+++	B
Пример 155	> 10	+++	A
Пример 156	> 10	++	C
Пример 157	> 10	++	C
Пример 158	> 10	++	C
Пример 159	> 10	+++	A
Пример 160	> 10	+++	C

Пример 161	> 10	+++	В
Пример 162	> 10	++	С
Пример 163	> 10	++	С
Пример 164	NT	NT	NT
Пример 165	> 10	+++	В
Пример 166	> 10	+++	А
Пример 167	> 10	+++	А
Пример 168	> 10	++	NT
Пример 169	NT	NT	NT
Пример 170	> 10	++	В
Пример 171	> 10	++	С
Пример 172	> 10	++	А
Пример 173	> 10	++	С
Пример 174	> 10	++	С
Пример 175	> 10	++	В
Пример 176	> 10	++	В
Пример 177	NT	NT	NT
Пример 178	> 10	+++	А
Пример 179	Пример не включен		
Пример 180	> 10	++	С
Пример 181	> 10	++	В
Пример 182	> 10	++	NT
Пример 183	> 10	++	NT
Пример 184	> 10	+++	А
Пример 185	> 10	+++	В
Пример 186	> 10	+++	NT
Пример 187	> 10	+++	NT
Пример 188	> 10	+++	В
Пример 189	> 10	++	С
Пример 190	> 10	+++	А
Пример 191	> 10	++	А

Пример 192	> 10	+++	В
Пример 193	> 10	++	С
Пример 194	> 10	++	С
Пример 195	> 10	+++	В
Пример 196	> 10	+++	А
Пример 197	> 10	+++	А
Пример 198	> 10	+++	А
Пример 199	> 10	++	С
Пример 200	> 10	++	NT
Пример 201	> 10	+++	А
Пример 202	> 10	+++	А
Пример 203	> 10	+++	В
Пример 204	> 10	+++	А
Пример 205	> 10	+++	А
Пример 206	> 10	+++	А
Пример 207	> 10	+++	А
Пример 208	> 10	+++	А
Пример 209	> 10	+++	NT
Пример 210	> 10	+++	NT
Пример 211	> 10	+++	А
Пример 212	>10	++	NT
Пример 213	Пример не включен		
Пример 214	>10	+++	NT
Пример 215	>10	+++	NT
Пример 216	>10	+++	NT
Пример 217	>10	+++	NT
Пример 218	NT	NT	NT
Пример 219	>10	+++	NT
Пример 220	>10	++	NT
Пример 221	>10	+++	NT
Пример 222	>10	+++	NT

Пример 223	>10	++	NT
Пример 224	>10	+++	NT
Пример 225	>10	+++	NT
Пример 226	>10	++	NT
Пример 227	> 10	+++	NT
Пример 228	> 10	+++	NT
Пример 229	> 10	+++	NT
Пример 230	> 10	+++	NT
Пример 231	> 10	+++	NT
Пример 232	> 10	+++	A
Пример 233	Пример не включен		
Пример 234	Пример не включен		
Пример 235	Пример не включен		
Пример 236	> 10	++	NT
Пример 237	> 10	+	NT
Пример 238	> 10	+++	NT
Пример 239	> 10	+++	NT
Пример 240	> 10	+++	NT
Пример 241	> 10	+++	NT
Пример 242	> 10	+++	NT
Пример 243	> 10	+++	NT
Пример 244	> 10	+	NT
Пример 245	>10	+	B
Пример 246	>10	+	C
Пример 247	>10	+	C
Пример 248	>10	+++	A
Пример 249	>10	+++	A
Пример 250	NT	NT	NT
Пример 251	>10	+++	A
Пример 252	>10	+++	A
Пример 253	>10	++	B

Пример 254	>10	+++	A
Пример 255	>10	+++	A
Пример 256	>10	+++	A
Пример 257	>10	++	NT
Пример 258	>10	++	NT
Пример 259	>10	++	NT
Пример 260	>10	+++	A
Пример 261	NT	NT	NT
Пример 262	> 10	+++	A
Пример 263	> 10	+++	A
Пример 264	> 10	+++	A
Пример 265	> 10	+++	A
Пример 266	> 10	+++	A
Пример 267	> 10	+++	A
Пример 268	> 10	+++	A
Пример 269	> 10	+++	A
Пример 270	> 10	+++	A
Пример 271	> 10	+++	A
Пример 272	> 10	+++	A
Пример 273	> 10	++	C
Пример 274	> 10	++	C
Пример 275	> 10	++	NT
Пример 276	NT	NT	NT
Пример 277	NT	NT	NT
Пример 278	NT	NT	NT
Пример 279	> 10	+++	A
Пример 280	> 10	+++	C
Пример 281	> 10	++	C
Пример 282	NT	NT	NT
Пример 283	NT	NT	NT
Пример 284	NT	NT	NT

Пример 285	> 10	++	C
Пример 286	NT	NT	NT
Пример 287	NT	NT	NT
Пример 288	> 10	++	NT
Пример 289	> 10	++	NT
Пример 290	> 10	+++	A
Пример 291	> 10	+++	A
Пример 292	> 10	++	A
Пример 293	> 10	+	NT
Пример 294	> 10	+++	B
Пример 295	NT	NT	NT
Пример 296	> 10	+++	A
Пример 297	> 10	+++	A
Пример 298	> 10	+++	A
Пример 299	> 10	+++	A
Пример 300	> 10	+++	A
Пример 301	> 10	+++	A
Пример 302	> 10	+++	A
Пример 303	> 10	+++	A
Пример 304	> 10	+++	A
Пример 305	>10	+++	A
Пример 306	>10	+++	A
Пример 307	>10	+++	A
Пример 308	>10	+++	A
Пример 309	>10	+++	A
Пример 310	>10	++	C
Пример 311	>10	+++	A
Пример 312	>10	+++	A
Пример 313	>10	+++	A
Пример 314	Пример не включен		
Пример 315	>10	+++	A

Пример 316	>10	++	A
Пример 317	>10	+++	A
Пример 318	>10	+++	A
Пример 319	>10	+++	NT
Пример 320	>10	+++	NT
Пример 321	>10	+++	NT
Пример 322	>10	+++	A
Пример 323	>10	+++	A
Пример 324	>10	+++	A
Пример 325	>10	+++	A
Пример 326	>10	+++	A
Пример 327	>10	+++	A
Пример 328	>10	+++	A
Пример 329	>10	+++	A
Пример 330	>10	+++	A
Пример 331	>10	+++	A
Пример 332	>10	+++	A
Пример 333	>10	+++	A
Пример 334	>10	+++	A
Пример 335	>10	+++	NT
Пример 336	>10	+++	A
Пример 337	>10	+++	A
Пример 338	>10	+++	A
Пример 339	>10	+++	A
Пример 340	>10	+++	A
Пример 341	>10	+++	A
Пример 342	>10	+++	A
Пример 343	>10	+++	A
Пример 344	>10	+++	A
Пример 345	NT	NT	NT
Пример 346	NT	NT	NT

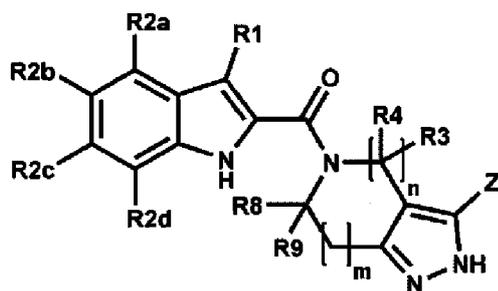
Пример 347	NT	NT	NT
Пример 348	NT	NT	NT
Пример 349	NT	NT	NT
Пример 350	NT	NT	NT
Пример 351	NT	NT	NT
Пример 352	NT	NT	NT
Пример 353	NT	NT	NT
Пример 354	NT	NT	NT
Пример 355	NT	NT	NT
Пример 356	NT	NT	NT
Пример 357	NT	NT	NT
Пример 358	NT	NT	NT
Пример 359	>10	+++	A
Пример 360	>10	+++	A
Пример 361	>10	++	A
Пример 362	>10	+++	NT
Пример 363	>10	+++	A
Пример 364	>10	+++	A
Пример 365	>10	+++	A
Пример 366	>10	+++	A
Пример 367	>10	+++	A
Пример 368	>10	+++	A
Пример 369	NT	NT	NT
Пример 370	NT	NT	NT
Пример 371	NT	NT	NT
Пример 372	NT	NT	NT
Пример 373	NT	NT	NT
Пример 374	NT	NT	NT
Пример 375	NT	NT	NT
Пример 376	NT	NT	NT
Пример 377	NT	NT	NT

Пример 378	NT	NT	NT
Пример 379	NT	NT	NT
Пример 380	NT	NT	NT
Пример 381	NT	NT	NT
Пример 382	NT	NT	NT
Пример 383	NT	NT	NT
Пример 384	NT	NT	NT
Пример 385	NT	NT	NT
Пример 386	NT	NT	NT
Пример 387	>10	+++	NT
Пример 388	>10	+++	NT
Пример 389	>10	+++	NT
Пример 390	>10	+++	NT
Пример 391	>10	+++	NT
Пример 392	>10	+++	NT
Пример 393	>10	+++	NT
Пример 394	>10	+++	NT
Пример 395	>10	+++	NT
Пример 396	>10	+++	NT
Пример 397	>10	+++	NT
Пример 398	>10	+++	NT
Пример 399	>10	+++	NT
Пример 400	>10	+++	NT
Пример 401	>10	+++	NT
Пример 402	>10	+++	NT
Пример 403	NT	NT	NT
Пример 404	NT	NT	NT
Пример 405	NT	NT	NT
Пример 406	NT	NT	NT
Пример 407	NT	NT	NT
Пример 408	NT	NT	NT

Пример 409	NT	NT	NT
Пример 410	NT	NT	NT
Пример 411	NT	NT	NT
Пример 412	NT	NT	NT
Пример 413	NT	NT	NT
Пример 414	NT	NT	NT
Пример 415	NT	NT	NT
Пример 416	NT	NT	NT
Пример 417	NT	NT	NT
Пример 418	NT	NT	NT
Пример 419	NT	NT	NT
Пример 420	NT	NT	NT
Пример 421	NT	NT	NT
Пример 422	NT	NT	NT
Пример 423	NT	NT	NT
Пример 424	NT	NT	NT
Пример 425	NT	NT	NT
Пример 426	NT	NT	NT
Пример 427	NT	NT	NT
Пример 428	NT	NT	NT
Пример 429	NT	NT	NT
Пример 430	NT	NT	NT
Пример 431	NT	NT	NT
Пример 432	NT	NT	NT
Пример 433	NT	NT	NT
Пример 434	NT	NT	NT
Пример 435	NT	NT	NT
Пример 436	NT	NT	NT

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

### 1. Соединение формулы Ia



Ia

в которой

- Z представляет собой H, D, C(=O)N(R5)(R6), C(=O)N(R5)O(R6), C(=O)N(R5)N(R6)(R7), N(R5)(R6), N(R5)SO<sub>2</sub>(R6), C(=O)O(R5), CH<sub>2</sub>-N(R5)(R6), C(R5)=NO(R6), O-R5, SO<sub>2</sub>N(R5)(R6), SO<sub>2</sub>-R5, алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарил, замещенный C2-C6 алкенилом, где циклоалкил необязательно замещен карбокси, эфиром карбоновой кислоты, галогеном, C1-C6 алкилом, C1-C6-галогеналкилом или NH<sub>2</sub>

- R1 представляет собой H, D, F, Cl, Br или NH<sub>2</sub>

- R2a, R2b, R2c и R2d для каждого положения независимо выбраны из группы, включающей H, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, F, Cl, Br, CH<sub>3</sub>, Et, i-Pr, c-Pr, D, CH<sub>2</sub>OH, CH(CH<sub>3</sub>)OH, CH<sub>2</sub>F, C(F)CH<sub>3</sub>, I, C=C, C≡C, C≡N, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, SMe, OH, при условии, что когда Z представляет собой H, R2b не является F и R2c не является Cl или CH<sub>3</sub>

- R3, R4, R8 и R9 для каждого положения независимо выбраны из группы, включающей H, метил и этил

- R3 и R4 необязательно объединены с образованием C3-C5-циклоалкильного кольца

- R3 и R8 необязательно объединены с образованием связанного мостиковой связью гетеробициклического кольца

- R5, R6 и R7 независимо выбраны из группы, включающей H, D, C1-C6-алкил, C3-C6-циклоалкил, C1-C4-карбоксиалкил, C1-C4-ацилсульфонамидо-алкил, C1-C4-карбоксамидоалкил, C4-C7-гетероциклоалкил, C2-C6-аминоалкил, C2-C6-гидроксиалкил и C2-C6-алкинил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, C≡N, amino, ацила, SO<sub>2</sub>Me, SO<sub>3</sub>H, карбокси, эфира карбоновой кислоты, карбамоила, замещенного карбамоила, C6-арила, гетероарила, C1-C6-алкила, C3-C6-циклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C4-карбоксамидоалкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкокси, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкила, C1-C6-гидроксиалкила и C1-C6 алкенилокси, где C1-C6-алкил, C6-арил и гетероарил необязательно замещены ацилокси, карбокси, эфиром карбоновой кислоты, C6-арилом, C2-C6-алкинилокси, C1-C6-алкилом, C1-C6-галогеналкилом, S-C1-C6-алкилом, SO<sub>2</sub>-C1-

C6-алкилом или C≡N

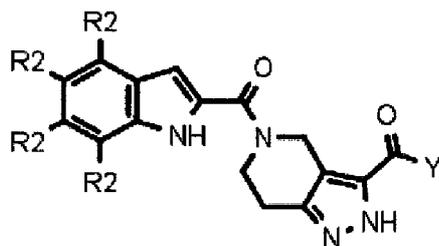
- R5 и R6 необязательно объединены с образованием C4-C7-гетероциклического кольца, содержащего 1 или 2 атома азота, серы или кислорода, или гетероспироциклической системы, состоящей из 2 или 3 C3-C7 колец и содержащей 1 или 2 атома азота, серы или кислорода, необязательно замещенной 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, амино, ацила, SO<sub>2</sub>Me, SO<sub>3</sub>H, карбокси, эфира карбоновой кислоты, карбамоила, замещенного карбамоила, C6-арила, гетероарила, C1-C6-алкила, C3-C6-циклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкокси, C1-C6-гидроксиалкила и C1-C6 алкенилокси

- n имеет значение 1 или 2

- m имеет значение 0 или 1

или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват или гидрат соединения формулы Ia или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарство соединения формулы Ia или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват, или гидрат.

2. Соединение формулы Ia по п.1, которое представляет собой соединение формулы II



## II

в которой

- Y представляет собой N(R5)(R6), N(R5)O(R6) или N(R5)N(R6)(R7)

- R2 для каждого положения независимо выбран из группы, включающей H, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, F, Cl, Br, CH<sub>3</sub>, Et и i-Pr

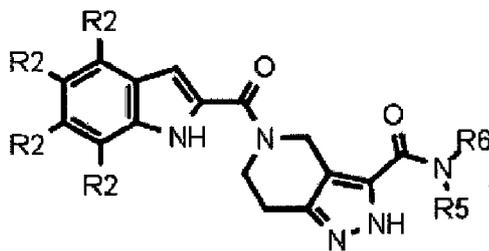
- R5, R6 и R7 независимо выбраны из группы, включающей H, D, C1-C6-алкил, C3-C6-циклоалкил, C1-C4-карбоксиалкил, C4-C7-гетероциклоалкил, C1-C4-карбоксамидоалкил, C1-C4-ацилсульфонамидо-алкил, C2-C6-аминоалкил и C2-C6-гидроксиалкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, амино, ацила, SO<sub>2</sub>Me, SO<sub>3</sub>H, карбокси, эфира карбоновой кислоты, карбамоила, замещенного карбамоила, C6-арила, гетероарила, C1-C6-алкила, C3-C6-циклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкокси, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкила, C1-C6-гидроксиалкила и C1-C6 алкенилокси, где C1-C6-алкил, C6-арил и гетероарил необязательно замещены ацилокси, карбокси, эфиром карбоновой кислоты, C6-арилом, C2-C6-алкинилокси, C1-C6-алкилом, C1-C6-галогеналкилом, S-C1-C6-алкилом, SO<sub>2</sub>-C1-C6-алкилом или C≡N

- R5 и R6 необязательно объединены с образованием C4-C7-гетероциклического кольца, содержащего 1 или 2 атома азота, серы или кислорода, или гетеро-

спироциклической системы, состоящей из 2 или 3 C3-C7 колец и содержащей 1 или 2 атома азота, серы или кислорода, необязательно замещенной 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, амина, ацила, SO<sub>2</sub>Me, SO<sub>3</sub>H, карбокси, эфира карбоновой кислоты, карбамоила, замещенного карбамоила, C<sub>6</sub>-арила, гетероарила, C1-C<sub>6</sub>-алкила, C3-C<sub>6</sub>-циклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C<sub>6</sub>-галогеналкила, C1-C<sub>6</sub>-алкокси, C1-C<sub>6</sub>-гидроксиалкила и C1-C<sub>6</sub> алкенилокси

или его фармацевтически приемлемую соль, или сольват или гидрат соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарство соединения формулы II или его фармацевтически приемлемую соль, или сольват, или гидрат.

3. Соединение формулы Ia по п.1 или 2, которое представляет собой соединение формулы III



**III**

в которой

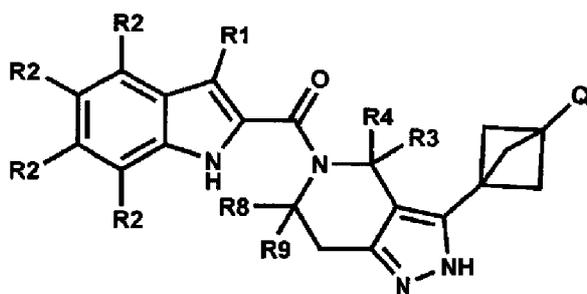
- R<sub>2</sub> для каждого положения независимо выбран из группы, включающей H, CH<sub>2</sub>F, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub>, C(F)CH<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, F, Cl, Br, CH<sub>3</sub>, Et

- R<sub>5</sub> выбран из группы, включающей C1-C<sub>6</sub>-алкил, C3-C<sub>6</sub>-циклоалкил, C4-C7-гетероциклоалкил, C2-C<sub>6</sub>-аминоалкил, C2-C<sub>6</sub>-гидроксиалкил, C1-C<sub>4</sub>-карбоксамидоалкил, C1-C<sub>4</sub>-карбоксиалкил и C1-C<sub>4</sub>-ацилсульфонамидо-алкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, амина, ацила, SO<sub>2</sub>Me, SO<sub>3</sub>H, карбамоила, замещенного карбамоила, C<sub>6</sub>-арила, гетероарила, C1-C<sub>6</sub>-алкила, C3-C<sub>6</sub>-циклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C<sub>6</sub>-галогеналкила, C1-C<sub>6</sub>-алкокси, C1-C<sub>6</sub>-алкил-O-C1-C<sub>6</sub>-алкила и C1-C<sub>6</sub> алкенилокси, где C1-C<sub>6</sub>-алкил, C<sub>6</sub>-арил и гетероарил необязательно замещены ацилокси, карбокси, эфиром карбоновой кислоты, C<sub>6</sub>-ариллом, C2-C<sub>6</sub>-алкинилокси, C1-C<sub>6</sub>-алкилом, C1-C<sub>6</sub>-галогеналкилом, S-C1-C<sub>6</sub>-алкилом, SO<sub>2</sub>-C1-C<sub>6</sub>-алкилом или C≡N

- R<sub>6</sub> выбран из группы, включающей метил и этил

или его фармацевтически приемлемую соль, или сольват или гидрат соединения формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарство соединения формулы III или его фармацевтически приемлемую соль, или сольват, или гидрат.

4. Соединение формулы Ia по п.1, которое представляет собой соединение формулы VI



VI

в которой,

- Q представляет собой H, карбокси, эфир карбоновой кислоты, галоген, C1-C6 алкил, C1-C6-галогеналкил или NH<sub>2</sub>
- R1 представляет собой H, D, F, Cl, Br или NH<sub>2</sub>
- R2 для каждого положения независимо выбран из группы, включающей H, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, F, Cl, Br, CH<sub>3</sub>, Et и i-Pr
- R3, R4, R8 и R9 для каждого положения независимо выбраны из группы, включающей H, метил и этил
- R3 и R4 необязательно объединены с образованием C3-C5-циклоалкильного кольца
- R3 и R8 необязательно объединены с образованием связанного мостиковой связью гетеробициклического кольца

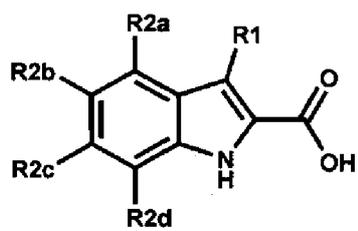
или его фармацевтически приемлемую соль, или сольват или гидрат соединения формулы VI или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарство соединения формулы VI или его фармацевтически приемлемую соль, или сольват, или гидрат.

5. Соединение по любому из п.п.1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват, или гидрат указанного соединения или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарство указанного соединения или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват, или гидрат, для применения в профилактике или лечении HBV инфекции у субъекта.

6. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из п.п.1-4 или его фармацевтически приемлемую соль, или сольват, или гидрат указанного соединения или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарство указанного соединения или его фармацевтически приемлемую соль, или сольват, или гидрат, вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

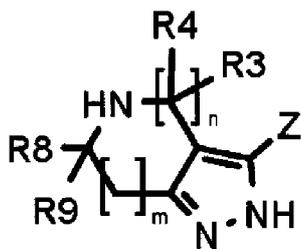
7. Способ лечения HBV инфекции у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из п.п.1-4 или его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, или гидрата указанного соединения или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарства указанного соединения или его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, или гидрата.

8. Способ получения соединения формулы Ia по п.1, включающий взаимодействие соединения формулы IV



IV

в которой R1, R2a, R2b, R2c и R2d имеют значение, определенное в п. 1,  
с соединением формулы V



V

в которой n, m, Z, R3, R4, R8 и R9 имеют значение, определенное в п. 1.