

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 046659

(13) B1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
2024.04.05

(51) Int. Cl. A61K 31/473 (2006.01)

(21) Номер заявки  
202191404

(22) Дата подачи заявки  
2019.11.20

---

(54) ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ КАК ПРОТИВОВИРУСНЫЕ СРЕДСТВА

---

(31) 62/770,428; 62/884,486

(56) PubChem-CID-134460393, Create Date: 23 June 2018 (23.06.2018), pg 2, Fig.

(32) 2018.11.21; 2019.08.08

US-A1-20180312507

(33) US

WO-A1-2017153919

(43) 2021.10.11

WO-A1-2019123285

(86) PCT/US2019/062372

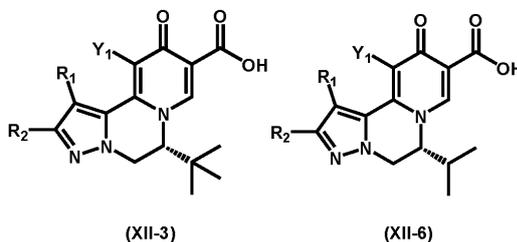
(87) WO 2020/106816 2020.05.28

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
ЭНАНТА ФАРМАСЬЮТИКАЛС,  
ИНК. (US)

(72) Изобретатель:  
Панаресе Джозеф, Дейвис Декстер,  
Барглет Сэмюэл, Чон Кэтрин, Кентон  
Натаниэль, Ор Ят Сунь (US)

(74) Представитель:  
Гизатуллина Е.М. (RU)

(57) В настоящем изобретении раскрыты соединения, имеющие формулу (XII-3) или формулу (XII-6), или их фармацевтически приемлемые соли:



которые ингибируют белок (белки), кодирующий вирус гепатита В (ВГВ) или нарушают работу клеточного цикла вируса гепатита В, а также могут применяться в качестве противовирусных средств. Настоящее изобретение касается также фармацевтической композиции, содержащей указанные выше соединения, для введения субъекту, страдающему инфекцией ВГВ. Настоящее изобретение касается также применения соединения формулы (XII-3) или формулы (XII-6) для лечения инфекции ВГВ у субъекта.

B1

046659

046659

B1

### Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение в целом касается соединений и фармацевтических композиций, которые могут применяться в качестве ингибиторов репликации вируса гепатита. Конкретнее, настоящее изобретение касается тетрациклических пиридоновых соединений, которые могут применяться в лечении вирусных инфекций, таких как инфекция вируса гепатита В (ВГВ). В настоящем изобретении описаны новые тетрациклические пиридоновые соединения, фармацевтические композиции, содержащие такие соединения, и способы применения этих соединений и композиций в лечении и профилактике инфекций ВГВ.

### Предшествующий уровень техники

Более 240 миллионов людей в мире хронически инфицированы вирусом гепатита В (ВГВ). Из этого числа по меньшей мере 2 миллиона людей живут в США. У многих из числа хронически инфицированных развиваются осложнения почечных заболеваний в виде цирроза или гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК).

ВГВ является представителем семейства *Hepadnavirus* и способен к репликации через обратную транскрипцию РНК-интермедиата. 3.2-г.п.н. геном ВГВ существует в виде кольцевой частично двухнитевой конформации ДНК (ркДНК), которая содержит четыре перекрывающиеся открытые рамки считывания (ОРС). Они кодируют ядро, полимеразу, оболочку и Х-белки вируса. Расслабленная кольцевая ДНК (ркДНК) должна конвертироваться в ковалентнонепрерывную кольцевую ДНК (ккДНК) в клетках перед началом транскрипции вирусных РНК. Поскольку ркДНК транскрипционно инертна, ккДНК является единственным темплатом для транскрипции ВГВ, и ее существование необходимо для развития инфекции.

Оболочка вируса ВГВ содержит смесь белков-антигенов клеточной мембраны (HBsAg). Слой HBsAg содержит три белка, которые имеют общий участок, включающий наименьший из этих трех белков (SHBsAg). Два других белка, Средний HBsAg (МНBsAg) и Большой HBsAg (ЛНBsAg), оба содержат сегмент SHBsAg с дополнительными полипептидными сегментами. SHBsAg, МНBsAg и ЛНBsAg могут также объединяться в неинфекционную субвирусную частицу, известную как 22-нм частица, которая содержит те же белки, которые находятся вокруг инфекционных вирусных частиц. Поскольку эти 22-нм частицы содержат те же самые поверхностные белки-антигены, которые окружают инфекционный вирион ВГВ, их можно использовать в качестве вакцины для выработки нейтрализующих антител.

У хронически инфицированных пациентов, неинфекционные 22-нм частицы обнаруживаются в гораздо большей концентрации, чем инфекционные вирионы. Вследствие этого считается, что 22-нм частицы способны защищать инфекционные вирионы от иммунного ответа организма хозяина. Они не только могут играть роль инфекционных ловушек, но также подавляют нормальную работу иммунных клеток, ослабляя тем самым иммунный ответ хозяина на ВГВ. Поэтому снижение концентрации этих субвирусных частиц представляет собой рабочий терапевтический подход к лечению инфекции ВГВ (см. WO2015/13990).

В клинической практике диагностическим маркером хронической ВГВ инфекции является высокий уровень HBsAg в крови. Полученные в последние годы данные показывают, что стойкий вирусологический ответ (СВО) соответствует снижению уровня HBsAg во время раннего лечения, в то время как неослабляющее воздействие HBsAg и других вирусных антигенов может приводить к недостаточной иммунности. Пациенты, у которых наблюдается более сильное снижение уровня HBsAg в крови, демонстрируют значительно более выраженный СВО при лечении.

Число и спектр применения имеющихся вариантов лечения пациентов с хроническим ВГВ весьма ограничено. Они включают терапию интерфероном и нуклеозидными ингибиторами ДНК-полимеразы ВГВ, а именно энтекавиром и тенофовиром. Современный стандарт лечения направлен на снижение уровня вирусемии и борьбу с нарушениями работы печени, но сопровождается отрицательными побочными эффектами и повышает вероятность появления лекарственно-устойчивых мутантов ВГВ. Серьезным недостатком современных видов терапии является то, что они не могут устранить печеночный резервуар ккДНК, предотвратить транскрипцию HBsAg из ккДНК или ограничить секрецию в кровь HBsAg, который сильно подавляет иммунный ответ. Хотя сообщалось о соединениях, понижающих уровень HBsAg в крови, они не были одобрены в качестве терапевтических средств против ВГВ (см. WO2015/113990,

WO2015/173164, WO2016/023877, WO2016/071215, WO2016/128335, WO 2017/140821, WO2019097479, WO2019166951, WO2019123285, WO2018198079, WO2018073753, WO2018047109, WO2019110352, WO2019129681, WO2018087345, WO2018083136, WO2018083106, WO2018083081, WO2017216391, WO2018001952, WO2018001944, WO2016107832, WO2016177655, WO2017017042, WO2017017043, WO2017013046, WO2016128335, WO2016071215, WO2015173164, WO2015113990, WO2018219356, WO2018130152, WO2018154466, WO2019069293, WO2017061466, WO2018181883, WO2018161960, WO2017205115, WO2018144605, WO2018085619, WO2018019297 и WO2018022282).

Принимая во внимание неудовлетворенные потребности клинической практики, требуются более

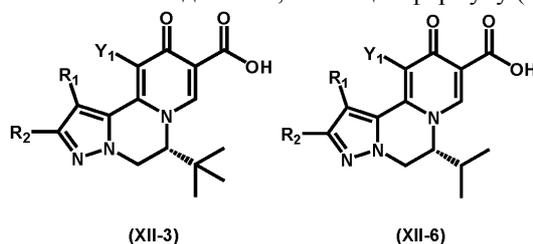
эффективные терапевтические средства против хронической инфекции ВГВ. В настоящем изобретении описаны способы получения и способы применения соединений, которые подавляют секрецию субвирусных частиц, содержащих HBsAg. Соединения описанного в настоящем изобретении типа можно применять для лечения инфекции ВГВ и снижения числа печеночных осложнений, таких как цирроз или гепатоцеллюлярная карцинома.

Имеется потребность в новых терапевтических средствах, которые лечат, снижают степень тяжести или предотвращают инфекцию ВГВ. Введение таких терапевтических средств пациентам с ВГВ, в качестве монотерапии или в комбинации с другими средствами лечения ВГВ или вспомогательным лечением, приведет к значительному улучшению прогноза, ослаблению развития заболевания и повышению индекса сероконверсии.

### Краткое описание изобретения

Настоящее изобретение касается новых противовирусных соединений, фармацевтических композиций, содержащих эти соединения, а также способов лечения или профилактики вирусной (в частности, ВГВ) инфекции у субъекта, нуждающегося в такой терапии, с применением указанных соединений. Соединения по настоящему изобретению ингибируют белок (белки), кодируемые вирусом гепатита В (ВГВ), или нарушают жизненный цикл ВГВ, и могут также применяться в качестве противовирусных средств. Кроме того, в настоящем изобретении описаны способы получения указанных соединений.

В настоящем изобретении описаны соединения, имеющие формулу (XII-3) или формулу (XII-6):



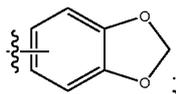
или его фармацевтически приемлемая соль, где

$Y_1$  представляет собой атом водорода или F;

$R_2$  выбран из следующих:

- 1) атом водорода;
- 2) галоген;
- 3) необязательно замещенный  $-C_3-C_8$ -циклоалкил;
- 4) необязательно замещенный 3-8-членный гетероциклоалкил;
- 5) необязательно замещенный арил;
- 6) необязательно замещенный гетероарил; и

$R_1$  представляет собой необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил или



необязательно замещенный

где каждая арильная группа представляет собой фенил или нафтил;

каждый гетероарил представляет собой 5- или 6-членный моноциклический радикал, содержащий по меньшей мере один атом в кольце, выбранный из N, O и S, и остальные атомы в кольце, представляющие собой углерод;

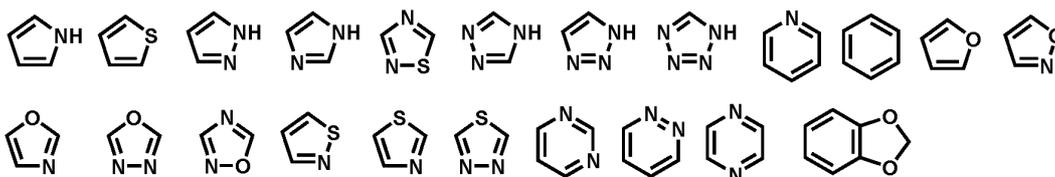
каждый 3-8-членный гетероциклоалкил представляет собой неароматическое кольцо или бициклическую конденсированную, мостиковую или спиросистему, где (i) каждая кольцевая система содержит по меньшей мере один гетероатом, независимо выбранный из кислорода, серы и азота, (ii) каждая кольцевая система может быть насыщенной или ненасыщенной, гетероатом азота необязательно может быть кватернизованным, (iii) любое из описанных выше колец может быть сконденсировано с ароматическим кольцом, и (iv) остальные атомы в цикле представляют собой атомы углерода; и

каждая замещенная группа замещена 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена;  $C_1-C_4$ -алкила; галоген- $C_1-C_4$ -алкила;  $C_2-C_4$ -алкенила; галоген- $C_2-C_4$ -алкенила;  $C_3-C_6$ -циклоалкила;  $C_1-C_4$ -алкоксигруппы; галоген- $C_1-C_4$ -алкоксигруппы;  $-O-C_3-C_6$ -циклоалкила;  $-CN$ ;  $-OH$ ;  $NH_2$ ;  $C_1-C_4$ -алкиламиногруппы; ди( $C_1-C_4$ -алкил)аминогруппы и  $NO_2$ .

Предпочтительно,  $R_2$  представляет собой необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил.

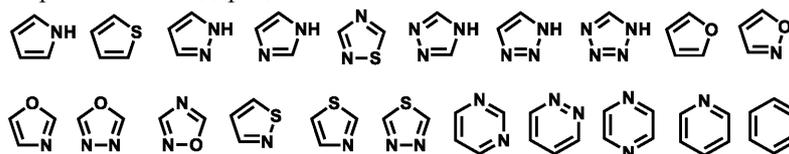
В некоторых вариантах осуществления  $R_2$  представляет собой атом водорода.

В некоторых вариантах осуществления  $R_1$  выбран из перечисленных ниже соединений путем отрыва атома водорода:



где каждая группа необязательно замещена 1-3 группами, выбранными из галогена, CN, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкила; галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкила; C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкила; C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкоксигруппы; -O-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкила; -OH; NH<sub>2</sub>; C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкиламиногруппы и ди(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил)аминогруппы.

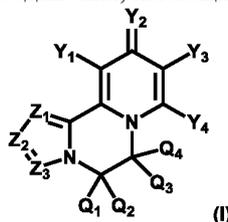
В некоторых вариантах осуществления R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> каждый независимо выбран из перечисленных ниже соединений путем отрыва атома водорода:



Каждая указанная выше предпочтительная группа может применяться в комбинации с одной, несколькими или всеми другими предпочтительными группами.

### Подробное описание изобретения

В настоящем изобретении описаны соединения, имеющие формулу (I)



и их фармацевтически приемлемые соли, N-оксиды, сложные эфиры и пролекарства, где:

Q<sub>1</sub>, Q<sub>2</sub>, Q<sub>3</sub> и Q<sub>4</sub> каждый независимо выбраны из атома водорода, галогена, NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, необязательно замещенного -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, необязательно замещенной -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкоксигруппы, необязательно замещенного -C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкила; необязательно замещенного -C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкенила; необязательно замещенного 3-8-членного гетероциклоалкила; необязательно замещенного арила; и необязательно замещенного гетероарила;

Альтернативно, один из Q<sub>1</sub> и Q<sub>2</sub> и один из Q<sub>3</sub> и Q<sub>4</sub> объединены с атомами углерода, с которым они соединены, с образованием необязательно замещенного 3-8-членного гетероциклического или карбоциклического кольца, содержащего 0, 1, 2 или 3 двойные связи;

Альтернативно, Q<sub>1</sub> и Q<sub>2</sub> объединены с атомом углерода, с которым они соединены, с образованием необязательно замещенного 3-8-членного гетероциклического или карбоциклического кольца, содержащего циклическое или карбоциклическое кольцо, содержащее 0, 1, 2 или 3 двойные связи;

Альтернативно, Q<sub>3</sub> и Q<sub>4</sub> объединены с атомом углерода, с которым они соединены, с образованием необязательно замещенного 3-8-членного гетероциклического или карбоциклического кольца, содержащего циклическое или карбоциклическое кольцо, содержащее 0, 1, 2 или 3 двойные связи;

Y<sub>1</sub> представляет собой атом водорода, галоген или необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил;

Y<sub>2</sub> представляет собой O, NR<sub>11</sub>, N(OR<sub>11</sub>) или N(NR<sub>11</sub>);

Y<sub>3</sub> представляет собой -COOR<sub>11</sub>, -C(O)NHSO<sub>2</sub>R<sub>11</sub>, -C(O)NHSO<sub>2</sub>NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub> или 1,2,4-оксадиазол-3-ил-5(4H)-он, или Y<sub>3</sub> представляет собой необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный -C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил или необязательно замещенный 5-6-членный гетероциклоалкил;

Y<sub>4</sub> представляет собой атом водорода или необязательно замещенный метил;

Альтернативно, Y<sub>2</sub> и Y<sub>3</sub> объединены с образованием необязательно замещенного 5-12-членного гетероциклического кольца, содержащего 1, 2 или 3 двойные связи;

Z<sub>1</sub> представляет собой N или CR<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub> представляет собой N или CR<sub>2</sub>, и Z<sub>3</sub> представляет собой N или CR<sub>3</sub>, при условии что по меньшей мере один из Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub> и Z<sub>3</sub> представляет собой N;

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> и R<sub>3</sub> каждый независимо выбраны из следующих:

- 1) атом водорода;
- 2) галогена;
- 3) -NO<sub>2</sub>;
- 4) цианогруппа;
- 5) необязательно замещенный -C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> алкил;
- 6) необязательно замещенный -C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> алкенил;

- 7) необязательно замещенный  $-C_2-C_8$  алкинил;
- 8) необязательно замещенный  $-C_3-C_8$ -циклоалкил;
- 9) необязательно замещенный 3-12-членный гетероциклоалкил;
- 10) необязательно замещенный арил;
- 11) необязательно замещенный арилалкил;
- 12) необязательно замещенный гетероарил;
- 13) необязательно замещенный гетероарилалкил;
- 14)  $-SR_{11}$ ;
- 15)  $-S(O)_2R_{11}$ ;
- 16)  $-S(O)_2N(R_{11})(R_{12})$ ;
- 17)  $-C(O)R_{11}$ ;
- 18)  $-C(O)OR_{11}$ ;
- 19)  $-C(O)N(R_{11})(R_{12})$ ;
- 20)  $-C(O)N(R_{11})S(O)_2(R_{12})$ ;
- 21)  $-N(R_{11})(R_{12})$ ;
- 22)  $-N(R_{13})C(O)N(R_{11})(R_{12})$ ;
- 23)  $-N(R_{11})C(O)(R_{12})$ ;
- 24)  $-N(R_{11})C(O)_2(R_{12})$ ;
- 25)  $-N(R_{13})S(O)_2N(R_{11})(R_{12})$ ;
- 26)  $-N(R_{11})S(O)_2(R_{12})$ ;
- 27)  $-OR_{11}$ ;
- 28)  $-OC(O)R_{11}$ ;
- 29)  $-OC(O)OR_{11}$ ; и
- 30)  $-OC(O)N(R_{11})(R_{12})$ ;

где  $R_{11}$ ,  $R_{12}$  и  $R_{13}$  каждый независимо выбраны из атома водорода, необязательно замещенного  $-C_1-C_8$  алкила, необязательно замещенного  $-C_2-C_8$ -алкенила, необязательно замещенного  $-C_3-C_8$ -циклоалкила, необязательно замещенного 3-8-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила. Альтернативно,  $R_{11}$  и  $R_{12}$  объединены с атомом азота, с которым они соединены, с образованием необязательно замещенного 3-8 членного гетероцикла, содержащего 0, 1, 2 или 3 двойные связи. Предпочтительно,  $R_2$  представляет собой необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил или необязательно замещенный бициклический гетероциклоалкил, более предпочтительно необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил.

Предпочтительно,  $R_1$  представляет собой необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный  $-C_3-C_8$ -циклоалкил или необязательно замещенный 3-12-членный гетероциклоалкил; и  $R_2$  представляет собой необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный  $-C_3-C_8$ -циклоалкил или необязательно замещенный 3-12-членный гетероциклоалкил.

В некоторых вариантах осуществления,  $Z_3$  представляет собой N,  $Z_1$  представляет собой  $CR_1$ , и  $Z_2$  представляет собой  $CR_2$ , и  $R_2$  не является атомом водорода; галогеном; цианогруппой; необязательно замещенным  $-C_1-C_6$  алкилом; необязательно замещенным  $-C_3-C_7$ -циклоалкилом; необязательно замещенным 3-7-членным гетероциклоалкилом;  $-NH_2$ ;  $-NHC_1-C_6$  алкилом;  $-OH$  или  $-OC_1-C_6$ -алкилом. В данном варианте осуществления,  $R_2$  предпочтительно представляет собой необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный арилалкил или необязательно замещенный гетероарилалкил, и  $R_1$  предпочтительно представляет собой необязательно замещенный арил, необязательно замещенный арилалкил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный гетероарилалкил, атом водорода или галоген.

В одном варианте осуществления, настоящее изобретение касается описанного выше соединения, имеющего формулу (I), или его фармацевтически приемлемых солей.

В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение касается соединения, имеющего формулу (I), и его фармацевтически приемлемых солей, где  $Y_1$  представляет собой атом водорода, F, Cl,  $-CH_3$  или  $-CF_3$ . Предпочтительно,  $Y_1$  представляет собой H или F.

В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение касается соединения, имеющего формулу (I), и его фармацевтически приемлемых солей, где  $Y_2$  представляет собой O.

В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение касается соединения, имеющего формулу (I), и его фармацевтически приемлемых солей, где  $Y_3$  представляет собой  $-COOH$  или  $-C(O)NHSO_2NR_{11}R_{12}$ , или  $Y_3$  представляет собой триазилил, где  $R_{11}$  и  $R_{12}$  имеют указанные выше значения.

В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение касается соединения, имеющего формулу (I), и его фармацевтически приемлемых солей, где  $Y_4$  представляет собой атом водорода или  $CH_3$ .

В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение касается соединения, имеющего формулу (I), и его фармацевтически приемлемых солей, где по меньшей мере один из  $R_1$ ,  $R_2$  и  $R_3$ , пред-

почтительно  $R_2$ , представляет собой необязательно замещенный арил; необязательно замещенный арилалкил; необязательно замещенный гетероарил или необязательно замещенный гетероарилалкил.

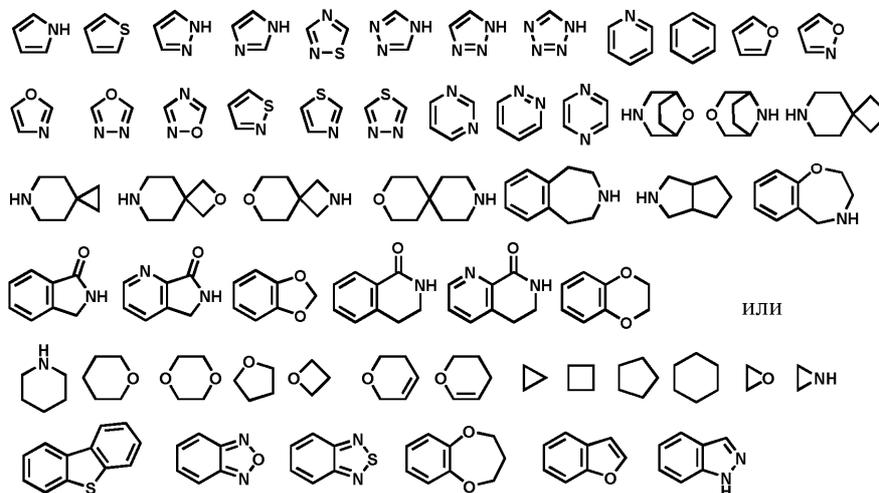
В некоторых вариантах осуществления,  $Z_3$  представляет собой N,  $Z_2$  представляет собой  $CR_2$ , и  $Z_1$  представляет собой  $CR_1$ , где  $R_1$  и  $R_2$  имеют указанные выше значения. В некоторых вариантах осуществления,  $R_1$  представляет собой атом водорода или галоген, предпочтительно атом водорода. В некоторых вариантах осуществления,  $R_2$  представляет собой необязательно замещенный арил; необязательно замещенный арилалкил; необязательно замещенный гетероарил; или необязательно замещенный гетероарилалкил.

В некоторых вариантах осуществления,  $Z_3$  представляет собой N,  $Z_1$  представляет собой  $CR_1$ , и  $Z_2$  представляет собой  $CR_2$ , где  $R_1$  представляет собой необязательно замещенный арил, необязательно замещенный арилалкил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный гетероарилалкил, необязательно замещенный  $-C_3-C_8$ -циклоалкил, или необязательно замещенный 3-12-членного гетероциклоалкил; и  $R_2$  имеет указанное выше значение. Предпочтительно,  $R_1$  представляет собой необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный  $-C_3-C_8$ -циклоалкил, или необязательно замещенный 3-8-членного гетероциклоалкил; и  $R_2$  имеет указанное выше значение. Более предпочтительно,  $R_1$  представляет собой необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный  $-C_3-C_8$ -циклоалкил или необязательно замещенный 3-8-членный гетероциклоалкил; и  $R_2$  представляет собой атом водорода.

В некоторых вариантах осуществления,  $Z_3$  представляет собой N,  $Z_1$  представляет собой  $CR_1$ , и  $Z_2$  представляет собой  $CR_2$ , где  $R_2$  представляет собой необязательно замещенный арил, необязательно замещенный арилалкил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный гетероарилалкил, необязательно замещенный  $-C_3-C_8$ -циклоалкил или необязательно замещенный 3-12-членный гетероциклоалкил; и  $R_1$  имеет указанное выше значение. Предпочтительно,  $R_2$  представляет собой необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный  $-C_3-C_8$ -циклоалкил или необязательно замещенный 3-8-членный гетероциклоалкил; и  $R_1$  имеет указанное выше значение. Более предпочтительно,  $R_2$  представляет собой необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный  $-C_3-C_8$ -циклоалкил, или необязательно замещенный 3-8-членный гетероциклоалкил; и  $R_1$  представляет собой атом водорода.

В некоторых вариантах осуществления,  $Z_3$  представляет собой N,  $Z_1$  представляет собой  $CR_1$ , и  $Z_2$  представляет собой  $CR_2$ , где  $R_1$  представляет собой необязательно замещенный арил, необязательно замещенный арилалкил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный гетероарилалкил, необязательно замещенный  $-C_3-C_8$ -циклоалкил или необязательно замещенный 3-12-членный гетероциклоалкил; и  $R_2$  представляет собой необязательно замещенный арил, необязательно замещенный арилалкил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный гетероарилалкил, необязательно замещенный  $-C_3-C_8$ -циклоалкил или необязательно замещенный 3-12-членный гетероциклоалкил. Предпочтительно,  $R_1$  представляет собой необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный  $-C_3-C_8$ -циклоалкил или необязательно замещенный 3-8-членный гетероциклоалкил; и  $R_2$  представляет собой необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный  $-C_3-C_8$ -циклоалкил или необязательно замещенный 3-8-членный гетероциклоалкил.

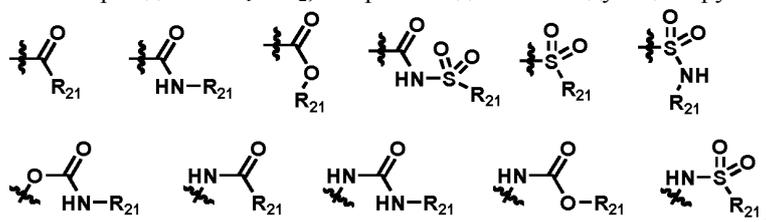
В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение касается соединения, имеющего формулу (I), и его фармацевтически приемлемых солей, где по меньшей мере один из  $R_1$ ,  $R_2$  и  $R_3$  предпочтительно по меньшей мере один из  $R_1$  и  $R_2$  образован из одного из изображенных ниже соединений путем отрыва атома водорода:



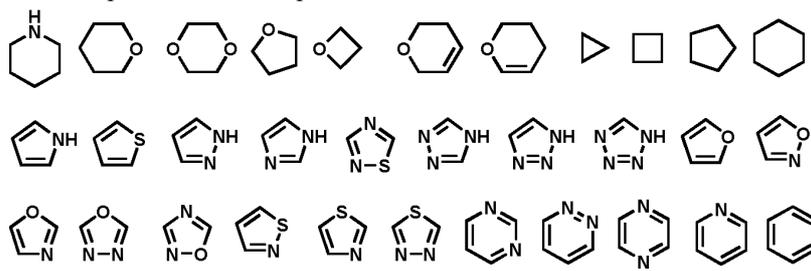
где каждая из перечисленных групп необязательно замещена 1-4 группами, выбранными из галоген-

на, CN,  $-OR_{11}$ ,  $-NR_{11}R_{12}$ , необязательно замещенного  $C_1$ - $C_6$ -алкила и необязательно замещенного 3-8-членного гетероцикла.

В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение касается соединения, имеющего формулу (I), и его фармацевтически приемлемых солей, где по меньшей мере один из  $R_1$ ,  $R_2$  и  $R_3$ , предпочтительно по меньшей мере один из  $R_1$  и  $R_2$ , выбран из одной из следующих групп:



где каждый  $R_{21}$  независимо выбран из  $-CH_3$ , -изопропила, -трет-бутила или одного из приведенных ниже соединений после отрыва атома водорода:

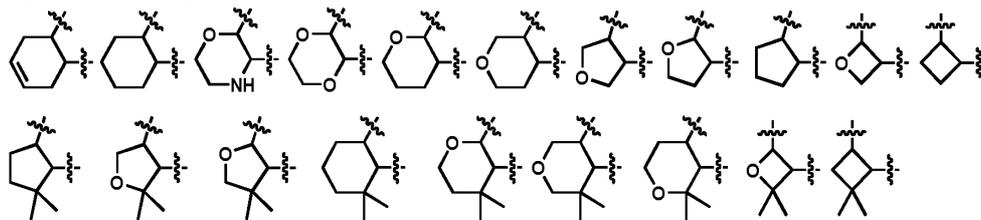


где каждая из перечисленных групп необязательно замещена 1-4 группами, выбранными из галогена, CN,  $-OR_{11}$ ,  $-NR_{11}R_{12}$ , необязательно замещенного  $C_1$ - $C_6$ -алкила и необязательно замещенного 3-8-членного гетероцикла.

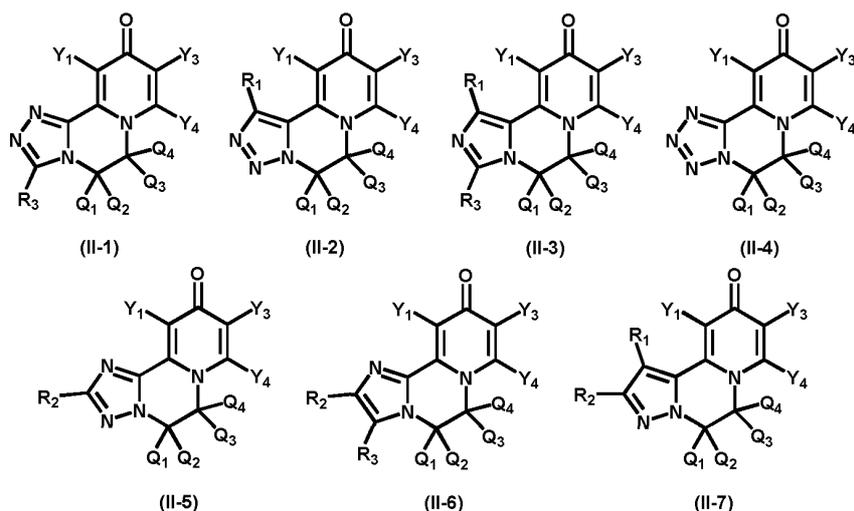
В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение касается соединения, имеющего формулу (I), и его фармацевтически приемлемых солей, где  $Q_1$  представляет собой атом водорода, Cl или F;  $Q_2$  представляет собой атом водорода, Cl или F, и  $Q_3$  представляет собой атом водорода, Cl или F.

В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение касается соединения, имеющего формулу (I), и его фармацевтически приемлемых солей, где  $Q_4$  представляет собой -трет-бутил или изопропил.

В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение касается соединения, имеющего формулу (I), и его фармацевтически приемлемых солей, где  $Q_4$  объединен с  $Q_1$  или  $Q_2$ , и с атомом углерода пиперидинильного кольца, с которым они соединены, с образованием необязательно замещенного кольца, выбранного из перечисленных ниже:

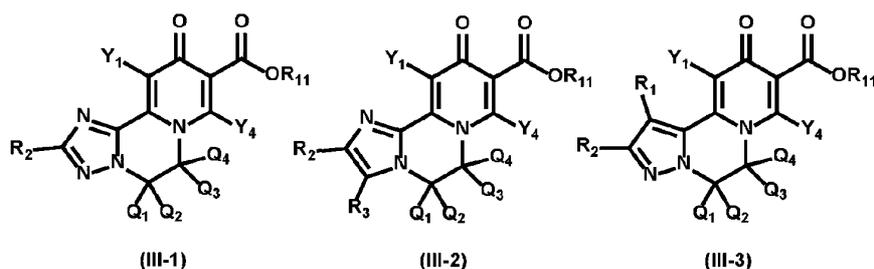


В некоторых вариантах осуществления, соединение, имеющее формулу (I), имеет одну из формул (II-1)-(II-7), или представляет собой его фармацевтически приемлемую соль:



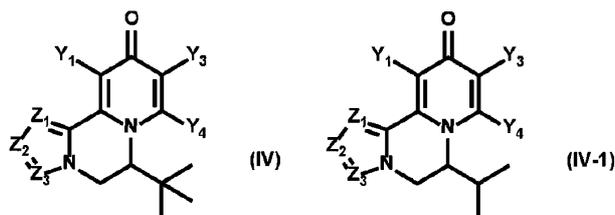
где  $Y_1, Y_3, Y_4, R_1, R_2, R_3, Q_1, Q_2, Q_3$  и  $Q_4$  имеют указанные выше значения. В некоторых вариантах осуществления,  $Q_3$  и  $Q_4$  объединены с атомом углерода, с которым они соединены, с образованием спирокольца. В некоторых вариантах осуществления,  $Q_1$  и  $Q_3$  оба представляют собой атом водорода, и  $Q_2$  и  $Q_4$  объединены с атомами углерода, с которым они соединены, с образованием цис-конденсированного кольца.

В другом варианте осуществления, соединение, имеющее формулу (I), представлено формулой (III-1), или формулой (III-2), или формулой (III-3), или представляет собой его фармацевтически приемлемую соль:



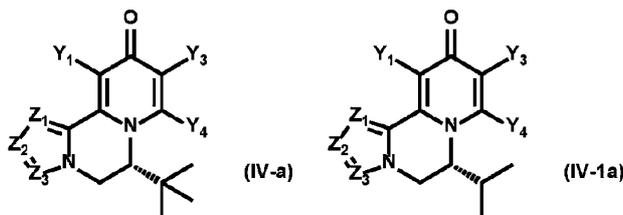
где  $Y_1, Y_4, R_1, R_2, R_3, R_{11}, Q_1, Q_2, Q_3$  и  $Q_4$  имеют указанные выше значения.

В другом варианте осуществления, соединение, имеющее формулу (I), представлено формулой (IV) или формулой (IV-1), или представляет собой его фармацевтически приемлемую соль:



где  $Y_1, Y_3, Y_4, Z_1, Z_2$  и  $Z_3$  имеют указанные выше значения.

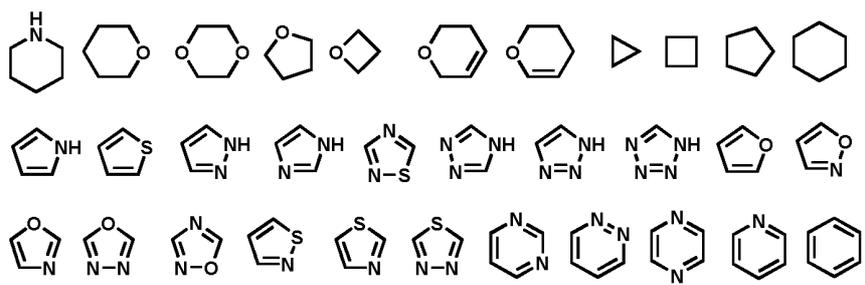
В другом варианте осуществления, соединение, имеющее формулу (I), представлено формулой (IV-a) или формулой (IV-1a), или представляет собой его фармацевтически приемлемую соль:



где  $Y_1, Y_3, Y_4, Z_1, Z_2$  и  $Z_3$  имеют указанные выше значения.

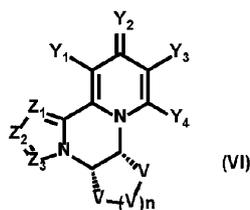
В другом варианте осуществления, соединение, имеющее формулу (I), имеет одну из формул (V-1)-(V-8), или представляет собой его фармацевтически приемлемую соль:





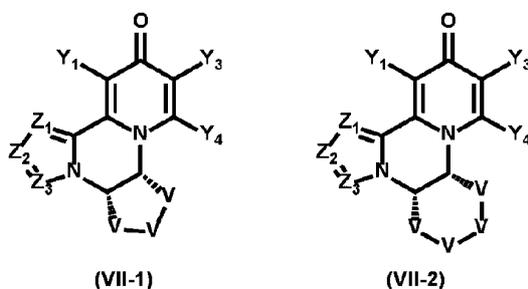
где каждая из перечисленных групп необязательно замещена 1-4 группами, выбранными из галогена, CN,  $-OR_{11}$ ,  $-NR_{11}R_{12}$ , необязательно замещенного  $C_1$ - $C_6$ -алкила и необязательно замещенного 3-8-членного гетероцикла.

В другом варианте осуществления, соединение, имеющее формулу (I), представлено формулой (VI) или представляет собой его фармацевтически приемлемую соль:



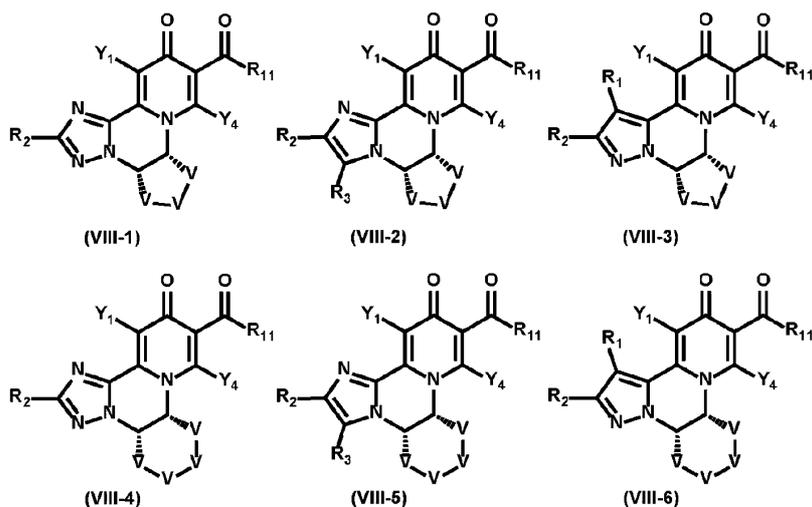
где  $Y_1$ ,  $Y_2$ ,  $Y_3$ ,  $Y_4$ ,  $Z_1$ ,  $Z_2$  и  $Z_3$  имеют указанные выше значения, один V представляет собой  $-O-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-NR_{22}-$  или  $-C(R_{22})_2-$ , и другие V независимо представляют собой  $-O-$ ,  $-NR_{22}-$  или  $-C(R_{22})_2-$ ; каждый  $R_{22}$  независимо представляет собой атом водорода, необязательно замещенный  $-C_1$ - $C_6$ -алкил, необязательно замещенный  $-C_2$ - $C_6$ -алкенил, необязательно замещенный  $-C_2$ - $C_6$ -алкинил, необязательно замещенную  $C_1$ - $C_6$ -алкоксигруппу; необязательно замещенный  $-C_3$ - $C_7$ -циклоалкил, необязательно замещенный 3-7-членный гетероцикл, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил; n равен 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления, два соседних V представляют собой  $-C(R_{22})_2-$ . Альтернативно, два соседних V вместе образуют  $-C(R_{22})=C(R_{22})-$ .

В другом варианте осуществления, соединение, имеющее формулу (I), представлено формулой (VII-1) или формулой (VII-2), или его фармацевтически приемлемой солью:

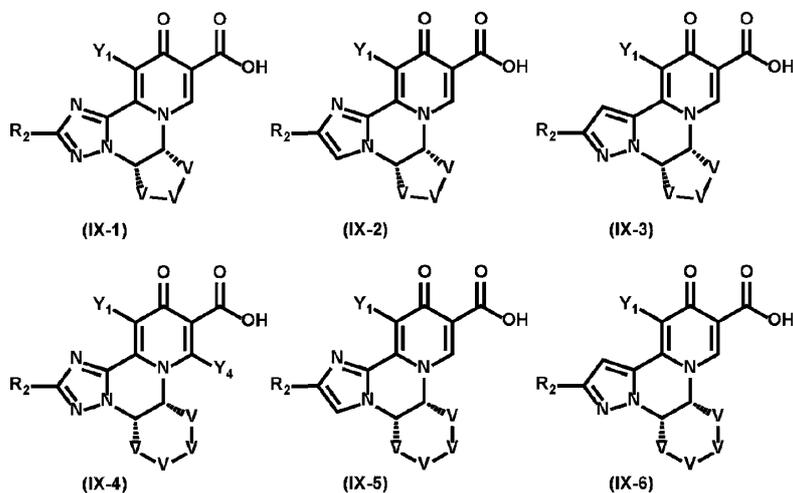


где  $Y_1$ ,  $Y_3$ ,  $Y_4$ ,  $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$  и V имеют указанные выше значения. Альтернативно, два соседних V вместе образуют  $-C(R_{22})=C(R_{22})-$ ,  $R_{22}$  имеет указанное выше значение.

В другом варианте осуществления, соединение, имеющее формулу (I), имеет одну из формул (VIII-1)-(VIII-6), или представляет собой его фармацевтически приемлемую соль:

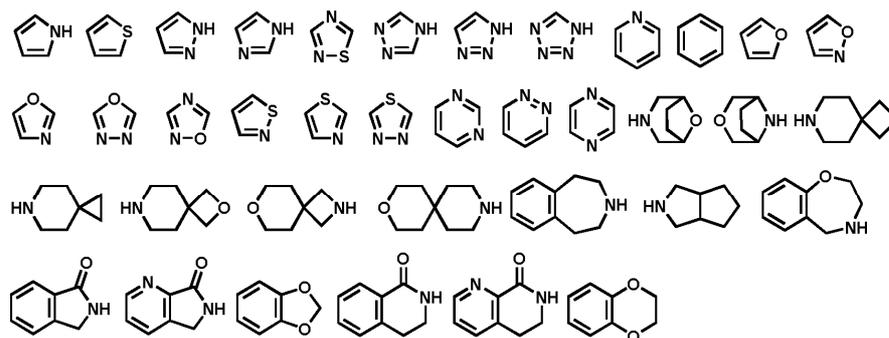


где  $Y_1$ ,  $Y_4$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_{11}$  и  $V$  имеют указанные выше значения. В другом варианте осуществления, соединение, имеющее формулу (I), имеет одну из формул (IX-1)-(IX-6) или представляет собой его фармацевтически приемлемую соль:

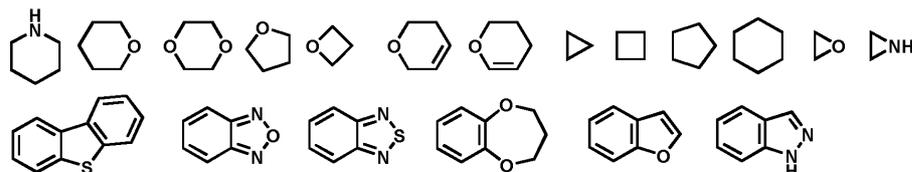


где  $Y_1$ ,  $R_2$  и  $V$  имеют указанные выше значения. Предпочтительно,  $R_2$  представляет собой необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил, или  $R_2$  представляет собой необязательно замещенный  $-C_3-C_8$ -циклоалкил или необязательно замещенный 3-8-членный гетероциклоалкил.

В другом варианте осуществления, соединение представлено одной из формул (IX-1)-(IX-6), или представляет собой его фармацевтически приемлемую соль, где  $R_2$  образован из одного из изображенных ниже соединений путем отрыва атома водорода:

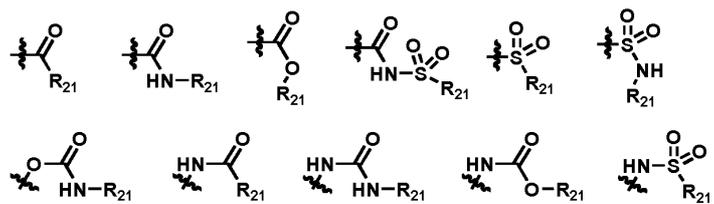


или

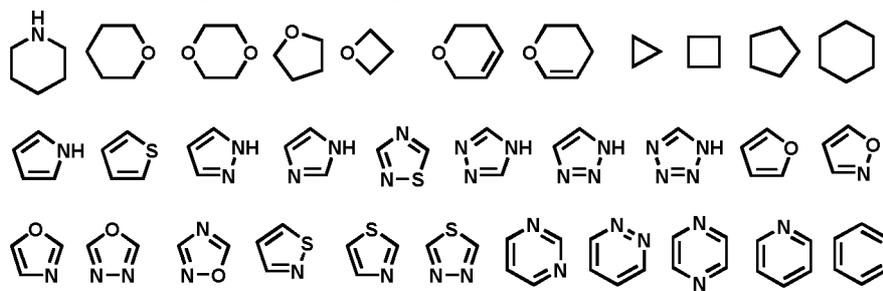


где каждая из перечисленных групп необязательно замещена 1-4 группами, выбранными из галогена, CN,  $-OR_{11}$ ,  $-NR_{11}R_{12}$ , необязательно замещенного  $C_1-C_6$ -алкила и необязательно замещенного 3-8-членного гетероцикла.

В другом варианте осуществления, соединение имеет одну из формул (IX-1)-(IX-6) или представляет собой его фармацевтически приемлемую соль, где  $R_2$  независимо выбран из одного из приведенных ниже соединений:

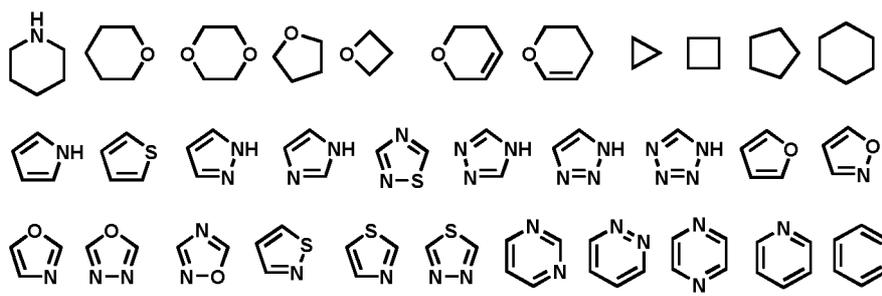


где каждый  $R_{21}$  независимо выбран из  $-CH_3$ , -изопропила, -трет-бутила или одного из перечисленных ниже соединений после отрыва атома водорода:



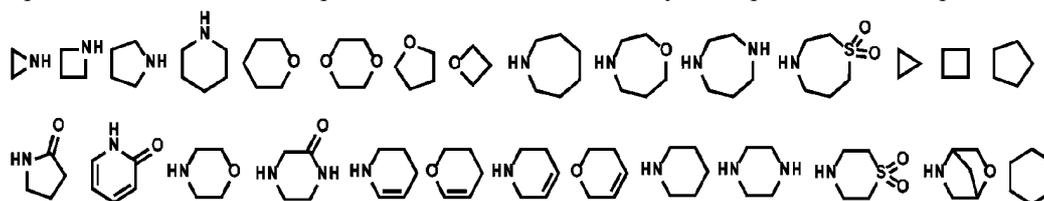
где каждая из перечисленных групп необязательно замещена 1-4 группами, выбранными из галогена, CN,  $-OR_{11}$ ,  $-NR_{11}R_{12}$ , необязательно замещенного  $C_1-C_6$ -алкила и необязательно замещенного 3-8-членного гетероцикла.

В другом варианте осуществления, соединение представлено формулой (V-1), формулой (V-5), формулой (IX-1) или формулой (IX-4), или представляет собой его фармацевтически приемлемую соль, где  $R_2$  выбран из галогена,  $-CN$ ,  $-CH_3$ ,  $-CF_3$ ,  $-CHF_2$ ,  $-C(O)CH_3$ ,  $-OCH_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OH$ ,  $-OR_{11}$ ,  $-NH_2$  и  $-NHR_{12}$ , где  $R_{11}$  и  $R_{12}$  каждый независимо выбраны из одного из перечисленных ниже соединений после отрыва атома водорода:



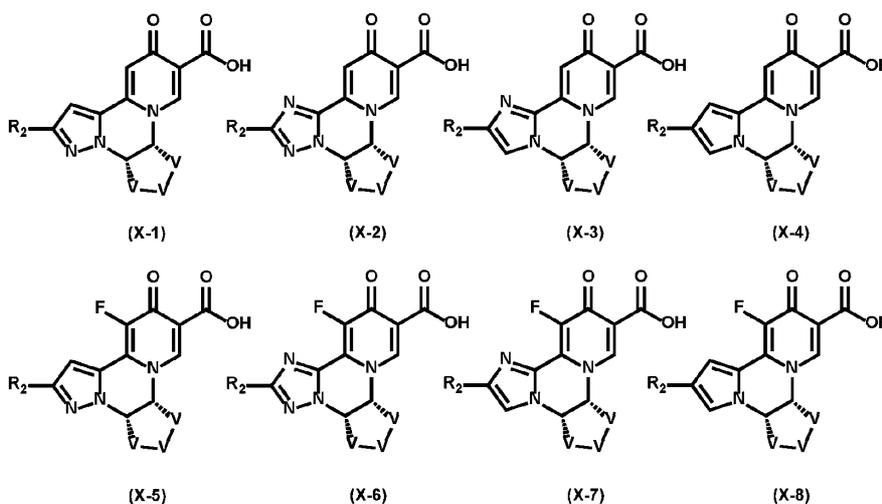
где каждая из перечисленных групп необязательно замещена 1-4 группами, выбранными из галогена, CN,  $-OR_{11}$ ,  $-NR_{11}R_{12}$ , необязательно замещенного  $C_1-C_6$ -алкила и необязательно замещенного 3-8-членного гетероцикла.

В другом варианте осуществления, соединение представлено формулой (V-1), формулой (V-5), формулой (IX-1) или формулой (IX-4), или представляет собой его фармацевтически приемлемую соль, где  $R_2$  образован из одного из изображенных ниже соединений путем отрыва атома водорода:



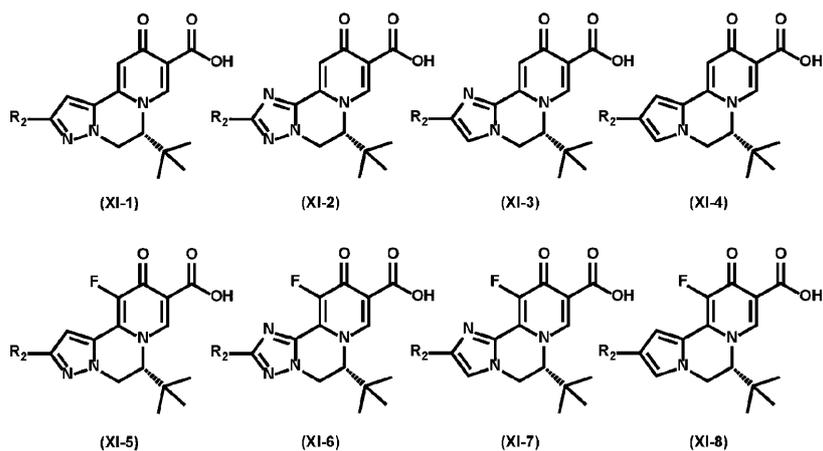
где каждая из перечисленных групп необязательно замещена 1-4 группами, выбранными из галогена, CN,  $-OR_{11}$ ,  $-NR_{11}R_{12}$ , необязательно замещенного  $C_1-C_6$ -алкила и необязательно замещенного 3-8-членного гетероцикла.

В другом варианте осуществления, соединение, имеющее формулу (I), имеет одну из формул (X-1)-(X-8), или представляет собой его фармацевтически приемлемую соль:



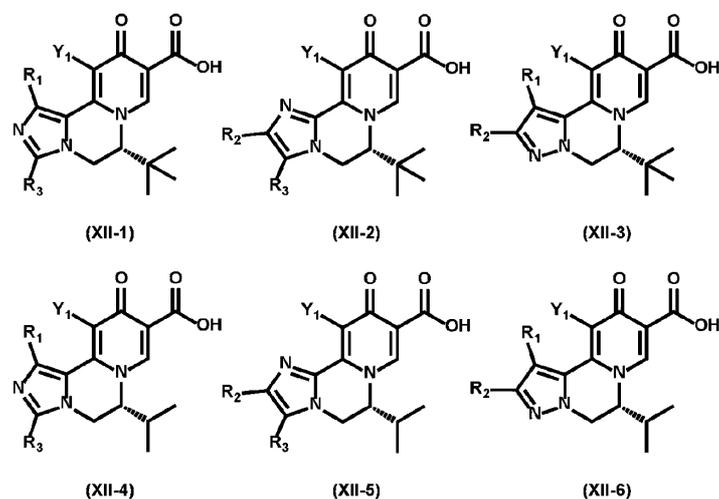
где  $R_2$  и V имеют указанные выше значения. Предпочтительно,  $R_2$  представляет собой необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный  $-C_3-C_8$ -циклоалкил или необязательно замещенный 3-8-членный гетероциклоалкил.

В другом варианте осуществления, соединение, имеющее формулу (I), имеет одну из формул (XI-1)-(XI-8) или представляет собой его фармацевтически приемлемую соль:



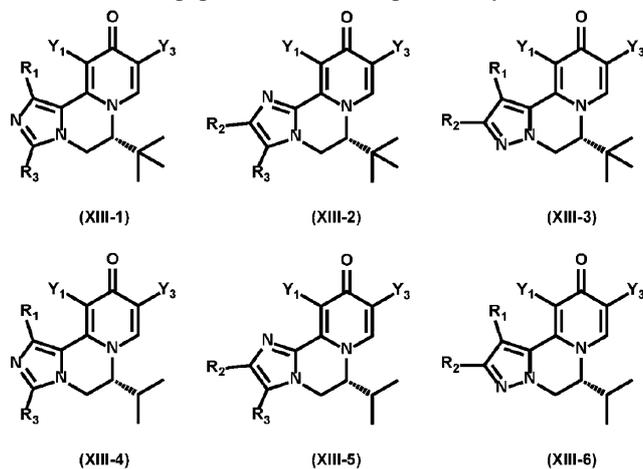
где  $R_2$  имеет указанное выше значение. Предпочтительно,  $R_2$  представляет собой необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный  $-C_3-C_8$ -циклоалкил или необязательно замещенный 3-8-членный гетероциклоалкил.

В другом варианте осуществления, соединение, имеющее формулу (I), имеет одну из формул (XII-1)-(XII-6) или представляет собой его фармацевтически приемлемую соль:



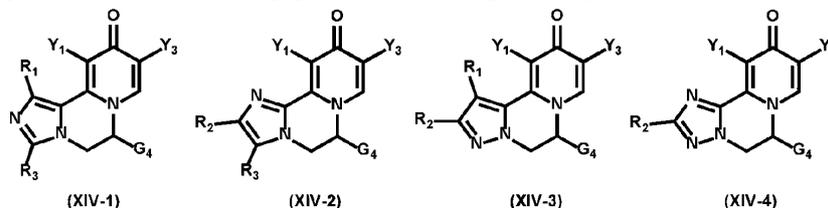
где  $Y_1$ ,  $R_1$ ,  $R_2$  и  $R_3$  имеют указанные выше значения. Предпочтительно,  $Y_1$  представляет собой H или F;  $R_1$ ,  $R_2$  и  $R_3$  каждый независимо выбраны из атома водорода, галогена, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного арилалкила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероарилалкила, необязательно замещенного  $-C_3-C_8$ -циклоалкила и необязательно замещенного 3-8-членного гетероциклоалкила. Более предпочтительно,  $Y_1$  представляет собой H; и  $R_1$ ,  $R_2$  и  $R_3$  каждый независимо выбраны из необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила.

В другом варианте осуществления, соединение, имеющее формулу (I), имеет одну из формул (XIII-1)-(XIII-6) или представляет собой его фармацевтически приемлемую соль:



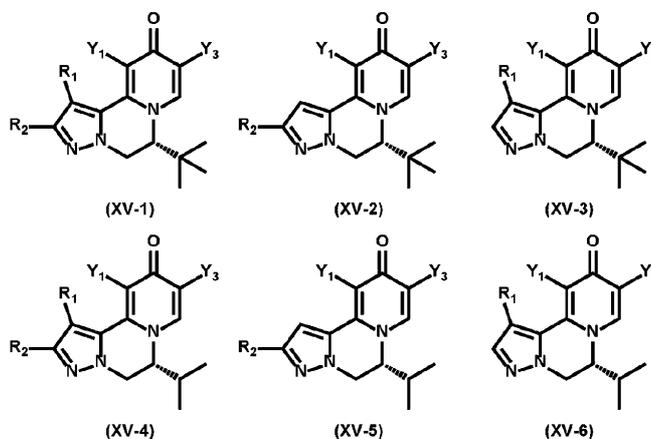
где  $Y_1$ ,  $Y_3$ ,  $R_1$ ,  $R_2$  и  $R_3$  имеют указанные выше значения. Предпочтительно,  $Y_1$  представляет собой H или F;  $Y_3$  представляет собой -COOH или триазилил;  $R_1$ ,  $R_2$  и  $R_3$  каждый независимо выбраны из атома водорода, галогена, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного арилалкила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероарилалкила, необязательно замещенного -C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкила и необязательно замещенного 3-8-членного гетероциклоалкила. Более предпочтительно,  $Y_1$  представляет собой H;  $Y_3$  представляет собой -COOH, и  $R_1$ ,  $R_2$  и  $R_3$  каждый независимо выбраны из необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного -C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкила и необязательно замещенного 3-8-членного гетероциклоалкила.

В другом варианте осуществления, соединение, имеющее формулу (I), имеет одну из формул (XIV-1)-(XIV-4) или представляет собой его фармацевтически приемлемую соль:



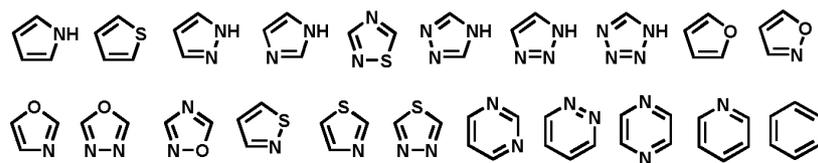
где  $Y_1$ ,  $Y_3$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  и  $G_4$  имеют указанные выше значения. Предпочтительно,  $Y_1$  представляет собой H или F;  $Y_3$  представляет собой -COOH или триазилил;  $G_4$  представляет собой трет-бутил или изопропил;  $R_1$ ,  $R_2$  и  $R_3$  каждый независимо выбраны из атома водорода, галогена, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного арилалкила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероарилалкила, необязательно замещенного -C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкила и необязательно замещенного 3-8-членного гетероциклоалкила. Более предпочтительно,  $Y_1$  представляет собой H;  $Y_3$  представляет собой -COOH или триазилил;  $G_4$  представляет собой трет-бутил или изопропил; и  $R_1$ ,  $R_2$  и  $R_3$  каждый независимо выбраны из необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного -C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкила и необязательно замещенного 3-8-членного гетероциклоалкила.

В другом варианте осуществления, соединение, имеющее формулу (I), имеет одну из формул (XV-1)-(XV-6), или представляет собой его фармацевтически приемлемую соль:



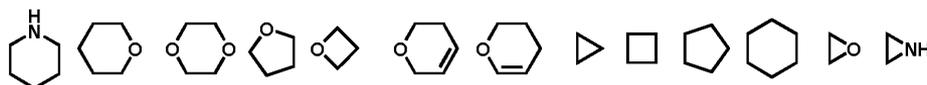
где  $Y_1$ ,  $Y_3$ ,  $R_1$  и  $R_2$  имеют указанные выше значения. Предпочтительно,  $Y_1$  представляет собой H или F;  $Y_3$  представляет собой -COOH или триазилил;  $R_1$  и  $R_2$  каждый независимо выбраны из необязательно замещенного арила, необязательно замещенного арилалкила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероарилалкила, необязательно замещенного -C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкила и необязательно замещенного 3-8-членного гетероциклоалкила. Более предпочтительно,  $Y_1$  представляет собой H;  $Y_3$  представляет собой -COOH или триазилил; и  $R_1$  и  $R_2$  каждый независимо выбраны из необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного -C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкила и необязательно замещенного 3-8-членного гетероциклоалкила.

В другом варианте осуществления, соединение представлено формулой (XII-1)-(XII-6), или формулой (XIII-1)-(XIII-6), или формулой (XIV-1)-(XIV-4), или формулой (XV-1)-(XV-6), или представляет собой его фармацевтически приемлемую соль, где  $R_1$ ,  $R_2$  и  $R_3$  каждый независимо выбраны из одного из перечисленных ниже соединений после отрыва атома водорода:



где каждая из приведенных групп является необязательно замещенной.

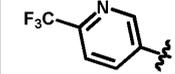
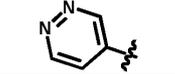
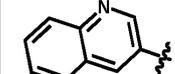
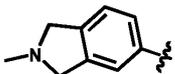
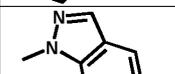
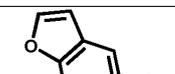
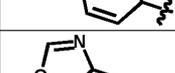
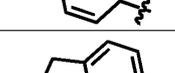
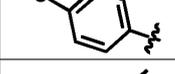
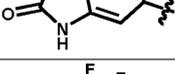
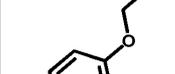
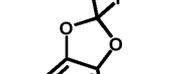
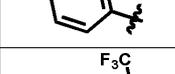
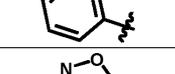
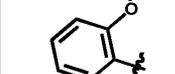
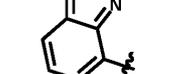
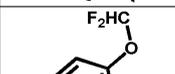
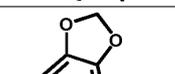
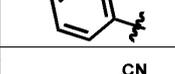
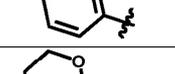
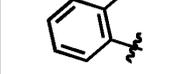
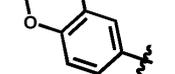
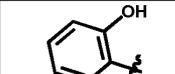
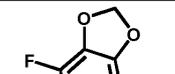
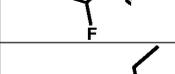
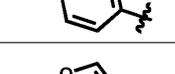
В другом варианте осуществления, соединение представлено формулой (XII-1)-(XII-6), или формулой (XIII-1)-(XIII-6), или формулой (XIV-1)-(XIV-4), или формулой (XV-1)-(XV-6), или представляет собой его фармацевтически приемлемую соль, где  $R_1$ ,  $R_2$  и  $R_3$  каждый независимо выбраны из одного из перечисленных ниже соединений после отрыва атома водорода:



где каждая из приведенных групп является необязательно замещенной. В другом варианте осуществления, соединение по настоящему изобретению представлено формулой (XII-1)-(XII-6), или формулой (XIII-1)-(XIII-6), или формулой (XIV-1)-(XIV-4), или формулой (XV-1)-(XV-6), или представляет собой его фармацевтически приемлемую соль, где по меньшей мере один из  $R_1$ ,  $R_2$  и  $R_3$  независимо выбран из групп, приведенных ниже в таблице.

Номер	$R_1$ , $R_2$ или $R_3$	Номер	$R_1$ , $R_2$ или $R_3$
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	
11		12	
13		14	
15		16	
17		18	
19		20	
21		22	
23		24	
25		26	
27		28	
29		30	
31		32	

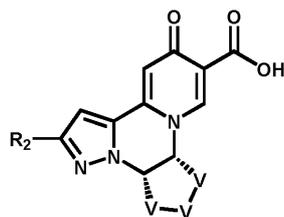
33		34	
35		36	
37		38	
39		40	
41		42	
43		44	
45		46	
47		48	
49		50	
51		52	
53		54	
55		56	
57		58	
59		60	
61		62	
63		64	
65		66	
67		68	
69		70	
71		72	
73		74	

75		76	
77		78	
79		80	
81		82	
83		84	
85		86	
87		88	
89		90	
91		92	
93		94	
95		96	
97		98	
99		100	

101		102	
103		104	
105		106	
107		108	
109		110	

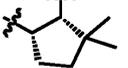
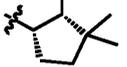
Репрезентативные соединения по настоящему изобретению включают (но не ограничены только

ими) соединения, имеющие формулу (X-1), и их фармацевтически приемлемые соли, где  $R_2$  и  для каждого соединения указаны в табл. 1.

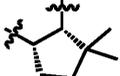
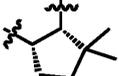
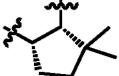
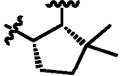
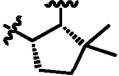
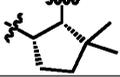
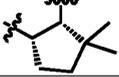
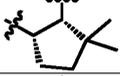
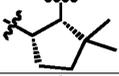
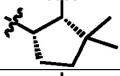
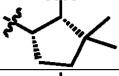
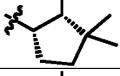
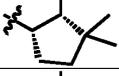
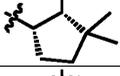
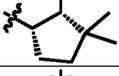
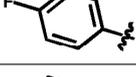
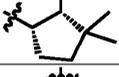
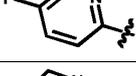
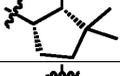
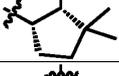
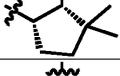
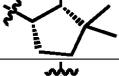
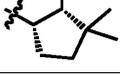
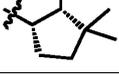
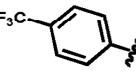
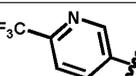
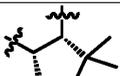
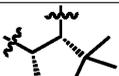
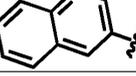
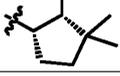
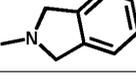
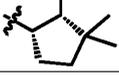


(X-1)

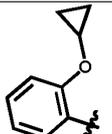
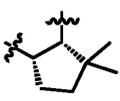
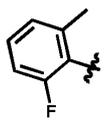
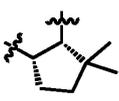
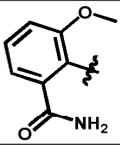
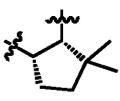
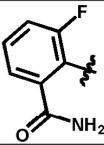
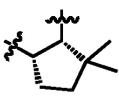
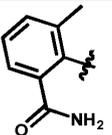
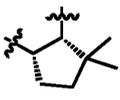
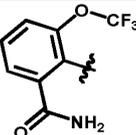
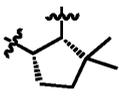
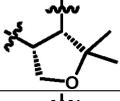
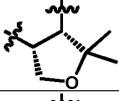
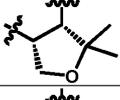
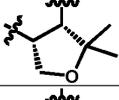
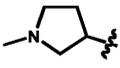
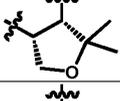
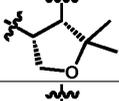
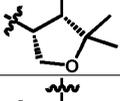
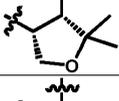
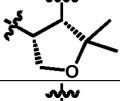
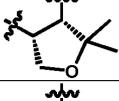
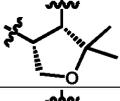
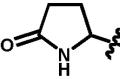
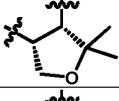
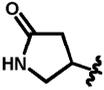
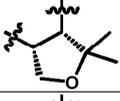
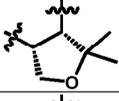
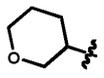
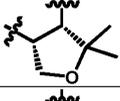
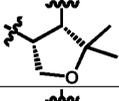
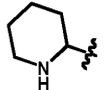
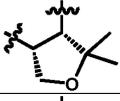
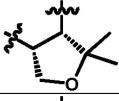
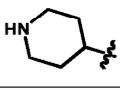
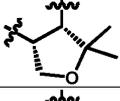
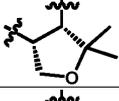
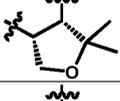
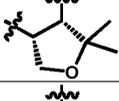
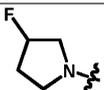
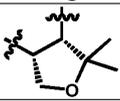
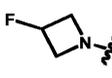
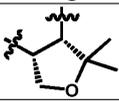
Таблица 1

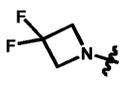
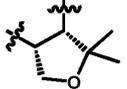
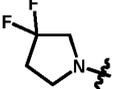
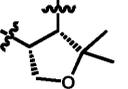
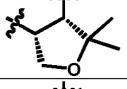
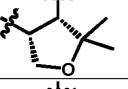
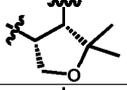
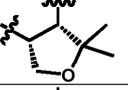
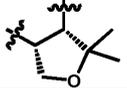
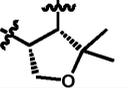
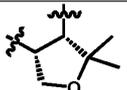
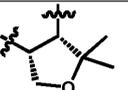
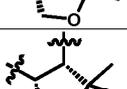
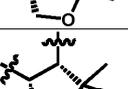
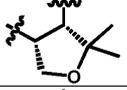
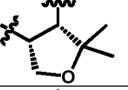
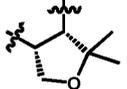
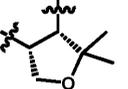
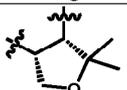
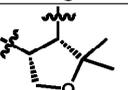
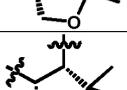
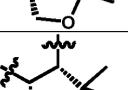
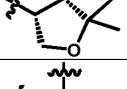
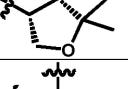
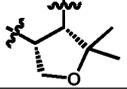
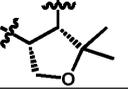
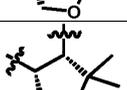
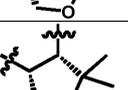
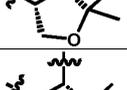
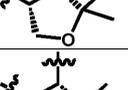
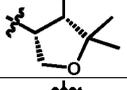
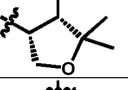
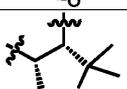
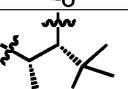
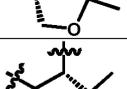
Соединение	$R_2$		Соединение	$R_2$	
1-1			1-2		
1-3			1-4		
1-5			1-6		
1-7			1-8		

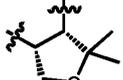
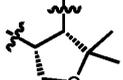
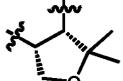
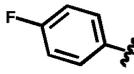
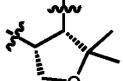
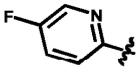
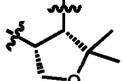
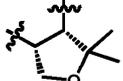
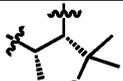
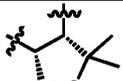
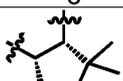
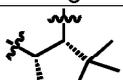
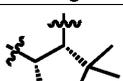
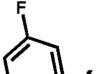
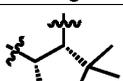
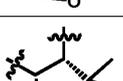
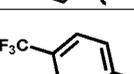
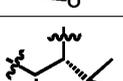
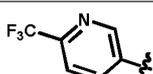
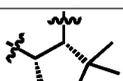
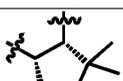
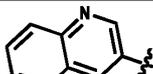
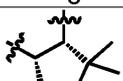
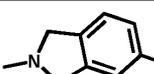
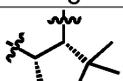
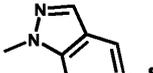
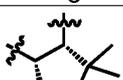
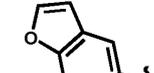
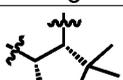
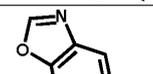
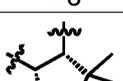
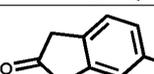
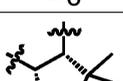
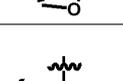
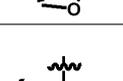
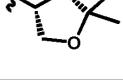
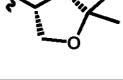
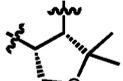
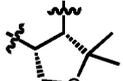
1-9			1-10		
1-11			1-12		
1-13			1-14		
1-15			1-16		
1-17			1-18		
1-19			1-20		
1-21			1-22		
1-23			1-24		
1-25			1-26		
1-27			1-28		
1-29			1-30		
1-31			1-32		
1-33			1-34		
1-35			1-36		
1-37			1-38		
1-39			1-40		
1-41			1-42		
1-43			1-44		

1-45			1-46		
1-47			1-48		
1-49			1-50		
1-51			1-52		
1-53			1-54		
1-55			1-56		
1-57			1-58		
1-59			1-60		
1-61			1-62		
1-63			1-64		
1-65			1-66		
1-67			1-68		
1-69			1-70		
1-71			1-72		
1-73			1-74		
1-75			1-76		
1-77			1-78		

1-79			1-80		
1-81			1-82		
1-83			1-84		
1-85			1-86		
1-87			1-88		
1-89			1-90		
1-91			1-92		
1-93			1-94		
1-95			1-96		
1-97			1-98		
1-99			1-100		
1-101			1-102		

1-103			1-104		
1-105			1-106		
1-107			1-108		
1-109			1-110		
1-111			1-112		
1-113			1-114		
1-115			1-116		
1-117			1-118		
1-119			1-120		
1-121			1-122		
1-123			1-124		
1-125			1-126		
1-127			1-128		
1-129			1-130		
1-131			1-132		

1-133			1-134		
1-135			1-136		
1-137			1-138		
1-139			1-140		
1-141			1-142		
1-143			1-144		
1-145			1-146		
1-147			1-148		
1-149			1-150		
1-151			1-152		
1-153			1-154		
1-155			1-156		
1-157			1-158		
1-159			1-160		
1-161			1-162		
1-163			1-164		
1-165			1-166		

1-167			1-168		
1-169			1-170		
1-171			1-172		
1-173			1-174		
1-175			1-176		
1-177			1-178		
1-179			1-180		
1-181			1-182		
1-183			1-184		
1-185			1-186		
1-187			1-188		
1-189			1-190		
1-191			1-192		
1-193			1-194		
1-195			1-196		

1-197			1-198		
1-199			1-200		
1-201			1-202		
1-203			1-204		
1-205			1-206		
1-207			1-208		
1-209			1-210		
1-211			1-212		
1-213			1-214		
1-215			1-216		
1-217			1-218		
1-219			1-220		

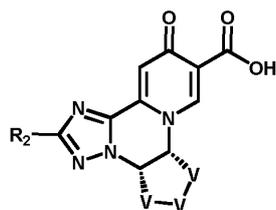
Репрезентативные соединения по настоящему изобретению включают (но не ограничены только

ими) соединения, имеющие формулу (X-2), и их фармацевтически приемлемые соли, где R<sub>2</sub> и

каждого соединения указаны в табл. 2.



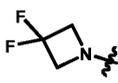
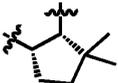
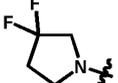
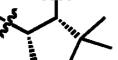
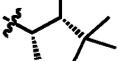
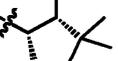
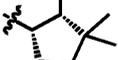
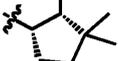
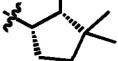
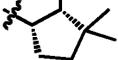
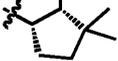
для



(X-2)

Таблица 2

Соединение	R <sub>2</sub>		Соединение	R <sub>2</sub>	
2-1			2-2		
2-3			2-4		
2-5			2-6		
2-7			2-8		
2-9			2-10		
2-11			2-12		
2-13			2-14		
2-15			2-16		
2-17			2-18		
2-19			2-20		
2-21			2-22		
2-23			2-24		

2-25			2-26		
2-27			2-28		
2-29			2-30		
2-31			2-32		
2-33			2-34		
2-35			2-36		
2-37			2-38		
2-39			2-40		
2-41			2-42		
2-43			2-44		
2-45			2-46		
2-47			2-48		
2-49			2-50		
2-51			2-52		
2-53			2-54		
2-55			2-56		
2-57			2-58		
2-59			2-60		

2-61			2-62		
2-63			2-64		
2-65			2-66		
2-67			2-68		
2-69			2-70		
2-71			2-72		
2-73			2-74		
2-75			2-76		
2-77			2-78		
2-79			2-80		
2-81			2-82		
2-83			2-84		
2-85			2-86		
2-87			2-88		
2-89			2-90		

2-91			2-92		
2-93			2-94		
2-95			2-96		
2-97			2-98		
2-99			2-100		
2-101			2-102		
2-103			2-104		
2-105			2-106		
2-107			2-108		
2-109			2-110		
2-111			2-112		
2-113			2-114		
2-115			2-116		

2-117			2-118		
2-119			2-120		
2-121			2-122		
2-123			2-124		
2-125			2-126		
2-127			2-128		
2-129			2-130		
2-131			2-132		
2-133			2-134		
2-135			2-136		
2-137			2-138		
2-139			2-140		
2-141			2-142		
2-143			2-144		
2-145			2-146		
2-147			2-148		
2-149			2-150		

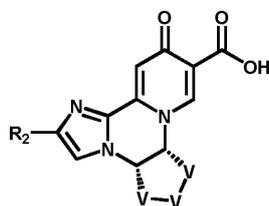
2-151			2-152		
2-153			2-154		
2-155			2-156		
2-157			2-158		
2-159			2-160		
2-161			2-162		
2-163			2-164		
2-165			2-166		
2-167			2-168		
2-169			2-170		
2-171			2-172		
2-173			2-174		
2-175			2-176		
2-177			2-178		
2-179			2-180		
2-181			2-182		

2-183			2-184		
2-185			2-186		
2-187			2-188		
2-189			2-190		
2-191			2-192		
2-193			2-194		
2-195			2-196		
2-197			2-198		
2-199			2-200		
2-201			2-202		
2-203			2-204		
2-205			2-206		
2-207			2-208		

2-209			2-210		
2-211			2-212		
2-213			2-214		
2-215			2-216		
2-217			2-218		
2-219			2-220		

Репрезентативные соединения по настоящему изобретению включают (но не ограничены только

ими) соединения, имеющие формулу (X-3), и их фармацевтически приемлемые соли, где R<sub>2</sub> и для каждого соединения указаны в табл. 3.



(X-3)

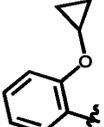
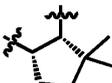
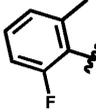
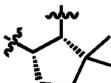
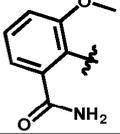
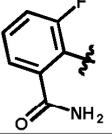
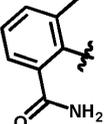
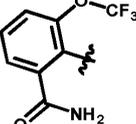
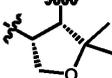
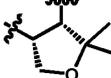
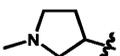
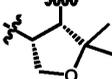
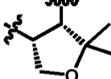
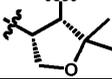
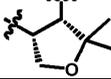
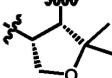
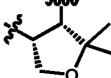
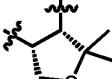
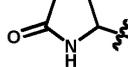
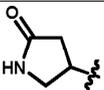
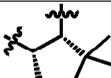
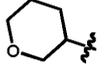
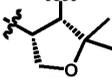
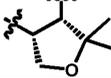
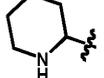
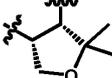
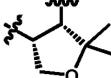
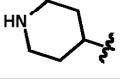
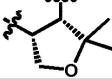
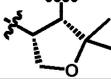
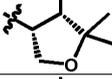
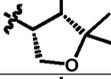
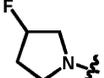
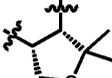
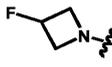
Таблица 3

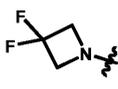
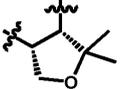
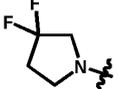
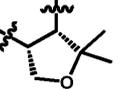
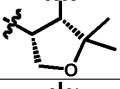
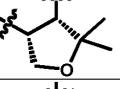
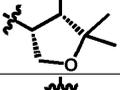
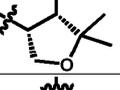
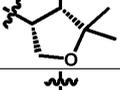
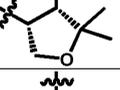
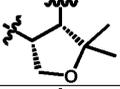
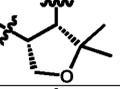
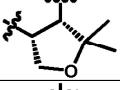
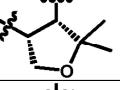
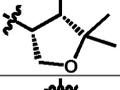
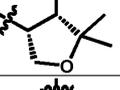
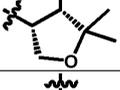
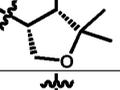
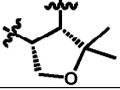
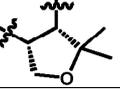
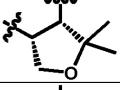
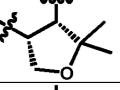
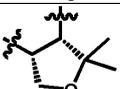
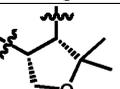
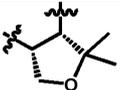
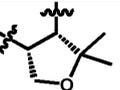
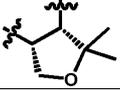
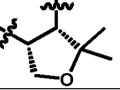
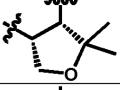
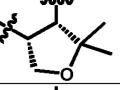
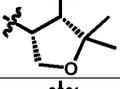
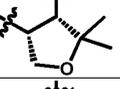
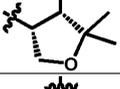
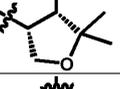
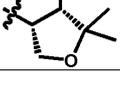
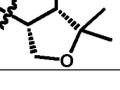
Соединение	R <sub>2</sub>		Соединение	R <sub>2</sub>	
3-1			3-2		
3-3			3-4		
3-5			3-6		

3-7			3-8		
3-9			3-10		
3-11			3-12		
3-13			3-14		
3-15			3-16		
3-17			3-18		
3-19			3-20		
3-21			3-22		
3-23			3-24		
3-25			3-26		
3-27			3-28		
3-29			3-30		
3-31			3-32		
3-33			3-34		
3-35			3-36		
3-37			3-38		
3-39			3-40		
3-41			3-42		

3-43			3-44		
3-45			3-46		
3-47			3-48		
3-49			3-50		
3-51			3-52		
3-53			3-54		
3-55			3-56		
3-57			3-58		
3-59			3-60		
3-61			3-62		
3-63			3-64		
3-65			3-66		
3-67			3-68		
3-69			3-70		
3-71			3-72		
3-73			3-74		
3-75			3-76		
3-77			3-78		

3-79			3-80		
3-81			3-82		
3-83			3-84		
3-85			3-86		
3-87			3-88		
3-89			3-90		
3-91			3-92		
3-93			3-94		
3-95			3-96		
3-97			3-98		
3-99			3-100		
3-101			3-102		

3-103			3-104		
3-105			3-106		
3-107			3-108		
3-109			3-110		
3-111			3-112		
3-113			3-114		
3-115			3-116		
3-117			3-118		
3-119			3-120		
3-121			3-122		
3-123			3-124		
3-125			3-126		
3-127			3-128		
3-129			3-130		
3-131			3-132		

3-133			3-134		
3-135			3-136		
3-137			3-138		
3-139			3-140		
3-141			3-142		
3-143			3-144		
3-145			3-146		
3-147			3-148		
3-149			3-150		
3-151			3-152		
3-153			3-154		
3-155			3-156		
3-157			3-158		
3-159			3-160		
3-161			3-162		
3-163			3-164		
3-165			3-166		

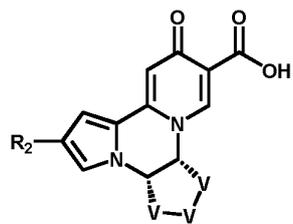
3-167			3-168		
3-169			3-170		
3-171			3-172		
3-173			3-174		
3-175			3-176		
3-177			3-178		
3-179			3-180		
3-181			3-182		
3-183			3-184		
3-185			3-186		
3-187			3-188		
3-189			3-190		
3-191			3-192		
3-193			3-194		
3-195			3-196		

3-197			3-198		
3-199			3-200		
3-201			3-202		
3-203			3-204		
3-205			3-206		
3-207			3-208		
3-209			3-210		
3-211			3-212		
3-213			3-214		
3-215			3-216		
3-217			3-218		
3-219			3-220		

Репрезентативные соединения по настоящему изобретению включают (но не ограничены только

ими) соединения, имеющие формулу (X-4), и их фармацевтически приемлемые соли, где R<sub>2</sub> и для каждого соединения указаны в табл. 4.

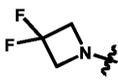
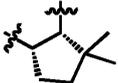
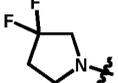
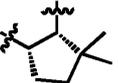
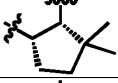
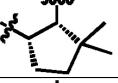
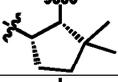
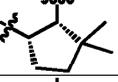
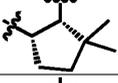
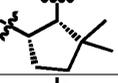
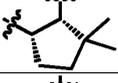
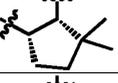
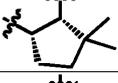
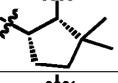
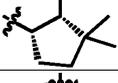
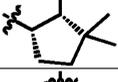
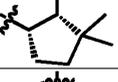
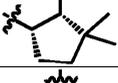
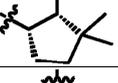
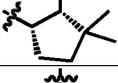
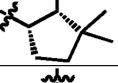
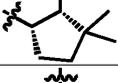
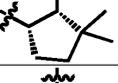
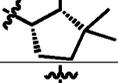
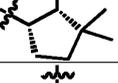
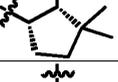
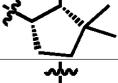


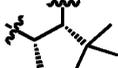
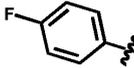
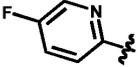
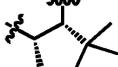
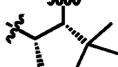
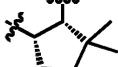
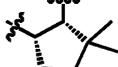
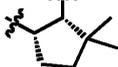
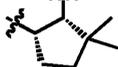
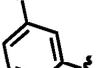
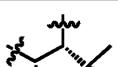
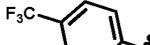
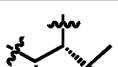
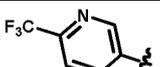
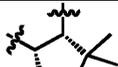
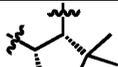
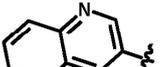
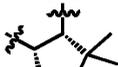
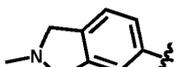
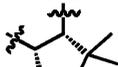
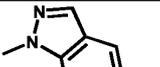
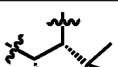
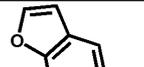
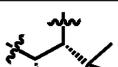
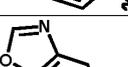
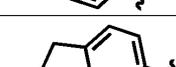
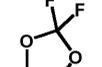
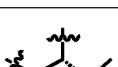
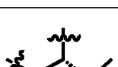
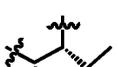
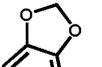
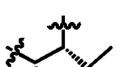
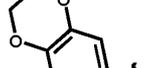


(X-4)

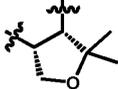
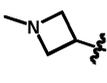
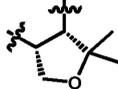
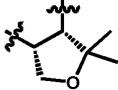
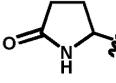
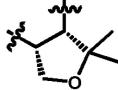
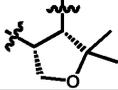
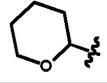
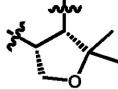
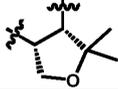
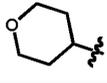
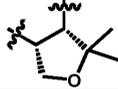
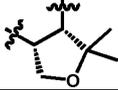
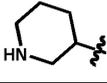
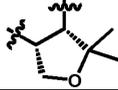
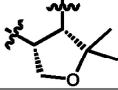
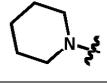
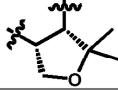
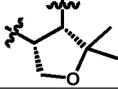
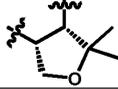
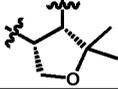
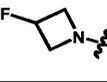
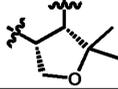
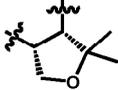
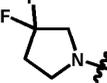
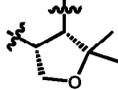
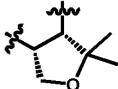
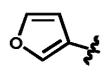
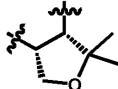
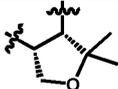
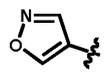
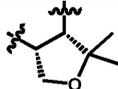
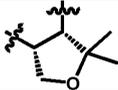
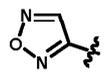
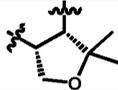
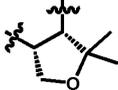
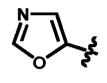
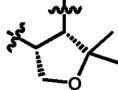
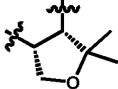
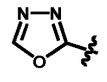
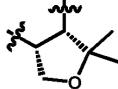
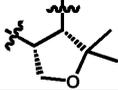
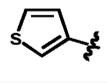
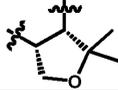
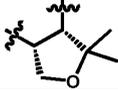
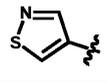
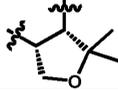
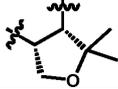
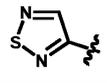
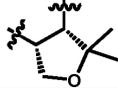
Таблица 4

Соединение	R <sub>2</sub>		Соединение	R <sub>2</sub>	
4-1			4-2		
4-3			4-4		
4-5			4-6		
4-7			4-8		
4-9			4-10		
4-11			4-12		
4-13			4-14		
4-15			4-16		
4-17			4-18		
4-19			4-20		
4-21			4-22		
4-23			4-24		

4-25			4-26		
4-27			4-28		
4-29			4-30		
4-31			4-32		
4-33			4-34		
4-35			4-36		
4-37			4-38		
4-39			4-40		
4-41			4-42		
4-43			4-44		
4-45			4-46		
4-47			4-48		
4-49			4-50		
4-51			4-52		
4-53			4-54		
4-55			4-56		
4-57			4-58		
4-59			4-60		

4-61			4-62		
4-63			4-64		
4-65			4-66		
4-67			4-68		
4-69			4-70		
4-71			4-72		
4-73			4-74		
4-75			4-76		
4-77			4-78		
4-79			4-80		
4-81			4-82		
4-83			4-84		
4-85			4-86		
4-87			4-88		
4-89			4-90		

4-91			4-92		
4-93			4-94		
4-95			4-96		
4-97			4-98		
4-99			4-100		
4-101			4-102		
4-103			4-104		
4-105			4-106		
4-107			4-108		
4-109			4-110		
4-111			4-112		
4-113			4-114		
4-115			4-116		

4-117			4-118		
4-119			4-120		
4-121			4-122		
4-123			4-124		
4-125			4-126		
4-127			4-128		
4-129			4-130		
4-131			4-132		
4-133			4-134		
4-135			4-136		
4-137			4-138		
4-139			4-140		
4-141			4-142		
4-143			4-144		
4-145			4-146		
4-147			4-148		
4-149			4-150		

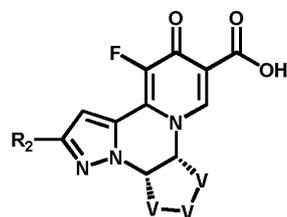
4-151			4-152		
4-153			4-154		
4-155			4-156		
4-157			4-158		
4-159			4-160		
4-161			4-162		
4-163			4-164		
4-165			4-166		
4-167			4-168		
4-169			4-170		
4-171			4-172		
4-173			4-174		
4-175			4-176		
4-177			4-178		
4-179			4-180		
4-181			4-182		

4-183			4-184		
4-185			4-186		
4-187			4-188		
4-189			4-190		
4-191			4-192		
4-193			4-194		
4-195			4-196		
4-197			4-198		
4-199			4-200		
4-201			4-202		
4-203			4-204		
4-205			4-206		
4-207			4-208		

4-209			4-210		
4-211			4-212		
4-213			4-214		
4-215			4-216		
4-217			4-218		
4-219			4-220		

Репрезентативные соединения по настоящему изобретению включают (но не ограничены только

ими) соединения, имеющие формулу (X-5), и их фармацевтически приемлемые соли, где R<sub>2</sub> и для каждого соединения указаны в табл. 5.



(X-5)

Таблица 5

Соединение	R <sub>2</sub>		Соединение	R <sub>2</sub>	
5-1			5-2		
5-3			5-4		
5-5			5-6		
5-7			5-8		

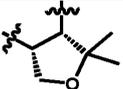
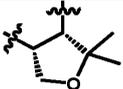
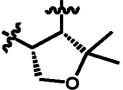
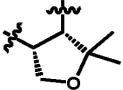
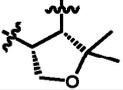
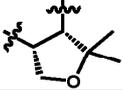
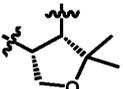
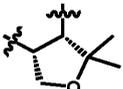
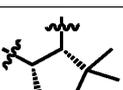
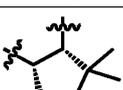
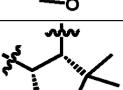
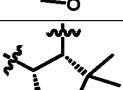
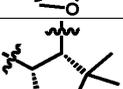
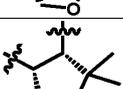
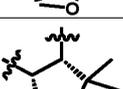
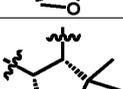
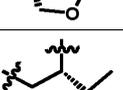
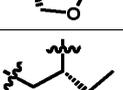
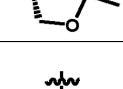
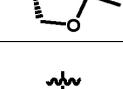
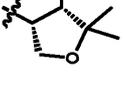
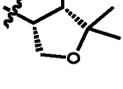
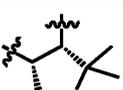
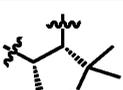
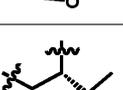
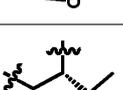
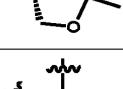
5-9			5-10		
5-11			5-12		
5-13			5-14		
5-15			5-16		
5-17			5-18		
5-19			5-20		
5-21			5-22		
5-23			5-24		
5-25			5-26		
5-27			5-28		
5-29			5-30		
5-31			5-32		
5-33			5-34		
5-35			5-36		
5-37			5-38		
5-39			5-40		
5-41			5-42		
5-43			5-44		
5-45			5-46		

5-47			5-48		
5-49			5-50		
5-51			5-52		
5-53			5-54		
5-55			5-56		
5-57			5-58		
5-59			5-60		
5-61			5-62		
5-63			5-64		
5-65			5-66		
5-67			5-68		
5-69			5-70		
5-71			5-72		
5-73			5-74		
5-75			5-76		
5-77			5-78		
5-79			5-80		
5-81			5-82		

5-83			5-84		
5-85			5-86		
5-87			5-88		
5-89			5-90		
5-91			5-92		
5-93			5-94		
5-95			5-96		
5-97			5-98		
5-99			5-100		
5-101			5-102		
5-103			5-104		
5-105			5-106		

5-107			5-108		
5-109			5-110		
5-111			5-112		
5-113			5-114		
5-115			5-116		
5-117			5-118		
5-119			5-120		
5-121			5-122		
5-123			5-124		
5-125			5-126		
5-127			5-128		
5-129			5-130		
5-131			5-132		
5-133			5-134		
5-135			5-136		
5-137			5-138		

5-139			5-140		
5-141			5-142		
5-143			5-144		
5-145			5-146		
5-147			5-148		
5-149			5-150		
5-151			5-152		
5-153			5-154		
5-155			5-156		
5-157			5-158		
5-159			5-160		
5-161			5-162		
5-163			5-164		
5-165			5-166		
5-167			5-168		
5-169			5-170		
5-171			5-172		

5-173			5-174		
5-175			5-176		
5-177			5-178		
5-179			5-180		
5-181			5-182		
5-183			5-184		
5-185			5-186		
5-187			5-188		
5-189			5-190		
5-191			5-192		
5-193			5-194		
5-195			5-196		
5-197			5-198		
5-199			5-200		

5-201			5-202		
5-203			5-204		
5-205			5-206		
5-207			5-208		
5-209			5-210		
5-211			5-212		
5-213			5-214		
5-215			5-216		
5-217			5-218		
5-219			5-220		

Репрезентативные соединения по настоящему изобретению включают (но не ограничены только

ими) соединения, имеющие формулу (X-6), и их фармацевтически приемлемые соли, где R<sub>2</sub> и для каждого соединения указаны в табл. 6.

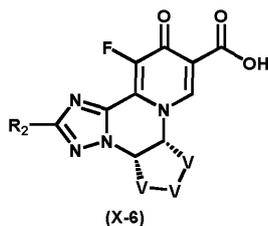
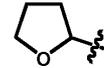
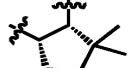
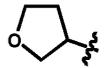
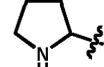
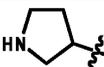
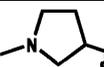
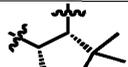
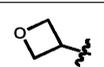
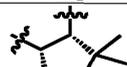
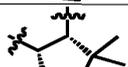
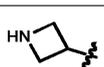
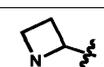
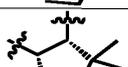
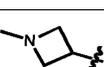
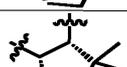
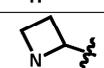
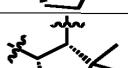
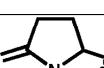
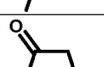
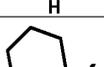
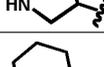
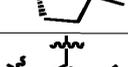
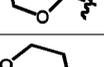
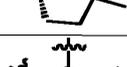
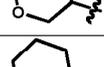
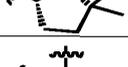
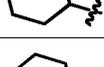
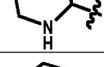
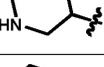
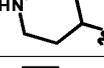
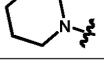
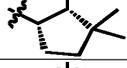
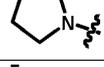
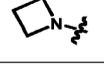
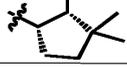
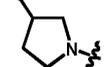
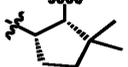
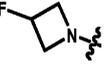
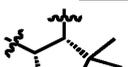
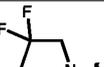
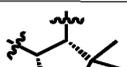
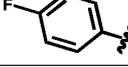
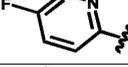


Таблица 6

Соединение	R <sub>2</sub>		Соединение	R <sub>2</sub>	
6-1			6-2		
6-3			6-4		
6-5			6-6		
6-7			6-8		
6-9			6-10		
6-11			6-12		
6-13			6-14		
6-15			6-16		
6-17			6-18		
6-19			6-20		
6-21			6-22		
6-23			6-24		
6-25			6-26		
6-27			6-28		

6-29			6-30		
6-31			6-32		
6-33			6-34		
6-35			6-36		
6-37			6-38		
6-39			6-40		
6-41			6-42		
6-43			6-44		
6-45			6-46		
6-47			6-48		
6-49			6-50		
6-51			6-52		
6-53			6-54		
6-55			6-56		
6-57			6-58		
6-59			6-60		
6-61			6-62		
6-63			6-64		
6-65			6-66		

6-67			6-68		
6-69			6-70		
6-71			6-72		
6-73			6-74		
6-75			6-76		
6-77			6-78		
6-79			6-80		
6-81			6-82		
6-83			6-84		
6-85			6-86		
6-87			6-88		
6-89			6-90		
6-91			6-92		
6-93			6-94		

6-95			6-96		
6-97			6-98		
6-99			6-100		
6-101			6-102		
6-103			6-104		
6-105			6-106		
6-107			6-108		
6-109			6-110		
6-111			6-112		
6-113			6-114		
6-115			6-116		
6-117			6-118		
6-119			6-120		

6-121			6-122		
6-123			6-124		
6-125			6-126		
6-127			6-128		
6-129			6-130		
6-131			6-132		
6-133			6-134		
6-135			6-136		
6-137			6-138		
6-139			6-140		
6-141			6-142		
6-143			6-144		
6-145			6-146		
6-147			6-148		
6-149			6-150		
6-151			6-152		
6-153			6-154		

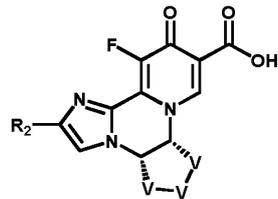
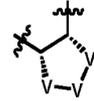
6-155			6-156		
6-157			6-158		
6-159			6-160		
6-161			6-162		
6-163			6-164		
6-165			6-166		
6-167			6-168		
6-169			6-170		
6-171			6-172		
6-173			6-174		
6-175			6-176		
6-177			6-178		
6-179			6-180		
6-181			6-182		
6-183			6-184		
6-185			6-186		

6-187			6-188		
6-189			6-190		
6-191			6-192		
6-193			6-194		
6-195			6-196		
6-197			6-198		
6-199			6-200		
6-201			6-202		
6-203			6-204		
6-205			6-206		
6-207			6-208		
6-209			6-210		

6-211			6-212		
6-213			6-214		
6-215			6-216		
6-217			6-218		
6-219			6-220		

Репрезентативные соединения по настоящему изобретению включают (но не ограничены только

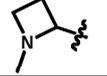
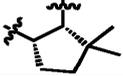
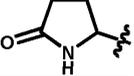
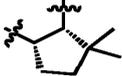
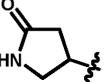
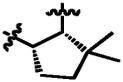
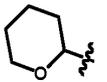
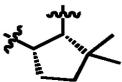
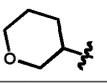
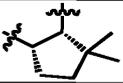
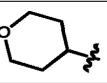
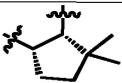
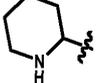
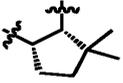
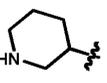
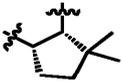
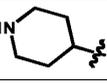
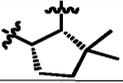
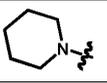
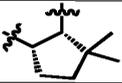
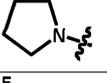
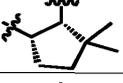
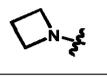
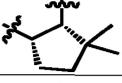
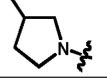
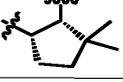
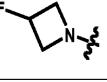
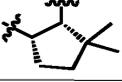
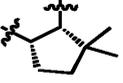
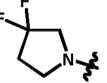
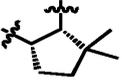
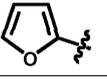
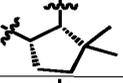
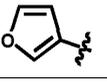
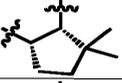
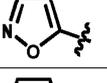
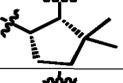
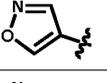
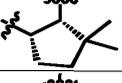
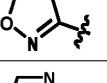
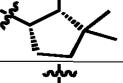
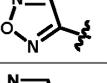
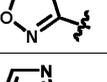
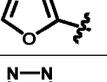
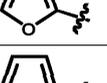
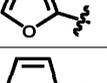
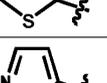
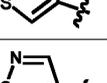
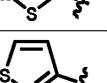
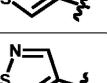
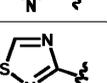
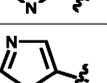
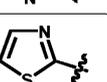
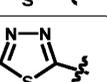
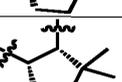
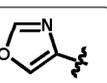
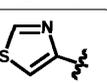
ими) соединения, имеющие формулу (X-7), и их фармацевтически приемлемые соли, где  $R_2$  и для каждого соединения указаны в табл. 7.



(X-7)

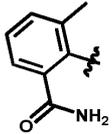
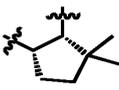
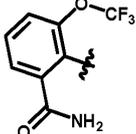
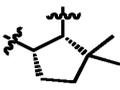
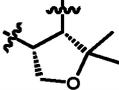
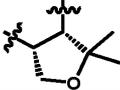
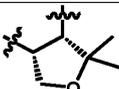
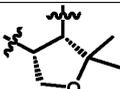
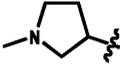
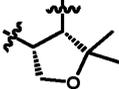
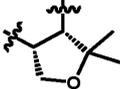
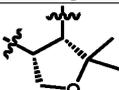
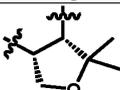
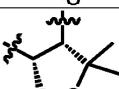
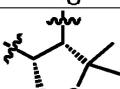
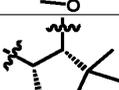
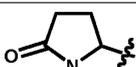
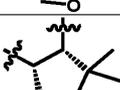
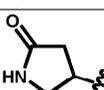
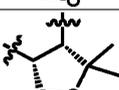
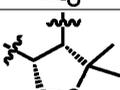
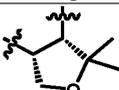
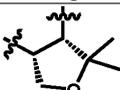
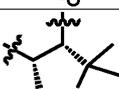
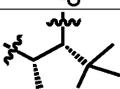
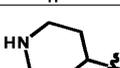
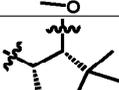
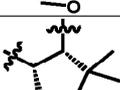
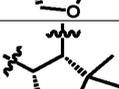
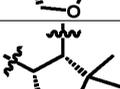
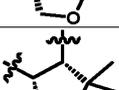
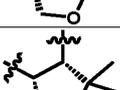
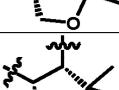
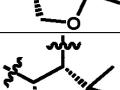
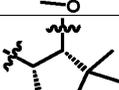
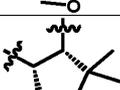
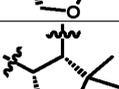
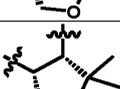
Таблица 7

Соединение	$R_2$		Соединение	$R_2$	
7-1			7-2		
7-3			7-4		
7-5			7-6		
7-7			7-8		
7-9			7-10		

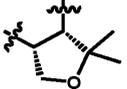
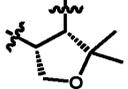
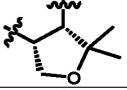
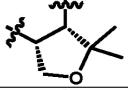
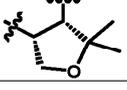
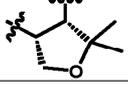
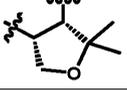
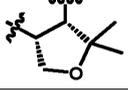
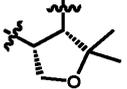
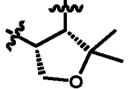
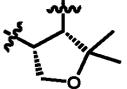
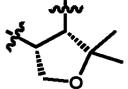
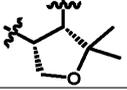
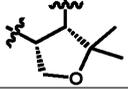
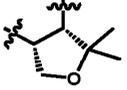
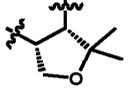
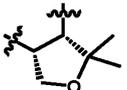
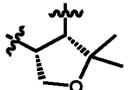
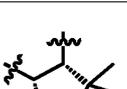
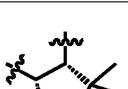
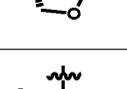
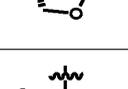
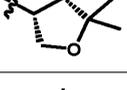
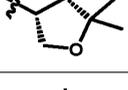
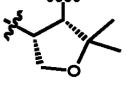
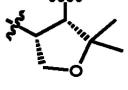
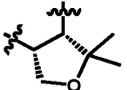
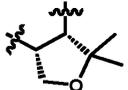
7-11			7-12		
7-13			7-14		
7-15			7-16		
7-17			7-18		
7-19			7-20		
7-21			7-22		
7-23			7-24		
7-25			7-26		
7-27			7-28		
7-29			7-30		
7-31			7-32		
7-33			7-34		
7-35			7-36		
7-37			7-38		
7-39			7-40		
7-41			7-42		
7-43			7-44		
7-45			7-46		
7-47			7-48		

7-49			7-50		
7-51			7-52		
7-53			7-54		
7-55			7-56		
7-57			7-58		
7-59			7-60		
7-61			7-62		
7-63			7-64		
7-65			7-66		
7-67			7-68		
7-69			7-70		
7-71			7-72		
7-73			7-74		
7-75			7-76		
7-77			7-78		
7-79			7-80		
7-81			7-82		

7-83			7-84		
7-85			7-86		
7-87			7-88		
7-89			7-90		
7-91			7-92		
7-93			7-94		
7-95			7-96		
7-97			7-98		
7-99			7-100		
7-101			7-102		
7-103			7-104		
7-105			7-106		

7-107			7-108		
7-109			7-110		
7-111			7-112		
7-113			7-114		
7-115			7-116		
7-117			7-118		
7-119			7-120		
7-121			7-122		
7-123			7-124		
7-125			7-126		
7-127			7-128		
7-129			7-130		
7-131			7-132		
7-133			7-134		
7-135			7-136		
7-137			7-138		

7-139			7-140		
7-141			7-142		
7-143			7-144		
7-145			7-146		
7-147			7-148		
7-149			7-150		
7-151			7-152		
7-153			7-154		
7-155			7-156		
7-157			7-158		
7-159			7-160		
7-161			7-162		
7-163			7-164		
7-165			7-166		
7-167			7-168		
7-169			7-170		
7-171			7-172		

7-173			7-174		
7-175			7-176		
7-177			7-178		
7-179			7-180		
7-181			7-182		
7-183			7-184		
7-185			7-186		
7-187			7-188		
7-189			7-190		
7-191			7-192		
7-193			7-194		
7-195			7-196		
7-197			7-198		
7-199			7-200		

7-201			7-202		
7-203			7-204		
7-205			7-206		
7-207			7-208		
7-209			7-210		
7-211			7-212		
7-213			7-214		
7-215			7-216		
7-217			7-218		
7-219			7-220		

Репрезентативные соединения по настоящему изобретению включают (но не ограничены только

ими) соединения, имеющие формулу (X-8), и их фармацевтически приемлемые соли, где R<sub>2</sub> и для каждого соединения указаны в табл. 8.

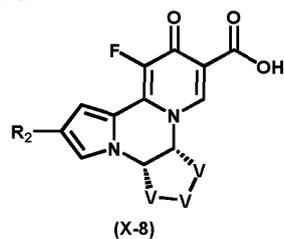
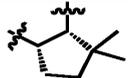
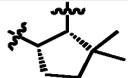
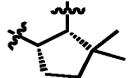
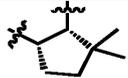
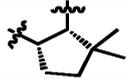
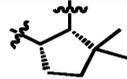
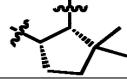
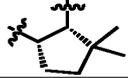
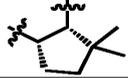
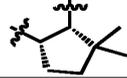
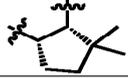
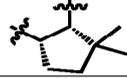
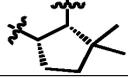
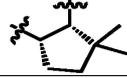
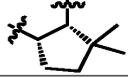
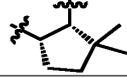
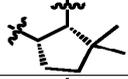
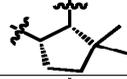
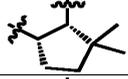
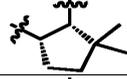
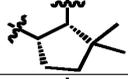
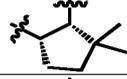
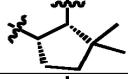
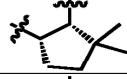
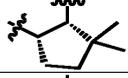
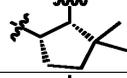
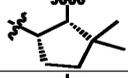
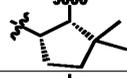
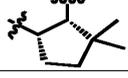
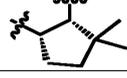


Таблица 8

Соединение	R <sub>2</sub>		Соединение	R <sub>2</sub>	
8-1			8-2		
8-3			8-4		
8-5			8-6		
8-7			8-8		
8-9			8-10		
8-11			8-12		
8-13			8-14		
8-15			8-16		
8-17			8-18		
8-19			8-20		
8-21			8-22		
8-23			8-24		
8-25			8-26		
8-27			8-28		

8-29			8-30		
8-31			8-32		
8-33			8-34		
8-35			8-36		
8-37			8-38		
8-39			8-40		
8-41			8-42		
8-43			8-44		
8-45			8-46		
8-47			8-48		
8-49			8-50		
8-51			8-52		
8-53			8-54		
8-55			8-56		
8-57			8-58		
8-59			8-60		
8-61			8-62		
8-63			8-64		
8-65			8-66		

8-67			8-68		
8-69			8-70		
8-71			8-72		
8-73			8-74		
8-75			8-76		
8-77			8-78		
8-79			8-80		
8-81			8-82		
8-83			8-84		
8-85			8-86		
8-87			8-88		
8-89			8-90		
8-91			8-92		
8-93			8-94		

8-95			8-96		
8-97			8-98		
8-99			8-100		
8-101			8-102		
8-103			8-104		
8-105			8-106		
8-107			8-108		
8-109			8-110		
8-111			8-112		
8-113			8-114		
8-115			8-116		
8-117			8-118		
8-119			8-120		

8-121			8-122		
8-123			8-124		
8-125			8-126		
8-127			8-128		
8-129			8-130		
8-131			8-132		
8-133			8-134		
8-135			8-136		
8-137			8-138		
8-139			8-140		
8-141			8-142		
8-143			8-144		
8-145			8-146		
8-147			8-148		
8-149			8-150		
8-151			8-152		
8-153			8-154		

8-155			8-156		
8-157			8-158		
8-159			8-160		
8-161			8-162		
8-163			8-164		
8-165			8-166		
8-167			8-168		
8-169			8-170		
8-171			8-172		
8-173			8-174		
8-175			8-176		
8-177			8-178		
8-179			8-180		
8-181			8-182		
8-183			8-184		
8-185			8-186		

8-187			8-188		
8-189			8-190		
8-191			8-192		
8-193			8-194		
8-195			8-196		
8-197			8-198		
8-199			8-200		
8-201			8-202		
8-203			8-204		
8-205			8-206		
8-207			8-208		
8-209			8-210		

8-211			8-212		
8-213			8-214		
8-215			8-216		
8-217			8-218		
8-219			8-220		

Репрезентативные соединения по настоящему изобретению включают (но не ограничены только ими) соединения, имеющие формулу (XI-1), и их фармацевтически приемлемые соли, где R<sub>2</sub> для каждого соединения указан в табл. 9.

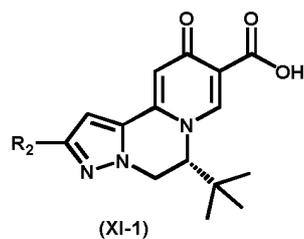
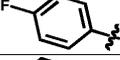
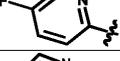
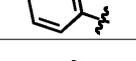
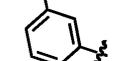
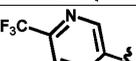
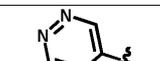
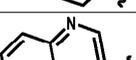
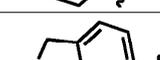
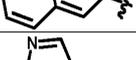
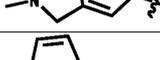
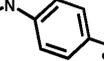
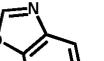
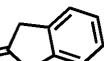
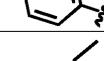
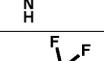
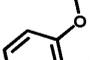
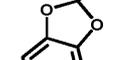


Таблица 9

Соединение	R <sub>2</sub>	Соединение	R <sub>2</sub>
9-1		9-2	
9-3		9-4	
9-5		9-6	
9-7		9-8	
9-9		9-10	
9-11		9-12	
9-13		9-14	

9-15		9-16	
9-17		9-18	
9-19		9-20	
9-21		9-22	
9-23		9-24	
9-25		9-26	
9-27		9-28	
9-29		9-30	
9-31		9-32	
9-33		9-34	
9-35		9-36	
9-37		9-38	
9-39		9-40	
9-41		9-42	
9-43		9-44	
9-45		9-46	
9-47		9-48	
9-49		9-50	
9-51		9-52	
9-53		9-54	
9-55		9-56	
9-57		9-58	

9-59		9-60	
9-61		9-62	
9-63		9-64	
9-65		9-66	
9-67		9-68	
9-69		9-70	
9-71		9-72	
9-73		9-74	
9-75		9-76	
9-77		9-78	
9-79		9-80	
9-81		9-82	
9-83		9-84	
9-85		9-86	
9-87		9-88	
9-89		9-90	

9-91		9-92	
9-93		9-94	
9-95		9-96	
9-97		9-98	
9-99		9-100	
9-101		9-102	
9-103		9-104	
9-105		9-106	
9-107		9-108	
9-109		9-110	

Репрезентативные соединения по настоящему изобретению включают (но не ограничены только ими) соединения, имеющие формулу (XI-2), и их фармацевтически приемлемые соли, где R<sub>2</sub> для каждого соединения указан в табл. 10.

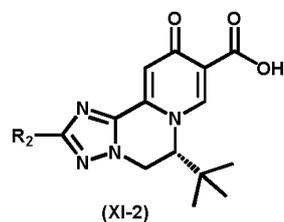
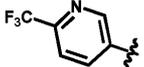
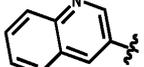
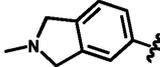
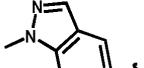
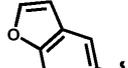
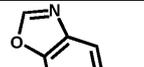
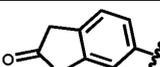
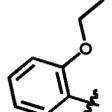
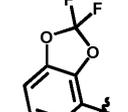
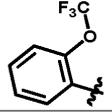
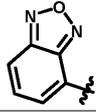
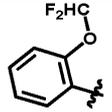
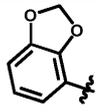
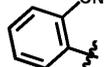
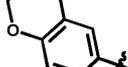
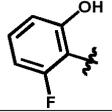
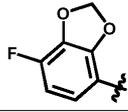
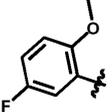
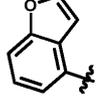
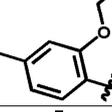
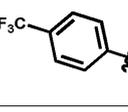
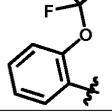
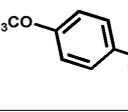
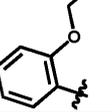
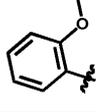


Таблица 10

Соединение	R <sub>2</sub>	Соединение	R <sub>2</sub>
10-1		10-2	
10-3		10-4	
10-5		10-6	
10-7		10-8	
10-9		10-10	
10-11		10-12	
10-13		10-14	
10-15		10-16	
10-17		10-18	
10-19		10-20	
10-21		10-22	
10-23		10-24	
10-25		10-26	
10-27		10-28	
10-29		10-30	
10-31		10-32	
10-33		10-34	

10-35		10-36	
10-37		10-38	
10-39		10-40	
10-41		10-42	
10-43		10-44	
10-45		10-46	
10-47		10-48	
10-49		10-50	
10-51		10-52	
10-53		10-54	
10-55		10-56	
10-57		10-58	
10-59		10-60	
10-61		10-62	
10-63		10-64	
10-65		10-66	
10-67		10-68	
10-69		10-70	
10-71		10-72	
10-73		10-74	

10-75		10-76	
10-77		10-78	
10-79		10-80	
10-81		10-82	
10-83		10-84	
10-85		10-86	
10-87		10-88	
10-89		10-90	
10-91		10-92	
10-93		10-94	
10-95		10-96	
10-97		10-98	
10-99		10-100	

10-101		10-102	
10-103		10-104	
10-105		10-106	
10-107		10-108	
10-109		10-110	

Репрезентативные соединения по настоящему изобретению включают (но не ограничиваются только ими) соединения, имеющие формулу (XI-3), и их фармацевтически приемлемые соли, где R<sub>2</sub> для каждого соединения указан в табл. 11.

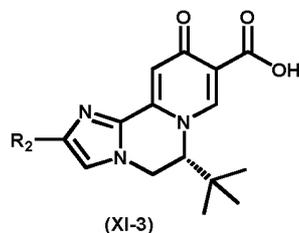
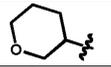
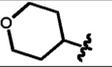
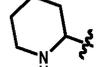
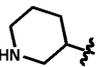
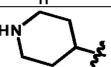
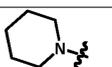
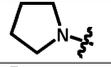
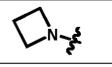
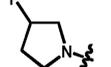
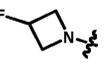
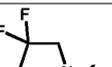
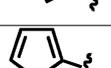
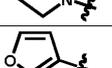
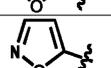
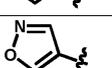
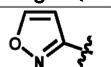
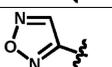
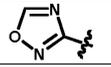
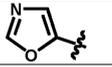
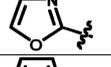
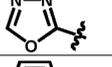
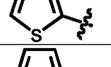
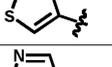
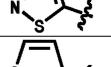
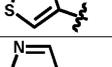
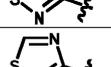
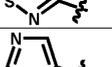
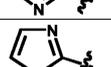
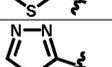
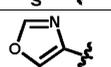
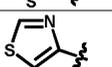
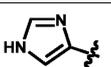
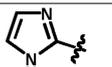
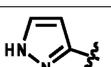
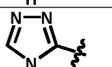
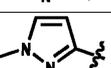
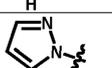
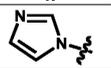
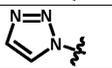


Таблица 11

Соединение	R <sub>2</sub>	Соединение	R <sub>2</sub>
11-1		11-2	
11-3		11-4	
11-5		11-6	
11-7		11-8	
11-9		11-10	
11-11		11-12	
11-13		11-14	

11-15		11-16	
11-17		11-18	
11-19		11-20	
11-21		11-22	
11-23		11-24	
11-25		11-26	
11-27		11-28	
11-29		11-30	
11-31		11-32	
11-33		11-34	
11-35		11-36	
11-37		11-38	
11-39		11-40	
11-41		11-42	
11-43		11-44	
11-45		11-46	
11-47		11-48	
11-49		11-50	
11-51		11-52	
11-53		11-54	
11-55		11-56	

11-57		11-58	
11-59		11-60	
11-61		11-62	
11-63		11-64	
11-65		11-66	
11-67		11-68	
11-69		11-70	
11-71		11-72	
11-73		11-74	
11-75		11-76	
11-77		11-78	
11-79		11-80	
11-81		11-82	
11-83		11-84	
11-85		11-86	
11-87		11-88	

11-89		11-90	
11-91		11-92	
11-93		11-94	
11-95		11-96	
11-97		11-98	
11-99		11-100	
11-101		11-102	
11-103		11-104	
11-105		11-106	
11-107		11-108	
11-109		11-110	

Репрезентативные соединения по настоящему изобретению включают (но не ограничиваются только ими) соединения, имеющие формулу (XI-4), и их фармацевтически приемлемые соли, где R<sub>2</sub> для каждого соединения указан в табл. 12.

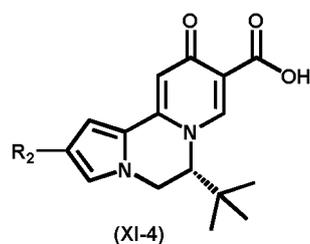
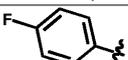
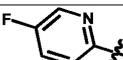
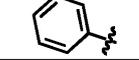
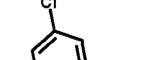
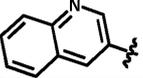
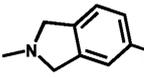
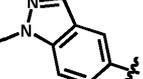
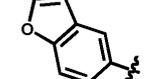
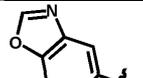
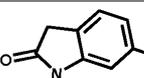
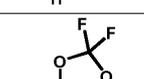
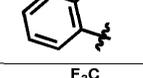
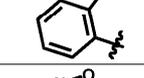
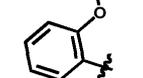
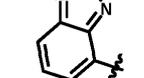
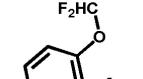
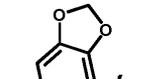
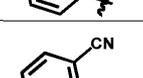
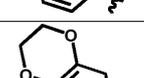
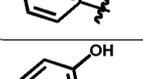
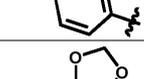
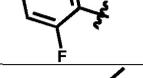
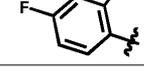
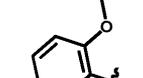
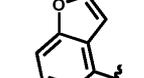
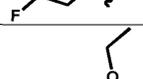
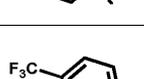
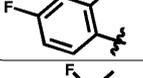
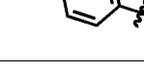


Таблица 12

Соединение	R <sub>2</sub>	Соединение	R <sub>2</sub>
12-1		12-2	
12-3		12-4	
12-5		12-6	
12-7		12-8	
12-9		12-10	
12-11		12-12	
12-13		12-14	
12-15		12-16	
12-17		12-18	
12-19		12-20	
12-21		12-22	
12-23		12-24	
12-25		12-26	
12-27		12-28	
12-29		12-30	
12-31		12-32	
12-33		12-34	

12-35		12-36	
12-37		12-38	
12-39		12-40	
12-41		12-42	
12-43		12-44	
12-45		12-46	
12-47		12-48	
12-49		12-50	
12-51		12-52	
12-53		12-54	
12-55		12-56	
12-57		12-58	
12-59		12-60	
12-61		12-62	
12-63		12-64	
12-65		12-66	
12-67		12-68	
12-69		12-70	
12-71		12-72	
12-73		12-74	
12-75		12-76	

12-77		12-78	
12-79		12-80	
12-81		12-82	
12-83		12-84	
12-85		12-86	
12-87		12-88	
12-89		12-90	
12-91		12-92	
12-93		12-94	
12-95		12-96	
12-97		12-98	
12-99		12-100	
12-101		12-102	

12-103		12-104	
12-105		12-106	
12-107		12-108	
12-109		12-110	

Репрезентативные соединения по настоящему изобретению включают (но не ограничиваются только ими) соединения, имеющие формулу (XI-5), и их фармацевтически приемлемые соли, где R<sub>2</sub> для каждого соединения указан в табл. 13.

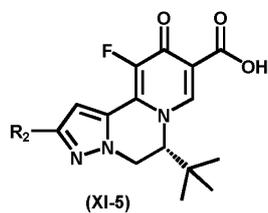
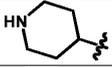
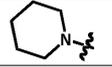
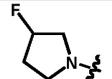
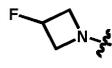
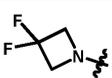
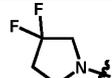
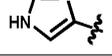
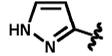
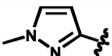
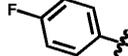
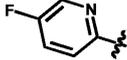
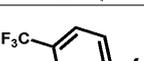
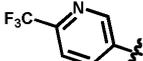
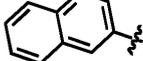
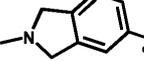
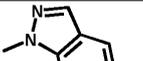
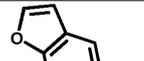
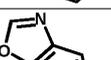
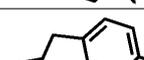
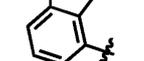
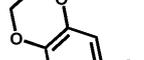


Таблица 13

Соединение	R <sub>2</sub>	Соединение	R <sub>2</sub>
13-1		13-2	
13-3		13-4	
13-5		13-6	
13-7		13-8	
13-9		13-10	
13-11		13-12	
13-13		13-14	
13-15		13-16	
13-17		13-18	

13-19		13-20	
13-21		13-22	
13-23		13-24	
13-25		13-26	
13-27		13-28	
13-29		13-30	
13-31		13-32	
13-33		13-34	
13-35		13-36	
13-37		13-38	
13-39		13-40	
13-41		13-42	
13-43		13-44	
13-45		13-46	
13-47		13-48	
13-49		13-50	
13-51		13-52	
13-53		13-54	
13-55		13-56	
13-57		13-58	
13-59		13-60	
13-61		13-62	

13-63		13-64	
13-65		13-66	
13-67		13-68	
13-69		13-70	
13-71		13-72	
13-73		13-74	
13-75		13-76	
13-77		13-78	
13-79		13-80	
13-81		13-82	
13-83		13-84	
13-85		13-86	
13-87		13-88	
13-89		13-90	
13-91		13-92	

13-93		13-94	
13-95		13-96	
13-97		13-98	
13-99		13-100	
13-101		13-102	
13-103		13-104	
13-105		13-106	
13-107		13-108	
13-109		13-110	

Репрезентативные соединения по настоящему изобретению включают (но не ограничиваются только ими) соединения, имеющие формулу (XI-6), и их фармацевтически приемлемые соли, где R<sub>2</sub> для каждого соединения указан в табл. 14.

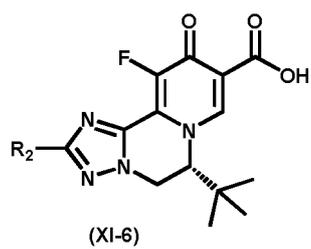
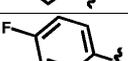
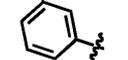


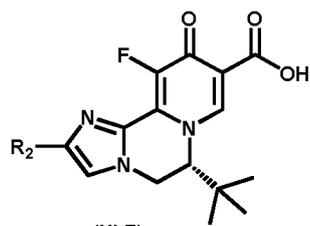
Таблица 14

Соединение	R <sub>2</sub>	Соединение	R <sub>2</sub>
14-1		14-2	
14-3		14-4	
14-5		14-6	
14-7		14-8	
14-9		14-10	
14-11		14-12	
14-13		14-14	
14-15		14-16	
14-17		14-18	
14-19		14-20	
14-21		14-22	
14-23		14-24	
14-25		14-26	
14-27		14-28	
14-29		14-30	
14-31		14-32	
14-33		14-34	
14-35		14-36	
14-37		14-38	
14-39		14-40	
14-41		14-42	

14-43		14-44	
14-45		14-46	
14-47		14-48	
14-49		14-50	
14-51		14-52	
14-53		14-54	
14-55		14-56	
14-57		14-58	
14-59		14-60	
14-61		14-62	
14-63		14-64	
14-65		14-66	
14-67		14-68	
14-69		14-70	
14-71		14-72	
14-73		14-74	
14-75		14-76	
14-77		14-78	
14-79		14-80	

14-81		14-82	
14-83		14-84	
14-85		14-86	
14-87		14-88	
14-89		14-90	
14-91		14-92	
14-93		14-94	
14-95		14-96	
14-97		14-98	
14-99		14-100	
14-101		14-102	
14-103		14-104	
14-105		14-106	
14-107		14-108	
14-109		14-110	

Репрезентативные соединения по настоящему изобретению включают (но не ограничиваются только ими) соединения, имеющие формулу (XI-7), и их фармацевтически приемлемые соли, где R<sub>2</sub> для каждого соединения указан в табл. 15.



(XI-7)

Таблица 15

Соединение	R <sub>2</sub>	Соединение	R <sub>2</sub>
15-1		15-2	
15-3		15-4	
15-5		15-6	
15-7		15-8	
15-9		15-10	
15-11		15-12	
15-13		15-14	
15-15		15-16	
15-17		15-18	
15-19		15-20	
15-21		15-22	

15-23		15-24	
15-25		15-26	
15-27		15-28	
15-29		15-30	
15-31		15-32	
15-33		15-34	
15-35		15-36	
15-37		15-38	
15-39		15-40	
15-41		15-42	
15-43		15-44	
15-45		15-46	
15-47		15-48	
15-49		15-50	
15-51		15-52	
15-53		15-54	
15-55		15-56	
15-57		15-58	
15-59		15-60	
15-61		15-62	
15-63		15-64	

15-65		15-66	
15-67		15-68	
15-69		15-70	
15-71		15-72	
15-73		15-74	
15-75		15-76	
15-77		15-78	
15-79		15-80	
15-81		15-82	
15-83		15-84	
15-85		15-86	
15-87		15-88	
15-89		15-90	
15-91		15-92	
15-93		15-94	

15-95		15-96	
15-97		15-98	
15-99		15-100	
15-101		15-102	
15-103		15-104	
15-105		15-106	
15-107		15-108	
15-109		15-110	

Репрезентативные соединения по настоящему изобретению включают (но не ограничиваются только ими) соединения, имеющие формулу (XI-8), и их фармацевтически приемлемые соли, где  $R_2$  для каждого соединения указан в табл. 16.

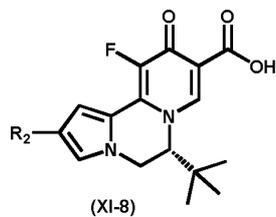
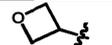
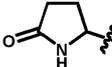
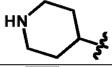
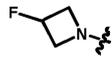
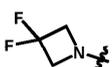
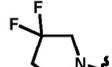
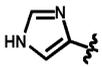
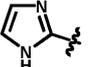
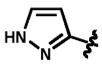
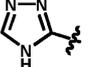
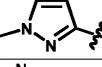
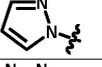
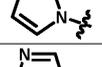
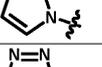
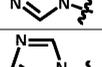
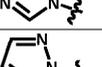
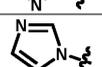
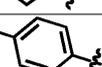
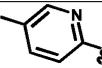
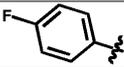
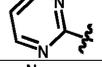
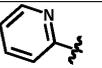
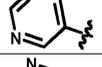
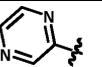
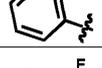
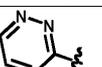
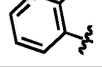
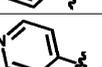
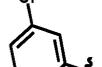
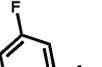
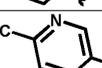
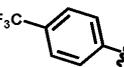
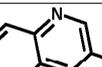
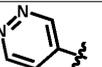
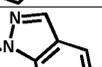
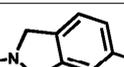
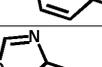
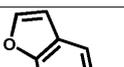
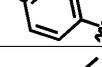
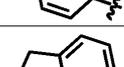
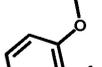
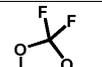


Таблица 16

Соединение	$R_2$	Соединение	$R_2$
16-1		16-2	
16-3		16-4	

16-5		16-6	
16-7		16-8	
16-9		16-10	
16-11		16-12	
16-13		16-14	
16-15		16-16	
16-17		16-18	
16-19		16-20	
16-21		16-22	
16-23		16-24	
16-25		16-26	
16-27		16-28	
16-29		16-30	
16-31		16-32	
16-33		16-34	
16-35		16-36	
16-37		16-38	
16-39		16-40	
16-41		16-42	
16-43		16-44	
16-45		16-46	
16-47		16-48	

16-49		16-50	
16-51		16-52	
16-53		16-54	
16-55		16-56	
16-57		16-58	
16-59		16-60	
16-61		16-62	
16-63		16-64	
16-65		16-66	
16-67		16-68	
16-69		16-70	
16-71		16-72	
16-73		16-74	
16-75		16-76	
16-77		16-78	
16-79		16-80	
16-81		16-82	
16-83		16-84	

16-85		16-86	
16-87		16-88	
16-89		16-90	
16-91		16-92	
16-93		16-94	
16-95		16-96	
16-97		16-98	
16-99		16-100	
16-101		16-102	
16-103		16-104	
16-105		16-106	
16-107		16-108	
16-109		16-110	

Описание настоящего изобретения следует понимать в соответствии с законами и принципами формирования химических связей. В некоторых случаях может быть необходимым удалить атом водорода для добавления заместителя в выбранное положение.

Также следует понимать, что соединения по настоящему изобретению могут содержать один или больше асимметрических атомов углерода и могут существовать в рацемических, диастереомерных и оптически активных формах. Также некоторые соединения по настоящему изобретению могут существовать в разных таутомерных формах. Все таутомеры охватываются настоящим изобретением.

В одном варианте осуществления, описанные в настоящем тексте соединения, подходят для монотерапии и эффективны против природных или нативных штаммов ВГВ, а также штаммов ВГВ, резистентных к известным в настоящее время лекарственным средствам. В другом варианте осуществления, описанные в настоящем тексте соединения можно применять в формате комбинированной терапии.

В другом варианте осуществления, соединения по настоящему изобретению можно применять в способах модулирования (например, ингибирования, нарушения или усиления) активности ккДНК ВГВ. В другом варианте осуществления, соединения по настоящему изобретению можно применять в способах ослабления или предотвращения формирования ккДНК ВГВ. В другом варианте осуществления, дополнительное терапевтическое средство выбрано из ингибитора ядра, который включает GLS4, GLS4JHS, JNJ-379, ABI-H0731, ABI-H2158, AB-423, AB-506, WX-066 и QL-0A6A; средства иммуномодулирующей или иммуностимулирующей терапии, которое включает активатор Т-клеточной иммунной реакции AIC649 и биологические агенты, принадлежащие к классу интерферонов, такие как интерферон альфа 2a или 2b или модифицированные интерфероны, такие как пегилированный интерферон, альфа 2a, альфа 2b, лямбда; или STING (стимулятор генов интерферона) модулятор; или TLR модуляторы, такие как агонисты TLR-7, агонисты TLR-8 или агонисты TLR-9; или терапевтические вакцины для стимулирования ВГВ-специфического иммунного ответа, такие как вирусоподобные частицы, состоящие из HBsAg и HBcAg, иммунные комплексы HBsAg и HBsAb, или рекомбинантные белки, содержащие HBx, HBsAg и HBcAg в контексте дрожжевого вектора; или активатор иммунитета, такой как SB-9200, некоторых клеточных сенсоров вирусной РНК, таких как RIG-I, NOD2 и MDA5 белок, или интерферирующая РНК (РНКи) или малая интерферирующая РНК (миРНК), такая как ARC-520, ARC-521, ARB-1467 и ALN-HBV РНКи, или противовирусные средства, которые блокируют проникновение вируса или его созревание, или таргетируют ВГВ полимеразу, такие как нуклеозидные или нуклеотидные или ненуклеоз(т)идные ингибиторы полимеразы, и средства с другим или неизвестным механизмом действия, включая агенты, которые нарушают работу других жизненно важных вирусных белков, необходимых для репликации или персистенции ВГВ, такие как REP 2139, RG7834 и AB-452. В одном варианте комбинированной терапии, ингибитор обратной транскриптазы представляет собой по меньшей мере один из следующих: зидовудин, диданозин, залцитабин, ddA, ставудин, ламивудин, абакавир, эмтрицитабин, энтекавир, априцитабин, атевирапин, рибавирин, ацикловир, фамцикловир, валацикловир, ганцикловир, валганцикловир, тенофовир, адефовир, РМРА, цидофовир, эфавиренц, невирапин, делавирдин или этравирин.

В другом варианте комбинированной терапии, агонист TLR-7 выбран из группы, состоящей из следующих: SM360320 (12-бензил-8-гидрокси-2-(2-метокси-этокси)аденин), AZD 8848 (метил [3-({[3-(6-амино-2-бутокси-8-оксо-7,8-дигидро-9H-пурин-12-ил)пропил][3-(4-морфолинил)пропил]аминометил)-фенил]ацетат), GS-9620 (4-Амино-2-бутокси-8-[3-(2-пирролидинилметил)бензил]-7,8-дигидро-6(5H)-птеридинон), AL-034 (TQ-A3334) и RO6864018.

В другом варианте комбинированной терапии, агонист TLR-8 представляет собой GS-9688.

В одном варианте комбинированной терапии, соединение и дополнительное терапевтическое средство входят в состав единого препарата. В другом варианте осуществления, соединение и дополнительное терапевтическое средство вводят совместно.

В другом варианте комбинированной терапии, введение соединения по настоящему изобретению делает возможным вводить дополнительное терапевтическое средство в более низкой дозировке или с меньшей частотой, по сравнению с введением по меньшей мере одного дополнительного терапевтического средства в отдельности, которое необходимо для достижения аналогичных результатов профилактического лечения ВГВ инфекции у пациента, нуждающегося в этом.

В другом варианте комбинированной терапии, перед введением терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению известно, что пациент не поддается лечению соединением, выбранным из группы, состоящей из ингибитора ВГВ полимеразы, интерферона, ингибитора проникновения вируса, ингибитора созревания вируса, модулятора ассемблера капсид, противовирусных соединений, имеющих другой или неустановленный механизм действия, и их комбинаций.

В другом варианте способа по настоящему изобретению, введение соединения по настоящему изобретению снижает вирусную нагрузку у пациента в большей степени, чем введение соединения, выбранного из группы, состоящей из ингибитора ВГВ полимеразы, интерферона, ингибитора проникновения вируса, ингибитора созревания вируса, модулятора ассемблера капсид, противовирусных соединений, имеющих другой или неустановленный механизм действия, и их комбинаций.

В другом варианте осуществления, введение соединения по настоящему изобретению вызывает меньшее число случаев мутаций вируса и/или резистентности вируса, чем введение соединения, выбранного из группы, состоящей из ингибитора ВГВ полимеразы, интерферона, ингибитора проникновения вируса, ингибитора созревания вируса, модулятора ассемблера капсид, противовирусных соединений, имеющих другой или неустановленный механизм действия, и их комбинаций.

Следует понимать, что соединениями, охватываемыми настоящим изобретением, являются соединения, достаточно устойчивые для применения в качестве фармацевтического средства.

Определения.

Ниже даны определения различных терминов, использующихся для описания настоящего изобретения. Эти определения относятся к терминам в контексте их применения в настоящей спецификации и Формуле изобретения, если иное не указано особо в отдельных случаях, как при использовании в отдельности, так и в качестве части в группе большего размера.

Термин "арил" при использовании в настоящем тексте означает моно- или полициклическую карбоциклическую систему, содержащую по меньшей мере одно ароматическое кольцо, включая (но не ограничиваясь только ими) фенил, нафтил, тетрагидронафтил, инданил и инденил. Полициклический арил представляет собой полициклическую систему, которая содержит по меньшей мере одно ароматическое кольцо. Полициклические арилы могут содержать конденсированные кольца, ковалентно связанные кольца или их комбинацию.

Термин "гетероарил" при использовании в настоящем тексте означает моно- или полициклический ароматический радикал, содержащий один или больше атомов в кольце, выбранных из S, O и N; и остальные атомы в кольце представляют собой углерод, где любой N или S, содержащиеся в кольце, необязательно могут быть окисленными. Гетероарил включает (но не ограничивается только ими) пиридинил, пирозинил, пиримидинил, пирролил, пиразолил, имидазолил, тиазолил, оксазолил, изоксазолил, тиадиазолил, оксадиазолил, тиофенил, фуранил, хинолинил, изохинолинил, бензимидазолил, бензоксазолил, хиноксалинил. Полициклический гетероарил может содержать конденсированные кольца, ковалентно связанные кольца или их комбинацию.

Согласно настоящему изобретению, ароматические группы могут быть замещенными или незамещенными.

Термин "алкил" при использовании в настоящем тексте означает насыщенные, линейные или разветвленные углеводородные радикалы. Термины "C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-алкил", "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкил", "C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкил", "C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-алкил", "C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-алкил" или "C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-алкил" означают алкильные группы, содержащие от 1 до 4, от 1 до 6, от 1 до 8, от 1 до 12, от 2 до 4, и от 3 до 6 атомов углерода, соответственно. Примеры C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> алкильных радикалов включают (но не ограничиваются только ими) метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, трет-бутил, неопентил, н-гексил, гептил и октил.

Термин "алкенил" при использовании в настоящем тексте означает линейные или разветвленные углеводородные радикалы, содержащие по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь, образовавшиеся в результате удаления одного атома водорода. "C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкенил", "C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-алкенил", "C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-алкенил", "C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-алкенил" или "C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-алкенил" означают алкенильные группы, содержащие от 2 до 8, от 2 до 12, от 2 до 4, от 3 до 4, или от 3 до 6 атомов углерода соответственно. Алкенильные группы включают (но не ограничиваются только ими), например, этенил, пропенил, бутенил, 2-метил-2-бутен-2-ил, гептенил, октенил и т.п.

Термин "алкинил" при использовании в настоящем тексте означает линейные или разветвленные углеводородные радикалы, содержащие по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь, образовавшиеся в результате удаления одного атома водорода. "C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкинил", "C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-алкинил", "C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-алкинил", "C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-алкинил" или "C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-алкинил" означают алкинильные группы, содержащие от 2 до 8, от 2 до 12, от 2 до 4, от 3 до 4, или от 3 до 6 атомов углерода соответственно. Репрезентативные алкинильные группы включают (но не ограничиваются только ими), например, этинил, 2-пропинил, 2-бутинил, гептинил, октинил и т.п.

Термин "циклоалкил" при использовании в настоящем тексте означает моноциклическое или полициклическое насыщенное карбоциклическое кольцо или би-или трициклическую конденсированную, мостиковую или спиросистему, и атомы углерода опционально могут быть оксо-замещены или необязательно замещены экзоциклическими олефиновыми двойными связями. Предпочтительные циклоалкильные группы включают C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкил, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкил и C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкил. Примеры C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкила включают (но не ограничиваются только ими) циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, 4-метилен-циклогексил, бицикло[2.2.1]гептил, бицикло[3.1.0]гексил, спиро[2.5]октил, 3-метиленбицикло[3.2.1]октил, спиро[4.4]нонанил и т.п.

Термин "циклоалкенил" при использовании в настоящем тексте означает моноциклическое или полициклическое карбоциклическое кольцо или би- или трициклическую конденсированную, мостиковую или спиросистему, содержащую по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь, и атомы углерода опционально могут быть оксо-замещены или необязательно замещены экзоциклическими олефиновыми двойными связями. Предпочтительные циклоалкенильные группы включают C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкенильные, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкенильные или C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкенильные группы. Примеры C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкенила включают (но не ограничиваются только ими) циклопропенил, циклобутенил, циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил, циклооктенил, бицикло[2.2.1]гепт-2-енил, бицикло[3.1.0]гекс-2-енил, спиро[2.5]окт-4-енил, спиро[4.4]нон-2-енил, бицикло[4.2.1]нон-3-ен-12-ил и т.п.

При использовании в настоящем тексте, термин "арилалкил" означает функциональную группу, в которой алкиленовая цепь присоединена к арильной группе, например, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-фенил. Термин "замещенный арилалкил" означает арилалкильную функциональную группу, в которой арильная группа является замещенной. Сходным образом, термин "гетероарилалкил" означает функциональную группу, в которой алкиленовая цепь присоединена к гетероарильной группе. Термин "замещенный гетероарилалкил" означает гетероарилалкильную функциональную группу, в которой гетероарильная группа является замещенной.

При использовании в настоящем тексте, термин "алкокси" при применении в отдельности или в комбинации с другими терминами означает, если не указано иное, алкильную группу, содержащую ука-

занное число атомов углерода, соединенную с остальной частью молекулы через атом кислорода, такую как, например, метокси-, этокси-, 2-пропокси-, 2-пропокси- (изпропокси) группа и более тяжелые гомологи и изомеры. Предпочтительной алкоксигруппой является (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>) алкоксигруппа.

Следует понимать, что любой алкильный, алкенильный, алкинильный, циклоалкильный, гетероциклический и циклоалкенильный фрагмент, описанный в настоящем тексте, может также представлять собой алифатическую группу или алициклическую группу.

"Алифатическая" группа представляет собой неароматический фрагмент, состоящий из любой комбинации атомов углерода, атомов водорода, атомов галогенов, атомов азота, кислорода или других атомов, и необязательно содержащий один или больше элементов ненасыщенности, например, двойных и/или тройных связей.

Примерами алифатических групп являются функциональные группы, такие как алкил, алкенил, алкинил, О, ОН, NH, NH<sub>2</sub>, C(O), S(O)<sub>2</sub>, C(O)O, C(O)NH, OC(O)O, OC(O)NH, OC(O)NH<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>NH, S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, NHC(O)NH<sub>2</sub>, NHC(O)C(O)NH, NHS(O)<sub>2</sub>NH, NHS(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, C(O)NHS(O)<sub>2</sub>, C(O)NHS(O)<sub>2</sub>NH или C(O)NHS(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> и т.п., группы, содержащие одну или больше функциональных групп, неароматические углеводороды (необязательно замещенные) и группы, в которых один или больше атомов углерода в неароматическом углеводороде (необязательно замещенном) заменен на функциональную группу. Атомы углерода в алифатической группе могут быть опционально оксо-замещенными. Алифатическая группа может быть линейной, разветвленной, циклической, или представлять собой их комбинацию, и предпочтительно содержит от примерно 1 до примерно 24 атомов углерода, предпочтительнее от примерно 1 до примерно 12 атомов углерода. В дополнение к алифатическим углеводородным группам, при использовании в настоящем тексте алифатические группы также включают, например, алкоксиалкилы, полиалкоксиалкилы, такие как полиалкиленгликоли, полиамины и полиимины. Алифатические группы могут быть необязательно замещенными.

Термины "гетероцикл" или "гетероциклоалкил" могут применяться взаимозаменяемо и означают неароматическое кольцо или би- или трициклическую конденсированную, мостиковую или спиросистему, где (i) каждая кольцевая система содержит по меньшей мере один гетероатом, независимо выбранный из кислорода, серы и азота, (ii) каждая кольцевая система может быть насыщенной или ненасыщенной, (iii) гетероатомы азота и серы опционально могут быть окисленными, (iv) гетероатом азота необязательно может быть кватернизованным, (v) любое из описанных выше колец может быть сконденсировано с ароматическим кольцом, и (vi) остальные атомы в цикле представляют собой атомы углерода, которые необязательно могут быть оксо-замещенными или необязательно замещенными экзоциклической олефиновой двойной связью. Репрезентативные гетероциклоалкильные группы включают (но не ограничиваются только ими) 1,3-диоксолан, пирролидинил, пиразолидинил, пиразолидинил, имидазолидинил, имидазолидинил, пиперидинил, пиперазинил, оксазолидинил, изоксазолидинил, морфолидинил, тиазолидинил, изотиазолидинил, хиноксалидинил, пиридазинонил, 2-азабицикло[2.2.1]-гептил, 8-азабицикло[3.2.1]октил, 5-азаспиро[2.5]октил, 2-окса-7-азаспиро[4.4]нонанил, 7-оксооксепан-4-ил и тетрагидрофурил. Такие гетероциклические группы могут быть дополнительно замещены. Гетероарильные или гетероциклильные группы могут быть присоединены по С-концу или по N-концу (где это возможно).

Следует понимать, что любой алкильный, алкенильный, алкинильный, алициклический, циклоалкильный, циклоалкенильный, арильный, гетероарильный, гетероциклильный, алифатический фрагмент и т.п., описанный в настоящем тексте, может также представлять собой двухвалентную или многовалентную группу, при использовании ее в качестве линкера для соединения двух или больше групп или заместителей, которые могут находиться у одного или у разных атомов. Квалифицированный специалист в данной области легко может определить валентность любой такой группы из контекста изобретения.

Термин "замещенный" означает замещение посредством независимой замены одного, двух, трех или более атомов водорода на заместители, включая (но не ограничиваясь только ими), -F, -Cl, -Br, -I, -OH, C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-алкил; C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-алкинил, -C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкил, замещенную гидроксигруппу, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -CN, -NH<sub>2</sub>, замещенную амино-, оксо-, тиоксогруппу, -NH-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-алкил, -NH-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкенил, -NH-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкинил, -NH-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкил, -NH-арил, -NH-гетероарил, -NH-гетероциклоалкил, -диалкиламиногруппу, -диариламиногруппу, -дигетероариламиногруппу, -O-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-алкил, -O-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкенил, -O-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкинил, -O-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкил, -O-арил, -O-гетероарил, -O-гетероциклоалкил, -C(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-алкил, -C(O)-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкенил, -C(O)-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкинил, -C(O)-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкил, -C(O)-арил, -C(O)-гетероарил, -C(O)-гетероциклоалкил, -CONH<sub>2</sub>, -CONH-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-алкил, -CONH-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкенил, -CONH-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкинил, -CONH-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкил, -CONH-арил, -CONH-гетероарил, -CONH-гетероциклоалкил, -OCO<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-алкил, -OCO<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкенил, -OCO<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкинил, -OCO<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкил, -OCO<sub>2</sub>-арил, -OCO<sub>2</sub>-гетероарил, -OCO<sub>2</sub>-гетероциклоалкил, -CO<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-алкил, -CO<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкенил, -CO<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкинил, CO<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкил, -CO<sub>2</sub>-арил, CO<sub>2</sub>-гетероарил, CO<sub>2</sub>-гетероциклоалкил, -OCONH<sub>2</sub>, -OCONH-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-алкил, -OCONH-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкенил, -OCONH-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкинил, -OCONH-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкил, -OCONH-арил, -OCONH-гетероарил, -OCONH-гетероциклоалкил, -NHC(O)H, -NHC(O)-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-алкил, -NHC(O)-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкенил, -NHC(O)-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкинил, -NHC(O)-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкил, -NHC(O)-арил, -NHC(O)-гетероарил, -NHC(O)-гетероциклоалкил, -NHCO<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-алкил, -NHCO<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкенил, -NHCO<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкинил, -NHCO<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкил, -NHCO<sub>2</sub>-арил, -NHCO<sub>2</sub>-гетероарил, -NHCO<sub>2</sub>-гетероциклоалкил,

-NHC(O)NH<sub>2</sub>, -NHC(O)NH-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-алкил, -NHC(O)NH-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкенил, -NHC(O)NH-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкинил, -NHC(O)NH-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкил, -NHC(O)NH-арил, -NHC(O)NH-гетероарил, -NHC(O)NH-гетероциклоалкил, NHC(S)NSH<sub>2</sub>, -NHC(S)NH-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-алкил, -NHC(S)NH-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкенил, -NHC(S)NH-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкинил, -NHC(S)NH-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкил, -NHC(S)NH-арил, -NHC(S)NH-гетероарил, -NHC(S)NH-гетероциклоалкил, -NHC(NH)NH<sub>2</sub>, -NHC(NH)NH-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-алкил, -NHC(NH)NH-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкенил, -NHC(NH)NH-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкинил, -NHC(NH)NH-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкил, -NHC(NH)NH-арил, -NHC(NH)NH-гетероарил, -NHC(NH)NH-гетероциклоалкил, -NHC(NH)-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-алкил, -NHC(NH)-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкенил, -NHC(NH)-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкинил, -NHC(NH)-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкил, -NHC(NH)-арил, -NHC(NH)-гетероарил, -NHC(NH)-гетероциклоалкил, -C(NH)NH-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-алкил, -C(NH)NH-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкенил, -C(NH)NH-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкинил, -C(NH)NH-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкил, -C(NH)NH-арил, -C(NH)NH-гетероарил, -C(NH)NH-гетероциклоалкил, -S(O)-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-алкил, -S(O)-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкенил, -S(O)-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкинил, -S(O)-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкил, -S(O)-арил, -S(O)-гетероарил, -S(O)-гетероциклоалкил, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-алкил, -SO<sub>2</sub>NH-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкенил, -SO<sub>2</sub>NH-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкинил, -SO<sub>2</sub>NH-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкил, -SO<sub>2</sub>NH-арил, -SO<sub>2</sub>NH-гетероарил, -SO<sub>2</sub>NH-гетероциклоалкил, -NHSO<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-алкил, -NHSO<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкенил, -NHSO<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкинил, -NHSO<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкил, -NHSO<sub>2</sub>-арил, -NHSO<sub>2</sub>-гетероарил, -NHSO<sub>2</sub>-гетероциклоалкил, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -арил, -арилалкил, -гетероарил, -гетероарилалкил, -гетероциклоалкил, -C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкил, полиалкоксиалкил, полиалкоксигруппу, -метоксиметоксигруппу, -метоксиэтоксигруппу, -SH, -S-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-алкил, -S-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкенил, -S-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкинил, -S-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкил, -S-арил, -S-гетероарил, -S-гетероциклоалкил или метилтиометил. В некоторых вариантах осуществления, заместители независимо выбраны из галогена, предпочтительно Cl и F; C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкила, предпочтительно метила и этила; галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкила, такого как фторметил, дифторметил и трифторметил; C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-алкенила; галоген-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-алкенила; C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкила, такого как циклопропил; C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкоксигруппы, такой как метокси- и этокси-группы; галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси-группы, такой как фторметокси-, дифторметокси- и трифторметокси-группы, -CN; -OH; NH<sub>2</sub>; C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкиламиногруппы; ди(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил)аминогруппы; и NO<sub>2</sub>. Следует понимать, что арилы, гетероарилы, алкилы и т.п. могут быть дополнительно замещены. В некоторых случаях, каждый заместитель в замещенном фрагменте дополнительно необязательно замещен одной или больше группами, независимо выбранными из C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкила; CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -NO<sub>2</sub>, -CN и -NH<sub>2</sub>. Предпочтительно, замещенная алкильная группа замещена одним или больше атомами галогена, более предпочтительно - одним или больше атомами фтора или хлора.

Термин "необязательно замещенный" при использовании в настоящем тексте означает, что указанная группа может быть замещенной или незамещенной. В одном варианте осуществления, указанная группа необязательно имеет ноль заместителей, т.е. указанная группа является незамещенной. В другом варианте осуществления, указанная группа необязательно замещена одной или больше дополнительными группами, индивидуально и независимо выбранными из описанных в настоящем тексте групп.

Термин "водород" включает водород и дейтерий. Кроме того, указание атома включает другие изотопы этого атома, при условии, что получающееся соединение является фармацевтически приемлемым.

Термин "гидроксиллактивирующая группа" при использовании в настоящем тексте означает лабильный химический фрагмент, известный в данной области как активирующий гидроксильную группу таким образом, что она удаляется при таких синтетических операциях как реакция замещения или отщепления. Примеры гидроксиллактивирующих групп включают (но не ограничиваются только ими) мезилат, тозилат, трифлат, паранитробензоат, фосфонат и т.п.

Термин "активированный гидроксил" при использовании в настоящем тексте означает гидроксигруппу, активированную описанной выше гидроксиллактивирующей группой, включая, например, мезилатную, тозилатную, трифлатную, п-нитробензоатную, фосфонатную группу.

Термин "гидроксизащитная группа" при использовании в настоящем тексте означает лабильный химический фрагмент, известный в данной области как защищающий гидроксильную группу от нежелательных реакций во время синтеза. После проведения синтетических операций, гидроксизащитную группу можно селективно удалить. Известные гидроксизащитные группы в целом описаны в работе T.H. Greene and P.G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, John Wiley & Sons, New York (1999). Примеры гидроксизащитных групп включают бензилоксикарбонил, 4-метоксибензилоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, изопропоксикарбонил, дифенилметоксикарбонил, 2,2,2-трихлорэтоксикарбонил, аллилоксикарбонил, ацетил, формил, хлорацетил, трифторацетил, метоксиацетил, феноксиацетил, бензоил, метил, трет-бутил, 2,2,2-трихлорэтил, 2-триметилсилилэтил, аллил, бензил, трифенил-метил (тритил), метоксиметил, метилтиометил, бензилоксиметил, 2-(триметилсилил)-этоксиметил, метансульфонил, триметилсилил, триизопропилсилил и т.п.

Термин "замещенная гидроксигруппа" при использовании в настоящем тексте означает гидроксигруппу, защищенную гидроксизащитной группой, определение которой дано выше, включая, например, бензоильную, ацетильную, триметилсилильную, триэтилсилильную, метоксиметильную группу.

Термин "гидроксипролекарственная группа" при использовании в настоящем тексте означает фрагментную группу, которая известна в данной области как меняющая физикохимические и как следствие - биологические свойства материнского лекарственного средства, посредством временного закрытия и маскировки гидроксигруппы. После проведения синтетических операций, гидроксипролекарственная

группа должна превращаться *in vivo* обратно в гидроксигруппу.

Гидроксипролекарственные группы, известные в данной области, в целом описаны в работе Kenneth B. Sloan, *Prodrugs, Topical and Ocular Drug Delivery*, (Drugs and the Pharmaceutical Sciences; Volume 53), Marcel Dekker, Inc., New York (1992).

Термин "аминопролекарственная группа" при использовании в настоящем тексте означает лабильный химический фрагмент, известный в данной области как защищающий аминогруппу от нежелательных реакций во время синтеза. После проведения синтетических операций, аминозащитную группу можно селективно удалить. Известные аминозащитные группы в целом описаны в работе T.H. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, John Wiley & Sons, New York (1999). Примеры аминозащитных групп включают (но не ограничиваются только ими) метоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, 12-флуоренил-метоксикарбонил, бензилоксикарбонил и т.п.

Термин "защищенная аминогруппа" при использовании в настоящем тексте означает амино-группу, защищенную описанной выше аминозащитной группой.

Термин "уходящая группа" означает функциональную группу или атом, который можно заменить другой функциональной группой или атомом в ходе реакции замещения, такой как реакция нуклеофильного замещения. В качестве примера, репрезентативные уходящие группы включают атом хлора, брома и иода; эфиры сульфокислот, такие как мезилат, тозилат, брозилат, нозилат и т.п.; и ацилоксигруппы, такие как ацетоксигруппа, трифторацетоксигруппа и т.п.

Термин "апротонный растворитель" при использовании в настоящем тексте означает растворитель, который относительно инертен в плане активности протона, т.е. не выступает в роли донора протона. Примеры включают (но не ограничиваются только ими) углеводороды, такие как, например, гексан и толуол, галогенированные углеводороды, такие как, например, метилхлорид, этиленхлорид, хлороформ и т.п., гетероциклические соединения, такие как, например, тетрагидрофуран и N-метилпирролидинон, и простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, бис-метоксиметилловый эфир. Такие растворители хорошо известны квалифицированным специалистам в данной области, и квалифицированному специалисту будет очевидно, что определенные растворители или их смеси могут быть предпочтительны для конкретных соединений и условий реакции, в зависимости от таких факторов как, например, растворимость реагентов, реакционная способность реагентов и предпочтительные интервалы температур. Дополнительное обсуждение апротонных растворителей можно найти в учебниках или специализированных монографиях по органической химии, например: *Organic Solvents Physical Properties and Methods of Purification*, 4<sup>th</sup> ed., edited by John A. Riddick et al., Vol. II, in the *Techniques of Chemistry Series*, John Wiley & Sons, NY, 1986.

Термин "протонный растворитель" при использовании в настоящем тексте означает растворитель, который способен являться донором протона, такой как, например, метанол, этанол, пропанол, изопропанол, бутанол, т-бутанол и т.п. Такие растворители хорошо известны квалифицированным специалистам в данной области, и квалифицированному специалисту будет очевидно, что определенные растворители или их смеси могут быть предпочтительны для конкретных соединений и условий реакции, в зависимости от таких факторов как, например, растворимость реагентов, реакционная способность реагентов и предпочтительные интервалы температур. Дополнительное обсуждение протонных растворителей можно найти в учебниках или специализированных монографиях по органической химии, например: *Organic Solvents Physical Properties and Methods of Purification*, 4<sup>th</sup> ed., edited by John A. Riddick et al., Vol. II, in the *Techniques of Chemistry Series*. John Wiley & Sons, NY, 1986.

Комбинации заместителей и переменных по настоящему изобретению могут быть только такими, которые приводят к формированию устойчивых соединений. Термин "устойчивое" при использовании в настоящем тексте означает соединения, которые обладают стабильностью, достаточной для их получения, и которые сохраняют свою целостность в течение периода времени, достаточного для их целевого использования, описанного в настоящем тексте (например, терапевтическое или профилактическое введение субъекту).

Синтезированные соединения можно выделить из реакционной смеси и затем очистить таким методом как колоночная хроматография, высокоэффективная жидкостная хроматография или перекристаллизация. Квалифицированным специалистам в данной области будут очевидны также и другие способы синтеза соединений по настоящему изобретению. Кроме того, различные стадии синтеза целевых соединений можно осуществлять в другом порядке. Используемые для синтеза соединений по настоящему изобретению синтетические трансформации и технологии применения защитных групп (постановка защиты и снятие защиты) в целом известны в данной области и включают, например, описанные в работах: R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, 2<sup>nd</sup> Ed. Wiley-VCH (1999); T.W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*. 3rd Ed., John Wiley and Sons (1999); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*. John Wiley and Sons (1994); и L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*. John Wiley and Sons (1995), и в их более поздних изданиях.

Термин "субъект" при использовании в настоящем тексте означает животное. Предпочтительно, животное представляет собой млекопитающее. Более предпочтительно, млекопитающее представляет собой человека. Субъектом могут являться также, например, собаки, кошки, лошади, свиньи, морские

свинки, рыбы, птицы и т.п.

Соединения по настоящему изобретению могут быть модифицированы путем введения подходящих функциональных групп для усиления их биологических свойств. Такие модификации известны в данной области и могут включать такие, которые усиливают биологическое проникновение в определенную биологическую систему (например, кровь, лимфатическую систему, центральную нервную систему), повышают пероральную доступность, повышают растворимость, делая возможным введение путем инъекции, изменяют метаболизм и скорость выведения.

Описанные в настоящем тексте соединения содержат один или больше асимметрических центров и поэтому дают энантиомеры, диастереомеры и другие стереоизомерные формы, которые можно описать в терминах абсолютной стереохимии как (R)- или (S)-, или как (D)- или (L)- для аминокислот. Настоящее изобретение охватывает все такие возможные изомеры, а также их рацемические и оптически чистые формы. Оптические изомеры можно получить из их соответствующих оптически активных предшественников по описанным выше методикам, или путем расщепления рацемических смесей. Расщепление можно проводить в присутствии расщепляющих агентов, методом хроматографии или повторяющейся кристаллизации, а также комбинацией этих методов, известных квалифицированным специалистам в данной области. Дополнительные подробности такого разделения можно найти в работе Jacques, et al., *Enantiomers, Racemates, and Resolutions* (John Wiley & Sons, 1981). Когда соединения по настоящему изобретению содержат олефиновые двойные связи, другие элементы ненасыщенности или другие центры геометрической асимметрии, и если не указано иное, то такие соединения включают все E и Z геометрические изомеры, или цис- и трансизомеры. Аналогично, настоящее изобретение включает также все таутомерные формы. Таутомеры могут быть циклическими и ациклическими. Изображенные в настоящем тексте конфигурации всех углерод-углеродных связей выбраны исключительно для удобства и не означают какую-либо конкретную конфигурацию, если иное специально не указано в тексте; так, двойная связь углерод-углерод или углерод-гетероатом, изображенная в настоящем тексте как транс-, может быть цис-, транс- или их смесью в любом соотношении.

Некоторые соединения по настоящему изобретению могут также существовать в различных устойчивых конформациях, которые могут быть разделены. Торсионная асимметрия вследствие затрудненного вращения вокруг асимметрической простой связи, например, из-за стерических затруднений или напряжения цикла, может позволить разделить различные конформеры. Настоящее изобретение включает каждый конформационный изомер таких соединений и их смеси.

При использовании в настоящем тексте, термин "фармацевтически приемлемая соль" означает соли, которые по общепринятому мнению медицинского сообщества подходят для использования в контакте с тканями людей и низших животных, не вызывая нежелательной токсичности, раздражения, аллергического ответа и т.п., и имеют разумное соотношение пользы и риска. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в предшествующем уровне техники. Например, S. M. Berge, et al. подробно описывает фармацевтически приемлемые соли в работе *J. Pharmaceutical Sciences*, 66: 2-19 (1977). Соли можно получить *in situ* во время финального выделения и очистки соединений по настоящему изобретению, или их можно получить отдельно путем реакции свободного основания с подходящей органической кислотой. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают (но не ограничиваются только ими) нетоксичные кислотнo-аддитивные соли по аминогруппе, сформированные с неорганическими кислотами, такими как соляная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота и перхлорная кислота, или с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота, или с применением других известных методов, таких как ионный обмен. Другие фармацевтически приемлемые соли включают (но не ограничиваются только ими) адипаты, альгинаты, аскорбаты, аспартаты, бензолсульфонаты, бензоаты, бисульфаты, бораты, бутираты, камфораты, камфорасульфаты, цитраты, циклопентан-пропионаты, диглюконаты, додецилсульфаты, этансульфонаты, формиаты, фумараты, глюкогептонаты, глицерофосфаты, глюконаты, гемисульфаты, гептаноаты, гексаноаты, гидроиодиды, 2-гидроксиэтансульфонаты, лактобионаты, лактаты, лаураты, лаурилсульфаты, малаты, малеаты, малонаты, метансульфонаты, 2-нафталинсульфонаты, никотинаты, нитраты, олеаты, оксалаты, пальмитаты, памоаты, пектинаты, персульфаты, 3-фенилпропионаты, фосфаты, пикраты, пивалаты, пропионаты, стеараты, сукцинаты, сульфаты, тартраты, тиоцианаты, пара-толуолсульфонаты, ундеканоаты, валераты и т.п. Репрезентативные соли щелочных или щелочноземельных металлов включают соли натрия, калия, лития, кальция, магния и т.п. Другие фармацевтически приемлемые соли включают, в тех случаях когда это уместно, нетоксичные соли аммония, четвертичные аммонийные соли и соли аминных катионов, сформированные с такими противоионами как галогенид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, C<sub>1-6</sub> алкилсульфонат и арилсульфонат.

При использовании в настоящем тексте, термин "фармацевтически приемлемый сложный эфир" означает сложные эфиры, которые гидролизуются *in vivo* и включают такие, которые легко разлагаются в теле человека, высвобождая материнское соединение или его соль. Подходящие сложноэфирные группы включают, например, эфиры, образующиеся из фармацевтически приемлемых алифатических карбоновых кислот, в частности из алкановых, алкеновых, циклоалкановых и алкандиовых кислот, в которых

каждый алкильный или алкенильный фрагмент предпочтительно содержит не более 6 атомов углерода. Частные примеры сложных эфиров включают (но не ограничиваются только ими) формиаты, ацетаты, пропионаты, бутираты, акрилаты и этилсукцинаты.

Фармацевтические композиции.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению содержат терапевтически эффективное количество соединения по настоящему изобретению в составе препарата с одним или больше фармацевтически приемлемыми носителями или вспомогательными веществами.

При использовании в настоящем тексте, термин "фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество" означает нетоксичный инертный твердый, полутвердый или жидкий наполнитель, разбавитель, инкапсулирующий материал или вспомогательное вещество любого типа. Некоторые примеры веществ, которые могут служить фармацевтически приемлемыми носителями, представляют собой сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; целлюлозу и ее производные, такие как натрий карбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; порошкообразную трагакантовую камедь; солод; желатин; тальк; вспомогательные вещества, такие как масло какао и воска для суппозитория; масла, такие как арахисовое масло; хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; гликоли, такие как пропиленгликоль; сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; агар; буферные агенты, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; альгиновую кислоту; апирогенную воду; изотонический солевой раствор; раствор Рингера; этиловый спирт и фосфатные буферные растворы, а также другие нетоксичные совместимые лубриканты, такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния; а также в композиции могут присутствовать красители; агенты для замедленного высвобождения; компоненты покрытия; подсластители; ароматизаторы и отдушки, консерванты и антиоксиданты, на усмотрение составителя конкретного препарата.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению можно вводить перорально, парентерально, ингаляционно в виде спрея, наружно, ректально, назально, буккально, вагинально или через имплантируемый резервуар, предпочтительно перорально или посредством инъекции. Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут содержать любые общеупотребимые нетоксичные фармацевтически приемлемые носители, адьюванты или носители. В некоторых случаях, уровень pH препарата можно регулировать фармацевтически приемлемыми кислотами, основаниями или буферными составами для повышения стабильности соединения в препарате или в готовой для введения форме. Термин "парентеральный" при использовании в настоящем тексте включает методики подкожного, внутрикожного, внутривенного, внутримышечного, внутрисуставного, внутриартериального, внутригрудного, интратекального, внутриочагового и внутричерепного инъекционного или инфузионного введения.

Жидкие дозированные формы для перорального введения включают фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. Помимо действующих веществ, жидкие дозированные формы могут содержать общеупотребимые инертные разбавители, такие как, например, вода или другие растворители, солюбилизаторы и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензил бензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, диметилформамид, масла (в частности, хлопковое масло, арахисовое, кукурузное масло, масло из зародышей, оливковое, касторовое и кунжутное масло), глицерин, тетрагидрофуруриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры сорбитана с жирными кислотами, а также их смеси. Помимо инертных разбавителей, композиции для перорального введения могут также включать адьюванты, такие как смачивающие добавки, эмульгаторы и суспендирующие агенты, подсластители, ароматизаторы и отдушки.

Инъекционные препараты, например, стерильные инъекционные водные или масляные суспензии, можно готовить по известным методикам с применением подходящих диспергирующих или смачивающих агентов, а также суспендирующих агентов. Стерильный инъекционный препарат может также представлять собой стерильный инъекционный раствор, суспензию или эмульсию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, он может иметь вид раствора в 1,3-бутандиоле. Примерами приемлемых носителей и растворителей, подходящих для использования, являются вода, раствор Рингера USP и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, стерильные жирные масла могут применяться в качестве растворителя или суспендирующей среды. Для этой цели можно применять любую марку жирного масла, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, для приготовления инъекционных составов применяют жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

Инъекционные препараты можно стерилизовать, например, путем пропускания через удерживающий бактерии фильтр или путем включения стерилизующих агентов в форму стерильных твердых композиций, которые можно растворять или диспергировать в стерильной воде или другой стерильной инъекционной среде перед применением.

Чтобы продлить длительность эффективного действия лекарственного средства, часто является желательным замедлить всасывание лекарственного средства из подкожной или внутримышечной инъекции. Это можно осуществить путем использования жидкой суспензии кристаллического или аморфного вещества с низкой растворимостью в воде. Скорость всасывания лекарственного средства тогда будет

зависеть от скорости его растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера кристаллов и от кристаллической формы. Альтернативно, замедленное всасывание из парентерально вводимой формы лекарственного средства достигается путем растворения или суспендирования лекарственного средства в масляном носителе. Инъецируемые депонированные формы готовят путем формирования микроинкапсулированного матрикса лекарственной формы в биоразлагаемых полимерах, таких как полилактид-полигликолид. Скорость высвобождения лекарственного средства можно контролировать через соотношение лекарственного средства и полимера, а также через природу конкретного применяемого полимера. Примеры других биоразлагаемых полимеров включают поли(ортоэфиры) и поли(ангидриды). Инъецируемые депонированные препараты готовят также путем включения лекарственного средства в липосомы или микроэмульсию, которые совместимы с тканями тела.

Композиции для ректального или вагинального введения предпочтительно представляют собой суппозитории, которые можно приготовить путем смешивания соединений по настоящему изобретению с подходящими нераздражающими вспомогательными веществами или носителями, такими как масло какао, полиэтиленгликоль или воск для суппозиториев, которые являются твердыми при комнатной температуре, но жидкими при температуре тела и поэтому плавятся в прямой кишке или вагинальной полости и высвобождают действующее вещество.

Твердые дозированные формы для перорального введения включают капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В таких твердых дозированных формах действующее вещество смешано с по меньшей мере одним инертным фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом или носителем, таким как цитрат натрия или дикальция фосфат и/или: с а) наполнителями, такими как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и кремниевая кислота, б) связующими веществами, такими как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидинон, сахароза и смола акации, с) увлажняющими средствами, такими как глицерин, d) разрыхлителями, такими как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат кальция, e) замедлителями схватывания раствора, такими как парафин, f) усилителями всасывания, такими как четвертичные аммонийные соединения, g) смачивающими средствами, такими как, например, цетиловый спирт и моностеарат глицерина, h) адсорбентами, такими как каолин и бентонит, и i) лубрикантами, такими как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси. В случае капсул, таблеток и пилюль, дозированная форма также может содержать буферные добавки.

Твердые композиции похожего типа можно также применять в качестве наполнителей в мягких и твердых наполненных желатиновых капсулах, применяя такие вспомогательные вещества как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и т.п.

Твердые дозированные формы - таблетки, драже, капсулы, пилюли и гранулы - можно готовить с покрытием и оболочкой, такими как кишечнорастворимое покрытие и другие покрытия, хорошо известные в области фармацевтических препаратов. Они опционально могут содержать замутнители и могут представлять собой композиции, которые высвобождают действующее вещество (или вещества) исключительно или предпочтительно в определенной части желудочно-кишечного тракта, опционально - замедленным образом. Примеры основ для таких композиций включают полимерные соединения и воска.

Дозированные формы для наружного или чрескожного введения соединений по настоящему изобретению включают мази, пасты, крема, лосьоны, гели, порошки, растворы, спреи, ингаляционные препараты или пластыри. Действующее вещество смешивают в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и необходимыми консервантами или буферными добавками. Также настоящее изобретение охватывает офтальмологические композиции, глазные капли, глазные мази, порошки и растворы.

Мази, пасты, кремы и гели могут в дополнение к действующему веществу по настоящему изобретению содержать вспомогательные вещества, такие как животные и растительные жиры, масла, воска, парафины, крахмал, трагакантовую камедь, производные целлюлозы, полиэтиленгликоли, силиконы, бентониты, кремниевую кислоту, тальк и оксид цинка, или их смеси.

Порошки и спреи могут в дополнение к действующему веществу по настоящему изобретению содержать вспомогательные вещества, такие как лактоза, тальк, кремниевая кислота, гидроксид алюминия, силикаты кальция и порошкообразный полиамид, или смеси этих веществ. Спреи могут дополнительно содержать пропелленты, такие как хлорфторуглеводороды.

Чрескожные пластыри обладают преимуществом, заключающимся в контролируемой доставке действующего вещества в организм. Такие дозированные формы можно готовить путем растворения или диспергирования действующего вещества в подходящей среде. Усилители всасывания также могут применяться для усиления проникновения соединения через кожу. Скорость проникновения можно контролировать с помощью мембраны, регулирующей скорость проникновения, или путем диспергирования действующего вещества в полимерном матриксе или геле.

Для введения через легкие, терапевтическую композицию по настоящему изобретению включают в состав препарата для введения пациенту в форме твердых или жидких частиц путем непосредственного введения, например, путем вдыхания через дыхательную систему. Твердые или жидкие частицы с дейст-

вующим веществом, приготовленные для практической реализации настоящего изобретения, включают частицы вдыхаемого размера, то есть частицы, имеющие достаточно мелкий размер для прохождения через рот и гортань при вдыхании и затем через бронхи и альвеолы и в легких. Доставка терапевтических средств в виде аэрозолей, в особенности антибиотиков в виде аэрозолей, известна в данной области (см., например, патент США № 5,767,068, выданный Van Devanter et al., патент США № 5 508269, выданный Smith et al., и WO 98/43650, выданный Montgomery, все они включены в настоящий текст посредством ссылки).

Комбинированная и чередуемая терапия.

Известно, что после длительного лечения противовирусным средством могут возникать лекарственно-устойчивые варианты вирусов ВИЧ, гепатита В (ВГВ) и гепатита С (ВГС). Устойчивость к лекарственным средствам в типичном случае возникает вследствие мутации гена, кодирующего белок, такой как фермент, используемый в репликации вируса, и чаще всего в случае ВИЧ - обратной транскриптазы, протеазы или ДНК-полимеразы; в случае вируса гепатита В - ДНК-полимеразы, и в случае гепатита С - РНК-полимеразы, протеазы или геликазы. Недавно было показано, что эффективность лекарственного средства против ВИЧ инфекции можно продлить, усилить или восстановить путем введения соединения в комбинации или в чередовании со вторым, а возможно даже с третьим, противовирусным соединением, которое вызывает мутацию, отличающуюся от мутации, вызываемой основным лекарственным средством. Соединения, которые можно применять в комбинации, выбирают из группы, состоящей из ингибиторов полимеразы ВГВ, интерферона, модуляторов TLR, таких как агонисты TLR-7 или агонисты TLR-9, терапевтических вакцин, иммуноактиваторов определенных клеточных сенсоров вирусной РНК, ингибиторов внедрения вируса, ингибиторов созревания вируса, модуляторов асемблера капсид, противовирусных соединений, имеющих другой или неустановленный механизм действия, и их комбинаций. Альтернативно, можно изменять фармакокинетику, биораспределение или другие параметры лекарственного средства с помощью такой комбинированной или чередуемой терапии. В целом, комбинированная терапия обычно является более предпочтительной, чем чередуемая терапия, поскольку она оказывает несколько одновременных стрессовых воздействий на вирус.

Предпочтительные соединения для комбинированной или чередуемой терапии для лечения ВГВ включают ЗТС, FTC, L-FMAU, интерферон, адефовир дипивоксил, энтекавир, телбивудин (L-dT), валторцитабин (3'-валинил L-dC),  $\beta$ -D-диоксоланил-гуанин (DXG),  $\beta$ -D-диоксоланил-2,6-диаминопурин (DAPD) и  $\beta$ -D-диоксоланил-6-хлорпурин (ACP), фамцикловир, пенцикловир, лобукавир, ганцикловир и рибавирин.

Несмотря на то что настоящее изобретение было описано на примере его предпочтительных вариантов осуществления, оно не ограничивается только ими, и квалифицированному специалисту в данной области будет понятно, что могут быть сделаны различные изменения и модификации, находящиеся в рамках сути настоящего изобретения и объема, заявленного в формуле изобретения.

Противовирусная активность.

Ингибирующее количество или дозировка для соединений по настоящему изобретению находится в диапазоне от примерно 0.01 мг/кг до примерно 500 мг/кг, альтернативно от примерно 1 до примерно 50 мг/кг. Ингибирующее количество или дозировка варьируется также в зависимости от способа введения, а также от возможности совместного применения с другими средствами.

Согласно способам лечения по настоящему изобретению, проводят лечение или профилактику вирусных инфекций и патологических состояний у пациента, такого как человек или другое животное, путем введения пациенту терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению в таком количестве и в течение такого периода времени, которые необходимы для достижения желаемого результата.

Под "терапевтически эффективным количеством" соединения по настоящему изобретению понимают такое количество соединения, которое обеспечивает терапевтический эффект у субъекта, подвергающегося лечению, с разумным для медицинского лечения соотношением польза/риск. Терапевтический эффект может быть объективным (например, измеримый определенными тестами или маркерами) или субъективным (например, субъект проявляет признаки оказания эффекта или чувствует эффект). Эффективное количество описанного выше соединения может находиться в диапазоне от примерно 0.1 мг/кг до примерно 500 мг/кг, предпочтительно от примерно 1 до примерно 50 мг/кг. Эффективные дозировки варьируются также в зависимости от способа введения, а также от возможности совместного применения с другими средствами. Однако следует понимать, что общая суточная дозировка соединений и композиций по настоящему изобретению устанавливается лечащим врачом в рамках общих медицинских представлений. Конкретный уровень терапевтически эффективной дозировки для каждого конкретного пациента зависит от ряда факторов, включая вид заболевания, подвергающегося лечению, степень его тяжести; активность конкретного применяющегося соединения; конкретную применяющуюся композицию; возраст, вес тела, общее состояние здоровья, пол и диету пациента; время введения, способ введения и скорость выведения конкретного применяющегося соединения; длительность лечения; лекарственные средства, применяющиеся в комбинации или одновременно с конкретным применяющимся соеди-

нением; и тому подобные факторы, хорошо известные в области медицины.

Общая суточная дозировка соединений по настоящему изобретению, вводимая человеку или другому животному в виде одной или нескольких разделенных доз, может находиться в диапазоне, например, от 0.01 до 50 мг/кг веса тела, или чаще - от 0.1 до 25 мг/кг веса тела. Готовая форма для разового применения может содержать такие количества, либо требуется прием нескольких разовых дозированных форм для достижения общей суточной дозировки. В целом, режим лечения по настоящему изобретению включает введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, от примерно 10 мг до примерно 1000 мг соединения(-ий) по настоящему изобретению в сутки в виде одной или нескольких доз.

Описанные в настоящем изобретении соединения по настоящему изобретению можно вводить, например, путем инъекции внутривенно, внутриаартериально, интраперитонеально, внутримышечно или подкожно; или перорально, буккально, назально, через слизистую, наружно или в виде офтальмологических препаратов, или посредством ингаляции, с дозировкой в диапазоне от примерно 0.1 до примерно 500 мг/кг веса тела, альтернативно в дозировке от 1 мг до 1000 мг на дозу, каждые 4-120 ч, или согласно требованиям для конкретного применяющегося лекарственного соединения. Описанные в настоящем изобретении способы охватывают введение эффективного количества соединения или композиции соединения для достижения желаемого или заявляемого эффекта. В типичном случае фармацевтические композиции по настоящему изобретению вводят от примерно 1 до примерно 6 раз в день или, альтернативно, в виде непрерывной инфузии. Такое введение может применяться в качестве острой или хронической терапии. Количество действующего вещества, которое можно комбинировать с фармацевтическими вспомогательными веществами или носителями для получения дозированной формы для однократного применения, варьируется в зависимости от субъекта, подвергающегося лечению, и выбранного способа введения. Типичный препарат содержит от примерно 5% до примерно 95% действующего вещества (вес/вес). Альтернативно, такие препараты могут содержать от примерно 20% до примерно 80% действующего вещества.

Могут потребоваться более низкие или более высокие дозировки, чем описанные выше. Конкретные дозировки и режим введения для каждого конкретного пациента будут зависеть от ряда факторов, включая активность конкретного применяющегося соединения, возраст, вес тела, общее состояние здоровья, пол, диета, время введения, скорость выведения, лекарственные средства, применяющиеся в комбинации, степень тяжести и течение заболевания, патологического состояния или симптома, предрасположенность пациента к заболеванию, патологическому состоянию или симптому, и мнение лечащего врача.

После улучшения состояния пациента можно при необходимости вводить поддерживающие дозировки соединения, композиции или комбинации по настоящему изобретению. Далее дозировку или частоту введения, или оба эти параметра, можно снижать в зависимости от степени выраженности симптомов до уровня, при котором сохраняется улучшенное состояние, когда симптомы были уменьшены до целевого уровня. Однако пациентам может потребоваться интермиттирующая терапия в длительной перспективе при повторном появлении симптомов заболевания.

Когда композиции по настоящему изобретению содержат комбинацию соединения, имеющего описанную выше формулу, и одного или больше дополнительных терапевтических или профилактических средств, соединение и дополнительное средство оба должны присутствовать в дозировках примерно от 1 до 100%, и более предпочтительно примерно от 5 до 95% от дозировки, в норме используемой в режиме монотерапии. Дополнительные средства можно применять отдельно от соединений по настоящему изобретению, как часть режима с введением нескольких доз. Альтернативно, эти средства могут являться составной частью дозированной формы для однократного применения, смешанной с соединениями по настоящему изобретению в составе единой композиции.

"Дополнительные терапевтические или профилактические средства" включают (но не ограничиваются только ими) средства иммунной терапии (например, интерферон), терапевтические вакцины, антифибротические средства, противовоспалительные средства, такие как кортикостероиды или НПВС, бронходилаторы, такие как агонисты бета-2-адренергических рецепторов и ксантины (например, теofilлин), муколитические средства, антимускарины, антилейкотриены, ингибиторы адгезии клеток (например, ICAM антагонисты), антиоксиданты (например, N-ацетилцистеин), агонисты цитокинов, антагонисты цитокинов, легочные сурфактанты и/или противомикробные и противовирусные средства (например, рибавирин и амантидин). Композиции по настоящему изобретению можно также применять в комбинации с генной заместительной терапией.

Сокращения.

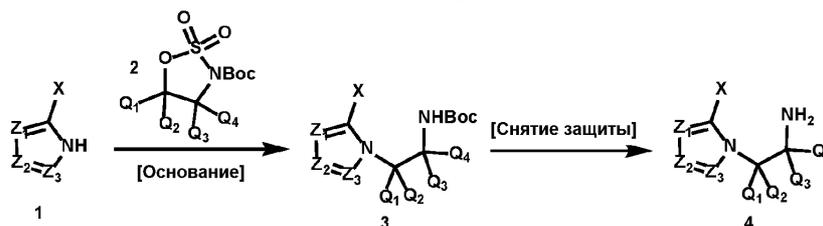
На схемах и в описаниях примеров могут применяться следующие сокращения: Ac=ацетил; AcOH=уксусная кислота; Boc<sub>2</sub>O=ди-трет-бутилдикарбонат; Boc=трет-бутоксикарбонил; Bz=бензоил; Bn=бензил; t-BuOK=трет-бутоксид калия; CDI=карбонилдиимидазол; ДХМ или CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>=дихлорметан; CH<sub>3</sub>=метил; CH<sub>3</sub>CN=ацетонитрил; Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>=карбонат цезия; CuCl=хлорид меди (I); CuI=иодид меди (I); dba=дибензилденацетон; DBU=1,8-диазабикарбодиазепин-7-ен; DEAD=диэтилазодикарбоксилат; DIAD=диизопропилазодикарбоксилат; DIPEA или (i-Pr)<sub>2</sub>EtN=N,N-диизопропилэтиламин; DMP или периодинан Десс-Мартин=1,1,2-трис(ацетилокси)-1,1-дигидро-1,2-бензодиоксол-3-(1H)-он; DMAP=4-

диметиламино-пиридин; ДМЭ=1,2-диметоксиэтан; ДМФА=N,N-диметилформамид; ДМСО=диметилсульфоксид; EtOAc=этилацетат; EtOH=этанол; Et<sub>2</sub>O=диэтиловый эфир; НАТУ=O-(7-азабензотриазол-2-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат; HCl=хлороводород; K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>=карбонат калия; n-BuLi=n-бутиллитий; DDQ=2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон; LDA=диизопропиламид лития; LiTMP=лития 2,2,6,6-тетраметил-пиперидинат; MeOH=метанол; Mg=магний; MOM=метоксиметил; Ms=мезил или -SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>; NaHMDS=натрия бис(триметилсилил)амид; NaCl=хлорид натрия; NaNH=гидрид натрия; NaHCO<sub>3</sub>=бикарбонат натрия или гидрокарбонат натрия; Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> карбонат натрия; NaOH=гидроксид натрия; Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>=сульфат натрия; NaHSO<sub>3</sub>=бисульфит натрия или гидросульфит натрия; Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>=тиосульфат натрия; NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>=гидразин; NH<sub>4</sub>Cl=хлорид аммония; Ni=никель; OH=гидроксил; OsO<sub>4</sub>=тетраоксид осмия; OTf=трифлат; PPA=полифосфорная кислота; PTSA=пара-толуолсульфокислота; PPTS=пиридиния паратолуолсульфонат; TBAF=тетрабутиламония фторид; ТЭА или Et<sub>3</sub>N=триэтиламин; TES=триэтилсилил; TESCl=триэтилсилилхлорид; TESOTf=триэтилсилил трифторметансульфонат; ТФУК=трифторуксусная кислота; ТГФ=тетрагидрофуран; TMEDA=N,N,N',N'-тетраметилэтилендиамин; ТРР или PPh<sub>3</sub>=трифенилфосфин; Tos или Ts=тозил или -SO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>; Ts<sub>2</sub>O=ангидрид толуолсульфокислоты или тозилангидрид; TsOH=паратолуолсульфокислота; Pd=палладий; Ph=фенил; Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>=трис(дибензилиденацетон)-дипалладий(0); Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>=тетракис(трифенилфосфин)палладий(0); PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>=трансдихлорбис(трифенилфосфин)палладий(II); Pt=платина; Rh=родий; rt=комнатная температура; Ru=рутений; TBS=трет-бутил диметилсилил; TMS=триметилсилил; или TMSCl=триметилсилилхлорид.

Методы синтеза.

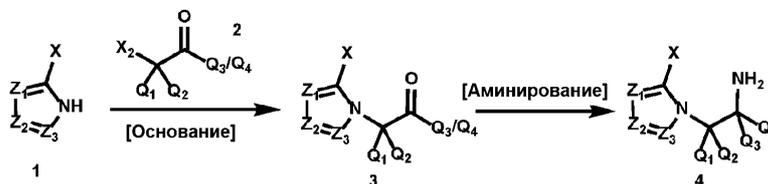
Соединения и способы по настоящему изобретению будут более понятны на примере приведенных ниже схем синтеза, иллюстрирующих способы, которыми можно получить соединения по настоящему изобретению. Эти схемы приведены в иллюстративных целях и не ограничивают объем настоящего изобретения. Можно применять эквивалентные, сходные или подходящие растворители, реагенты или условия реакции вместо указанных в настоящем тексте частных вариантов растворителей, реагентов или условий реакции, не выходя за рамки способа синтеза по настоящему изобретению.

Схема 1

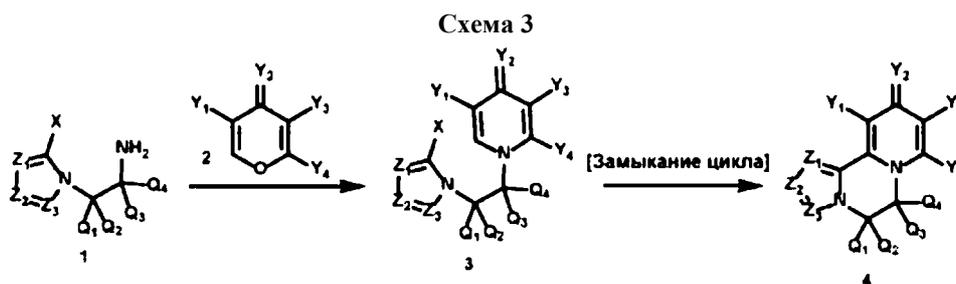


Как показано на схеме 1, такие соединения как 4 ( $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$ ,  $Q_1$ ,  $Q_2$ ,  $Q_3$  и  $Q_4$  имеют указанные выше значения; X представляет собой галоген) можно получить согласно проиллюстрированным в настоящем тексте методам синтеза или похожими способами, известными квалифицированным специалистам в данной области. Интермедиат 1 реагирует по реакции образования связи углерод-азот с сульфамидом 2, обычно при участии основания (обозначено [Основание]), включая (но не ограничиваясь только ими): K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, KOAc, NaOtBu, NaOH, KOH, NaNH, Et<sub>3</sub>N или DBU. Карбамат 3 вступает в реакцию на стадии снятия защиты (обозначено [Снятие защиты]) с реагентами, включающими (но не ограничиваясь только ими): ТФУК, HCl или H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, давая амин 4.

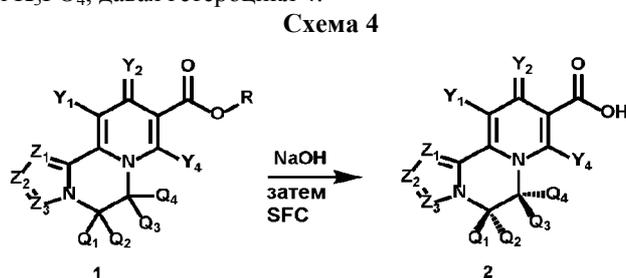
Схема 2



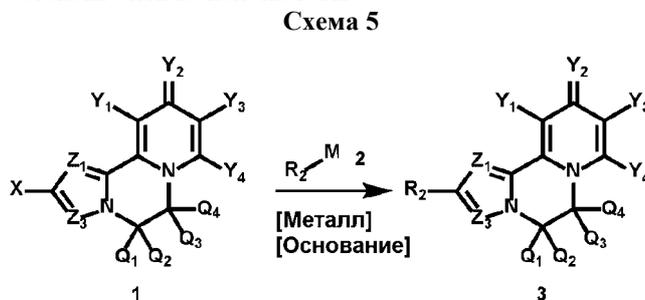
Как показано на схеме 2, такие соединения как 4 ( $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$ ,  $Q_1$ ,  $Q_2$ ,  $Q_3$  и  $Q_4$  имеют указанные выше значения; X представляет собой галоген) можно получить согласно проиллюстрированным в настоящем тексте методам синтеза или похожими способами, известными квалифицированным специалистам в данной области. Интермедиат 1 реагирует по реакции образования связи углерод-азот с кетоном 2 ( $X_2$  представляет собой галоген, -OTf, -OMs, -OAc или -OTs) обычно при участии основания (обозначено [Основание]), включая (но не ограничиваясь только ими): K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, KOAc, NaOtBu, NaOH, KOH, Et<sub>3</sub>N или DBU. Интермедиат 3 реагирует на стадии аминирования (обозначено [Аминирование]) с реагентами, включая (но не ограничиваясь только ими): NaBH<sub>3</sub>CN и NH<sub>4</sub>OAc, давая амин 4.



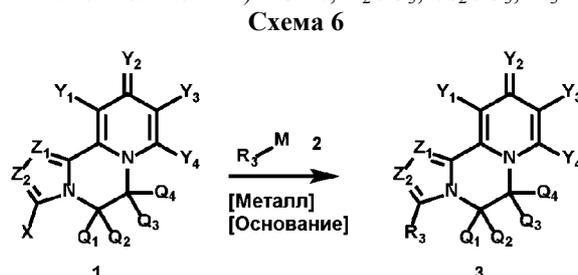
Как показано на схеме 3, такие соединения как 4 ( $Z_1, Z_2, Z_3, Q_1, Q_2, Q_3, Q_4, Y_1, Y_2, Y_3$  и  $Y_4$  имеют указанные выше значения) можно получить согласно проиллюстрированным в настоящем тексте методам синтеза или похожими способами, известными квалифицированным специалистам в данной области. Амин 1 ( $X$  представляет собой галоген) вступает в реакцию конденсации с пираном 2, давая интермедиат 3. Интермедиат 3 вводят в реакцию замыкания цикла (обозначено [Замыкание цикла]), которая обычно протекает с участием металл-содержащего реагента, включая (но не ограничиваясь только ими):  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{PdBr}_2$  или  $\text{Pd-SPhos G3}$ , и основания, включая (но не ограничиваясь только ими):  $\text{KOAc}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$  или  $\text{K}_3\text{PO}_4$ , давая гетероцикл 4.



Как показано на схеме 4, такие соединения как 2 ( $Z_1, Z_2, Z_3, Q_1, Q_2, Q_3, Q_4, Y_1, Y_2$  и  $Y_4$  имеют указанные выше значения) можно получить согласно проиллюстрированным в настоящем тексте методам синтеза или похожими способами, известными квалифицированным специалистам в данной области. Интермедиат 1 ( $R$  представляет собой атом водорода, необязательно замещенный  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ -алкил или необязательно замещенный арил) вводят в реакцию в условиях прохождения гидролиза с участием  $\text{NaOH}$ , и затем очищают методом сверхкритической флюидной хроматографии (СФХ), получая такие соединения как 2, имеющие высокую степень оптической чистоты.

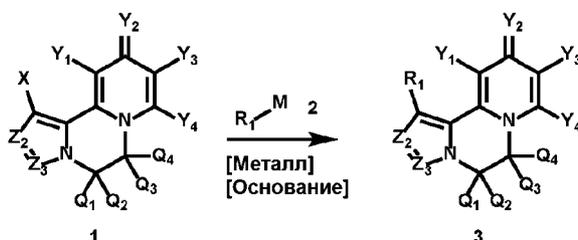


Как показано на схеме 5, такие соединения как 3 ( $Z_1, Z_3, R_2, Q_1, Q_2, Q_3, Q_4, Y_1, Y_2, Y_3$  и  $Y_4$  имеют указанные выше значения) можно получить согласно проиллюстрированным в настоящем тексте методам синтеза или похожими способами, известными квалифицированным специалистам в данной области. Соединение 1 ( $X$  представляет собой галоген,  $-\text{B}(\text{OH})_2$ ,  $-\text{BF}_3\text{K}$ ,  $-\text{B}(\text{pin})$ ,  $-\text{OTf}$  или  $-\text{OMs}$ ) вводят в реакцию сочетания с 2 ( $M$  представляет собой галоген,  $-\text{B}(\text{OH})_2$ ,  $-\text{BF}_3\text{K}$ ,  $-\text{B}(\text{pin})$ ,  $-\text{OTf}$  или  $-\text{OMs}$ ), которая протекает с участием металл-содержащего реагента (обозначено [Металл]), включая (но не ограничиваясь только ими) реагенты, которые содержат  $\text{Pd}$ ,  $\text{Cu}$ ,  $\text{Zn}$ ,  $\text{Fe}$ ,  $\text{Ir}$ ,  $\text{Ru}$ ,  $\text{Rh}$  или  $\text{Ni}$ , и основания (обозначено [Основание]), включая (но не ограничиваясь только ими)  $\text{KOAc}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$  или  $\text{K}_3\text{PO}_4$ , получая 3.



Как показано на схеме 6, такие соединения как 3 ( $Z_1, Z_2, R_3, Q_1, Q_2, Q_3, Q_4, Y_1, Y_2, Y_3$  и  $Y_4$  имеют указанные выше значения) можно получить согласно проиллюстрированным в настоящем тексте методам синтеза или похожими способами, известными квалифицированным специалистам в данной области. Соединение 1 ( $X$  представляет собой галоген,  $-B(OH)_2, -BF_3K, -B(pin), -OTf$  или  $-OMs$ ) вводят в реакцию сочетания с 2 ( $M$  представляет собой галоген,  $-B(OH)_2, -BF_3K, -B(pin), -OTf$  или  $-OMs$ ), которая протекает с участием металл-содержащего реагента (обозначено [Металл]), включая (но не ограничиваясь только ими) реагенты, которые содержат Pd, Cu, Zn, Fe, Ir, Ru, Rh или Ni, и основания (обозначено [Основание]), включая (но не ограничиваясь только ими)  $KOAc, K_2CO_3, Cs_2CO_3, Et_3N$  или  $K_3PO_4$ , получая 3.

Схема 7



Как показано на схеме 7, такие соединения как 3 ( $Z_2, Z_3, R_1, Q_1, Q_2, Q_3, Q_4, Y_1, Y_2, Y_3$  и  $Y_4$  имеют указанные выше значения) можно получить согласно проиллюстрированным в настоящем тексте методам синтеза или похожими способами, известными квалифицированным специалистам в данной области. Соединение 1 ( $X$  представляет собой галоген,  $-B(OH)_2, -BF_3K, -B(pin), -OTf$  или  $-OMs$ ) вводят в реакцию сочетания с 2 ( $M$  представляет собой галоген,  $-B(OH)_2, -BF_3K, -B(pin), -OTf$  или  $-OMs$ ), которая протекает с участием металл-содержащего реагента (обозначено [Metal]), включая (но не ограничиваясь только ими) реагенты, которые содержат Pd, Cu, Zn, Fe, Ir, Ru, Rh или Ni, и основания (обозначено [Основание]), включая (но не ограничиваясь только ими)  $KOAc, K_2CO_3, Cs_2CO_3, Et_3N$  или  $K_3PO_4$ , получая 3.

Схема 8



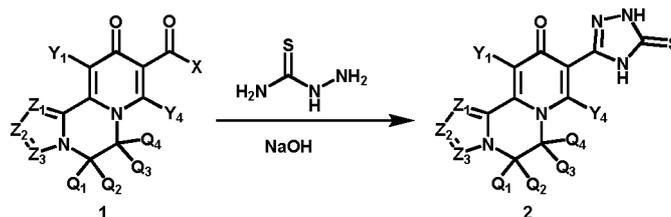
Как показано на схеме 8, такие соединения как 2 ( $Z_1, Z_2, Z_3, Q_1, Q_2, Q_3, Q_4, Y_2, Y_3$  и  $Y_4$  имеют указанные выше значения) можно получить согласно проиллюстрированным в настоящем тексте методам синтеза или похожими способами, известными квалифицированным специалистам в данной области. 1 вводят в реакцию фторирования (обозначено [Фторирование]) с электрофильным реагентом, включая (но не ограничиваясь только ими) NFSI или SelectFluor, получая фторированное соединение 2.

Схема 9



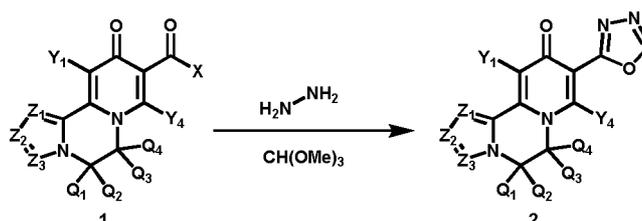
Как показано на схеме 9, такие соединения как 2 ( $Z_1, Z_2, Z_3, Q_1, Q_2, Q_3, Q_4, Y_1$  и  $Y_4$  имеют указанные выше значения;  $X$  представляет собой галоген) можно получить согласно проиллюстрированным в настоящем тексте методам синтеза или похожими способами, известными квалифицированным специалистам в данной области. Кислота 1 вступает в реакцию галогенирования (обозначено [Галогенирование]) с электрофильным реагентом, включая (но не ограничиваясь только ими)  $SOCl_2$ , оксалилхлорид, реагент Гессе или  $POBr_3$  получая ацилгалогенид 2.

Схема 10



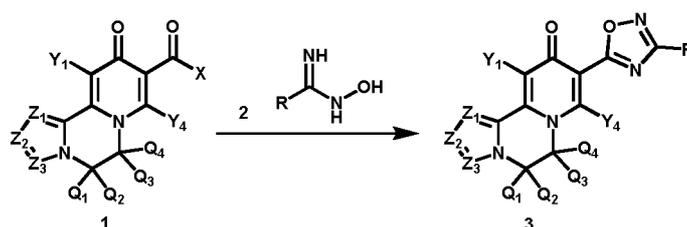
Как показано на схеме 10, такие соединения как 2 ( $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$ ,  $Q_1$ ,  $Q_2$ ,  $Q_3$ ,  $Q_4$ ,  $Y_1$  и  $Y_4$  имеют указанные выше значения) можно получить согласно проиллюстрированным в настоящем тексте методам синтеза или похожими способами, известными квалифицированным специалистам в данной области. Ацилгалогенид 1 ( $X$  представляет собой галоген) вводят в реакцию циклизации с гидразинкарботиоамидом и  $\text{NaOH}$ , получая 2.

Схема 11



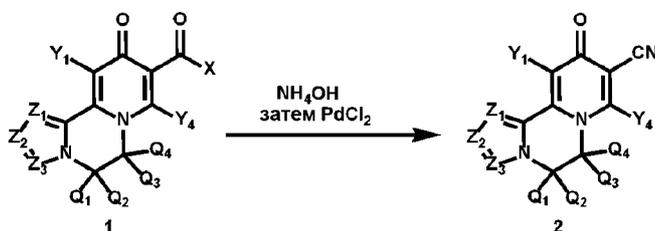
Как показано на схеме 11, такие соединения как 2 ( $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$ ,  $Q_1$ ,  $Q_2$ ,  $Q_3$ ,  $Q_4$ ,  $Y_1$  и  $Y_4$  имеют указанные выше значения) можно получить согласно проиллюстрированным в настоящем тексте методам синтеза или похожими способами, известными квалифицированным специалистам в данной области. Ацилгалогенид 1 ( $X$  представляет собой галоген) вводят в реакцию циклизации с гидразином и триметилортоформатом, получая 2.

Схема 12



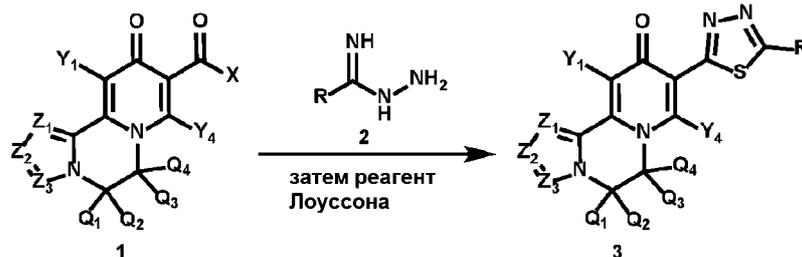
Как показано на схеме 12, такие соединения как 3 ( $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$ ,  $Q_1$ ,  $Q_2$ ,  $Q_3$ ,  $Q_4$ ,  $Y_1$  и  $Y_4$  имеют указанные выше значения;  $R$  представляет собой необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероциклил или необязательно замещенный гетероарил) можно получить согласно проиллюстрированным в настоящем тексте методам синтеза или похожими способами, известными квалифицированным специалистам в данной области. Ацилгалогенид 1 ( $X$  представляет собой галоген) вводят в реакцию циклизации с 2, получая 3.

Схема 13



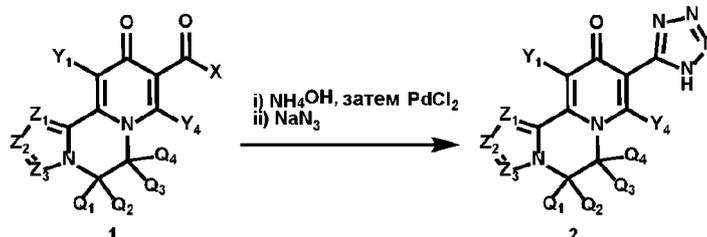
Как показано на схеме 13, такие соединения как 2 ( $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$ ,  $Q_1$ ,  $Q_2$ ,  $Q_3$ ,  $Q_4$ ,  $Y_1$  и  $Y_4$  имеют указанные выше значения) можно получить согласно проиллюстрированным в настоящем тексте методам синтеза или похожими способами, известными квалифицированным специалистам в данной области. Ацилгалогенид 1 ( $X$  представляет собой галоген) вводят в реакцию функционализации с гидроксидом аммония и хлоридом палладия(II), получая 2.

Схема 14



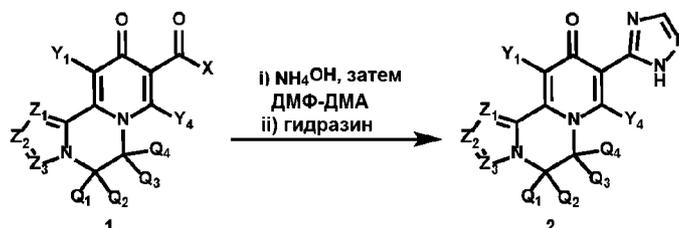
Как показано на схеме 14, такие соединения как 3 ( $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$ ,  $Q_1$ ,  $Q_2$ ,  $Q_3$ ,  $Q_4$ ,  $Y_1$  и  $Y_4$  имеют указанные выше значения; R представляет собой необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероциклил или необязательно замещенный гетероарил) можно получить согласно проиллюстрированным в настоящем тексте методам синтеза или похожими способами, известными квалифицированным специалистам в данной области. Ацилгалогенид 1 (X представляет собой галоген) вводят в реакцию циклизации с 2, и затем в реакцию с реагентом Лавессона, получая такие соединения как 3.

Схема 15



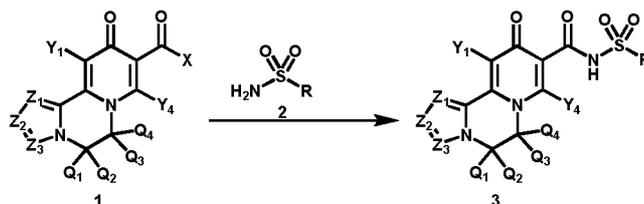
Как показано на схеме 15, такие соединения как 2 ( $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$ ,  $Q_1$ ,  $Q_2$ ,  $Q_3$ ,  $Q_4$ ,  $Y_1$  и  $Y_4$  имеют указанные выше значения) можно получить согласно проиллюстрированным в настоящем тексте методам синтеза или похожими способами, известными квалифицированным специалистам в данной области. Ацилгалогенид 1 (X представляет собой галоген) вводят в реакцию циклизации с гидроксидом аммония и хлоридом палладия(II), и затем в реакцию с азидом натрия, получая 2.

Схема 16



Как показано на схеме 16, такие соединения как 2 ( $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$ ,  $Q_1$ ,  $Q_2$ ,  $Q_3$ ,  $Q_4$ ,  $Y_1$  и  $Y_4$  имеют указанные выше значения) можно получить согласно проиллюстрированным в настоящем тексте методам синтеза или похожими способами, известными квалифицированным специалистам в данной области. Ацилгалогенид 1 (X представляет собой галоген) вводят в реакцию циклизации с гидроксидом аммония и ДМФА-ДМА, и затем в реакцию с гидразином, получая 2.

Схема 17



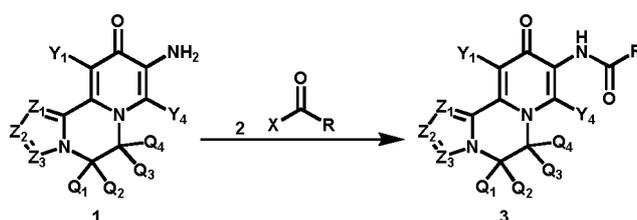
Как показано на схеме 17, такие соединения как 3 ( $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$ ,  $Q_1$ ,  $Q_2$ ,  $Q_3$ ,  $Q_4$ ,  $Y_1$  и  $Y_4$  имеют указанные выше значения; R представляет собой необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероциклил или необязательно замещенный гетероарил) можно получить согласно проиллюстрированным в настоящем тексте методам синтеза или похожими способами, известными квалифицированным специалистам в данной области. Ацилгалогенид 1 (X представляет собой галоген) вводят в реакцию с сульфеном 2, получая 3.

Схема 18



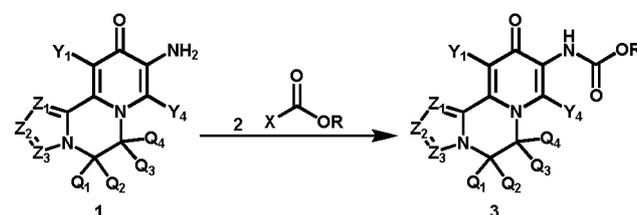
Как показано на схеме 18, такие соединения как 2 ( $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$ ,  $Q_1$ ,  $Q_2$ ,  $Q_3$ ,  $Q_4$ ,  $Y_1$  и  $Y_4$  имеют указанные выше значения) можно получить согласно проиллюстрированным в настоящем тексте методам синтеза или похожими способами, известными квалифицированным специалистам в данной области. Кислоте 1 вводят в реакцию перегруппировки с DPPA, подходящим основанием (обозначено [Основание]), включая (но не ограничиваясь только ими) Et<sub>3</sub>N или основание Хюнига, и затем в реакцию с HCl, получая такие соединения как 2.

Схема 19



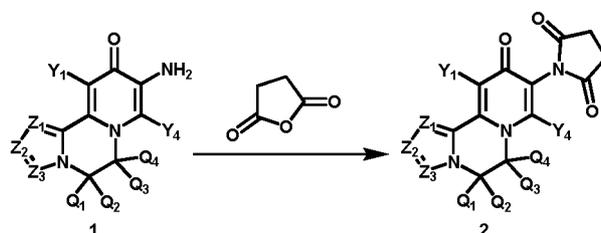
Как показано на схеме 19, такие соединения как 3 ( $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$ ,  $Q_1$ ,  $Q_2$ ,  $Q_3$ ,  $Q_4$ ,  $Y_1$  и  $Y_4$  имеют указанные выше значения; R представляет собой необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероциклил или необязательно замещенный гетероарил) можно получить согласно проиллюстрированным в настоящем тексте методам синтеза или похожими способами, известными квалифицированным специалистам в данной области. Амин 1 вводят в реакцию с ацилгалогенидом 2 (X представляет собой галоген), получая 3.

Схема 20



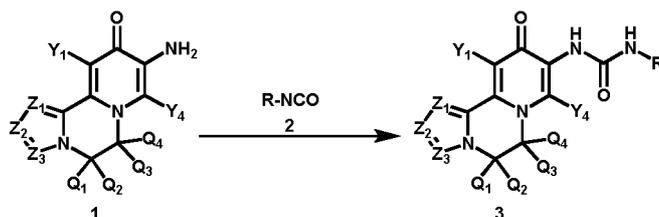
Как показано на схеме 20, такие соединения как 3 ( $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$ ,  $Q_1$ ,  $Q_2$ ,  $Q_3$ ,  $Q_4$ ,  $Y_1$  и  $Y_4$  имеют указанные выше значения; R представляет собой необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероциклил или необязательно замещенный гетероарил) можно получить согласно проиллюстрированным в настоящем тексте методам синтеза или похожими способами, известными квалифицированным специалистам в данной области. Амин 1 вводят в реакцию с ацилгалогенидом 2 (X представляет собой галоген), получая 3.

Схема 21



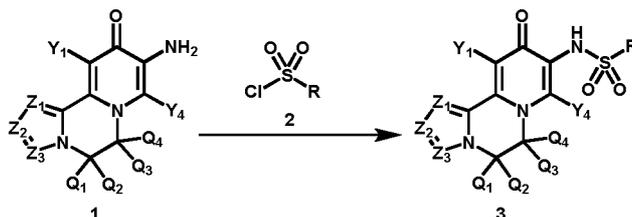
Как показано на схеме 21, такие соединения как 2 ( $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$ ,  $Q_1$ ,  $Q_2$ ,  $Q_3$ ,  $Q_4$ ,  $Y_1$  и  $Y_4$  имеют указанные выше значения) можно получить согласно проиллюстрированным в настоящем тексте методам синтеза или похожими способами, известными квалифицированным специалистам в данной области. Амин 1 вводят в реакцию циклизации с дигидрофуран-2,5-дионом, получая 2.

Схема 22



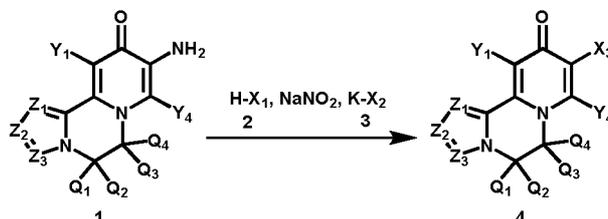
Как показано на схеме 22, такие соединения как ( $Z_1, Z_2, Z_3, Q_1, Q_2, Q_3, Q_4, Y_1$  и  $Y_4$  имеют указанные выше значения;  $R$  представляет собой необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероцикл или необязательно замещенный гетероарил) можно получить согласно проиллюстрированным в настоящем тексте методам синтеза или похожими способами, известными квалифицированным специалистам в данной области. Амин 1 вводят в реакцию с изоцианатом 2, получая 3.

Схема 23



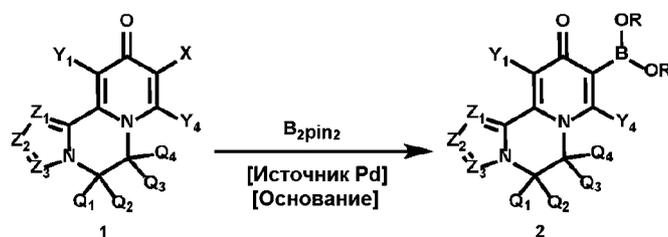
Как показано на схеме 23, такие соединения как 3 ( $Z_1, Z_2, Z_3, Q_1, Q_2, Q_3, Q_4, Y_1$  и  $Y_4$  имеют указанные выше значения;  $R$  представляет собой необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероцикл или необязательно замещенный гетероарил) можно получить согласно проиллюстрированным в настоящем тексте методам синтеза или похожими способами, известными квалифицированным специалистам в данной области. Амин 1 вводят в реакцию с сульфонилахлоридом 2, получая 3.

Схема 24



Как показано на схеме 24, такие соединения как 4 ( $Z_1, Z_2, Z_3, Q_1, Q_2, Q_3, Q_4, Y_1$  и  $Y_4$  имеют указанные выше значения;  $X_3$  представляет собой галоген) можно получить согласно проиллюстрированным в настоящем тексте методам синтеза или похожими способами, известными квалифицированным специалистам в данной области. Амин 1 вводят в реакцию Зандмейера с протонным соединением 2 ( $X_1$  представляет собой галоген), нитритом натрия и калиевой солью ( $X_2$  представляет собой галоген), получая 4.

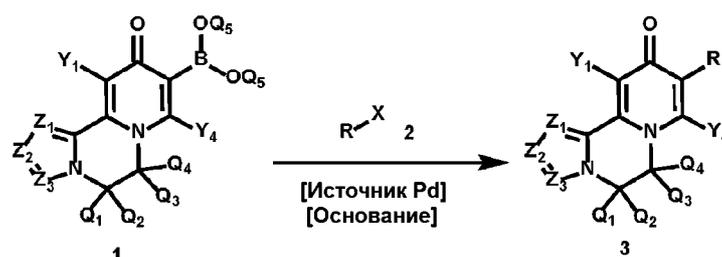
Схема 25



Как показано на схеме 25, такие соединения как 2 ( $Z_1, Z_2, Z_3, Q_1, Q_2, Q_3, Q_4, Y_1$  и  $Y_4$  имеют указанные выше значения; каждый  $R$  независимо представляет собой атом водорода или необязательно замещенный алкил; альтернативно, группы  $R$  могут объединяться с образованием необязательно замещенного гетероциклического кольца) можно получить согласно проиллюстрированным в настоящем тексте методам синтеза или похожими способами, известными квалифицированным специалистам в данной области. Галогенид 1 вводят в реакцию борилирования, которая обычно протекает с участием Pd-содержащего реагента (обозначено [источник Pd]), включая (но не ограничиваясь только ими)  $Pd(OAc)_2$ ,  $PdCl_2(dppf)$  или  $Pd(PPh_3)_4$ , и основания (обозначено [Основание]), включая (но не ограничиваясь только

ими) KOAc, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> или Et<sub>3</sub>N, получая 2.

Схема 26



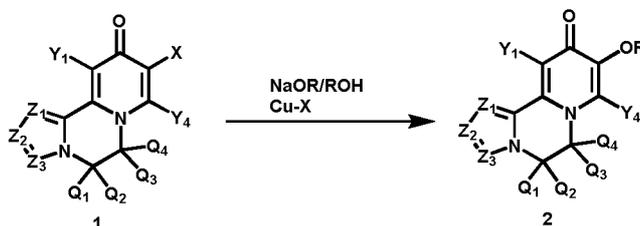
Как показано на схеме 26, такие соединения как 3 (Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub>, Q<sub>1</sub>, Q<sub>2</sub>, Q<sub>3</sub>, Q<sub>4</sub>, Y<sub>1</sub> и Y<sub>4</sub> имеют указанные выше значения; R представляет собой необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероцикл или необязательно замещенный гетероарил) можно получить согласно проиллюстрированным в настоящем тексте методам синтеза или похожими способами, известными квалифицированным специалистам в данной области. Борсодержащий интермедиат 1 (каждый Q<sub>5</sub> независимо представляет собой атом водорода или необязательно замещенный алкил; альтернативно, группы R могут объединяться с образованием необязательно замещенного гетероциклического кольца) вводят в реакцию сочетания с галогенидом 2 (X представляет собой галоген), которая обычно протекает с участием Pd-содержащего реагента (обозначено [Источник Pd]), включая (но не ограничиваясь только ими) Pd(OAc)<sub>2</sub>, PdCb(dppf) или Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, и основания (обозначено [Основание]), включая (но не ограничиваясь только ими) KOAc, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> или Et<sub>3</sub>N, получая 3.

Схема 27



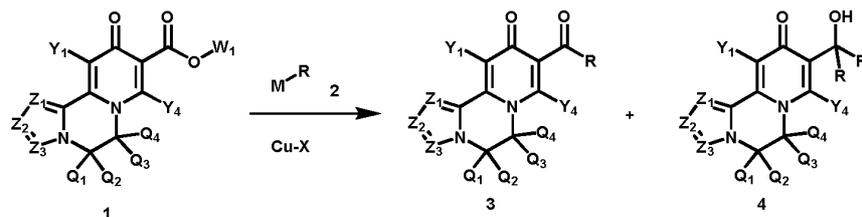
Как показано на схеме 27, такие соединения как 3 (Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub>, Q<sub>1</sub>, Q<sub>2</sub>, Q<sub>3</sub>, Q<sub>4</sub>, Y<sub>1</sub> и Y<sub>4</sub> имеют указанные выше значения; R представляет собой необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероцикл или необязательно замещенный гетероарил) можно получить согласно проиллюстрированным в настоящем тексте методам синтеза или похожими способами, известными квалифицированным специалистам в данной области. Галогенид 1 (X представляет собой галоген) вводят в реакцию сочетания с 2 (M представляет собой функциональную группу, содержащую атом, включая (но не ограничиваясь только ими) B, Sn, Al, Si, Zn или Mg), которая обычно протекает с участием Pd-содержащего реагента (обозначено [Источник Pd]), включая (но не ограничиваясь только ими) Pd(OAc)<sub>2</sub>, PdCl<sub>2</sub>(dppf) или Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, и основания (обозначено [Основание]), включая (но не ограничиваясь только ими) KOAc, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> или Et<sub>3</sub>N, получая 3.

Схема 28



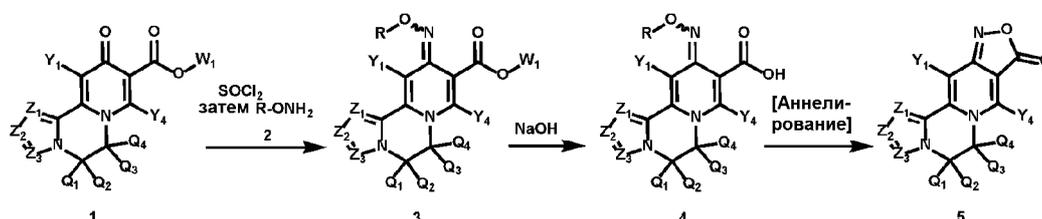
Как показано на схеме 28, такие соединения как 3 (Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub>, Q<sub>1</sub>, Q<sub>2</sub>, Q<sub>3</sub>, Q<sub>4</sub>, Y<sub>1</sub> и Y<sub>4</sub> имеют указанные выше значения; R представляет собой необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероцикл или необязательно замещенный гетероарил) можно получить согласно проиллюстрированным в настоящем тексте методам синтеза или похожими способами, известными квалифицированным специалистам в данной области. Галогенид 1 (X представляет собой галоген) вводят в реакцию сочетания с Cu-содержащим реагентом, включая (но не ограничиваясь только ими) CuBr или CuI, и спиртом и сопряженным основанием, а именно NaOR/ROH, получая 3.

Схема 29



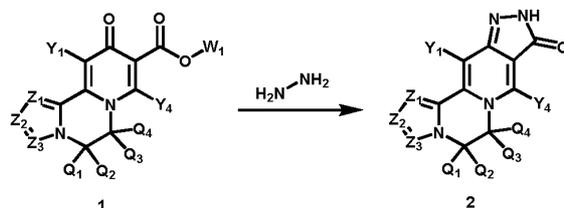
Как показано на схеме 29, такие соединения как 3 и/или 4 ( $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$ ,  $Q_1$ ,  $Q_2$ ,  $Q_3$ ,  $Q_4$ ,  $Y_1$  и  $Y_4$  имеют указанные выше значения; каждый R независимо представляет собой обязательно замещенный алкил, обязательно замещенный арил, обязательно замещенный гетероцикл или обязательно замещенный гетероарил) можно получить согласно проиллюстрированным в настоящем тексте методам синтеза или похожими способами, известными квалифицированным специалистам в данной области. Сложный эфир 1 ( $W_1$  представляет собой обязательно замещенный алкил) вводят в реакцию замещения с 2 (M представляет собой функциональную группу, содержащую атом включая (но не ограничиваясь только ими) B, Sn, Al, Si, Zn или Mg), которая обычно протекает с участием Cu-содержащего реагента, включая (но не ограничиваясь только ими) CuI или CuBr, получая 3 и/или 4.

Схема 30



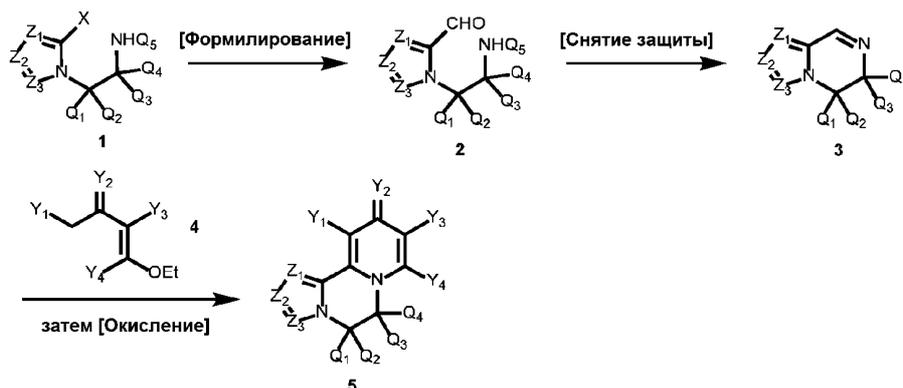
Как показано на схеме 30, такие соединения как 5 ( $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$ ,  $Q_1$ ,  $Q_2$ ,  $Q_3$ ,  $Q_4$ ,  $Y_1$  и  $Y_4$  имеют указанные выше значения) можно получить согласно проиллюстрированным в настоящем тексте методам синтеза или похожими способами, известными квалифицированным специалистам в данной области. Сложный эфир 1 ( $W_1$  представляет собой обязательно замещенный алкил) активируют тионилхлоридом, затем вводят в реакцию с амином 2 (R представляет собой атом водорода или обязательно замещенный алкил), получая оксим 3. Его подвергают щелочному гидролизу с NaOH, получая кислоту 4. Этот интермедиат вводят в реакцию циклизации (обозначено [Аннелирование]), получая 5.

Схема 31



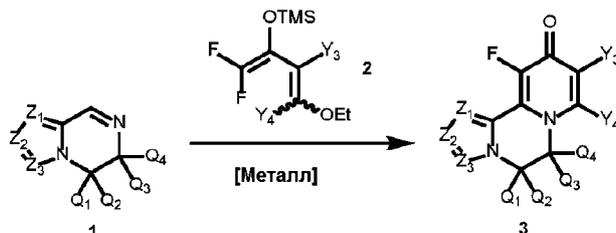
Как показано на схеме 31, такие соединения как 2 ( $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$ ,  $Q_1$ ,  $Q_2$ ,  $Q_3$ ,  $Q_4$ ,  $Y_1$  и  $Y_4$  имеют указанные выше значения) можно получить согласно проиллюстрированным в настоящем тексте методам синтеза или похожими способами, известными квалифицированным специалистам в данной области. Сложный эфир 1 ( $W_1$  представляет собой обязательно замещенный алкил) вводят в реакцию циклизации с гидразином, получая 2.

Схема 32



Как показано на схеме 32, такие соединения как 5 ( $Z_1, Z_2, Z_3, Q_1, Q_2, Q_3, Q_4, Y_1, Y_2, Y_3$  и  $Y_4$  имеют указанные выше значения) можно получить согласно проиллюстрированным в настоящем тексте методам синтеза или похожими способами, известными квалифицированным специалистам в данной области. Азол 1 ( $X$  представляет собой галоген,  $Q_5$  представляет собой углеродсодержащую защитную группу, включая (но не ограничиваясь только ими) Вос или тритил) вводят в реакцию формилирования (обозначено [Формилирование] на схеме 32), которая протекает с участием сильного основания, включая (но не ограничиваясь только ими) изопропилмагнийхлорид или LDA, получая альдегид 2. Его вводят в реакцию снятия защиты (обозначено [Снятие защиты] на схеме 32), которая протекает с участием кислотного реагента, включая (но не ограничиваясь только ими) ТФУК или HCl, получая интермедиат 3. Его вводят в реакцию с соединением 4, получая промежуточный циклический аддукт, который окисляют (обозначено [Окисление] на схеме 32), получая пиридон 5.

Схема 33



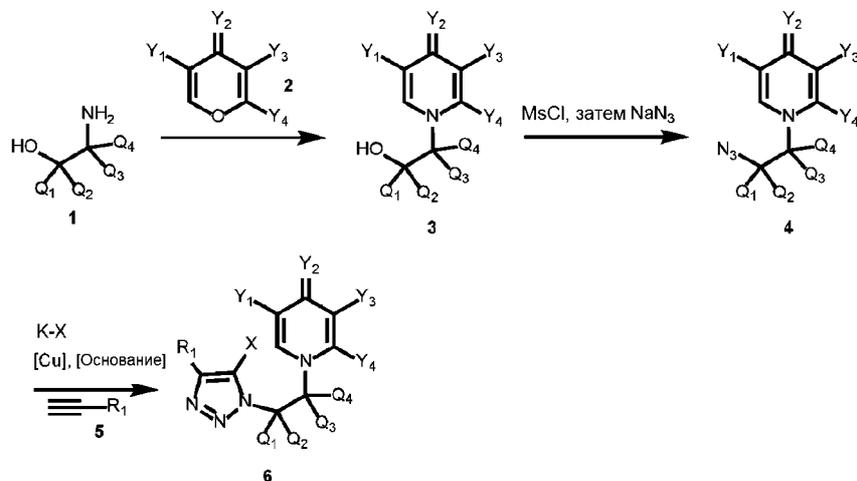
Как показано на схеме 33, такие соединения как 3 ( $Z_1, Z_2, Z_3, Q_1, Q_2, Q_3, Q_4, Y_3$  и  $Y_4$  имеют указанные выше значения) можно получить согласно проиллюстрированным в настоящем тексте методам синтеза или похожими способами, известными квалифицированным специалистам в данной области. Азол 1 вводят в реакцию аннелирования с интермедиатом 2, которая протекает с участием металл-содержащего реагента (обозначено [Металл] на схеме 33), включая (но не ограничиваясь только ими)  $ZnI_2, ZnBr_2$  или  $ZnCl_2$ , получая пиридон 3.

Схема 34



Как показано на схеме 34, такие соединения как 2 ( $Z_1, Z_2, Z_3, Q_1, Q_2, Q_3, Q_4, Y_1, Y_2$  и  $Y_4$  имеют указанные выше значения) можно получить согласно проиллюстрированным в настоящем тексте методам синтеза или похожими способами, известными квалифицированным специалистам в данной области. Сложный эфир 1 ( $R$  представляет собой необязательно замещенный алкил) вводят в реакцию с аммиаком, затем с ДМФА-ДМА. После реакции с гидразином получают триазол 2.

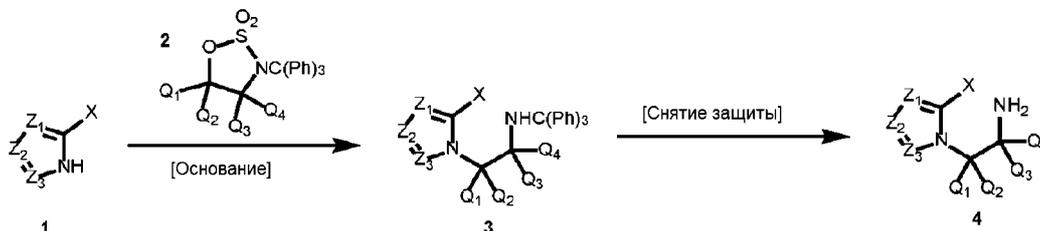
Схема 35



Как показано на схеме 35, такие соединения как 6 ( $R_1, Q_1, Q_2, Q_3, Q_4, Y_1, Y_2, Y_3$  и  $Y_4$  имеют указанные выше значения;  $X$  представляет собой галоген) можно получить согласно проиллюстрированным в настоящем тексте методам синтеза или похожими способами, известными квалифицированным специалистам в данной области. Аминспирт 1 конденсируют с пираном 2, получая интермедиат 3. Спиртовую

функциональную группу активируют с помощью  $\text{MsCl}$ , затем замещают с применением  $\text{NaN}_3$ , получая азид 4. Он вступает в реакцию циклоприсоединения с алкином 5, которая протекает с участием калиевой соли, медьсодержащего реагента (обозначено [Cu] на схеме 35), включая (но не ограничиваясь только ими)  $\text{CuCl}_2$ ,  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  или  $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2$  гексагидрат, и основания (обозначено [Основание] на схеме 35), включая (но не ограничиваясь только ими)  $\text{Et}_3\text{N}$ , DBU или DIPEA, получая триазол 6.

Схема 36



Как показано на схеме 36, такие соединения как 4 ( $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$ ,  $Q_1$ ,  $Q_2$ ,  $Q_3$  и  $Q_4$  имеют указанные выше значения; X представляет собой галоген) можно получить согласно проиллюстрированным в настоящем тексте методам синтеза или похожими способами, известными квалифицированным специалистам в данной области. Интермедиат 1 реагирует по реакции образования связи углерод-азот с сульфамидатом 2, обычно при участии основания (обозначено [Основание]), включая (но не ограничиваясь только ими):  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , KOAc,  $\text{NaOtBu}$ , NaOH, KOH, NaN,  $\text{Et}_3\text{N}$  или DBU. Амин 3 вступает в реакцию на стадии снятия защиты (обозначено [Снятие защиты]) с реагентами, включая (но не ограничиваясь только ими) ТФУК, HCl или  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , давая амин 4.

Все процитированные в настоящей заявке источники - печатные, электронные, доступные через компьютерные базы данных или в другой форме - включены в настоящий текст в полном объеме, включая (но не ограничиваясь только ими) рефераты, статьи, журналы, публикации, тексты, научные труды, интернет-сайты, базы данных, патенты и патентные публикации.

Различные изменения и модификации для раскрытых вариантов осуществления будут очевидны для квалифицированных специалистов в данной области, и все такие изменения и модификации, включая (но не ограничиваясь только ими) относящиеся к химическим структурам, заместителям, производным, препаратам и/или способам по настоящему изобретению, могут быть сделаны без выхода за рамки сути настоящего изобретения и его объема, заявленного в формуле изобретения.

Несмотря на то что настоящее изобретение было описано на примере его предпочтительных вариантов осуществления, оно не ограничивается только ими, и квалифицированному специалисту в данной области будет понятно, что могут быть сделаны различные изменения и модификации, находящиеся в рамках сути настоящего изобретения и объема, заявленного в формуле изобретения.

### Примеры

Соединения и способы по настоящему изобретению будут более понятны в связке с описанными ниже примерами, которые приведены исключительно для иллюстрации и не ограничивают объем настоящего изобретения. Исходные соединения были либо доступны из коммерческих источников, либо получены способами, хорошо известными квалифицированным специалистам в данной области.

Общие условия.

Масс-спектры регистрировали на LC-MS системах с применением ионизации в электроспрее. Применяли системы Agilent 1290 Infinity II с квадрупольным детектором Agilent 6120. Спектры получали с применением колонки ZORBAX Eclipse XDB-C18 (4.6×30 мм, 1.8 микрон). Спектры записывали при 298K, используя в качестве подвижной фазы 0.1%-ную муравьиную кислоту в воде (A) и 0.1%-ную муравьиную кислоту в ацетонитриле (B). Спектры регистрировали с использованием следующего градиента растворителей: 5% (B) для 0-1.5 мин, 5-95% (B) для 1.5-4.5 мин, и 95% (B) для 4.5-6 мин. Скорость потока растворителя составляла 1.2 мл/мин. Соединения детектировали при длине волны 210 нм и 254 нм. Значение  $[\text{M}+\text{H}]^+$  относится к моноизотопным молекулярным весам.

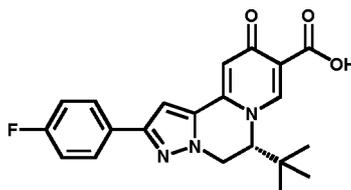
ЯМР-спектры регистрировали на спектрометре Bruker с рабочей частотой 400 МГц. Спектры записывали при 298K, и в качестве стандарта использовали остаточные пики растворителя. Значения химических сдвигов для спектров  $^1\text{H}$  ЯМР приведены в миллионных долях (м.д.).

Соединение очищали методом обращеннофазной высокоэффективной жидкостной хроматографии (обращеннофазной ВЭЖХ) с применением автоматической системы Gilson GX-281. Соединения очищали на колонке Phenomenex Kinetex EVO C18 (250×21.2 мм, 5 микрон), если иное не указано особо. Соединения очищали при 298K, подвижная фаза: вода (A) и ацетонитрил (B) в режиме градиентного элюирования от 0% до 100% (B), если иное не указано особо. Скорость потока растворителя составляла 20 мл/мин, и детектирование соединений осуществляли при длине волны 254 нм.

Альтернативно, соединения очищали методом нормальнофазной жидкостной хроматографии с применением системы очистки Teledyne ISCO Combiflash. Соединения очищали с использованием картриджа с силикагелем REDISEP. Очистку соединений проводили при 298K, а детектирование осуществ-

ляли при длине волны 254 нм.

Пример 1. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-2-(4-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,2-c]пиазин-12-карбоновой кислоты



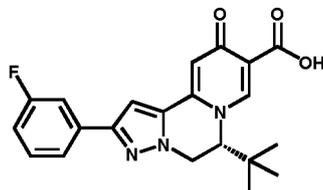
Стадия 1. В высушенную в сушильном шкафу колбу помещали 3,5-дибром-1H-пиразол (3 г, 13.28 ммоль) и ТГФ (30 мл). Реакционную смесь охлаждали в ледяной бане и добавляли гидрид натрия (584 мг, 14.61 ммоль). После перемешивания при этой температуре в течение 20 мин, добавляли раствор трет-бутил (R)-4-(трет-бутил)-1,2,3-оксазалидин-3-карбоксилат 2,2-диоксида (4.45 г, 15.94 ммоль) в виде раствора в ТГФ (20 мл). Реакционную смесь затем нагревали до комнатной температуры. Через 6 ч добавляли MeOH (1 мл), затем удаляли летучие компоненты. Остаток растворяли в ДХМ (50 мл), затем добавляли ТФУК (10 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 14 ч, упаривали летучие компоненты, и полученный сырой продукт использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. ESI MS  $m/z=326.1 [M+H]^+$ .

Стадия 2. Вещество, полученное на предыдущей стадии, растворяли в 2:1 смеси EtOH:AcOH (25 мл). Добавляли раствор этил 4-оксо-4H-пиран-3-карбоксилата (3.34 г, 19.84 ммоль) в виде раствора в EtOH (10 мл). Реакционную смесь кипятили в течение 18 ч, затем оставляли остывать до комнатной температуры. Упаривали летучие компоненты, и полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с 0-15% MeOH:EtOAc, получая этил (R)-2-(2-(3,5-дибром-1H-пиразол-2-ил)-3,3-диметилбутан-2-ил)-4-оксо-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат (3.5 г, 57% выход за три стадии). ESI MS  $m/z=476.1 [M+H]^+$ .

Стадия 3. В высушенную в сушильном шкафу вialу помещали этил (R)-2-(2-(3,5-дибром-1H-пиразол-2-ил)-3,3-диметилбутан-2-ил)-4-оксо-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат (3 г, 6.31 ммоль), PdBr<sub>2</sub> (168 мг, 0.631 ммоль), KOAc (929 мг, 9.47 ммоль) и ДМФА (25 мл). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 14 ч. Затем ДМФА удаляли, и полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с 0-15% MeOH:EtOAc, получая этил (R)-2-бром-6-(трет-бутил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,2-c]пиазин-12-карбоксилат (1.3 г, 52% выход). ESI MS  $m/z=395.1 [M+H]^+$ .

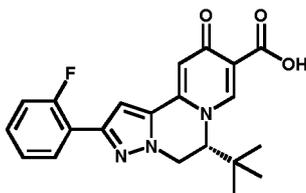
Стадия 4. В высушенную в сушильном шкафу вialу помещали этил (R)-2-бром-6-(трет-бутил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,2-c]пиазин-12-карбоксилат (25 мг, 0.063 ммоль), (4-фторфенил)бороновую кислоту (9 мг, 0.063 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (62 мг, 0.19 ммоль) и Pd-XPhos-G3 (7 мг, 0.006 ммоль). Вialу продували током азота, затем добавляли 1,4-диоксан (2 мл) и воду (1 мл). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч, затем оставляли остывать до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (5 мл) и доводили значение pH до 3 добавлением 1M водн. HCl. Продукт экстрагировали дихлорметаном (3×5 мл) и упаривали объединенные органические слои. Остаток очищали методом обращенно-фазной ВЭЖХ, получая (R)-6-(трет-бутил)-2-(4-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,2-c]пиазин-12-карбоновую кислоту (2 мг, 12% выход). ESI MS  $m/z=382.1 [M+H]^+$ .

Пример 2. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-2-(3-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,2-c]пиазин-12-карбоновой кислоты



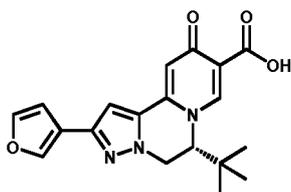
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-2-(4-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,2-c]пиазин-12-карбоновой кислоты, за исключением того, что (3-фторфенил)бороновая кислота применялась вместо (4-фторфенил)бороновой кислоты на стадии 4, с получением (R)-6-(трет-бутил)-2-(3-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,2-c]пиазин-12-карбоновой кислоты (2 мг). ESI MS  $m/z=382.1 [M+H]^+$ .

Пример 3. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-2-(2-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,2-c]пиазин-12-карбоновой кислоты



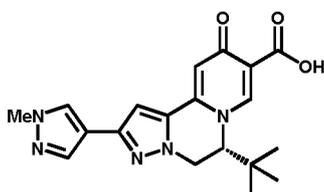
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-2-(4-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,2-c]пиазин-12-карбоновой кислоты, за исключением того, что (2-фторфенил)бороновая кислота применялась вместо (4-фторфенил)бороновой кислоты на стадии 4, с получением (R)-6-(трет-бутил)-2-(2-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,2-c]пиазин-12-карбоновой кислоты (2.6 мг). ESI MS  $m/z=382.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 4. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-2-(фуран-3-ил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,2-c]пиазин-12-карбоновой кислоты



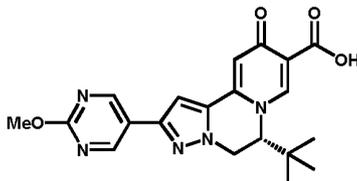
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-2-(4-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,2-c]пиазин-12-карбоновой кислоты, за исключением того, что фуран-3-илбороновая кислота применялась вместо (4-фторфенил)бороновой кислоты на стадии 4, с получением (R)-6-(трет-бутил)-2-(фуран-3-ил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,2-c]пиазин-12-карбоновой кислоты (1.5 мг). ESI MS  $m/z=354.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 5. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-2-(2-метил-1H-пиразол-4-ил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,2-c]пиазин-12-карбоновой кислоты



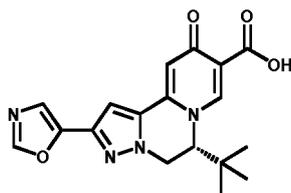
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-2-(4-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,2-c]пиазин-12-карбоновой кислоты, за исключением того, что 2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол использовался вместо (4-фторфенил)бороновой кислоты на стадии 4, с получением (R)-6-(трет-бутил)-2-(2-метил-1H-пиразол-4-ил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,2-c]пиазин-12-карбоновой кислоты (1.9 мг). ESI MS  $m/z=368.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 6. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-2-(2-метоксиимидазин-5-ил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,2-c]пиазин-12-карбоновой кислоты



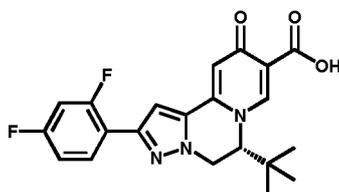
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-2-(4-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,2-c]пиазин-12-карбоновой кислоты, за исключением того, что (2-метоксиимидазин-5-ил)бороновая кислота применялась вместо (4-фторфенил)бороновой кислоты на стадии 4, с получением (R)-6-(трет-бутил)-2-(2-метоксиимидазин-5-ил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,2-c]пиазин-12-карбоновой кислоты (1.5 мг). ESI MS  $m/z=396.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 7. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-2-(оксазол-5-ил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,2-c]пиразин-12-карбоновой кислоты



Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-2-(4-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,2-c]пиразин-12-карбоновой кислоты, за исключением того, что 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)оксазол использовался вместо (4-фторфенил)бороновой кислоты на стадии 4, с получением (R)-6-(трет-бутил)-2-(оксазол-5-ил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,2-c]пиразин-12-карбоновой кислоты (1.4 мг). ESI MS  $m/z=355.1$   $[M+H]^+$ .

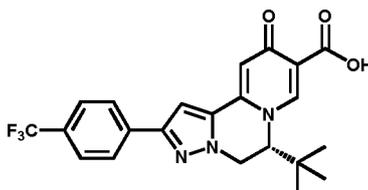
Пример 8. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-2-(2,4-дифторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,2-c]пиразин-12-карбоновой кислоты



Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-2-(4-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,2-c]пиразин-12-карбоновой кислоты, за исключением того, что (2,4-дифторфенил)бороновая кислота применялась вместо (4-фторфенил)бороновой кислоты на стадии 4, с получением (R)-6-(трет-бутил)-2-(2,4-дифторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,2-c]пиразин-12-карбоновой кислоты (1.4 мг). ESI MS  $m/z=400.1$   $[M+H]^+$ .

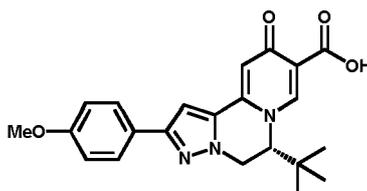
$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  15.46 (с, 1H), 8.61 (с, 1H), 8.00 (тд,  $J=8.6, 6.4$  Гц, 1H), 7.10 (д,  $J=3.3$  Гц, 1H), 7.02 (с, 1H), 7.01 - 6.89 (м, 2H), 4.94 (д,  $J=14.2$  Гц, 1H), 4.69 (дд,  $J=13.8, 3.8$  Гц, 1H), 4.29 (д,  $J=4.7$  Гц, 1H), 0.91 (с, 9H).

Пример 9. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-10-оксо-2-(4-(трифторметил)фенил)-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,2-c]пиразин-12-карбоновой кислоты



Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-2-(4-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,2-c]пиразин-12-карбоновой кислоты, за исключением того, что (4-(трифторметил)фенил)бороновая кислота применялась вместо (4-фторфенил)бороновой кислоты на стадии 4, с получением (R)-6-(трет-бутил)-10-оксо-2-(4-(трифторметил)фенил)-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,2-c]пиразин-12-карбоновой кислоты (1.5 мг). ESI MS  $m/z=432.1$   $[M+H]^+$ .

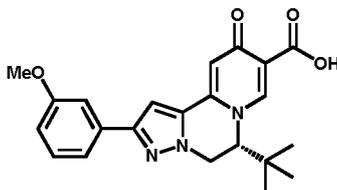
Пример 10. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-2-(4-метоксифенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,2-c]пиразин-12-карбоновой кислоты



Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-2-(4-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,2-c]пиразин-12-карбоновой кислоты, за исключением того, что (4-метоксифенил)бороновая кислота применялась вместо (4-фторфенил)бороновой кислоты на стадии 4, с получением (R)-6-(трет-бутил)-2-(4-метоксифенил)-10-

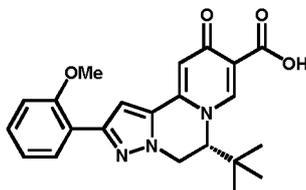
оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиазин-12-карбоновой кислоты (1.7 мг). ESI MS  $m/z=394.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 11. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-2-(3-метоксифенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиазин-12-карбоновой кислоты



Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-2-(4-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиазин-12-карбоновой кислоты, за исключением того, что (3-метоксифенил)бороновая кислота применялась вместо (4-фторфенил)бороновой кислоты на стадии 4, с получением (R)-6-(трет-бутил)-2-(3-метоксифенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиазин-12-карбоновой кислоты (1.7 мг). ESI MS  $m/z=394.1$   $[M+H]^+$ .

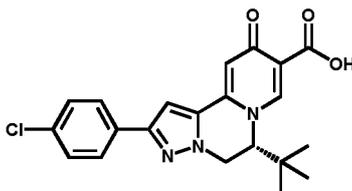
Пример 12. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-2-(2-метоксифенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиазин-12-карбоновой кислоты



Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-2-(4-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиазин-12-карбоновой кислоты, за исключением того, что (2-метоксифенил)бороновая кислота применялась вместо (4-фторфенил)бороновой кислоты на стадии 4, с получением (R)-6-(трет-бутил)-2-(2-метоксифенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиазин-12-карбоновой кислоты (1.7 мг). ESI MS  $m/z=394.1$   $[M+H]^+$ .

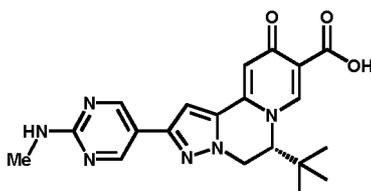
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_2$ )  $\delta$  15.59 (с, 1H), 8.58 (с, 1H), 7.99 (дд,  $J=7.7, 1.8$  Гц, 1H), 7.35 (ддд,  $J=8.4, 7.3, 1.8$  Гц, 1H), 7.28 (с, 1H), 7.07 - 6.98 (м, 3H), 4.92 (д,  $J=14.3$  Гц, 1H), 4.68 (дд,  $J=14.4, 5.0$  Гц, 1H), 4.27 (д,  $J=4.8$  Гц, 1H), 3.95 (с, 3H), 0.89 (с, 9H).

Пример 13. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-2-(4-хлорфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиазин-12-карбоновой кислоты



Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-2-(4-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиазин-12-карбоновой кислоты, за исключением того, что (4-хлорфенил)бороновая кислота применялась вместо (4-фторфенил)бороновой кислоты на стадии 4, с получением (R)-6-(трет-бутил)-2-(4-хлорфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиазин-12-карбоновой кислоты (1.3 мг). ESI MS  $m/z=398.1$   $[M+H]^+$ .

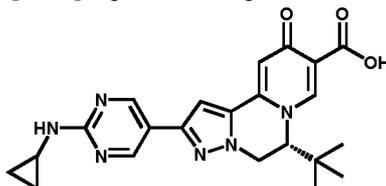
Пример 14. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-2-(2-(метиламино)пиримидин-5-ил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиазин-12-карбоновой кислоты



Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-2-(4-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиазин-12-карбоновой кислоты, за исключением того, что (2-(метиламино)пиримидин-5-ил)бороновая кислота

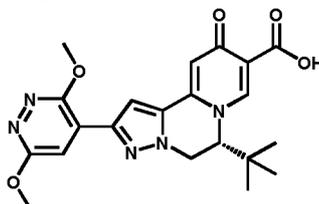
применялась вместо (4-фторфенил)бороновой кислоты на стадии 4, с получением (R)-6-(трет-бутил)-2-(2-(метиламино)пиримидин-5-ил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиазин-12-карбоновой кислоты (1.1 мг). ESI MS  $m/z=395.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 15. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-2-(2-(циклопропиламино)пиримидин-5-ил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиазин-12-карбоновой кислоты



Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-2-(4-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиазин-12-карбоновой кислоты, за исключением того, что (2-(циклопропиламино)пиримидин-5-ил)бороновая кислота применялась вместо (4-фторфенил)бороновой кислоты на стадии 4, с получением (R)-6-(трет-бутил)-2-(2-(циклопропиламино)пиримидин-5-ил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиазин-12-карбоновой кислоты (1.1 мг). ESI MS  $m/z=421.1$   $[M+H]^+$ .

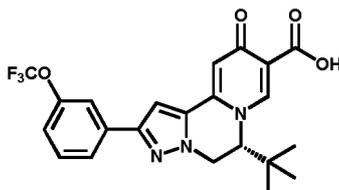
Пример 16. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-2-(3,6-диметоксипиридазин-4-ил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиазин-12-карбоновой кислоты



Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-2-(4-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиазин-12-карбоновой кислоты, за исключением того, что (3,6-диметоксипиридазин-4-ил)бороновая кислота применялась вместо (4-фторфенил)бороновой кислоты на стадии 4, с получением (R)-6-(трет-бутил)-2-(3,6-диметоксипиридазин-4-ил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиазин-12-карбоновой кислоты (1.5 мг). ESI MS  $m/z=426.1$   $[M+H]^+$ .

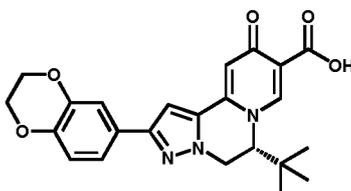
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_2$ )  $\delta$  15.32 (с, 1H), 8.56 (с, 1H), 7.60 (с, 1H), 7.41 (с, 1H), 7.05 (с, 1H), 4.95 (д,  $J=14.2$  Гц, 1H), 4.69 (д,  $J=14.4$  Гц, 1H), 4.27 - 4.23 (м, 1H), 4.22 (с, 3H), 4.10 (с, 3H), 0.90 (с, 9H).

Пример 17. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-10-оксо-2-(3-(трифторметокси)фенил)-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиазин-12-карбоновой кислоты



Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-2-(4-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиазин-12-карбоновой кислоты, за исключением того, что (3-(трифторметокси)фенил)бороновая кислота применялась вместо (4-фторфенил)бороновой кислоты на стадии 4, с получением (R)-6-(трет-бутил)-10-оксо-2-(3-(трифторметокси)фенил)-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиазин-12-карбоновой кислоты (1.9 мг). ESI MS  $m/z=448.1$   $[M+H]^+$ .

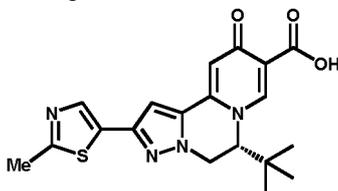
Пример 18. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-2-(2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиазин-12-карбоновой кислоты.



Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-2-(4-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиазин-12-

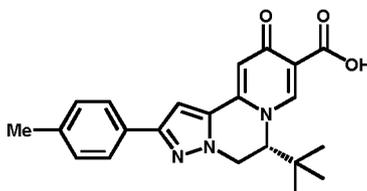
карбоновой кислоты, за исключением того, что (2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)бороновая кислота применялась вместо (4-фторфенил)бороновой кислоты на стадии 4, с получением (R)-6-(трет-бутил)-2-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты (1.3 мг). ESI MS  $m/z=422.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 19. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-2-(2-метилтиазол-5-ил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты



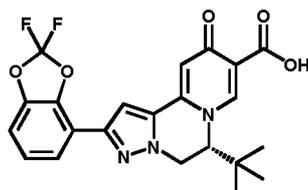
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-2-(4-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты, за исключением того, что (2-метилтиазол-5-ил)бороновая кислота применялась вместо (4-фторфенил)бороновой кислоты на стадии 4, с получением (R)-6-(трет-бутил)-2-(2-метилтиазол-5-ил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты (1.1 мг). ESI MS  $m/z=385.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 20. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-10-оксо-2-(п-толил)-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты



Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-2-(4-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты, за исключением того, что п-толилбороновая кислота применялась вместо (4-фторфенил)бороновой кислоты на стадии 4, с получением (R)-6-(трет-бутил)-10-оксо-2-(п-толил)-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты (1.7 мг). ESI MS  $m/z=378.1$   $[M+H]^+$ .

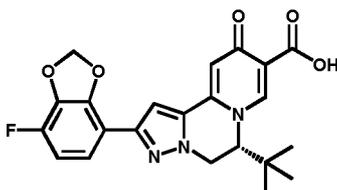
Пример 21. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-2-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислот



Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-2-(4-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты, за исключением того, что (2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)бороновая кислота применялась вместо (4-фторфенил)бороновой кислоты на стадии 4, с получением (R)-6-(трет-бутил)-2-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты (1.9 мг). ESI MS  $m/z=444.1$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_2$ )  $\delta$  15.44 (с, 1H), 8.62 (с, 1H), 7.71 (дд,  $J=8.2, 1.2$  Гц, 1H), 7.19 - 7.13 (м, 2H), 7.09 - 7.05 (м, 2H), 4.97 (д,  $J=14.4$  Гц, 1H), 4.72 (дд,  $J=14.5, 5.0$  Гц, 1H), 4.32 (д,  $J=4.9$  Гц, 1H), 0.91 (с, 9H).

Пример 22. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-2-(7-фторбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты

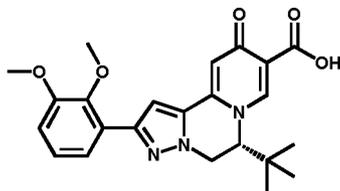


Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-2-(4-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-

карбоновой кислоты, за исключением того, что (7-фторбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)бороновая кислота применялась вместо (4-фторфенил)бороновой кислоты на стадии 4, с получением (R)-6-(трет-бутил)-2-(7-фторбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты (1.5 мг). ESI MS  $m/z=426.1$   $[M+H]^+$ .

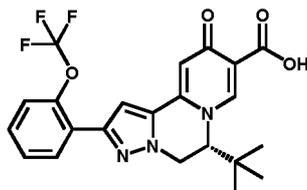
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_2$ )  $\delta$  15.40 (с, 1H), 8.55 (с, 1H), 7.42 (дд,  $J=9.0, 4.8$  Гц, 1H), 7.13 (с, 1H), 7.01 (с, 1H), 6.77 (т,  $J=9.2$  Гц, 1H), 6.22 - 6.15 (м, 2H), 4.94 (д,  $J=14.4$  Гц, 1H), 4.67 (дд,  $J=14.4, 5.1$  Гц, 1H), 4.22 (д,  $J=5.0$  Гц, 1H), 0.90 (с, 9H).

Пример 23. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-2-(2,3-диметоксифенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты



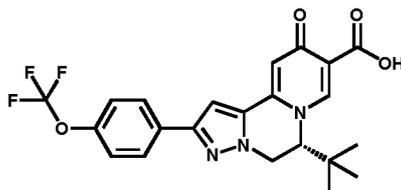
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-2-(4-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты, за исключением того, что (2,3-диметоксифенил)бороновая кислота применялась вместо (4-фторфенил)бороновой кислоты на стадии 4, с получением (R)-6-(трет-бутил)-2-(2,3-диметоксифенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты (1.9 мг). ESI MS  $m/z=424.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 24. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-10-оксо-2-(2-(трифторметокси)фенил)-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты



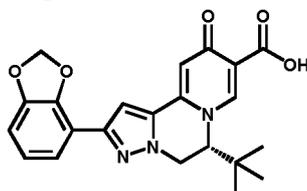
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-2-(4-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты, за исключением того, что (2-(трифторметокси)фенил)бороновая кислота применялась вместо (4-фторфенил)бороновой кислоты на стадии 4, с получением (R)-6-(трет-бутил)-10-оксо-2-(2-(трифторметокси)фенил)-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты (1.1 мг). ESI MS  $m/z=448.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 25. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-10-оксо-2-(4-(трифторметокси)фенил)-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты



Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-2-(4-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты, за исключением того, что (4-(трифторметокси)фенил)бороновая кислота применялась вместо (4-фторфенил)бороновой кислоты на стадии 4, с получением (R)-6-(трет-бутил)-10-оксо-2-(4-(трифторметокси)фенил)-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты (1.5 мг). ESI MS  $m/z=448.1$   $[M+H]^+$ .

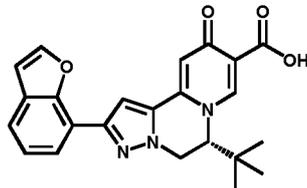
Пример 26. Синтез (R)-2-(бензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-6-(трет-бутил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты



Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-

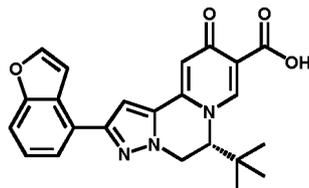
(трет-бутил)-2-(4-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пирозин-12-карбоновой кислоты, за исключением того, что бензо[d][1,3]диоксол-4-илбороновая кислота применялась вместо (4-фторфенил)бороновой кислоты на стадии 4, с получением (R)-2-(бензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-6-(трет-бутил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пирозин-12-карбоновой кислоты (1.5 мг). ESI MS  $m/z=408.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 27. Синтез (R)-2-(бензофуран-7-ил)-6-(трет-бутил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пирозин-12-карбоновой кислоты



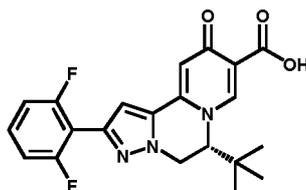
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-2-(4-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пирозин-12-карбоновой кислоты, за исключением того, что бензофуран-7-илбороновая кислота применялась вместо (4-фторфенил)бороновой кислоты на стадии 4, с получением (R)-2-(бензофуран-7-ил)-6-(трет-бутил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пирозин-12-карбоновой кислоты (1.2 мг). ESI MS  $m/z=404.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 28. Синтез (R)-2-(бензофуран-4-ил)-6-(трет-бутил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пирозин-12-карбоновой кислоты



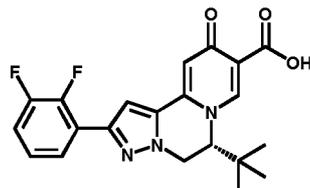
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-2-(4-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пирозин-12-карбоновой кислоты, за исключением того, что бензофуран-4-илбороновая кислота применялась вместо (4-фторфенил)бороновой кислоты на стадии 4, с получением (R)-2-(бензофуран-4-ил)-6-(трет-бутил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пирозин-12-карбоновой кислоты (1.7 мг). ESI MS  $m/z=404.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 29. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-2-(2,6-дифторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пирозин-12-карбоновой кислоты



Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-2-(4-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пирозин-12-карбоновой кислоты, за исключением того, что (2,6-дифторфенил)бороновая кислота применялась вместо (4-фторфенил)бороновой кислоты на стадии 4, с получением (R)-6-(трет-бутил)-2-(2,6-дифторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пирозин-12-карбоновой кислоты (1.4 мг). ESI MS  $m/z=400.1$   $[M+H]^+$ .

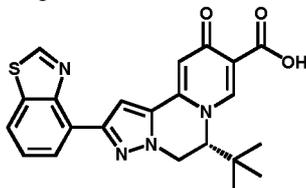
Пример 30. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-2-(2,3-дифторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пирозин-12-карбоновой кислоты



Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-2-(4-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пирозин-12-карбоновой кислоты, за исключением того, что (2,3-дифторфенил)бороновая кислота применялась вме-

сто (4-фторфенил)бороновой кислоты на стадии 4, с получением (R)-6-(трет-бутил)-2-(2,3-дифторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты (1.4 мг). ESI MS  $m/z=400.1$   $[M+H]^+$ .

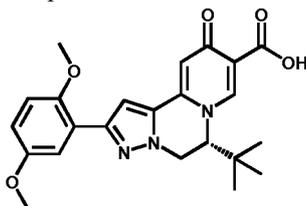
Пример 31. Синтез (R)-2-(бензо[d]тиазол-4-ил)-6-(трет-бутил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты



Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-2-(4-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты, за исключением того, что бензо[d]тиазол-4-илбороновая кислота применялась вместо (4-фторфенил)бороновой кислоты на стадии 4, с получением (R)-2-(бензо[d]тиазол-4-ил)-6-(трет-бутил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты (1.7 мг). ESI MS  $m/z=421.1$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_2$ )  $\delta$  15.50 (с, 1H), 9.13 (с, 1H), 8.56 (с, 1H), 8.22 (дд,  $J=7.6, 1.2$  Гц, 1H), 8.00 (дд,  $J=8.0, 1.2$  Гц, 1H), 7.97 (с, 1H), 7.54 (т,  $J=7.8$  Гц, 1H), 7.12 (с, 1H), 5.00 (д,  $J=14.3$  Гц, 1H), 4.73 (дд,  $J=14.4, 4.9$  Гц, 1H), 4.23 (д,  $J=4.7$  Гц, 1H), 0.93 (с, 9H).

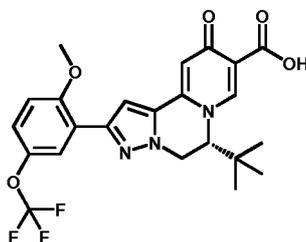
Пример 32. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-2-(2,5-диметоксифенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты



Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-2-(4-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты, за исключением того, что (2,5-диметоксифенил)бороновая кислота применялась вместо (4-фторфенил)бороновой кислоты на стадии 4, с получением (R)-6-(трет-бутил)-2-(2,5-диметоксифенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты (1.4 мг). ESI MS  $m/z=424.1$   $[M+H]^+$ .

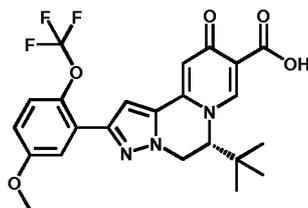
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_2$ )  $\delta$  15.47 (с, 1H), 8.51 (с, 1H), 7.58 (д,  $J=2.9$  Гц, 1H), 7.31 (с, 1H), 7.03 (с, 1H), 6.97 - 6.87 (м, 2H), 4.94 (д,  $J=14.3$  Гц, 1H), 4.65 (дд,  $J=14.4, 5.0$  Гц, 1H), 4.17 (д,  $J=4.7$  Гц, 1H), 3.90 (с, 3H), 3.85 (с, 3H), 0.91 (с, 9H).

Пример 33. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-2-(2-метокси-5-(трифторметокси)фенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты



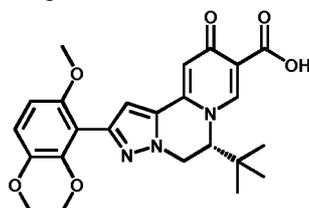
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-2-(4-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты, за исключением того, что (2-метокси-5-(трифторметокси)фенил)бороновая кислота применялась вместо (4-фторфенил) бороновой кислоты на стадии 4, с получением (R)-6-(трет-бутил)-2-(2-метокси-5-(трифторметокси)фенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты (1.7 мг). ESI MS  $m/z=478.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 34. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-2-(5-метокси-2-(трифторметокси)фенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты



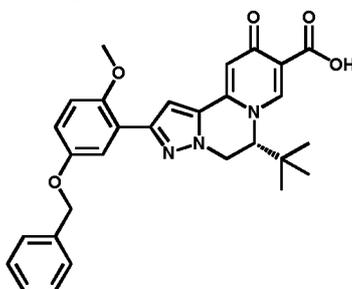
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-2-(4-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты, за исключением того, что (2-этокси-5-метоксифенил)бороновая кислота применялась вместо (4-фторфенил)бороновой кислоты на стадии 4, с получением (R)-6-(трет-бутил)-2-(5-метокси-2-(трифторметокси)фенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты (1.7 мг). ESI MS  $m/z=478.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 35. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-10-оксо-2-(2,3,6-триметоксифенил)-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты



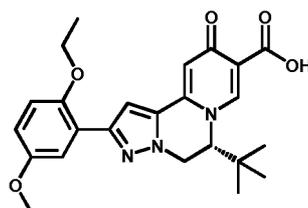
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-2-(4-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты, за исключением того, что (2,3,6-триметоксифенил)бороновая кислота применялась вместо (4-фторфенил)бороновой кислоты на стадии 4, с получением (R)-6-(трет-бутил)-10-оксо-2-(2,3,6-триметоксифенил)-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты (1.7 мг). ESI MS  $m/z=454.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 36. Синтез (R)-2-(5-(бензилокси)-2-метоксифенил)-6-(трет-бутил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты



Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-2-(4-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты, за исключением того, что (5-(бензилокси)-2-метоксифенил)бороновая кислота применялась вместо (4-фторфенил)бороновой кислоты на стадии 4, с получением (R)-2-(5-(бензилокси)-2-метоксифенил)-6-(трет-бутил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты (1.7 мг). ESI MS  $m/z=500.1$   $[M+H]^+$ .

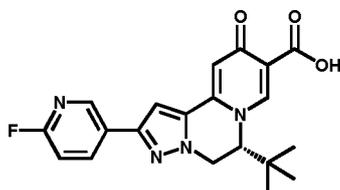
Пример 37. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-2-(2-этокси-5-метоксифенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты



Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-2-(4-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты, за исключением того, что (2-этокси-5-метоксифенил)бороновая кислота применя-

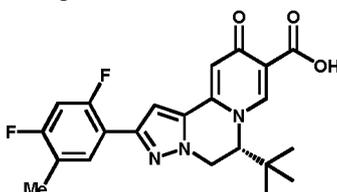
лась вместо (4-фторфенил)бороновой кислоты на стадии 4, с получением (R)-6-(трет-бутил)-2-(2-этокси-5-метоксифенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты (1.3 мг). ESI MS  $m/z=438.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 38. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-2-(6-фторпиридин-3-ил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты



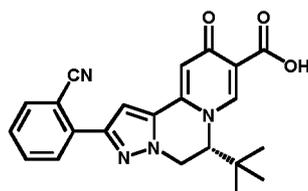
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-2-(4-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты, за исключением того, что (6-фторпиридин-3-ил)бороновая кислота применялась вместо (4-фторфенил)бороновой кислоты на стадии 4, с получением (R)-6-(трет-бутил)-2-(6-фторпиридин-3-ил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты (1.5 мг). ESI MS  $m/z=383.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 39. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-2-(2,4-дифтор-5-метилфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты



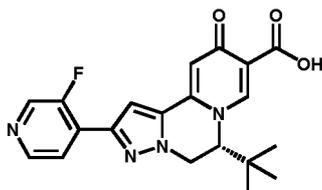
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-2-(4-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты, за исключением того, что (2,4-дифтор-5-метилфенил)бороновая кислота применялась вместо (4-фторфенил) бороновой кислоты на стадии 4, с получением (R)-6-(трет-бутил)-2-(2,4-дифтор-5-метилфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты (1 мг). ESI MS  $m/z=414.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 40. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-2-(2-цианофенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты



Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-2-(4-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты, за исключением того, что (2-цианофенил)бороновая кислота применялась вместо (4-фторфенил)бороновой кислоты на стадии 4, с получением (R)-6-(трет-бутил)-2-(2-цианофенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты (1 мг). ESI MS  $m/z=389.1$   $[M+H]^+$ .

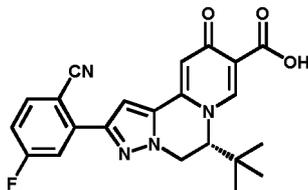
Пример 41. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-2-(3-фторпиридин-4-ил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты



Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-2-(4-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты, за исключением того, что (3-фторпиридин-4-ил)бороновая кислота применялась вместо (4-фторфенил)бороновой кислоты на стадии 4, с получением (R)-6-(трет-бутил)-2-(3-фторпиридин-4-ил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой ки-

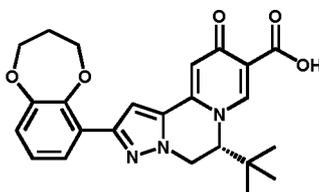
слоты (1 мг). ESI MS  $m/z=383.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 42. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-2-(2-циано-5-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты



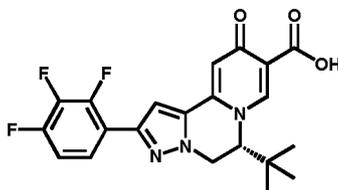
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-2-(4-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты, за исключением того, что (2-циано-5-фторфенил)бороновая кислота применялась вместо (4-фторфенил)бороновой кислоты на стадии 4, с получением (R)-6-(трет-бутил)-2-(2-циано-5-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты (0.8 мг). ESI MS  $m/z=407.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 43. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-2-(3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]диоксепин-6-ил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты



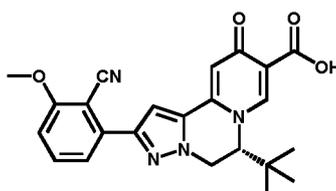
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-2-(4-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты, за исключением того, что (3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]диоксепин-6-ил)бороновая кислота применялась вместо (4-фторфенил)бороновой кислоты на стадии 4, с получением (R)-6-(трет-бутил)-2-(3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]диоксепин-6-ил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты (1.5 мг). ESI MS  $m/z=436.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 44. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-10-оксо-2-(2,3,4-трифторфенил)-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты



Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-2-(4-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты, за исключением того, что (2,3,4-трифторфенил)бороновая кислота применялась вместо (4-фторфенил)бороновой кислоты на стадии 4, с получением (R)-6-(трет-бутил)-10-оксо-2-(2,3,4-трифторфенил)-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты (1.4 мг). ESI MS  $m/z=418.1$   $[M+H]^+$ .

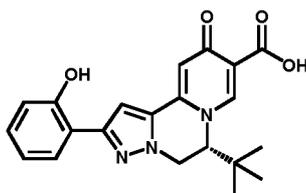
Пример 45. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-2-(2-циано-3-метоксифенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты



Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-2-(4-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты, за исключением того, что (2-циано-3-метоксифенил)бороновая кислота применялась вместо (4-фторфенил)бороновой кислоты на стадии 4, с получением (R)-6-(трет-бутил)-2-(2-циано-3-метоксифенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты (1.7 мг). ESI MS  $m/z=419.1$   $[M+H]^+$ .

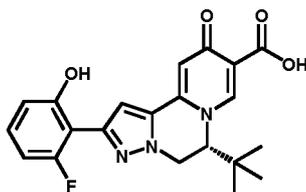
Пример 46. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-2-(2-гидроксифенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-

а)пиридо[2,2-с]пиазин-12-карбоновой кислоты



Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-2-(4-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиазоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиазин-12-карбоновой кислоты, за исключением того, что (2-гидроксифенил)бороновая кислота применялась вместо (4-фторфенил)бороновой кислоты на стадии 4, с получением (R)-6-(трет-бутил)-2-(2-гидроксифенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиазоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиазин-12-карбоновой кислоты (1.1 мг). ESI MS  $m/z=380.1$   $[M+H]^+$ .

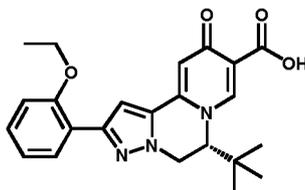
Пример 47. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-2-(2-фтор-6-гидроксифенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиазоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиазин-12-карбоновой кислоты



Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-2-(4-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиазоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиазин-12-карбоновой кислоты, за исключением того, что (2-фтор-6-гидроксифенил)бороновая кислота применялась вместо (4-фторфенил)бороновой кислоты на стадии 4, с получением (R)-6-(трет-бутил)-2-(2-фтор-6-гидроксифенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиазоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиазин-12-карбоновой кислоты (1.2 мг). ESI MS  $m/z=398.1$   $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_2$ )  $\delta$  15.29 (с, 1H), 10.59 (с, 1H), 8.59 (с, 1H), 7.28 (д,  $J=3.7$  Гц, 1H), 7.24 - 7.19 (м, 1H), 7.09 (с, 1H), 6.87 (д,  $J=8.4$  Гц, 1H), 6.73 (ддд,  $J=11.5, 8.3, 1.1$  Гц, 1H), 4.93 (д,  $J=14.4$  Гц, 1H), 4.73 (дд,  $J=14.5, 5.2$  Гц, 1H), 4.29 (д,  $J=5.0$  Гц, 1H), 0.91 (с, 9H).

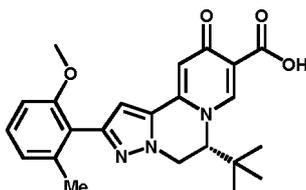
Пример 48. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-2-(2-этоксифенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиазоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиазин-12-карбоновой кислоты



Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-2-(4-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиазоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиазин-12-карбоновой кислоты, за исключением того, что (2-этоксифенил)бороновая кислота применялась вместо (4-фторфенил)бороновой кислоты на стадии 4, с получением (R)-6-(трет-бутил)-2-(2-этоксифенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиазоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиазин-12-карбоновой кислоты (1.5 мг). ESI MS  $m/z=408.1$   $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_2$ )  $\delta$  15.50 (с, 1H), 8.54 (с, 1H), 8.02 (дд,  $J=7.7, 1.8$  Гц, 1H), 7.37 - 7.29 (м, 2H), 7.06 - 6.95 (м, 3H), 4.93 (д,  $J=14.4$  Гц, 1H), 4.66 (дд,  $J=14.4, 5.2$  Гц, 1H), 4.22 - 4.13 (м, 3H), 1.52 (т,  $J=6.9$  Гц, 3H), 0.91 (с, 9H).

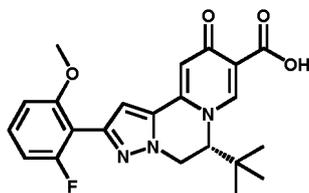
Пример 49. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-2-(2-метокси-6-метилфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиазоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиазин-12-карбоновой кислоты



Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-2-(4-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиазоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиазин-12-карбоновой кислоты, за исключением того, что (2-метокси-6-метилфенил)бороновая кислота применя-

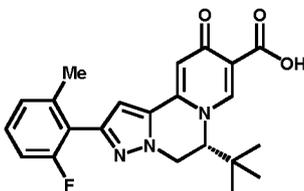
лась вместо (4-фторфенил)бороновой кислоты на стадии 4, с получением (R)-6-(трет-бутил)-2-(2-метокси-6-метилфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты (1.3 мг). ESI MS  $m/z=408.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 50. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты



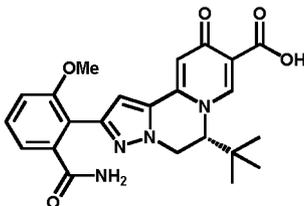
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-2-(4-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты, за исключением того, что (2-фтор-6-метоксифенил)бороновая кислота применялась вместо (4-фторфенил)бороновой кислоты на стадии 4, с получением (R)-6-(трет-бутил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты (1 мг). ESI MS  $m/z=412.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 51. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-2-(2-фтор-6-метилфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты



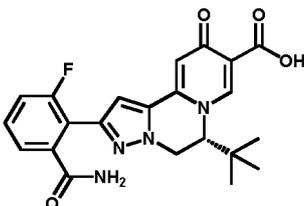
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-2-(4-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты, за исключением того, что (2-фтор-6-метилфенил)бороновая кислота применялась вместо (4-фторфенил)бороновой кислоты на стадии 4, с получением (R)-6-(трет-бутил)-2-(2-фтор-6-метилфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты (1 мг). ESI MS  $m/z=396.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 52. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-2-(2-карбамоил-6-метоксифенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты



Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-2-(4-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты, за исключением того, что (2-циано-6-метоксифенил)бороновая кислота применялась вместо (4-фторфенил)бороновой кислоты на стадии 4, с получением (R)-6-(трет-бутил)-2-(2-карбамоил-6-метоксифенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты (1.2 мг). ESI MS  $m/z=437.1$   $[M+H]^+$ .

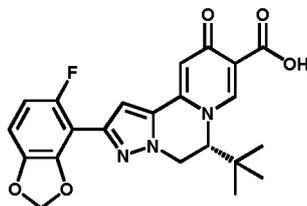
Пример 53. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-2-(2-карбамоил-6-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты



Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-2-(4-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты, за исключением того, что (2-циано-6-фторфенил)бороновая кислота применялась

вместо (4-фторфенил)бороновой кислоты на стадии 4, с получением (R)-6-(трет-бутил)-2-(2-карбамоил-6-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты (1.3 мг). ESI MS  $m/z=425.1$   $[M+H]^+$ .

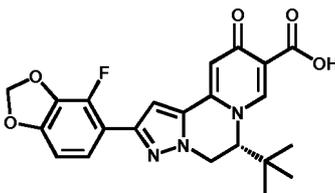
Пример 54. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-2-(5-фторбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты



Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-2-(4-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты, за исключением того, что (5-фторбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)бороновая кислота применялась вместо (4-фторфенил)бороновой кислоты на стадии 4, с получением (R)-6-(трет-бутил)-2-(5-фторбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты (1 мг). ESI MS  $m/z=426.1$   $[M+H]^+$ .

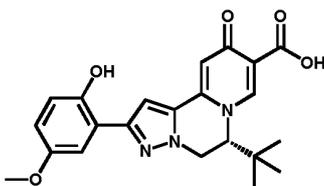
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_2$ )  $\delta$  15.36 (с, 1H), 8.53 (с, 1H), 7.18 (д,  $J=2.3$  Гц, 1H), 7.02 (с, 1H), 6.79 - 6.63 (м, 2H), 6.16 (д,  $J=1.4$  Гц, 1H), 6.11 (д,  $J=1.4$  Гц, 1H), 5.02 (д,  $J=14.4$  Гц, 1H), 4.70 (дд,  $J=14.5, 5.2$  Гц, 1H), 4.19 (д,  $J=5.1$  Гц, 1H), 0.91 (с, 9H).

Пример 55. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-2-(4-фторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты



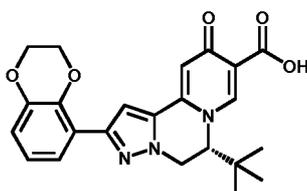
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-2-(4-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты, за исключением того, что (5-фторбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)бороновая кислота применялась вместо (4-фторфенил) бороновой кислоты на стадии 4, с получением (R)-6-(трет-бутил)-2-(4-фторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты (1 мг). ESI MS  $m/z=426.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 56. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-2-(2-гидрокси-5-метоксифенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты



Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-2-(4-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты, за исключением того, что (2-гидрокси-5-метоксифенил)бороновая кислота применялась вместо (4-фторфенил) бороновой кислоты на стадии 4, с получением (R)-6-(трет-бутил)-2-(2-гидрокси-5-метоксифенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты (1.3 мг). ESI MS  $m/z=410.1$   $[M+H]^+$ .

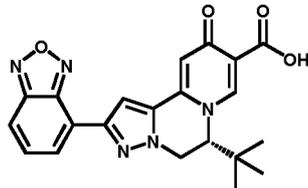
Пример 57. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-2-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты



Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-

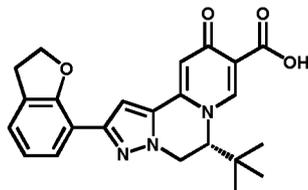
(трет-бутил)-2-(4-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты, за исключением того, что (2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-5-ил)бороновая кислота применялась вместо (4-фторфенил)бороновой кислоты на стадии 4, с получением (R)-6-(трет-бутил)-2-(2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-5-ил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты (1.3 мг). ESI MS  $m/z=422.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 58. Синтез (R)-2-(бензо[*c*][1,2,5]оксадиазол-4-ил)-6-(трет-бутил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты



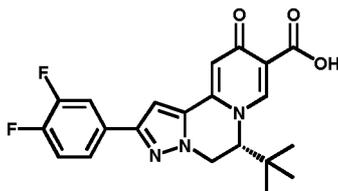
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-2-(4-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты, за исключением того, что бензо[*c*][1,2,5]оксадиазол-4-илбороновая кислота применялась вместо (4-фторфенил) бороновой кислоты на стадии 4, с получением (R)-2-(бензо[*c*][1,2,5]оксадиазол-4-ил)-6-(трет-бутил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты (1 мг). ESI MS  $m/z=406.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 59. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-2-(2,3-дигидробензофуран-7-ил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты



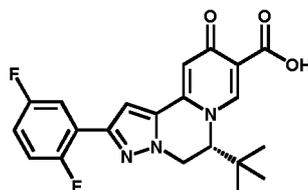
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-2-(4-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты, за исключением того, что (2,3-дигидробензофуран-7-ил)бороновая кислота применялась вместо (4-фторфенил) бороновой кислоты на стадии 4, с получением (R)-6-(трет-бутил)-2-(2,3-дигидробензофуран-7-ил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты (1.2 мг). ESI MS  $m/z=406.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 60. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-2-(3,4-дифторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты



Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-2-(4-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты, за исключением того, что (3,4-дифторфенил)бороновая кислота применялась вместо (4-фторфенил)бороновой кислоты на стадии 4, с получением (R)-6-(трет-бутил)-2-(3,4-дифторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты (1.1 мг). ESI MS  $m/z=400.1$   $[M+H]^+$ .

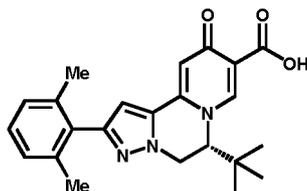
Пример 61. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-2-(2,5-дифторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты



Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-2-(4-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты, за исключением того, что (2,5-дифторфенил)бороновая кислота применялась вме-

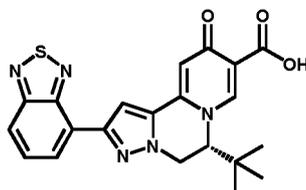
сто (4-фторфенил)бороновой кислоты на стадии 4, с получением (R)-6-(трет-бутил)-2-(2,5-дифторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты (1.4 мг). ESI MS  $m/z=400.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 62. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-2-(2,6-диметилфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты



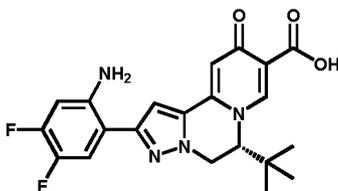
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-2-(4-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты, за исключением того, что (2,6-диметилфенил)бороновая кислота применялась вместо (4-фторфенил)бороновой кислоты на стадии 4, с получением (R)-6-(трет-бутил)-2-(2,6-диметилфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты (1.5 мг). ESI MS  $m/z=412.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 63. Синтез (R)-2-(бензо[с][1,2,5]тиадиазол-4-ил)-6-(трет-бутил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты



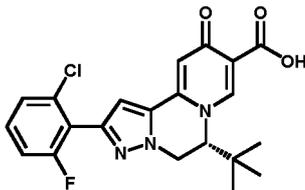
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-2-(4-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты, за исключением того, что бензо[с][1,2,5]тиадиазол-4-илбороновая кислота применялась вместо (4-фторфенил)бороновой кислоты на стадии 4, с получением (R)-2-(бензо[с][1,2,5]тиадиазол-4-ил)-6-(трет-бутил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты (1 мг). ESI MS  $m/z=422.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 64. Синтез (R)-2-(2-амино-4,5-дифторфенил)-6-(трет-бутил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты



Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-2-(4-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты, за исключением того, что (2-амино-4,5-дифторфенил)бороновая кислота применялась вместо (4-фторфенил)бороновой кислоты на стадии 4, с получением (R)-2-(2-амино-4,5-дифторфенил)-6-(трет-бутил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты (1 мг). ESI MS  $m/z=415.1$   $[M+H]^+$ .

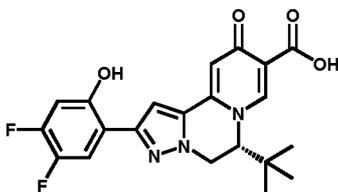
Пример 65. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-2-(2-хлор-6-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты



Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-2-(4-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты, за исключением того, что (2-хлор-6-фторфенил)бороновая кислота применялась вместо (4-фторфенил)бороновой кислоты на стадии 4, с получением (R)-6-(трет-бутил)-2-(2-хлор-6-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты (1

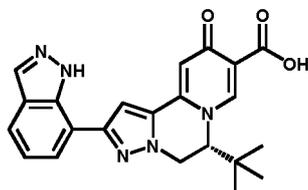
мг). ESI MS  $m/z=416.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 66. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-2-(4,5-дифтор-2-гидроксифенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиазин-12-карбоновой кислоты



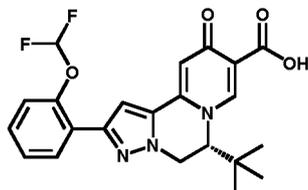
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-2-(4-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиазин-12-карбоновой кислоты, за исключением того, что (4,5-дифтор-2-гидроксифенил)бороновая кислота применялась вместо (4-фторфенил) бороновой кислоты на стадии 4, с получением (R)-6-(трет-бутил)-2-(4,5-дифтор-2-гидроксифенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиазин-12-карбоновой кислоты (1.6 мг). ESI MS  $m/z=416.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 67. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-2-(1H-индазол-7-ил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиазин-12-карбоновой кислоты



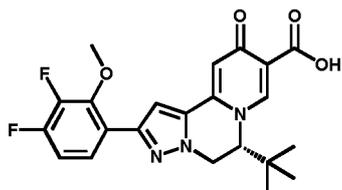
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-2-(4-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиазин-12-карбоновой кислоты, за исключением того, что (1H-индазол-7-ил)бороновая кислота применялась вместо (4-фторфенил)бороновой кислоты на стадии 4, с получением (R)-6-(трет-бутил)-2-(1H-индазол-7-ил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиазин-12-карбоновой кислоты (1 мг). ESI MS  $m/z=404.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 68. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-2-(2-(дифторметокси)фенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиазин-12-карбоновой кислоты



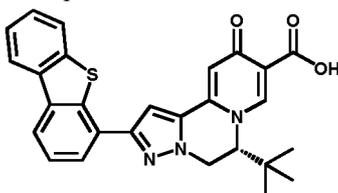
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-2-(4-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиазин-12-карбоновой кислоты, за исключением того, что (2-(дифторметокси)фенил)бороновая кислота применялась вместо (4-фторфенил) бороновой кислоты на стадии 4, с получением (R)-6-(трет-бутил)-2-(2-(дифторметокси)фенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиазин-12-карбоновой кислоты (2.1 мг). ESI MS  $m/z=430.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 69. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-2-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиазин-12-карбоновой кислоты



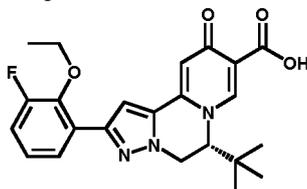
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-2-(4-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиазин-12-карбоновой кислоты, за исключением того, что (3,4-дифтор-2-метоксифенил)бороновая кислота применялась вместо (4-фторфенил) бороновой кислоты на стадии 4, с получением (R)-6-(трет-бутил)-2-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиазин-12-карбоновой кислоты (1.2 мг). ESI MS  $m/z=430.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 70. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-2-(дibenзо[b,d]тиофен-4-ил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,2-c]пиазин-12-карбоновой кислоты



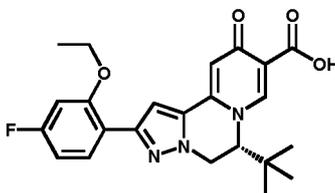
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-2-(4-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,2-c]пиазин-12-карбоновой кислоты, за исключением того, что dibenzo[b,d]тиофен-4-илбороновая кислота применялась вместо (4-фторфенил) бороновой кислоты на стадии 4, с получением (R)-6-(трет-бутил)-2-(дibenzo[b,d]тиофен-4-ил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,2-c]пиазин-12-карбоновой кислоты (1 мг). ESI MS  $m/z=470.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 71. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-2-(2-этокси-3-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,2-c]пиазин-12-карбоновой кислоты



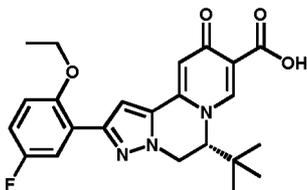
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-2-(4-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,2-c]пиазин-12-карбоновой кислоты, за исключением того, что (2-этокси-3-фторфенил)бороновая кислота применялась вместо (4-фторфенил)бороновой кислоты на стадии 4, с получением (R)-6-(трет-бутил)-2-(2-этокси-3-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,2-c]пиазин-12-карбоновой кислоты (1.4 мг). ESI MS  $m/z=426.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 72. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-2-(2-этокси-4-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,2-c]пиазин-12-карбоновой кислоты



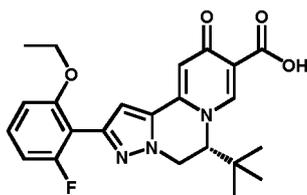
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-2-(4-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,2-c]пиазин-12-карбоновой кислоты, за исключением того, что (2-этокси-4-фторфенил)бороновая кислота применялась вместо (4-фторфенил)бороновой кислоты на стадии 4, с получением (R)-6-(трет-бутил)-2-(2-этокси-4-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,2-c]пиазин-12-карбоновой кислоты (1.8 мг). ESI MS  $m/z=426.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 73. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-2-(2-этокси-5-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,2-c]пиазин-12-карбоновой кислоты



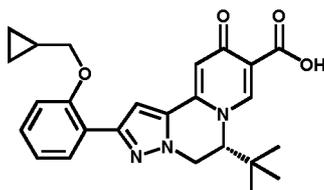
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-2-(4-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,2-c]пиазин-12-карбоновой кислоты, за исключением того, что (2-этокси-5-фторфенил)бороновая кислота применялась вместо (4-фторфенил)бороновой кислоты на стадии 4, с получением (R)-6-(трет-бутил)-2-(2-этокси-5-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,2-c]пиазин-12-карбоновой кислоты (1.4 мг). ESI MS  $m/z=426.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 74. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-2-(2-этокси-6-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,2-c]пиазин-12-карбоновой кислоты



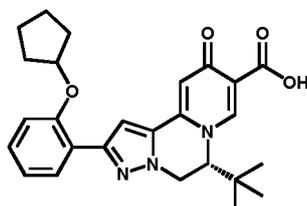
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-2-(4-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты, за исключением того, что (2-этокси-6-фторфенил)бороновая кислота применялась вместо (4-фторфенил)бороновой кислоты на стадии 4, с получением (R)-6-(трет-бутил)-2-(2-этокси-6-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты (1.4 мг). ESI MS  $m/z=426.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 75. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-2-(2-(циклопропилметокси)фенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты



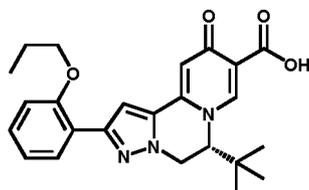
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-2-(4-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты, за исключением того, что (2-(циклопропилметокси)фенил)бороновая кислота применялась вместо (4-фторфенил) бороновой кислоты на стадии 4, с получением (R)-6-(трет-бутил)-2-(2-(циклопропилметокси)фенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты (1.3 мг). ESI MS  $m/z=434.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 76. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-2-(2-(циклопентилокси)фенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты



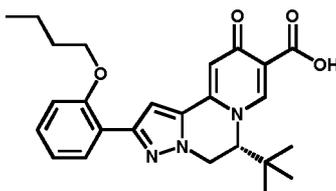
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-2-(4-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты, за исключением того, что (2-(циклопентилокси)фенил)бороновая кислота применялась вместо (4-фторфенил) бороновой кислоты на стадии 4, с получением (R)-6-(трет-бутил)-2-(2-(циклопентилокси)фенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты (1.2 мг). ESI MS  $m/z=448.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 77. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-10-оксо-2-(2-пропоксифенил)-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты



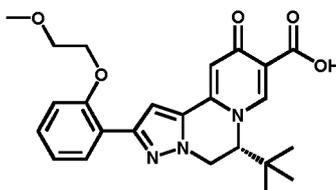
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-2-(4-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты, за исключением того, что (2-пропоксифенил)бороновая кислота применялась вместо (4-фторфенил)бороновой кислоты на стадии 4, с получением (R)-6-(трет-бутил)-10-оксо-2-(2-пропоксифенил)-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты (1.6 мг). ESI MS  $m/z=422.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 78. Синтез (R)-2-(2-бутоксифенил)-6-(трет-бутил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,2-c]пиразин-12-карбоновой кислоты



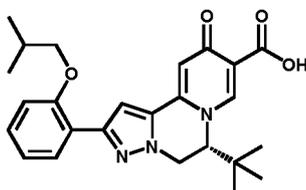
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-2-(4-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,2-c]пиразин-12-карбоновой кислоты, за исключением того, что (2-бутоксифенил)бороновая кислота применялась вместо (4-фторфенил)бороновой кислоты на стадии 4, с получением (R)-2-(2-бутоксифенил)-6-(трет-бутил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,2-c]пиразин-12-карбоновой кислоты (1.3 мг). ESI MS  $m/z=436.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 79. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-2-(2-(2-метоксиэтокси)фенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,2-c]пиразин-12-карбоновой кислоты



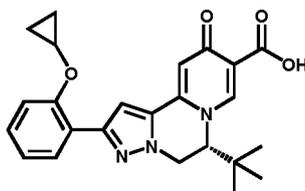
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-2-(4-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,2-c]пиразин-12-карбоновой кислоты, за исключением того, что (2-(2-метоксиэтокси)фенил)бороновая кислота применялась вместо (4-фторфенил) бороновой кислоты на стадии 4, с получением (R)-6-(трет-бутил)-2-(2-(2-метоксиэтокси)фенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,2-c]пиразин-12-карбоновой кислоты (1.1 мг). ESI MS  $m/z=438.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 80. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-2-(2-изобутоксифенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,2-c]пиразин-12-карбоновой кислоты



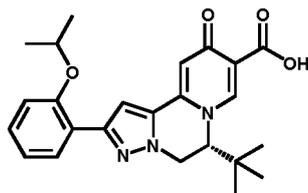
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-2-(4-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,2-c]пиразин-12-карбоновой кислоты, за исключением того, что (2-изобутоксифенил)бороновая кислота применялась вместо (4-фторфенил)бороновой кислоты на стадии 4, с получением (R)-6-(трет-бутил)-2-(2-изобутоксифенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,2-c]пиразин-12-карбоновой кислоты (1.7 мг). ESI MS  $m/z=436.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 81. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-2-(2-циклопропоксифенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,2-c]пиразин-12-карбоновой кислоты



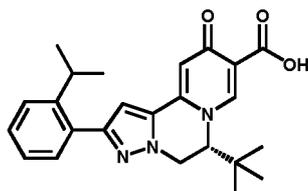
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-2-(4-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,2-c]пиразин-12-карбоновой кислоты, за исключением того, что (2-циклопропоксифенил)бороновая кислота применялась вместо (4-фторфенил)бороновой кислоты на стадии 4, с получением (R)-6-(трет-бутил)-2-(2-циклопропоксифенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,2-c]пиразин-12-карбоновой кислоты (1.3 мг). ESI MS  $m/z=420.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 82. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-2-(2-изопропоксифенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,2-c]пиразин-12-карбоновой кислоты



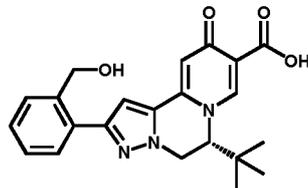
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-2-(4-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты, за исключением того, что (2-изопропоксифенил)бороновая кислота применялась вместо (4-фторфенил)бороновой кислоты на стадии 4, с получением (R)-6-(трет-бутил)-2-(2-изопропоксифенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты (1.2 мг). ESI MS  $m/z=422.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 83. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-2-(2-изопропилфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты



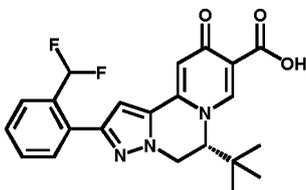
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-2-(4-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты, за исключением того, что (2-изопропилфенил)бороновая кислота применялась вместо (4-фторфенил)бороновой кислоты на стадии 4, с получением (R)-6-(трет-бутил)-2-(2-изопропилфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты (1.3 мг). ESI MS  $m/z=406.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 84. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-2-(2-(гидроксиметил)фенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты



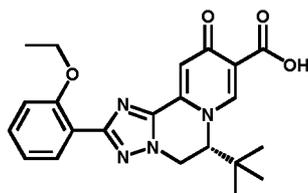
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-2-(4-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты, за исключением того, что (2-(гидроксиметил)фенил)бороновая кислота применялась вместо (4-фторфенил) бороновой кислоты на стадии 4, с получением (R)-6-(трет-бутил)-2-(2-(гидроксиметил)фенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты (1.3 мг). ESI MS  $m/z=394.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 85. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-2-(2-(дифторметил)фенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты



Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-2-(4-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты, за исключением того, что (2-(дифторметил)фенил)бороновая кислота применялась вместо (4-фторфенил)бороновой кислоты на стадии 4, с получением (R)-6-(трет-бутил)-2-(2-(дифторметил)фенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты (1.7 мг). ESI MS  $m/z=414.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 86. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-2-(2-этоксифенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиридо[1,2-а][1,2,4]триазоло[5,2-с]пиразин-12-карбоновой кислоты



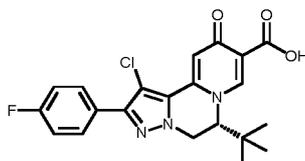
Стадия 1. В высушенную в сушильном шкафу колбу помещали 3,5-дибром-1H-1,2,4-триазол (5 г, 22.04 ммоль) и ТГФ (100 мл). Реакционную смесь охлаждали в ледяной бане и добавляли гидрид натрия (582 мг, 24.24 ммоль). После перемешивания при этой температуре в течение 20 мин, добавляли трет-бутил (R)-4-(трет-бутил)-1,2,3-оксатиазолидин-3-карбоксилат 2,2-диоксид (7.39 г, 26.4 ммоль) в виде раствора в ТГФ (50 мл). Реакционную смесь затем нагревали до комнатной температуры. Через 6 ч добавляли MeOH (2 мл), затем удаляли летучие компоненты. Остаток растворяли в ДХМ (100 мл), затем добавляли ТФУК (20 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 14 ч, упаривали летучие компоненты, и полученный сырой продукт использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. ESI MS  $m/z=327.1$   $[M+H]^+$ .

Стадия 2. Вещество, полученное на предыдущей стадии, растворяли в 2:1 смеси EtOH:AcOH (25 мл). Добавляли этил 4-оксо-4H-пиран-3-карбоксилат (3.09 г, 18.4 ммоль) в виде раствора в EtOH (10 мл). Реакционную смесь кипятили в течение 18 часов, затем оставляли остывать до комнатной температуры. Упаривали летучие компоненты, и полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с 0-15% MeOH:EtOAc, получая этил (R)-2-(2-(3,5-дибром-1H-1,2,4-триазол-2-ил)-3,3-диметилбутан-2-ил)-4-оксо-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат (1.5 г, 21% выход за три стадии). ESI MS  $m/z=477.1$   $[M+H]^+$ .

Стадия 3. В высушенную в сушильном шкафу виалу помещали этил (R)-2-(2-(3,5-дибром-1H-1,2,4-триазол-2-ил)-3,3-диметилбутан-2-ил)-4-оксо-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат (530 мг, 1.11 ммоль), PdBr<sub>2</sub> (59 мг, 0.223 ммоль), KOAc (328 мг, 3.34 ммоль) и ДМФА (25 мл). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 14 ч. Затем ДМФА удаляли, и остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с 0-15% MeOH:EtOAc, получая этил (R)-2-бром-6-(трет-бутил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиридо[1,2-a][1,2,4]триазоло[5,2-c]пиазин-12-карбоксилат (6 мг, 1% выход). ESI MS  $m/z=396.1$   $[M+H]^+$ .

Стадия 4. В высушенную в сушильном шкафу виалу помещали этил (R)-2-бром-6-(трет-бутил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиридо[1,2-a][1,2,4]триазоло[5,2-c]пиазин-12-карбоксилат (6 мг, 0.015 ммоль), (2-этоксифенил)бороновую кислоту (4 мг, 0.023 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (15 мг, 0.046 ммоль) и Pd-XPhos-G3 (1.2 мг, 0.002 ммоль). Виалу продували током азота, затем добавляли 1,4-диоксан (2 мл) и воду (1 мл). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч, затем оставляли остывать до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (5 мл) и доводили значение pH до 3 добавлением 1M водн. HCl. Продукт экстрагировали дихлорметаном (3x5 мл), и объединенные органические слои упаривали. Остаток очищали методом обращенно-фазной ВЭЖХ, получая (R)-6-(трет-бутил)-2-(2-этоксифенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиридо[1,2-a][1,2,4]триазоло[5,2-c]пиазин-12-карбоновую кислоту (1.7 мг, 29% выход). ESI MS  $m/z=409.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 87. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-1-хлор-2-(4-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиазоло[1,5-a]пиридо[2,1-c]пиазин-9-карбоновой кислоты



Стадия 1. В раствор 4-хлор-1H-пиазола (80.0 г) и NaOH (125.5 г) в воде (1.5 л) по каплям добавляли Br<sub>2</sub> (100.0 мл) при 0°C. После добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем подкисляли 2н. водным раствором HCl. Твердый осадок отфильтровывали и промывали водой (500 млx3). Осадок на фильтре растирали несколько раз в смеси петролейного эфира и этилацетата (10:1) и фильтровали. Полученное твердое белое вещество сушили в вакууме, получая 3,5-дибром-4-хлор-1H-пиазол (101 г, 50% выход).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 14.14 (с, 1H). <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 119.70, 110.95.

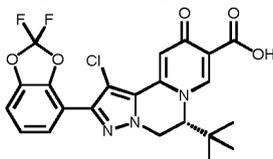
Стадия 2. Раствор 3,5-дибром-4-хлор-1H-пиазола (5.0 г) в ТГФ (100 мл) охлаждали до 0°C в атмосфере азота. Добавляли порциями 60 вес.% гидрид натрия (0.845 г). Смесь перемешивали при 0°C до прекращения выделения пузырьков газа. Трет-бутил (R)-4-(трет-бутил)-1,2,3-оксатиазолидин-3-карбоксилат 2,2-диоксид (6.44 г) добавляли порциями при 0°C. Смесь перемешивали 5 мин, затем оставляли остывать до комнатной температуры. Реакционную смесь перемешивали еще 30 мин, затем открывали доступ воздуха и гасили небольшим количеством метанола. Упаривали летучие компоненты, и полученный остаток растворяли в ДХМ (100 мл). Затем добавляли трифторуксусную кислоту (37 мл), и полученный раствор перемешивали 15 мин. Упаривали летучие компоненты, и остаток растворяли в сме-

си этанола (48 мл) и уксусной кислоты (24 мл). Затем добавляли этил 4-оксо-4Н-пиран-3-карбоксилат (4.84 г) в виде раствора в этаноле (24 мл). Смесь кипятили в течение 5 ч. Упаривали летучие компоненты, и продукт очищали методом хроматографии на силикагеле (MeOH:EtOAc 0-15%), получая этил (R)-1-(1-(3,5-дибром-4-хлор-1Н-пиразол-1-ил)-3,3-диметилбутан-2-ил)-4-оксо-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат (2100 мг, 21% выход).

Стадия 3. В виалу для проведения реакций в микроволновой печи помещали этил (R)-1-(1-(3,5-дибром-4-хлор-1Н-пиразол-1-ил)-3,3-диметилбутан-2-ил)-4-оксо-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат (500 мг), пивалат цезия (690 мг), бромид палладия(II) (250 мг) и ДМФА (20 мл) в атмосфере азота. Через полученный раствор барботировали азот в течение 10 мин. Раствор нагревали в микроволновой печи при 120°C в течение 60 мин. Полученный раствор фильтровали, упаривали, и очищали методом хроматографии на силикагеле (MeOH:EtOAc 0-15%), получая этил (R)-2-бром-6-(трет-бутил)-1-хлор-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоксилат (313 мг, 74% выход).

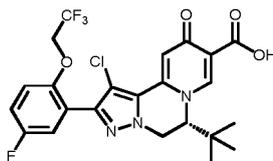
Стадия 4. Раствор 2-(4-фторфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (16 мг), этил (R)-2-бром-6-(трет-бутил)-1-хлор-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоксилата (27 мг), карбоната цезия (61 мг) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (7 мг) в 1,4-диоксане (1.4 мл) и воде (0.7 мл) нагревали при 100°C при перемешивании в герметично закрытой виале в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры добавляли метиленхлорид и 1н. раствор HCl. Реакционную смесь экстрагировали метиленхлоридом, и органические слои упаривали. Остаток очищали методом обращенно-фазной ВЭЖХ, получая (R)-6-(трет-бутил)-1-хлор-2-(4-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоновую кислоту (4.4 мг, 17% выход). ESI MS m/z=416.1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 88. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-1-хлор-2-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоновой кислоты



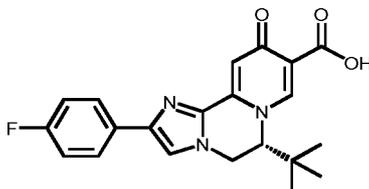
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-1-хлор-2-(4-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоновой кислоты (пример 87), за исключением того, что 2-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан использовали вместо 2-(4-фторфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана на стадии 4, получая (R)-6-(трет-бутил)-1-хлор-2-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоновую кислоту (2.2 мг). ESI MS m/z=478.1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 89. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-1-хлор-2-(5-фтор-2-(2,2,2-трифторэтокси)фенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоновой кислоты



Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-1-хлор-2-(4-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоновой кислоты (пример 87), за исключением того, что 2-(5-фтор-2-(2,2,2-трифторэтокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан использовали вместо 2-(4-фторфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана на стадии 4, получая (R)-6-(трет-бутил)-1-хлор-2-(5-фтор-2-(2,2,2-трифторэтокси)фенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоновую кислоту (1.1 мг). ESI MS m/z=514.1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 90. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-2-(4-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-имидазо[1,2-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоновой кислоты



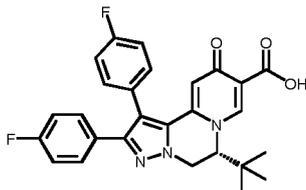
Стадия 1. Раствор 2,4-дибром-1Н-имидазола (5.0 г) в ТГФ (100 мл) охлаждали до 0°C в атмосфере азота. Порциями добавляли 60 вес.% гидрид натрия (0.975 г). Смесь перемешивали при 0°C до прекра-

шения выделения пузырьков газа. Трет-бутил (R)-4-(трет-бутил)-1,2,3-оксадиазолидин-3-карбоксилат 2,2-диоксид (7.42 г) добавляли порциями при 0°C. Смесь перемешивали 5 мин, затем оставляли остывать до комнатной температуры. Реакционную смесь перемешивали еще 30 мин, затем открывали доступ воздуха и гасили небольшим количеством метанола. Упаривали летучие компоненты и полученный остаток растворяли в ДХМ (100 мл). Затем добавляли трифторуксусную кислоту (43 мл), и раствор перемешивали 15 мин. Упаривали летучие компоненты, и полученный остаток растворяли в этаноле (55 мл) и уксусной кислоте (28 мл). Затем этил 4-оксо-4Н-пирин-3-карбоксилат (5.6 г) добавляли в виде раствора в этаноле (55 мл). Смесь кипятили в течение 5 ч. Упаривали летучие компоненты, и продукт очищали методом хроматографии на силикагеле (MeOH:EtOAc 0-15%), получая этил (R)-1-(1-(3,5-дибром-4-хлор-1Н-пирозол-1-ил)-3,3-диметилбутан-2-ил)-4-оксо-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат (2 г, 19% выход).

Стадия 2. В виалу для проведения реакций в микроволновой печи помещали этил (R)-1-(1-(2,4-дибром-1Н-имидазол-1-ил)-3,3-диметилбутан-2-ил)-4-оксо-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат (60 мг), пивалат цезия (89 мг), PCy<sub>3</sub>-Pd G4 (9 мг) и ДМФА (5 мл) в атмосфере азота. Через полученный раствор барботировали азот в течение 10 мин. Раствор нагревали в микроволновой печи при 130°C в течение 10 мин. Результирующий раствор фильтровали, упаривали и очищали методом хроматографии на силикагеле (MeOH:EtOAc 0-15%), получая этил (R)-2-бром-6-(трет-бутил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-имидазо[1,2-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоксилат (10 мг, 16% выход).

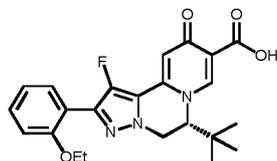
Стадия 3. Раствор 2-(4-фторфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (15 мг), этил (R)-2-бром-6-(трет-бутил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-имидазо[1,2-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоксилат (22 мг), карбонат цезия (55 мг) и XPhos-Pd G3 (5 мг) в 1,4-диоксане (1.4 мл) и воде (0.7 мл) нагревали при 100°C при перемешивании в герметично закрытой виале в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры добавляли метиленхлорид и 1н. раствор HCl. Реакционную смесь экстрагировали метиленхлоридом, и органические слои упаривали. Остаток очищали методом обращенно-фазной ВЭЖХ, получая (R)-6-(трет-бутил)-2-(4-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-имидазо[1,2-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоновой кислоты (7.4 мг, 35% выход). ESI MS m/z=382.1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 91. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-1,2-бис(4-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пирозоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоновой кислоты



Раствор (4-фторфенил)бороновой кислоты (41 мг), этил (R)-2-бром-6-(трет-бутил)-1-хлор-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пирозоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоксилата (27 мг), карбоната цезия (42 мг) и XPhos-Pd G3 (2 мг) в 1,4-диоксане (1.4 мл) и воде (0.7 мл) нагревали при 100°C при перемешивании в герметично закрытой виале в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры добавляли метиленхлорид и 1н. раствор HCl. Реакционную смесь экстрагировали метиленхлоридом, и органические слои упаривали. Остаток очищали методом обращенно-фазной ВЭЖХ, получая (R)-6-(трет-бутил)-1,2-бис(4-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пирозоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоновую кислоту (3.9 мг, 8% выход). ESI MS m/z=476.1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 92. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-2-(2-этоксифенил)-1-фтор-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пирозоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоновой кислоты.



Стадия 1. Раствор 3,5-дибром-1Н-пирозола (5.0 г) и Selectfluor (23.5 г) в MeCN (110 мл) нагревали при 100°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой. Органический слой сушили, фильтровали и упаривали, получая 3,5-дибром-4-фтор-1Н-пирозол (5.4 г, 99% выход), который далее использовали напрямую без дополнительной очистки.

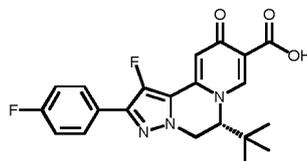
Стадия 2. Раствор 3,5-дибром-4-фтор-1Н-пирозола (540 мг) в ТГФ (11 мл) охлаждали до 0°C в атмосфере азота. Добавляли 60 вес.% гидрид натрия (97 мг). Смесь перемешивали при 0°C до прекращения выделения пузырьков газа. Трет-бутил (R)-4-(трет-бутил)-1,2,3-оксадиазолидин-3-карбоксилат 2,2-диоксид (740 мг) добавляли порциями при 0°C. Смесь перемешивали 5 мин, затем оставляли остывать до комнатной температуры. Реакционную смесь перемешивали еще 30 мин, затем открывали доступ воздуха и гасили небольшим количеством метанола. Упаривали летучие компоненты, и остаток растворяли в ДХМ (10 мл). Затем добавляли трифторуксусную кислоту (4 мл), и полученный раствор перемешивали

15 мин. Упаривали летучие компоненты, и остаток растворяли в этаноле (5 мл) и уксусной кислоте (3 мл). Затем добавляли этил 4-оксо-4Н-пиран-3-карбоксилат (559 мг) в виде раствора в этаноле (5 мл). Смесь кипятили в течение 5 ч. Упаривали летучие компоненты, и продукт очищали методом хроматографии на силикагеле (MeOH:EtOAc 0-15%), получая этил (R)-1-(1-(3,5-дибром-4-фтор-1Н-пиразол-1-ил)-3,3-диметилбутан-2-ил)-4-оксо-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат (183 мг, 17% выход).

Стадия 3. В виалу для проведения реакций в микроволновой печи помещали этил (R)-1-(1-(3,5-дибром-4-фтор-1Н-пиразол-1-ил)-3,3-диметилбутан-2-ил)-4-оксо-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат (30 мг), пивалат цезия (40 мг),  $\text{PCu}_3\text{-Pd G4}$  (3 мг) и ДМФА (2 мл) в атмосфере азота. Через полученный раствор барботировали азот в течение 10 мин. Раствор нагревали в микроволновой печи при 120°C в течение 30 мин. Полученный раствор фильтровали, упаривали и очищали методом хроматографии на силикагеле (MeOH:EtOAc 0-15%), получая этил (R)-2-бром-6-(трет-бутил)-1-фтор-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоксилат (5 мг, 22% выход).

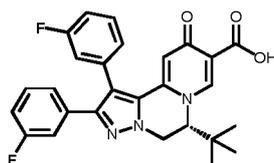
Стадия 4. Раствор (2-этоксифенил)бороновой кислоты (24 мг), этил (R)-2-бром-6-(трет-бутил)-1-фтор-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоксилата (50 мг), карбоната цезия (120 мг) и  $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$  (14 мг) в 1,4-диоксане (3 мл) и воде (1.5 мл) нагревали при 100°C при перемешивании в герметично закрытой виале в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры, добавляли метиленхлорид и 1н. раствор HCl. Реакционную смесь экстрагировали метиленхлоридом, и органические слои упаривали. Остаток очищали методом обращенно-фазной ВЭЖХ, получая (R)-6-(трет-бутил)-2-(2-этоксифенил)-1-фтор-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоновую кислоту (3.2 мг, 6% выход). ESI MS  $m/z=426.1$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 93. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-1-фтор-2-(4-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоновой кислоты



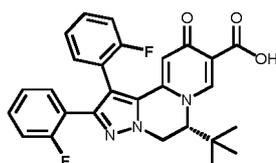
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-2-(2-этоксифенил)-1-фтор-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоновой кислоты (пример 92), за исключением того, что (4-фторфенил)бороновая кислота применялась вместо (2-этоксифенил)бороновой кислоты на стадии 3, с получением (R)-6-(трет-бутил)-1-фтор-2-(4-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоновой кислоты (11 мг). ESI MS  $m/z=400.1$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 94. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-1,2-бис(3-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоновой кислоты



Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-1,2-бис(4-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоновой кислоты (пример 91), за исключением того, что (3-фторфенил)бороновая кислота применялась вместо (4-фторфенил)бороновой кислоты, с получением (R)-6-(трет-бутил)-1,2-бис(3-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоновой кислоты (1.5 мг). ESI MS  $m/z=476.1$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

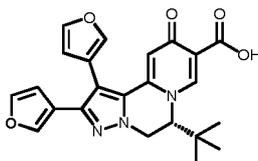
Пример 95. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-1,2-бис(2-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоновой кислоты



Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-1,2-бис(4-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоновой кислоты (пример 91), за исключением того, что (2-фторфенил)бороновая кислота применялась вместо (4-фторфенил)бороновой кислоты, с получением (R)-6-(трет-бутил)-1,2-бис(2-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоновой кислоты (2.1 мг). ESI MS

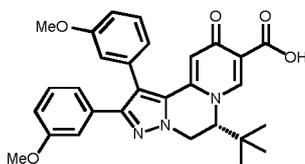
$m/z=476.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 96. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-1,2-ди(фуран-3-ил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,1-c]пиразин-9-карбоновой кислоты



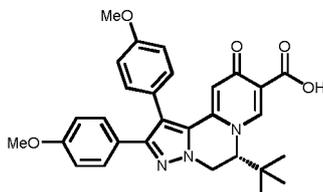
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-1,2-бис(4-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,1-c]пиразин-9-карбоновой кислоты (пример 91), за исключением того, что 2-(фуран-3-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан использовался вместо (4-фторфенил)бороновой кислоты, с получением (R)-6-(трет-бутил)-1,2-ди(фуран-3-ил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,1-c]пиразин-9-карбоновой кислоты (1.2 мг). ESI MS  $m/z=420.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 97. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-1,2-бис(3-метоксифенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,1-c]пиразин-9-карбоновой кислоты



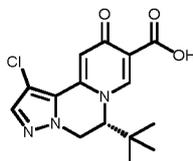
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-1,2-бис(4-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,1-c]пиразин-9-карбоновой кислоты (пример 91), за исключением того, что (3-метоксифенил)бороновая кислота применялась вместо (4-фторфенил)бороновой кислоты, с получением (R)-6-(трет-бутил)-1,2-бис(3-метоксифенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,1-c]пиразин-9-карбоновой кислоты (2.1 мг). ESI MS  $m/z=500.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 98. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-1,2-бис(4-метоксифенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,1-c]пиразин-9-карбоновой кислоты



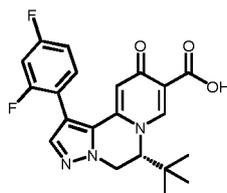
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-1,2-бис(4-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,1-c]пиразин-9-карбоновой кислоты (пример 91), за исключением того, что (4-метоксифенил)бороновая кислота применялась вместо (4-фторфенил)бороновой кислоты, с получением (R)-6-(трет-бутил)-1,2-бис(4-метоксифенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,1-c]пиразин-9-карбоновой кислоты (22 мг). ESI MS  $m/z=500.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 99. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-1-хлор-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,1-c]пиразин-9-карбоновой кислоты



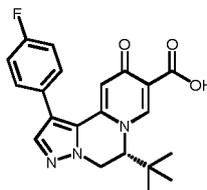
Стадия 1. Раствор этил (R)-2-бром-6-(трет-бутил)-1-хлор-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,1-c]пиразин-9-карбоксилата (50 мг), карбоната цезия (120 мг) и  $Pd(PPh_3)_4$  (15 мг) в 1,4-диоксане (3 мл) и воде (1 мл) нагревали при  $80^\circ C$  при перемешивании в герметично закрытой виае в течение 8 часов. После охлаждения до комнатной температуры, добавляли метиленхлорид и 1н. раствор HCl. Реакционную смесь экстрагировали метиленхлоридом, и органические слои упаривали. Остаток очищали методом обращенно-фазной ВЭЖХ, получая (R)-6-(трет-бутил)-1-хлор-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,1-c]пиразин-9-карбоновую кислоту (12 мг). ESI MS  $m/z=322.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 100. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-1-(2,4-дифторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,1-c]пиразин-9-карбоновой кислоты



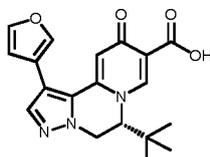
Стадия 1. Раствор (R)-6-(трет-бутил)-1-хлор-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты (50 мг), (2,4-дифторфенил)бороновой кислоты (62 мг), карбоната цезия (120 мг) и Pd-XPhos-G3 (12 мг) в ДМФА (3 мл) и воде (1 мл) нагревали при 120°C при перемешивании в герметично закрытой виале в течение 11 ч. После охлаждения до комнатной температуры добавляли 1н. раствор HCl. Реакционную смесь фильтровали через разделитель фаз и упаривали. Остаток очищали методом обращенно-фазной ВЭЖХ, получая (R)-6-(трет-бутил)-1-(2,4-дифторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновую кислоту (2 мг). ESI MS  $m/z=400.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 101. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-1-(4-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты



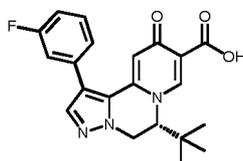
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-1-(2,4-дифторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты (пример 100), за исключением того, что (4-фторфенил)бороновая кислота применялась вместо (2,4-дифторфенил)бороновой кислоты, с получением (R)-6-(трет-бутил)-1-(4-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты (3 мг). ESI MS  $m/z=382.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 102. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-1-(фуран-3-ил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты



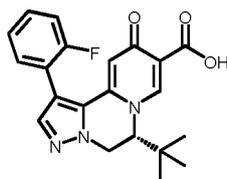
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-1-(2,4-дифторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты (пример 100), за исключением того, что 3-фуранил-бороновая кислота использовалась вместо (2,4-дифторфенил)бороновой кислоты, с получением (R)-6-(трет-бутил)-1-(фуран-3-ил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты (5 мг). ESI MS  $m/z=354.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 103. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-1-(3-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты



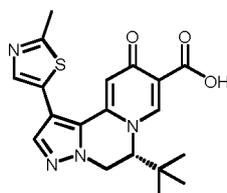
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-1-(2,4-дифторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты (пример 100), за исключением того, что (3-фторфенил)бороновая кислота применялась вместо (2,4-дифторфенил)бороновой кислоты, с получением (R)-6-(трет-бутил)-1-(3-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты (4 мг). ESI MS  $m/z=382.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 104. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-1-(2-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты



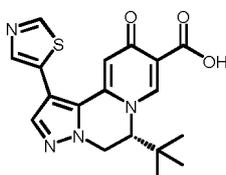
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-1-(2,4-дифторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты (пример 100), за исключением того, что (2-фторфенил)бороновая кислота использовалась вместо (2,4-дифторфенил)бороновой кислоты, с получением (R)-6-(трет-бутил)-1-(2-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты (2 мг). ESI MS  $m/z=382.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 105. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-1-(2-метилтиазол-5-ил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты



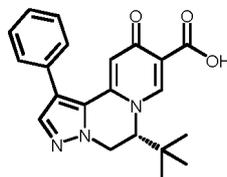
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-1-(2,4-дифторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты (пример 100), за исключением того, что (2-метилтиазол-5-ил)бороновая кислота использовалась вместо (2,4-дифторфенил)бороновой кислоты, с получением (R)-6-(трет-бутил)-1-(2-метилтиазол-5-ил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло [1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты (3 мг). ESI MS  $m/z=385.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 106. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-10-оксо-1-(тиазол-5-ил)-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты



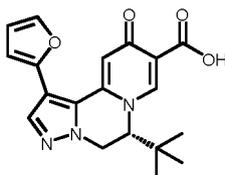
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-1-(2,4-дифторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты (пример 100), за исключением того, что тиазол-5-илбороновая кислота использовалась вместо (2,4-дифторфенил)бороновой кислоты, с получением (R)-6-(трет-бутил)-10-оксо-1-(тиазол-5-ил)-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты (1 мг). ESI MS  $m/z=371.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 107. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-10-оксо-1-фенил-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты



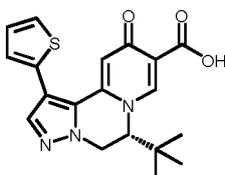
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-1-(2,4-дифторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты (пример 100), за исключением того, что фенилбороновая кислота использовалась вместо (2,4-дифторфенил)бороновой кислоты, с получением (R)-6-(трет-бутил)-10-оксо-1-фенил-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты (3 мг). ESI MS  $m/z=364.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 108. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-1-(фуран-2-ил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты



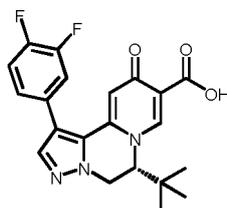
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-1-(2,4-дифторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты (пример 100), за исключением того, что фуран-2-илбороновая кислота использовалась вместо (2,4-дифторфенил)бороновой кислоты, с получением (R)-6-(трет-бутил)-1-(фуран-2-ил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты (3 мг). ESI MS  $m/z=354.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 109. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-10-оксо-1-(тиофен-2-ил)-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты



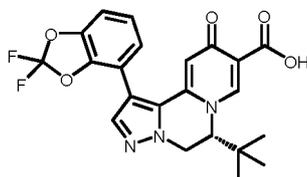
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-1-(2,4-дифторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты (пример 100), за исключением того, что тиофен-2-илбороновая кислота использовалась вместо (2,4-дифторфенил)бороновой кислоты, с получением (R)-6-(трет-бутил)-10-оксо-1-(тиофен-2-ил)-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты (8 мг). ESI MS  $m/z=370.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 110. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-1-(3,4-дифторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты



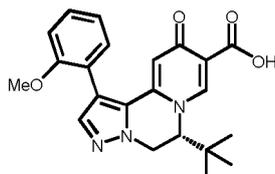
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-1-(2,4-дифторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты (пример 100), за исключением того, что (3,4-дифторфенил)бороновая кислота использовалась вместо (2,4-дифторфенил)бороновой кислоты, с получением (R)-6-(трет-бутил)-1-(3,4-дифторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты (2 мг). ESI MS  $m/z=400.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 111. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты



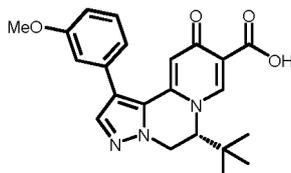
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-1-(2,4-дифторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты (пример 100), за исключением того, что (2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)бороновая кислота использовалась вместо (2,4-дифторфенил)бороновой кислоты, с получением (R)-6-(трет-бутил)-1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты (6 мг). ESI MS  $m/z=444.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 112. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-1-(2-метоксифенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты



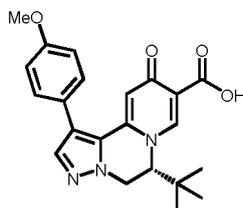
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-1-(2,4-дифторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты (пример 100), за исключением того, что (2-метоксифенил)бороновая кислота использовалась вместо (2,4-дифторфенил)бороновой кислоты, с получением (R)-6-(трет-бутил)-1-(2-метоксифенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты (7 мг). ESI MS  $m/z=394.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 113. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-1-(3-метоксифенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты



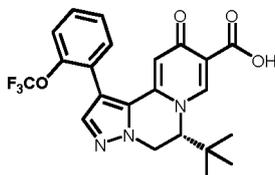
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-1-(2,4-дифторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты (пример 100), за исключением того, что (3-метоксифенил)бороновая кислота использовалась вместо (2,4-дифторфенил)бороновой кислоты, с получением (R)-6-(трет-бутил)-1-(3-метоксифенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты (10 мг). ESI MS  $m/z=394.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 114. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-1-(4-метоксифенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты



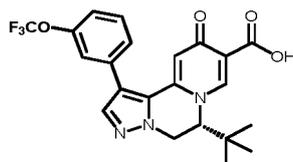
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-1-(2,4-дифторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты (пример 100), за исключением того, что (4-метоксифенил)бороновая кислота использовалась вместо (2,4-дифторфенил)бороновой кислоты, с получением (R)-6-(трет-бутил)-1-(4-метоксифенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты (11 мг). ESI MS  $m/z=394.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 115. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-10-оксо-1-(2-(трифторметокси)фенил)-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты



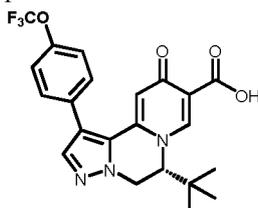
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-1-(2,4-дифторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты (пример 100), за исключением того, что (2-(трифторметокси)фенил)бороновая кислота использовалась вместо (2,4-дифторфенил)бороновой кислоты, с получением (R)-6-(трет-бутил)-10-оксо-1-(2-(трифторметокси)фенил)-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты (2 мг). ESI MS  $m/z=448.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 116. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-10-оксо-1-(3-(трифторметокси)фенил)-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты



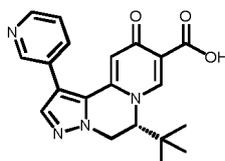
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-1-(2,4-дифторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты (пример 100), за исключением того, что (3-(трифторметокси)фенил)бороновая кислота использовалась вместо (2,4-дифторфенил)бороновой кислоты, с получением (R)-6-(трет-бутил)-10-оксо-1-(3-(трифторметокси)фенил)-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты (12 мг). ESI MS  $m/z=448.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 117. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-10-оксо-1-(4-(трифторметокси)фенил)-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты



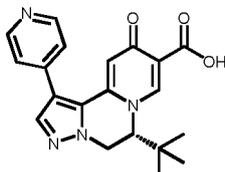
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-1-(2,4-дифторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты (пример 100), за исключением того, что (4-(трифторметокси)фенил)бороновая кислота использовалась вместо (2,4-дифторфенил)бороновой кислоты, с получением (R)-6-(трет-бутил)-10-оксо-1-(4-(трифторметокси)фенил)-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты (5 мг). ESI MS  $m/z=448.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 118. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-10-оксо-1-(пиридин-3-ил)-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты



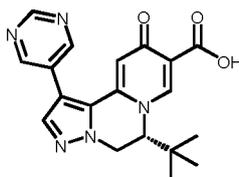
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-1-(2,4-дифторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты (пример 100), за исключением того, что пиридин-3-илбороновая кислота использовалась вместо (2,4-дифторфенил)бороновой кислоты, с получением (R)-6-(трет-бутил)-10-оксо-1-(пиридин-3-ил)-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты (2 мг). ESI MS  $m/z=365.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 119. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-10-оксо-1-(пиридин-4-ил)-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты



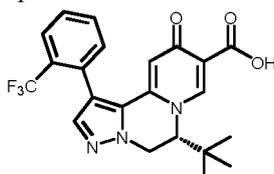
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-1-(2,4-дифторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты (пример 100), за исключением того, что пиридин-4-илбороновая кислота использовалась вместо (2,4-дифторфенил)бороновой кислоты, с получением (R)-6-(трет-бутил)-10-оксо-1-(пиридин-4-ил)-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты (1 мг). ESI MS  $m/z=365.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 120. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-10-оксо-1-(пиримидин-5-ил)-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты



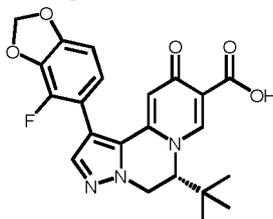
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-1-(2,4-дифторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты (пример 100), за исключением того, что пиримидин-5-илбороновая кислота использовалась вместо (2,4-дифторфенил)бороновой кислоты, с получением (R)-6-(трет-бутил)-10-оксо-1-(пиримидин-5-ил)-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты (1 мг). ESI MS  $m/z=366.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 121. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-10-оксо-1-(2-(трифторметил)фенил)-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты



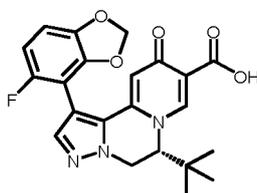
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-1-(2,4-дифторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты (пример 100), за исключением того, что (2-(трифторметил)фенил)бороновая кислота использовалась вместо (2,4-дифторфенил)бороновой кислоты, с получением (R)-6-(трет-бутил)-10-оксо-1-(2-(трифторметил)фенил)-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты (3 мг). ESI MS  $m/z=432.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 122. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-1-(4-фторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты



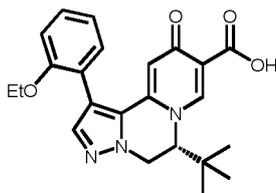
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-1-(2,4-дифторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты (пример 100), за исключением того, что (4-фторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)бороновая кислота применялась вместо (2,4-дифторфенил)бороновой кислоты, с получением (R)-6-(трет-бутил)-1-(4-фторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты (10 мг). ESI MS  $m/z=426.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 123. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-1-(5-фторбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты



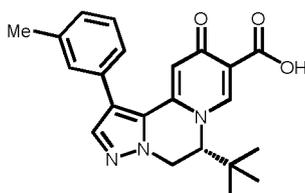
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-1-(2,4-дифторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты (пример 100), за исключением того, что (5-фторбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)бороновая кислота использовалась вместо (2,4-дифторфенил)бороновой кислоты, с получением (R)-6-(трет-бутил)-1-(5-фторбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты (13 мг). ESI MS  $m/z=426.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 124. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-1-(2-этоксифенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты



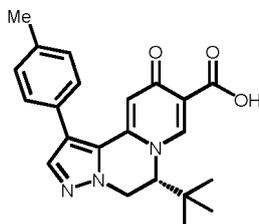
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-1-(2,4-дифторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты (пример 100), за исключением того, что (2-этоксифенил)бороновая кислота использовалась вместо (2,4-дифторфенил)бороновой кислоты, с получением (R)-6-(трет-бутил)-1-(2-этоксифенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты (4 мг). ESI MS  $m/z=408.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 125. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-10-оксо-1-(*m*-толил)-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты



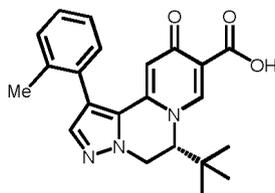
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-1-(2,4-дифторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты (пример 100), за исключением того, что *m*-толилбороновая кислота использовалась вместо (2,4-дифторфенил)бороновой кислоты, с получением (R)-6-(трет-бутил)-10-оксо-1-(*m*-толил)-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты (7 мг). ESI MS  $m/z=378.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 126. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-10-оксо-1-(*p*-толил)-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты



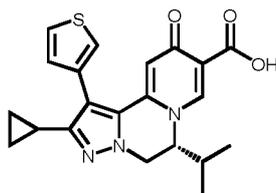
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-1-(2,4-дифторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты (пример 100), за исключением того, что *p*-толилбороновая кислота использовалась вместо (2,4-дифторфенил)бороновой кислоты, с получением (R)-6-(трет-бутил)-10-оксо-1-(*p*-толил)-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты (4 мг). ESI MS  $m/z=378.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 127. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-10-оксо-1-(*o*-толил)-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты



Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-1-(2,4-дифторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты (пример 100), за исключением того, что *o*-толилбороновая кислота использовалась вместо (2,4-дифторфенил)бороновой кислоты, с получением (R)-6-(трет-бутил)-10-оксо-1-(*o*-толил)-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты (8 мг). ESI MS  $m/z=378.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 128. Синтез (R)-2-циклопропил-6-изопропил-10-оксо-1-(тиофен-3-ил)-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты



Стадия 1. В перемешиваемый раствор 3,5-дибром-4-хлор-1H-пиразола (48 г, 184.62 ммоль, 1.00 экв.) в ТГФ порциями добавляли NaH (14.8 г, 369.24 ммоль, 2.00 экв., 60%) при 0°C. В полученную смесь добавляли трет-бутил (R)-4-изопропил-1,2,3-оксадиазолидин-3-карбоксилат 2,2-диоксид (48.9 г, 184.62 ммоль, 1.00 экв.) при 0°C. Результирующую смесь перемешивали еще 2 часа при комнатной температуре. Реакцию гасили водой при комнатной температуре. Результирующую смесь экстрагировали этилацетатом (3×1 л). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая трет-бутил N-[(2R)-1-(3,5-дибром-4-хлорпиразол-1-ил)-3-метилбутан-2-ил]карбамат (85 г, неочищенный продукт) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 2. В перемешиваемый раствор трет-бутил N-[(2R)-1-(3,5-дибром-4-хлорпиразол-1-ил)-3-метилбутан-2-ил]карбамата (85 г, 188.34 ммоль, 1.00 экв.) в ТГФ добавляли хлор(изопропил)магний (565 мл, 565 ммоль, 3.00 экв., 1M) по каплям при -40°C в атмосфере азота. В полученную смесь добавляли ДМФА (137,5 г, 1883.4 ммоль, 10.00 экв.) по каплям при -40°C. Результирующую смесь перемешивали еще 1 ч при -40°C. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl при комнатной температуре. Результирующую смесь экстрагировали этилацетатом (3×1 л). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая трет-бутил (R)-(1-(5-бром-4-хлор-3-формил-1H-пиразол-1-ил)-3-метилбутан-2-ил)карбамат (80 г, неочищенный продукт) в виде желтого масла.

Стадия 3. Раствор трет-бутил N-[(2R)-1-(5-бром-4-хлор-3-формилпиразол-1-ил)-3-метилбутан-2-ил]карбамата (80 г, неочищенный продукт) в ТФУК (100.00 мл) и ДХМ (100.00 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь упаривали и очищали методом хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc=10/1), получая (R)-2-бром-3-хлор-6-изопропил-6,7-дигидропиразоло[1,5-a]пиазин (20 г) в виде желтого масла.

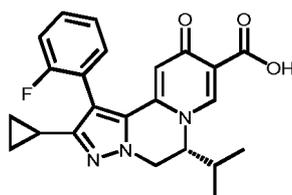
Стадия 4. Раствор (R)-2-бром-3-хлор-6-изопропил-6,7-дигидропиразоло[1,5-a]пиазина (5.5 г, 19.78 ммоль, 1.00 экв.) и этил (Z)-2-(этоксиметил)-3-оксобутаноата (11.0 г, 59.35 ммоль, 3.00 экв.) в EtOH перемешивали в течение ночи при кипячении. Смесь упаривали и очищали методом обращенно-фазной ВЭЖХ, получая этил (6R)-2-бром-1-хлор-6-изопропил-10-оксо-5,6,11,11a-тетрагидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиазино[2,1-c]пиазин-9-карбоксилат (3.5 г, 43%) в виде желтого масла.

Стадия 5. Раствор этил (6R)-2-бром-1-хлор-6-изопропил-10-оксо-5,6,11,11a-тетрагидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиазино[2,1-c]пиазин-9-карбоксилата (3.5 г, 8.39 ммоль, 1.00 экв.) и n-хлоранила (4.10 г) в ДМЭ перемешивали 3 ч при 70°C. Смесь упаривали и очищали методом обращенно-фазной ВЭЖХ, получая этил (R)-2-бром-1-хлор-6-изопропил-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиазино[2,1-c]пиазин-9-карбоксилат (2.6 г, 74%) в виде желтого масла.

Стадия 6. Смесь (R)-этил 2-бром-1-хлор-6-изопропил-10-оксо-6,10-дигидро-5H-пиразоло[1,5-a]пиазино[2,1-c]пиазин-9-карбоксилата (500 мг, 1.20 ммоль, 1.00 экв.), циклопропилбороновой кислоты (258 мг, 3.00 ммоль, 2.5 экв.), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (139 мг, 0.12 ммоль, 0.1 экв.) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (782 мг, 2.40 ммоль, 2.00 экв.) в диоксане (10 мл) и H<sub>2</sub>O (2 мл) перемешивали в течение ночи при 100°C в атмосфере азота. Смесь разбавляли водой (10 мл), экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазной ВЭЖХ (H<sub>2</sub>O/ MeCN, от 0% до 100% за 20 мин), получая (R)-1-хлор-2-циклопропил-6-изопропил-10-оксо-6,10-дигидро-5H-пиразоло[1,5-a]пиазино[2,1-c]пиазин-9-карбоновую кислоту (350 мг, 88.3%) в виде коричневого твердого вещества.

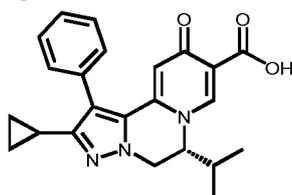
Стадия 7. В раствор (R)-1-хлор-2-циклопропил-6-изопропил-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиазино[2,1-c]пиазин-9-карбоновой кислоты (50.00 мг, 0.144 ммоль, 1.00 экв.) и тиофен-3-илбороновой кислоты (91.97 мг, 0.719 ммоль, 5.00 экв.) в ДМФА (2.00 мл) и H<sub>2</sub>O (0.20 мл) добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (140.52 мг, 0.431 ммоль, 3.00 экв.) и Xphos Pd G3 (24.34 мг, 0.029 ммоль, 0.20 экв.). После перемешивания в течение ночи при 120°C в атмосфере азота, смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом обращенно-фазной ВЭЖХ, получая (R)-2-циклопропил-6-изопропил-10-оксо-1-(тиофен-3-ил)-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиазино[2,1-c]пиазин-9-карбоновую кислоту (21 мг, 37%) в виде желтого твердого вещества. ESI MS m/z=396.1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 129. Синтез (R)-2-циклопропил-1-(2-фторфенил)-6-изопропил-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиазино[2,1-c]пиазин-9-карбоновой кислоты



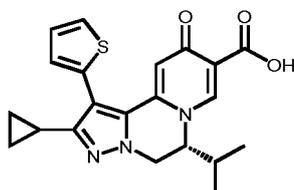
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-2-циклопропил-6-изопропил-10-оксо-1-(тиофен-3-ил)-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоновой кислоты (пример 128), за исключением того, что (2-фторфенил)бороновая кислота использовалась вместо тиофен-3-илбороновой кислоты, с получением (R)-2-циклопропил-1-(2-фторфенил)-6-изопропил-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоновой кислоты (4 мг). ESI MS  $m/z=408.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 130. Синтез (R)-2-циклопропил-6-изопропил-10-оксо-1-фенил-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоновой кислоты



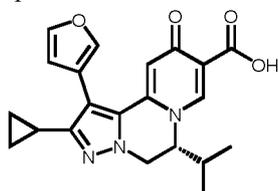
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-2-циклопропил-6-изопропил-10-оксо-1-(тиофен-3-ил)-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоновой кислоты (пример 128), за исключением того, что фенилбороновая кислота использовалась вместо тиофен-3-илбороновой кислоты, с получением (R)-2-циклопропил-6-изопропил-10-оксо-1-фенил-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоновой кислоты (22 мг). ESI MS  $m/z=390.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 131. Синтез (R)-2-циклопропил-6-изопропил-10-оксо-1-(тиофен-2-ил)-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоновой кислоты



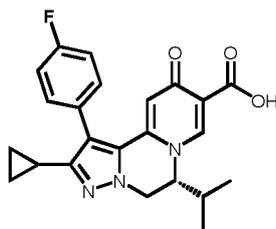
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-2-циклопропил-6-изопропил-10-оксо-1-(тиофен-3-ил)-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоновой кислоты (пример 128), за исключением того, что тиофен-2-илбороновая кислота использовалась вместо тиофен-3-илбороновой кислоты, с получением (R)-2-циклопропил-6-изопропил-10-оксо-1-(тиофен-2-ил)-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоновой кислоты (12 мг). ESI MS  $m/z=396.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 132. Синтез (R)-2-циклопропил-1-(фуран-3-ил)-6-изопропил-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоновой кислоты



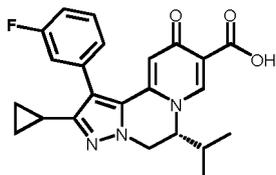
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-2-циклопропил-6-изопропил-10-оксо-1-(тиофен-3-ил)-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоновой кислоты (пример 128), за исключением того, что фуран-3-илбороновая кислота использовалась вместо тиофен-3-илбороновой кислоты, с получением (R)-2-циклопропил-1-(фуран-3-ил)-6-изопропил-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоновой кислоты (3 мг). ESI MS  $m/z=380.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 133. Синтез (R)-2-циклопропил-1-(4-фторфенил)-6-изопропил-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоновой кислоты



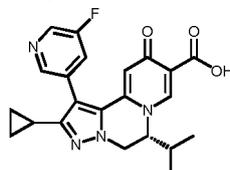
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-2-циклопропил-6-изопропил-10-оксо-1-(тиофен-3-ил)-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоновой кислоты (пример 128), за исключением того, что (4-фторфенил)бороновая кислота использовалась вместо тиофен-3-илбороновой кислоты, с получением (R)-2-циклопропил-1-(4-фторфенил)-6-изопропил-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоновой кислоты (16 мг). ESI MS  $m/z=408.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 134. Синтез (R)-2-циклопропил-1-(3-фторфенил)-6-изопропил-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоновой кислоты



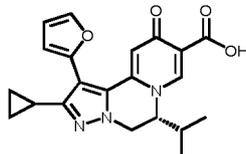
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-2-циклопропил-6-изопропил-10-оксо-1-(тиофен-3-ил)-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоновой кислоты (пример 128), за исключением того, что (3-фторфенил)бороновая кислота использовалась вместо тиофен-3-илбороновой кислоты, с получением (R)-2-циклопропил-1-(3-фторфенил)-6-изопропил-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоновой кислоты (5 мг). ESI MS  $m/z=408.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 135. Синтез (R)-2-циклопропил-1-(5-фторпиридин-3-ил)-6-изопропил-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоновой кислоты



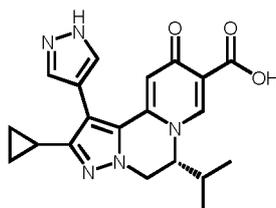
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-2-циклопропил-6-изопропил-10-оксо-1-(тиофен-3-ил)-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоновой кислоты (пример 128), за исключением того, что (5-фторпиридин-3-ил)бороновая кислота использовалась вместо тиофен-3-илбороновой кислоты, с получением (R)-2-циклопропил-1-(5-фторпиридин-3-ил)-6-изопропил-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоновой кислоты (1 мг). ESI MS  $m/z=409.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 136. Синтез (R)-2-циклопропил-1-(фуран-2-ил)-6-изопропил-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоновой кислоты



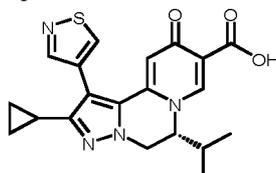
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-2-циклопропил-6-изопропил-10-оксо-1-(тиофен-3-ил)-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоновой кислоты (пример 128), за исключением того, что фуран-2-илбороновая кислота использовалась вместо тиофен-3-илбороновой кислоты, с получением (R)-2-циклопропил-1-(фуран-2-ил)-6-изопропил-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоновой кислоты (7 мг). ESI MS  $m/z=380.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 137. Синтез (R)-2-циклопропил-6-изопропил-10-оксо-1-(1Н-пиразол-4-ил)-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоновой кислоты



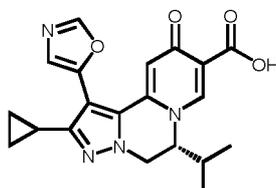
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-2-циклопропил-6-изопропил-10-оксо-1-(тиофен-3-ил)-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоновой кислоты (пример 128), за исключением того, что (1Н-пиразол-4-ил)бороновая кислота использовалась вместо тиофен-3-илбороновой кислоты, с получением (R)-2-циклопропил-6-изопропил-10-оксо-1-(3-пиразол-4-ил)-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоновой кислоты (13 мг). ESI MS  $m/z=380.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 138. Синтез (R)-2-циклопропил-6-изопропил-1-(изотиазол-4-ил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоновой кислоты



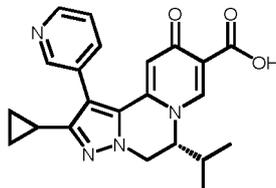
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-2-циклопропил-6-изопропил-10-оксо-1-(тиофен-3-ил)-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоновой кислоты (пример 128), за исключением того, что изотиазол-4-илбороновая кислота использовалась вместо тиофен-3-илбороновой кислоты, с получением (R)-2-циклопропил-6-изопропил-1-(изотиазол-4-ил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоновой кислоты (3 мг). ESI MS  $m/z=397.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 139. Синтез (R)-2-циклопропил-6-изопропил-1-(оксазол-5-ил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоновой кислоты



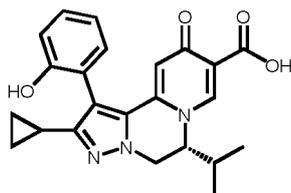
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-2-циклопропил-6-изопропил-10-оксо-1-(тиофен-3-ил)-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоновой кислоты (пример 128), за исключением того, что оксазол-5-илбороновая кислота использовалась вместо тиофен-3-илбороновой кислоты, с получением (R)-2-циклопропил-6-изопропил-1-(оксазол-5-ил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоновой кислоты (2 мг). ESI MS  $m/z=381.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 140. Синтез (R)-2-циклопропил-6-изопропил-10-оксо-1-(пиридин-3-ил)-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоновой кислоты



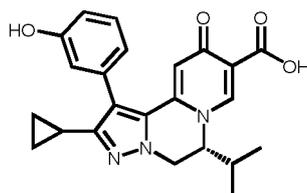
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-2-циклопропил-6-изопропил-10-оксо-1-(тиофен-3-ил)-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоновой кислоты (пример 128), за исключением того, что пиридин-3-илбороновая кислота использовалась вместо тиофен-3-илбороновой кислоты, с получением (R)-2-циклопропил-6-изопропил-10-оксо-1-(пиридин-3-ил)-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоновой кислоты (8 мг). ESI MS  $m/z=391.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 141. Синтез (R)-2-циклопропил-1-(2-гидроксифенил)-6-изопропил-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоновой кислоты



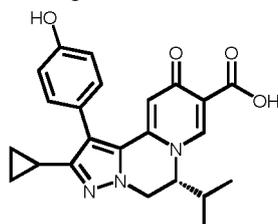
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-2-циклопропил-6-изопропил-10-оксо-1-(тиофен-3-ил)-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоновой кислоты (пример 128), за исключением того, что (2-гидроксифенил)бороновая кислота использовалась вместо тиофен-3-илбороновой кислоты, с получением (R)-2-циклопропил-1-(2-гидроксифенил)-6-изопропил-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоновой кислоты (14 мг). ESI MS  $m/z=406.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 142. Синтез (R)-2-циклопропил-1-(3-гидроксифенил)-6-изопропил-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоновой кислоты



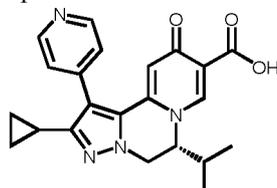
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-2-циклопропил-6-изопропил-10-оксо-1-(тиофен-3-ил)-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоновой кислоты (пример 128), за исключением того, что (3-гидроксифенил)бороновая кислота использовалась вместо тиофен-3-илбороновой кислоты, с получением (R)-2-циклопропил-1-(3-гидроксифенил)-6-изопропил-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоновой кислоты (1 мг). ESI MS  $m/z=406.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 143. Синтез (R)-2-циклопропил-1-(4-гидроксифенил)-6-изопропил-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоновой кислоты



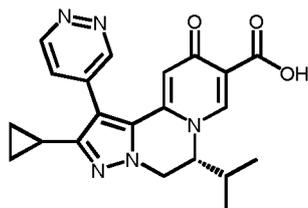
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-2-циклопропил-6-изопропил-10-оксо-1-(тиофен-3-ил)-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоновой кислоты (пример 128), за исключением того, что (4-гидроксифенил)бороновая кислота использовалась вместо тиофен-3-илбороновой кислоты, с получением (R)-2-циклопропил-1-(4-гидроксифенил)-6-изопропил-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоновой кислоты (3 мг). ESI MS  $m/z=406.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 144. Синтез (R)-2-циклопропил-6-изопропил-10-оксо-1-(пиридин-4-ил)-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоновой кислоты



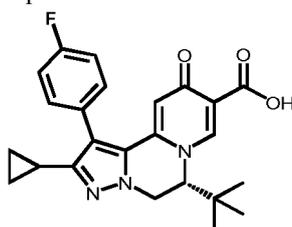
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-2-циклопропил-6-изопропил-10-оксо-1-(тиофен-3-ил)-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоновой кислоты (пример 128), за исключением того, что пиридин-4-илбороновая кислота использовалась вместо тиофен-3-илбороновой кислоты, с получением (R)-2-циклопропил-6-изопропил-10-оксо-1-(пиридин-4-ил)-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоновой кислоты (17 мг). ESI MS  $m/z=391.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 145. Синтез (R)-2-циклопропил-6-изопропил-10-оксо-1-(пиридазин-4-ил)-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоновой кислоты



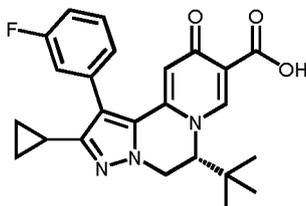
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-2-циклопропил-6-изопропил-10-оксо-1-(тиофен-3-ил)-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты (пример 128), за исключением того, что пиридазин-4-илбороновая кислота использовалась вместо тиофен-3-илбороновой кислоты, с получением (R)-2-циклопропил-6-изопропил-10-оксо-1-(пиридазин-4-ил)-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты (1 мг). ESI MS  $m/z=392.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 146. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-2-циклопропил-1-(4-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты



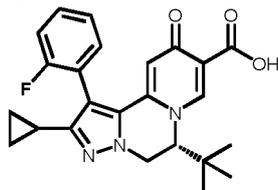
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-2-циклопропил-6-изопропил-10-оксо-1-(тиофен-3-ил)-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты (пример 128), за исключением того, что (4-фторфенил)бороновая кислота использовалась вместо тиофен-3-илбороновой кислоты на стадии 7, и трет-бутил (R)-4-(трет-бутил)-1,2,3-оксатиазолидин-3-карбоксилат 2,2-диоксид использовался вместо трет-бутил (R)-4-изопропил-1,2,3-оксатиазолидин-3-карбоксилат 2,2-диоксида на стадии 1, с получением (R)-6-(трет-бутил)-2-циклопропил-1-(4-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты (9 мг). ESI MS  $m/z=422.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 147. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-2-циклопропил-1-(3-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты



Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-2-циклопропил-6-изопропил-10-оксо-1-(тиофен-3-ил)-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты (пример 128), за исключением того, что (3-фторфенил)бороновая кислота использовалась вместо тиофен-3-илбороновой кислоты на стадии 7, и трет-бутил (R)-4-(трет-бутил)-1,2,3-оксатиазолидин-3-карбоксилат 2,2-диоксид использовался вместо трет-бутил (R)-4-изопропил-1,2,3-оксатиазолидин-3-карбоксилат 2,2-диоксида на стадии 1, с получением (R)-6-(трет-бутил)-2-циклопропил-1-(3-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты (13 мг). ESI MS  $m/z=422.1$   $[M+H]^+$ .

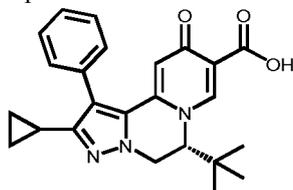
Пример 148. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-2-циклопропил-1-(2-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты



Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-2-циклопропил-6-изопропил-10-оксо-1-(тиофен-3-ил)-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты (пример 128), за исключением того, что (2-фторфенил)бороновая кислота использовалась вместо тиофен-3-илбороновой кислоты на стадии 7, и трет-бутил (R)-4-(трет-бутил)-1,2,3-оксатиазолидин-3-карбоксилат 2,2-диоксид использовался вместо трет-бутил (R)-4-

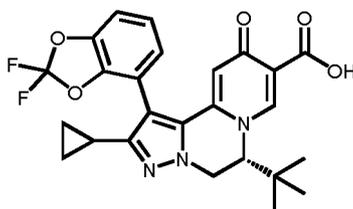
изопропил-1,2,3-оксатиазолидин-3-карбоксилат 2,2-диоксида на стадии 1, с получением (R)-6-(трет-бутил)-2-циклопропил-1-(2-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,1-c]пиразин-9-карбоновой кислоты (10 мг). ESI MS  $m/z=422.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 149. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-2-циклопропил-10-оксо-1-фенил-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,1-c]пиразин-9-карбоновой кислоты



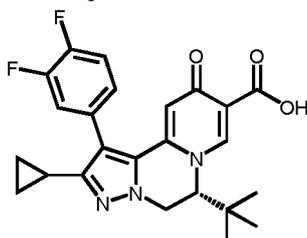
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-2-циклопропил-6-изопропил-10-оксо-1-(тиофен-3-ил)-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,1-c]пиразин-9-карбоновой кислоты (пример 128), за исключением того, что фенилбороновая кислота использовалась вместо тиофен-3-илбороновой кислоты на стадии 7, и трет-бутил (R)-4-(трет-бутил)-1,2,3-оксатиазолидин-3-карбоксилат 2,2-диоксид использовался вместо трет-бутил (R)-4-изопропил-1,2,3-оксатиазолидин-3-карбоксилат 2,2-диоксида на стадии 1, с получением (R)-6-(трет-бутил)-2-циклопропил-10-оксо-1-фенил-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,1-c]пиразин-9-карбоновой кислоты (9 мг). ESI MS  $m/z=404.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 150. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-2-циклопропил-1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,1-c]пиразин-9-карбоновой кислоты



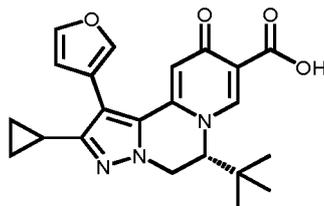
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-2-циклопропил-6-изопропил-10-оксо-1-(тиофен-3-ил)-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,1-c]пиразин-9-карбоновой кислоты (пример 128), за исключением того, что (2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)бороновая кислота использовалась вместо тиофен-3-илбороновой кислоты на стадии 7, и трет-бутил (R)-4-(трет-бутил)-1,2,3-оксатиазолидин-3-карбоксилат 2,2-диоксид использовался вместо трет-бутил (R)-4-изопропил-1,2,3-оксатиазолидин-3-карбоксилат 2,2-диоксида на стадии 1, с получением (R)-6-(трет-бутил)-2-циклопропил-1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,1-c]пиразин-9-карбоновой кислоты (14 мг). ESI MS  $m/z=484.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 151. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-2-циклопропил-1-(3,4-дифторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,1-c]пиразин-9-карбоновой кислоты



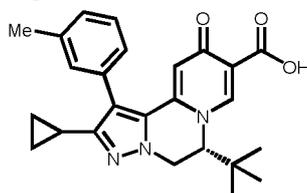
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-2-циклопропил-6-изопропил-10-оксо-1-(тиофен-3-ил)-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,1-c]пиразин-9-карбоновой кислоты (пример 128), за исключением того, что (3,4-дифторфенил)бороновая кислота использовалась вместо тиофен-3-илбороновой кислоты на стадии 7, и трет-бутил (R)-4-(трет-бутил)-1,2,3-оксатиазолидин-3-карбоксилат 2,2-диоксид использовался вместо трет-бутил (R)-4-изопропил-1,2,3-оксатиазолидин-3-карбоксилат 2,2-диоксида на стадии 1, с получением (R)-6-(трет-бутил)-2-циклопропил-1-(3,4-дифторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,1-c]пиразин-9-карбоновой кислоты (5 мг). ESI MS  $m/z=440.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 152. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-2-циклопропил-1-(фуран-3-ил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,1-c]пиразин-9-карбоновой кислоты



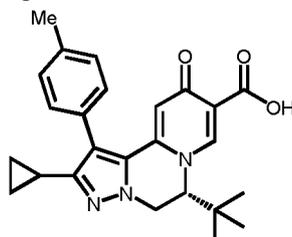
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-2-циклопропил-6-изопропил-10-оксо-1-(тиофен-3-ил)-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты (пример 128), за исключением того, что фуран-3-илбороновая кислота использовалась вместо тиофен-3-илбороновой кислоты на стадии 7, и трет-бутил (R)-4-(трет-бутил)-1,2,3-оксатиазолидин-3-карбоксилат 2,2-диоксид использовался вместо трет-бутил (R)-4-изопропил-1,2,3-оксатиазолидин-3-карбоксилат 2,2-диоксида на стадии 1, с получением (R)-6-(трет-бутил)-2-циклопропил-1-(фуран-3-ил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты (12 мг). ESI MS  $m/z=394.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 153. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-2-циклопропил-10-оксо-1-(*m*-толил)-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты



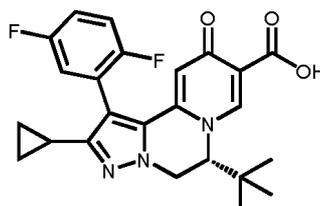
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-2-циклопропил-6-изопропил-10-оксо-1-(тиофен-3-ил)-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты (пример 128), за исключением того, что *m*-толилбороновая кислота использовалась вместо тиофен-3-илбороновой кислоты на стадии 7, и трет-бутил (R)-4-(трет-бутил)-1,2,3-оксатиазолидин-3-карбоксилат 2,2-диоксид использовался вместо трет-бутил (R)-4-изопропил-1,2,3-оксатиазолидин-3-карбоксилат 2,2-диоксида на стадии 1, с получением (R)-6-(трет-бутил)-2-циклопропил-10-оксо-1-(*m*-толил)-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты (3 мг). ESI MS  $m/z=418.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 154. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-2-циклопропил-10-оксо-1-(*p*-толил)-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты



Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-2-циклопропил-6-изопропил-10-оксо-1-(тиофен-3-ил)-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты (пример 128), за исключением того, что *p*-толилбороновая кислота использовалась вместо тиофен-3-илбороновой кислоты на стадии 7, и трет-бутил (R)-4-(трет-бутил)-1,2,3-оксатиазолидин-3-карбоксилат 2,2-диоксид использовался вместо трет-бутил (R)-4-изопропил-1,2,3-оксатиазолидин-3-карбоксилат 2,2-диоксида на стадии 1, с получением (R)-6-(трет-бутил)-2-циклопропил-10-оксо-1-(*p*-толил)-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты (7 мг). ESI MS  $m/z=418.1$   $[M+H]^+$ .

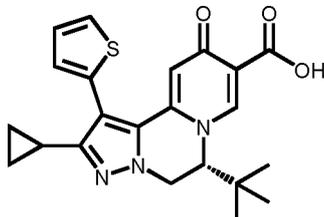
Пример 155. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-2-циклопропил-1-(2,5-дифторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты



Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-2-циклопропил-6-изопропил-10-оксо-1-(тиофен-3-ил)-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты (пример 128), за исключением того, что (2,5-дифторфенил)бороновая

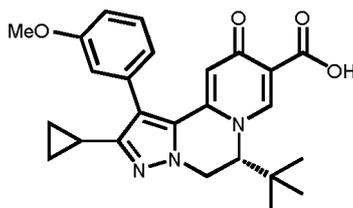
кислота использовалась вместо тиофен-3-илбороновой кислоты на стадии 7, и трет-бутил (R)-4-(трет-бутил)-1,2,3-оксатиазолидин-3-карбоксилат 2,2-диоксид использовался вместо трет-бутил (R)-4-изопропил-1,2,3-оксатиазолидин-3-карбоксилат 2,2-диоксида на стадии 1, с получением (R)-6-(трет-бутил)-2-циклопропил-1-(2,5-дифторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты (2 мг). ESI MS  $m/z=440.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 156. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-2-циклопропил-10-оксо-1-(тиофен-2-ил)-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты



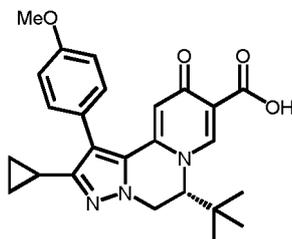
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-2-циклопропил-6-изопропил-10-оксо-1-(тиофен-3-ил)-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты (пример 128), за исключением того, что тиофен-2-илбороновая кислота использовалась вместо тиофен-3-илбороновой кислоты на стадии 7, и трет-бутил (R)-4-(трет-бутил)-1,2,3-оксатиазолидин-3-карбоксилат 2,2-диоксид использовался вместо трет-бутил (R)-4-изопропил-1,2,3-оксатиазолидин-3-карбоксилат 2,2-диоксида на стадии 1, с получением (R)-6-(трет-бутил)-2-циклопропил-10-оксо-1-(тиофен-2-ил)-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты (6 мг). ESI MS  $m/z=410.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 157. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-2-циклопропил-1-(3-метоксифенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты



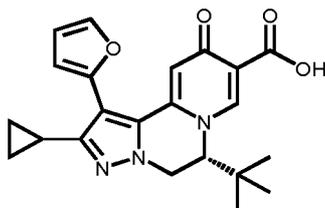
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-2-циклопропил-6-изопропил-10-оксо-1-(тиофен-3-ил)-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты (пример 128), за исключением того, что 3-метоксифенилбороновая кислота применялась вместо тиофен-3-илбороновой кислоты на стадии 7, и трет-бутил (R)-4-(трет-бутил)-1,2,3-оксатиазолидин-3-карбоксилат 2,2-диоксид использовался вместо трет-бутил (R)-4-изопропил-1,2,3-оксатиазолидин-3-карбоксилат 2,2-диоксида на стадии 1, с получением (R)-6-(трет-бутил)-2-циклопропил-1-(3-метоксифенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты (7 мг). ESI MS  $m/z=434.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 158. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-2-циклопропил-1-(4-метоксифенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты



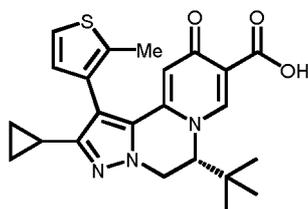
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-2-циклопропил-6-изопропил-10-оксо-1-(тиофен-3-ил)-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты (пример 128), за исключением того, что (4-метоксифенил)бороновая кислота использовалась вместо тиофен-3-илбороновой кислоты на стадии 7, и трет-бутил (R)-4-(трет-бутил)-1,2,3-оксатиазолидин-3-карбоксилат 2,2-диоксид использовался вместо трет-бутил (R)-4-изопропил-1,2,3-оксатиазолидин-3-карбоксилат 2,2-диоксида на стадии 1, с получением (R)-6-(трет-бутил)-2-циклопропил-1-(4-метоксифенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты (4 мг). ESI MS  $m/z=434.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 159. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-2-циклопропил-1-(фуран-2-ил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты



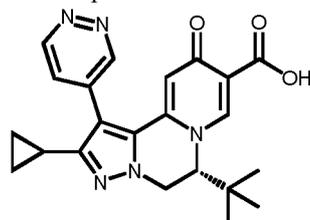
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-2-циклопропил-6-изопропил-10-оксо-1-(тиофен-3-ил)-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоновой кислоты (пример 128), за исключением того, что фуран-2-илбороновая кислота использовалась вместо тиофен-3-илбороновой кислоты на стадии 7, и трет-бутил (R)-4-(трет-бутил)-1,2,3-оксатиазолидин-3-карбоксилат 2,2-диоксид использовался вместо трет-бутил (R)-4-изопропил-1,2,3-оксатиазолидин-3-карбоксилат 2,2-диооксида на стадии 1, с получением (R)-6-(трет-бутил)-2-циклопропил-1-(фуран-2-ил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоновой кислоты (15 мг). ESI MS  $m/z=394.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 160. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-2-циклопропил-1-(2-метилтиофен-3-ил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоновой кислоты



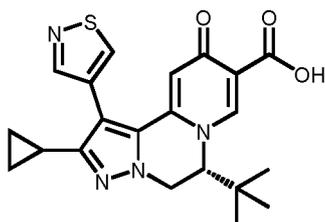
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-2-циклопропил-6-изопропил-10-оксо-1-(тиофен-3-ил)-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоновой кислоты (пример 128), за исключением того, что (2-метилтиофен-3-ил)бороновая кислота использовалась вместо тиофен-3-илбороновой кислоты на стадии 7, и трет-бутил (R)-4-(трет-бутил)-1,2,3-оксатиазолидин-3-карбоксилат 2,2-диоксид использовался вместо трет-бутил (R)-4-изопропил-1,2,3-оксатиазолидин-3-карбоксилат 2,2-диооксида на стадии 1, с получением (R)-6-(трет-бутил)-2-циклопропил-1-(2-метилтиофен-3-ил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоновой кислоты (2 мг). ESI MS  $m/z=424.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 161. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-2-циклопропил-10-оксо-1-(пиридазин-4-ил)-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоновой кислоты



Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-2-циклопропил-6-изопропил-10-оксо-1-(тиофен-3-ил)-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоновой кислоты (пример 128), за исключением того, что пиридазин-4-илбороновая кислота использовалась вместо тиофен-3-илбороновой кислоты на стадии 7, и трет-бутил (R)-4-(трет-бутил)-1,2,3-оксатиазолидин-3-карбоксилат 2,2-диоксид использовался вместо трет-бутил (R)-4-изопропил-1,2,3-оксатиазолидин-3-карбоксилат 2,2-диооксида на стадии 1, с получением (R)-6-(трет-бутил)-2-циклопропил-10-оксо-1-(пиридазин-4-ил)-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоновой кислоты (2 мг). ESI MS  $m/z=406.1$   $[M+H]^+$ .

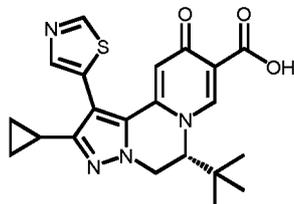
Пример 162. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-2-циклопропил-1-(изотиазол-4-ил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоновой кислоты



Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-2-циклопропил-6-изопропил-10-оксо-1-(тиофен-3-ил)-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-

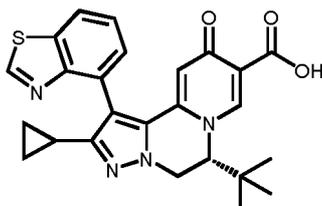
с]пирозин-9-карбоновой кислоты (пример 128), за исключением того, что изотиазол-4-илбороновая кислота использовалась вместо тиофен-3-илбороновой кислоты на стадии 7, и трет-бутил (R)-4-(трет-бутил)-1,2,3-оксатиазолидин-3-карбоксилат 2,2-диоксид использовался вместо трет-бутил (R)-4-изопропил-1,2,3-оксатиазолидин-3-карбоксилат 2,2-диооксида на стадии 1, с получением (R)-6-(трет-бутил)-2-циклопропил-1-(изотиазол-4-ил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пирозоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пирозин-9-карбоновой кислоты (8 мг). ESI MS  $m/z=411.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 163. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-2-циклопропил-10-оксо-1-(тиазол-5-ил)-5,6-дигидро-10Н-пирозоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пирозин-9-карбоновой кислоты



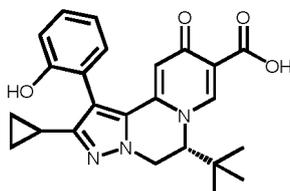
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-2-циклопропил-6-изопропил-10-оксо-1-(тиофен-3-ил)-5,6-дигидро-10Н-пирозоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пирозин-9-карбоновой кислоты (пример 128), за исключением того, что тиазол-5-илбороновая кислота использовалась вместо тиофен-3-илбороновой кислоты на стадии 7, и трет-бутил (R)-4-(трет-бутил)-1,2,3-оксатиазолидин-3-карбоксилат 2,2-диоксид использовался вместо трет-бутил (R)-4-изопропил-1,2,3-оксатиазолидин-3-карбоксилат 2,2-диооксида на стадии 1, с получением (R)-6-(трет-бутил)-2-циклопропил-10-оксо-1-(тиазол-5-ил)-5,6-дигидро-10Н-пирозоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пирозин-9-карбоновой кислоты (2 мг). ESI MS  $m/z=411.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 164. Синтез (R)-1-(бензо[d]тиазол-4-ил)-6-(трет-бутил)-2-циклопропил-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пирозоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пирозин-9-карбоновой кислоты



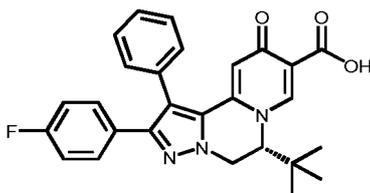
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-2-циклопропил-6-изопропил-10-оксо-1-(тиофен-3-ил)-5,6-дигидро-10Н-пирозоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пирозин-9-карбоновой кислоты (пример 128), за исключением того, что бензо[d]тиазол-4-илбороновая кислота использовалась вместо тиофен-3-илбороновой кислоты на стадии 7, и трет-бутил (R)-4-(трет-бутил)-1,2,3-оксатиазолидин-3-карбоксилат 2,2-диоксид использовался вместо трет-бутил (R)-4-изопропил-1,2,3-оксатиазолидин-3-карбоксилат 2,2-диооксида на стадии 1, с получением (R)-1-(бензо[d]тиазол-4-ил)-6-(трет-бутил)-2-циклопропил-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пирозоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пирозин-9-карбоновой кислоты (1 мг). ESI MS  $m/z=461.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 165. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-2-циклопропил-1-(2-гидроксифенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пирозоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пирозин-9-карбоновой кислоты



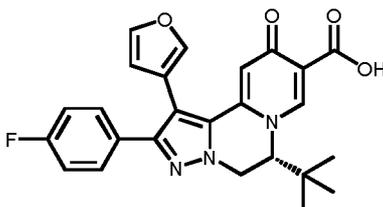
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-2-циклопропил-6-изопропил-10-оксо-1-(тиофен-3-ил)-5,6-дигидро-10Н-пирозоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пирозин-9-карбоновой кислоты (пример 128), за исключением того, что (2-гидроксифенил)бороновая кислота использовалась вместо тиофен-3-илбороновой кислоты на стадии 7, и трет-бутил (R)-4-(трет-бутил)-1,2,3-оксатиазолидин-3-карбоксилат 2,2-диоксид использовался вместо трет-бутил (R)-4-изопропил-1,2,3-оксатиазолидин-3-карбоксилат 2,2-диооксида на стадии 1, с получением (R)-6-(трет-бутил)-2-циклопропил-1-(2-гидроксифенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пирозоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пирозин-9-карбоновой кислоты (6 мг). ESI MS  $m/z=420.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 166. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-2-(4-фторфенил)-10-оксо-1-фенил-5,6-дигидро-10Н-пирозоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пирозин-9-карбоновой кислоты



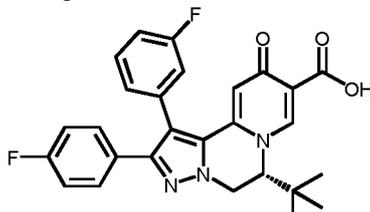
Стадия 1. Раствор фенолбороновой кислоты (16 мг), (R)-6-(трет-бутил)-1-хлор-2-(4-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты (пример 87, 27 мг), карбоната цезия (61 мг) и Pd-tBuXPhos G3 (7 мг) в ДМФА (5 мл) нагревали при 100°C при перемешивании в герметично закрытой вials в течение 18 ч. После охлаждения до комнатной температуры, смесь фильтровали и очищали методом обращенно-фазной ВЭЖХ, получая (R)-6-(трет-бутил)-2-(4-фторфенил)-10-оксо-1-фенил-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновую кислоту (10 мг). ESI MS  $m/z=458.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 167. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-2-(4-фторфенил)-1-(фуран-3-ил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты



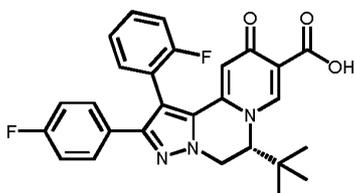
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-2-(4-фторфенил)-10-оксо-1-фенил-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты (пример 166), за исключением того, что фуран-3-илбороновая кислота использовалась вместо фенолбороновой кислоты, с получением (R)-6-(трет-бутил)-2-(4-фторфенил)-1-(фуран-3-ил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты (2 мг). ESI MS  $m/z=448.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 168. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-1-(3-фторфенил)-2-(4-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты



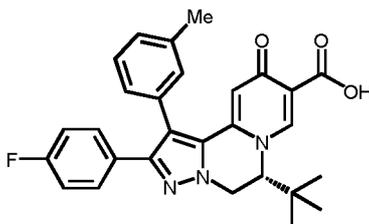
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-2-(4-фторфенил)-10-оксо-1-фенил-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты (пример 166), за исключением того, что (3-фторфенил)бороновая кислота использовалась вместо фенолбороновой кислоты, с получением (R)-6-(трет-бутил)-1-(3-фторфенил)-2-(4-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты (8 мг). ESI MS  $m/z=476.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 169. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-1-(2-фторфенил)-2-(4-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты



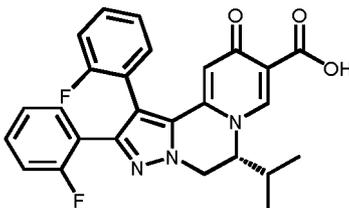
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-2-(4-фторфенил)-10-оксо-1-фенил-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты (пример 166), за исключением того, что (2-фторфенил)бороновая кислота использовалась вместо фенолбороновой кислоты, с получением (R)-6-(трет-бутил)-1-(2-фторфенил)-2-(4-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты (9 мг). ESI MS  $m/z=476.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 170. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-2-(4-фторфенил)-10-оксо-1-(m-толил)-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты



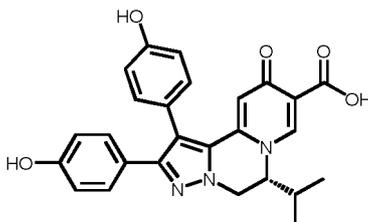
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-2-(4-фторфенил)-10-оксо-1-фенил-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты (пример 166), за исключением того, что м-толилбороновая кислота использовалась вместо фенилбороновой кислоты, с получением (R)-6-(трет-бутил)-2-(4-фторфенил)-10-оксо-1-(м-толил)-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты (1 мг). ESI MS  $m/z=472.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 171. Синтез (R)-1,2-бис(2-фторфенил)-6-изопропил-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты



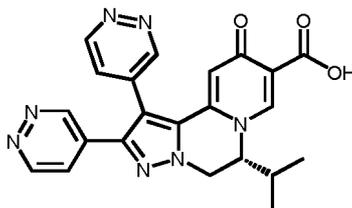
Стадия 1. В виалу помещали этил (R)-2-бром-1-хлор-6-изопропил-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоксилат (пример 128, стадия 5, 50.00 мг, 0.121 ммоль, 1.00 экв.), ДМФА (1.00 мл), 2-фторфенилбороновую кислоту (84.35 мг, 0.603 ммоль, 5.00 экв.), H<sub>2</sub>O (0.25 мл), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (112.96 мг, 0.347 ммоль, 3.00 экв.) и XPhos Pd G3 (19.56 мг, 0.023 ммоль, 0.20 экв.). Результирующую смесь перемешивали в течение ночи при 120°C в атмосфере азота. Смесь разбавляли водой, экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования фильтрат упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом обращенно-фазной ВЭЖХ, получая (R)-1,2-бис(2-фторфенил)-6-изопропил-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновую кислоту (10.4 мг, 18.69%) в виде светло-желтого твердого вещества. ESI MS  $m/z=462.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 172. Синтез (R)-1,2-бис(4-гидроксифенил)-6-изопропил-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты



Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-1,2-бис(2-фторфенил)-6-изопропил-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты (пример 171), за исключением того, что (4-гидроксифенил)бороновая кислота использовалась вместо 2-фторфенилбороновой кислоты, с получением (R)-1,2-бис(4-гидроксифенил)-6-изопропил-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты (4 мг). ESI MS  $m/z=458.1$   $[M+H]^+$ .

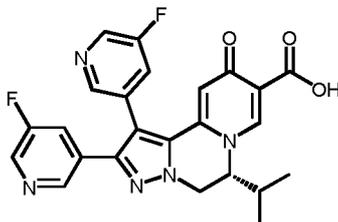
Пример 173. Синтез (R)-6-изопропил-10-оксо-1,2-ди(пиридазин-4-ил)-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты



Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-1,2-бис(2-фторфенил)-6-изопропил-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты (пример 171), за исключением того, что пиридазин-4-илбороновая кислота исполь-

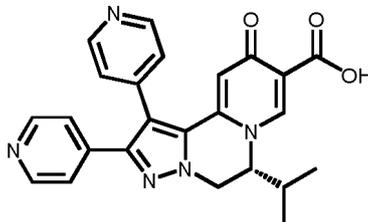
звалась вместо 2-фторфенилбороновой кислоты, с получением (R)-6-изопропил-10-оксо-1,2-ди(пиридазин-4-ил)-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты (2 мг). ESI MS  $m/z=430.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 174. Синтез (R)-1,2-бис(5-фторпиридин-3-ил)-6-изопропил-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты



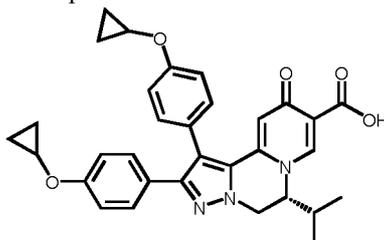
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-1,2-бис(2-фторфенил)-6-изопропил-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты (пример 171), за исключением того, что (5-фторпиридин-3-ил)бороновая кислота использовалась вместо 2-фторфенилбороновой кислоты, с получением (R)-1,2-бис(5-фторпиридин-3-ил)-6-изопропил-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты (1 мг). ESI MS  $m/z=464.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 175. Синтез (R)-6-изопропил-10-оксо-1,2-ди(пиридин-4-ил)-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты



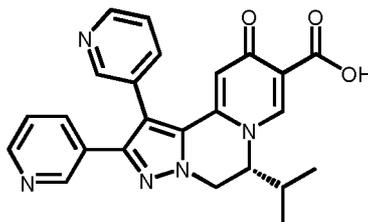
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-1,2-бис(2-фторфенил)-6-изопропил-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты (пример 171), за исключением того, что пиридин-4-илбороновая кислота использовалась вместо 2-фторфенилбороновой кислоты, с получением (R)-6-изопропил-10-оксо-1,2-ди(пиридин-4-ил)-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты (3 мг). ESI MS  $m/z=428.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 176. Синтез (R)-1,2-бис(4-циклопропоксифенил)-6-изопропил-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты



Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-1,2-бис(2-фторфенил)-6-изопропил-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты (пример 171), за исключением того, что (4-циклопропоксифенил)бороновая кислота использовалась вместо 2-фторфенилбороновой кислоты, с получением (R)-1,2-бис(4-циклопропоксифенил)-6-изопропил-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты (3 мг). ESI MS  $m/z=538.1$   $[M+H]^+$ .

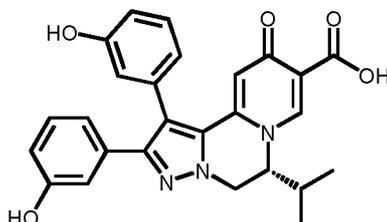
Пример 177. Синтез (R)-6-изопропил-10-оксо-1,2-ди(пиридин-3-ил)-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты



Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-1,2-бис(2-фторфенил)-6-изопропил-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-

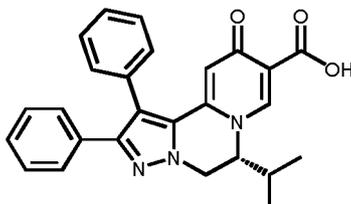
карбоновой кислоты (пример 171), за исключением того, что пиридин-3-илбороновая кислота использовалась вместо 2-фторфенилбороновой кислоты, с получением (R)-6-изопропил-10-оксо-1,2-ди(пиридин-3-ил)-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоновой кислоты (5 мг). ESI MS  $m/z=428.1 [M+H]^+$ .

Пример 178. Синтез (R)-1,2-бис(3-гидроксифенил)-6-изопропил-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоновой кислоты



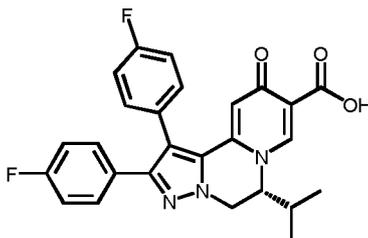
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-1,2-бис(2-фторфенил)-6-изопропил-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоновой кислоты (пример 171), за исключением того, что (3-гидроксифенил)бороновая кислота использовалась вместо 2-фторфенилбороновой кислоты, с получением (R)-1,2-бис(3-гидроксифенил)-6-изопропил-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоновой кислоты (2 мг). ESI MS  $m/z=458.1 [M+H]^+$ .

Пример 179. Синтез (R)-6-изопропил-10-оксо-1,2-дифенил-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоновой кислоты



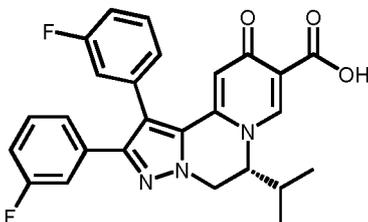
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-1,2-бис(2-фторфенил)-6-изопропил-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоновой кислоты (пример 171), за исключением того, что фенилбороновая кислота использовалась вместо 2-фторфенилбороновой кислоты, с получением (R)-6-изопропил-10-оксо-1,2-дифенил-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоновой кислоты (8 мг). ESI MS  $m/z=426.1 [M+H]^+$ .

Пример 180. Синтез (R)-1,2-бис(4-фторфенил)-6-изопропил-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоновой кислоты



Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-1,2-бис(2-фторфенил)-6-изопропил-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоновой кислоты (пример 171), за исключением того, что (4-фторфенил)бороновая кислота использовалась вместо 2-фторфенилбороновой кислоты, с получением (R)-1,2-бис(4-фторфенил)-6-изопропил-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоновой кислоты (12 мг). ESI MS  $m/z=462.1 [M+H]^+$ .

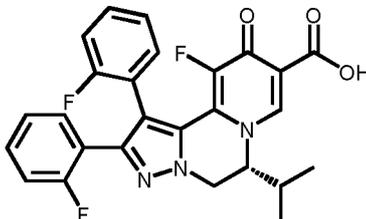
Пример 181. Синтез (R)-1,2-бис(3-фторфенил)-6-изопропил-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоновой кислоты



Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-

1,2-бис(2-фторфенил)-6-изопропил-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоновой кислоты (пример 171), за исключением того, что (3-фторфенил)бороновая кислота использовалась вместо 2-фторфенилбороновой кислоты, с получением (R)-1,2-бис(3-фторфенил)-6-изопропил-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоновой кислоты (3 мг). ESI MS  $m/z=462.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 182. Синтез (R)-11-фтор-1,2-бис(2-фторфенил)-6-изопропил-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоновой кислоты

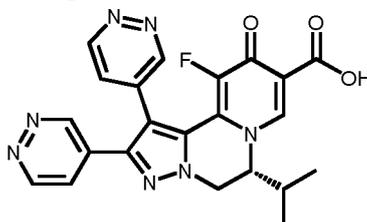


Стадия 1. В атмосфере аргона смесь Mg (7.83 г, 322.094 ммоль, 8.00 экв.) и  $TMSCl$  (34.99 г, 322.094 ммоль, 8.00 экв.) подвергали обработке ультразвуком 20 мин. ДМФА (64.00 мл) и этил (Z)-2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноат (9.67 г, 40.262 ммоль, 1.00 экв.) добавляли по каплям при 15°C в атмосфере аргона. Результирующую смесь перемешивали 5 ч при 50°C в атмосфере азота. После удаления избытка  $TMSCl$  в вакууме, полученную сырую смесь фильтровали, и фильтрат (ДМФА и этил (Z)-2-(этоксиметил)-4,4-дифтор-3-((триметилсилил)окси)бут-3-еноат) использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2. В суспензию  $ZnI_2$  (4.25 г, 13.314 ммоль, 1.00 экв.) и (R)-2-бром-3-хлор-6-изопропил-6,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиазина (пример 128, стадия 3, 3.68 г, 13.306 ммоль, 1.00 экв.) в сухом MeCN (34.00 мл) добавляли раствор неочищенного этил (Z)-2-(этоксиметил)-4,4-дифтор-3-((триметилсилил)окси)бут-3-еноата (11.75 г, 39.919 ммоль, 3.00 экв.) в сухом ДМФА (64.00 мл) по каплям при 20°C. Результирующую смесь перемешивали в течение ночи при 50°C. Смесь разбавляли водой (100 мл), экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над  $Na_2SO_4$  и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазной ВЭЖХ, получая этил (R)-2-бром-1-хлор-11-фтор-6-изопропил-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоксилат (3.4 г, 59.06%) в виде темно-коричневого твердого вещества.

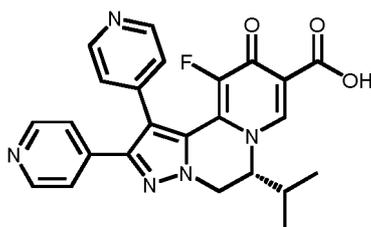
Стадия 3. В виалу добавляли этил (R)-2-бром-1-хлор-11-фтор-6-изопропил-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоксилат (50.00 мг, 0.116 ммоль, 1.00 экв.), ДМФА (1.00 мл), (2-фторфенил)бороновую кислоту (80.85 мг, 0.578 ммоль, 5.00 экв.),  $H_2O$  (0.25 мл),  $Cs_2CO_3$  (112.96 мг, 0.347 ммоль, 3.00 экв.) и  $XPhos Pd G_3$  (19.56 мг, 0.023 ммоль, 0.20 экв.). Результирующую смесь перемешивали в течение ночи при 120°C в атмосфере азота. Остаток очищали методом обращенно-фазной ВЭЖХ, получая (R)-11-фтор-1,2-бис(2-фторфенил)-6-изопропил-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоновую кислоту (9.6 мг, 17.33%) в виде желтого твердого вещества. ESI MS  $m/z=480.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 183. Синтез (R)-11-фтор-6-изопропил-10-оксо-1,2-ди(пиридазин-4-ил)-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоновой кислоты



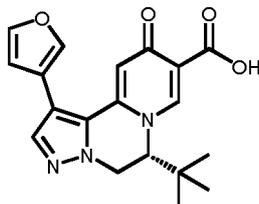
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-11-фтор-1,2-бис(2-фторфенил)-6-изопропил-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоновой кислоты (пример 182), за исключением того, что пиридазин-4-илбороновая кислота использовалась вместо (2-фторфенил)бороновой кислоты, с получением (R)-11-фтор-6-изопропил-10-оксо-1,2-ди(пиридазин-4-ил)-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоновой кислоты (2 мг). ESI MS  $m/z=448.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 184. Синтез (R)-11-фтор-6-изопропил-10-оксо-1,2-ди(пиридин-4-ил)-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоновой кислоты



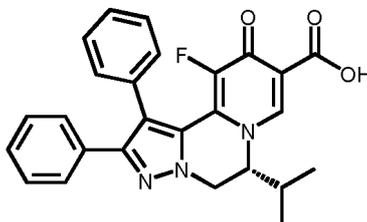
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-11-фтор-1,2-бис(2-фторфенил)-6-изопропил-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоновой кислоты (пример 182), за исключением того, что пиридин-4-илбороновая кислота использовалась вместо (2-фторфенил)бороновой кислоты, с получением (R)-11-фтор-6-изопропил-10-оксо-1,2-ди(пиридин-4-ил)-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоновой кислоты (2 мг). ESI MS  $m/z=446.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 185. Синтез (R)-1,2-бис(3-хлорфенил)-11-фтор-6-изопропил-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоновой кислоты



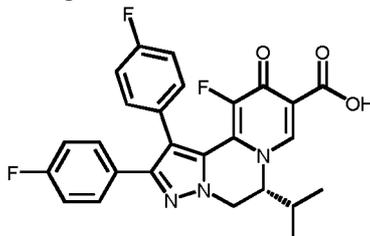
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-11-фтор-1,2-бис(2-фторфенил)-6-изопропил-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоновой кислоты (пример 182), за исключением того, что (3-хлорфенил)бороновая кислота использовалась вместо (2-фторфенил)бороновой кислоты, с получением (R)-1,2-бис(3-хлорфенил)-11-фтор-6-изопропил-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоновой кислоты (5 мг). ESI MS  $m/z=512.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 186. Синтез (R)-11-фтор-6-изопропил-10-оксо-1,2-дифенил-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоновой кислоты



Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-11-фтор-1,2-бис(2-фторфенил)-6-изопропил-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоновой кислоты (пример 182), за исключением того, что фенилбороновая кислота использовалась вместо (2-фторфенил)бороновой кислоты, с получением (R)-11-фтор-6-изопропил-10-оксо-1,2-дифенил-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоновой кислоты (5 мг). ESI MS  $m/z=444.1$   $[M+H]^+$ .

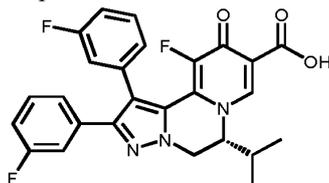
Пример 187. Синтез (R)-11-фтор-1,2-бис(4-фторфенил)-6-изопропил-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоновой кислоты



Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-11-фтор-1,2-бис(2-фторфенил)-6-изопропил-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоновой кислоты (пример 182), за исключением того, что (4-фторфенил)бороновая кислота использовалась вместо (2-фторфенил)бороновой кислоты, с получением (R)-11-фтор-1,2-бис(4-фторфенил)-6-изопропил-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоновой кислоты (9 мг). ESI MS  $m/z=480.1$   $[M+H]^+$ .

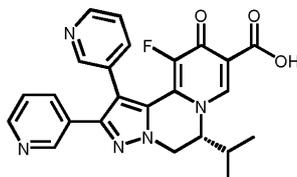
Пример 188. Синтез (R)-11-фтор-1,2-бис(3-фторфенил)-6-изопропил-10-оксо-5,6-дигидро-10H-

пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты



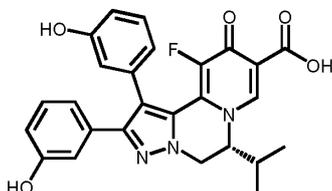
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-11-фтор-1,2-бис(2-фторфенил)-6-изопропил-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты (пример 182), за исключением того, что (3-фторфенил)бороновая кислота использовалась вместо (2-фторфенил)бороновой кислоты, с получением (R)-11-фтор-1,2-бис(3-фторфенил)-6-изопропил-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты (7 мг). ESI MS  $m/z=480.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 189. Синтез (R)-11-фтор-6-изопропил-10-оксо-1,2-ди(пиридин-3-ил)-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты



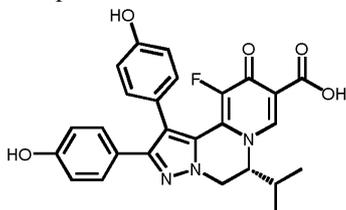
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-11-фтор-1,2-бис(2-фторфенил)-6-изопропил-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты (пример 182), за исключением того, что пиридин-3-илбороновая кислота использовалась вместо (2-фторфенил)бороновой кислоты, с получением (R)-11-фтор-6-изопропил-10-оксо-1,2-ди(пиридин-3-ил)-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты (4 мг). ESI MS  $m/z=446.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 190. Синтез (R)-11-фтор-1,2-бис(3-гидроксифенил)-6-изопропил-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты



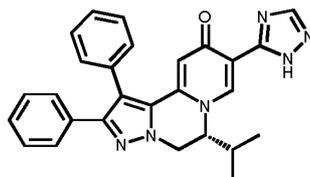
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-11-фтор-1,2-бис(2-фторфенил)-6-изопропил-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты (пример 182), за исключением того, что (3-гидроксифенил)бороновая кислота использовалась вместо (2-фторфенил)бороновой кислоты, с получением (R)-11-фтор-1,2-бис(3-гидроксифенил)-6-изопропил-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты (2 мг). ESI MS  $m/z=476.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 191. Синтез (R)-11-фтор-1,2-бис(4-гидроксифенил)-6-изопропил-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты



Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-11-фтор-1,2-бис(2-фторфенил)-6-изопропил-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты (пример 182), за исключением того, что (4-гидроксифенил)бороновая кислота использовалась вместо (2-фторфенил)бороновой кислоты, с получением (R)-11-фтор-1,2-бис(4-гидроксифенил)-6-изопропил-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновой кислоты (6 мг). ESI MS  $m/z=476.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 192. Синтез (R)-6-изопропил-1,2-дифенил-9-(1Н-1,2,4-триазол-5-ил)-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-10-она



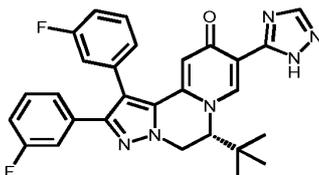
Стадия 1. Раствор этил (R)-2-бром-1-хлор-6-изопропил-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоксилата (пример 128, стадия 5, 1.10 г, 2.653 ммоль, 1.00 экв.) в NH<sub>3</sub>/MeOH (20 мл, 7M) перемешивали в течение ночи при 60°C. Растворитель упаривали в вакууме, получая (R)-2-бром-1-хлор-6-изопропил-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоксаимид (1.02 г, 99.7 %) в виде желто-коричневого твердого вещества.

Стадия 2. Раствор (R)-2-бром-1-хлор-6-изопропил-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоксаида (927.50 мг, 2.4 ммоль, 1.00 экв.) в ДМФА-ДМА (14.31 г, 120 ммоль, 50.00 экв.) в MeCN (10.00 мл) перемешивали 2 ч при 60°C. После окончания реакции растворитель удаляли, получая (R,E)-2-бром-1-хлор-N-((диметиламино)метил)-6-изопропил-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло [1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоксаимид и (R)-2-бром-1-хлор-N-формил-6-изопропил-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоксаимид (1:3 соотношение, 1.48 г) в виде коричневого полутвердого вещества.

Стадия 3. Раствор (R,E)-2-бром-1-хлор-N-((диметиламино)метил)-6-изопропил-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоксаида и (R)-2-бром-1-хлор-N-формил-6-изопропил-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоксаида (1:3 соотношение, 1.48 г, 3.578 ммоль, 1.00 экв.) и гидразин гидрата (895.55 мг, 17.889 ммоль, 5.00 экв.) в AcOH перемешивали 0.5 ч при 95°C. После окончания реакции растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазной ВЭЖХ, получая (R)-2-бром-1-хлор-6-изопропил-9-(1H-1,2,4-триазол-5-ил)-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-10-он (800 мг, 54.58 %) в виде коричневого твердого вещества.

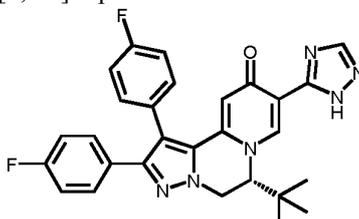
Стадия 4. Раствор (R)-2-бром-1-хлор-6-изопропил-9-(1H-1,2,4-триазол-5-ил)-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-10-она (50.00 мг, 0.122 ммоль, 1.00 экв.), фенолбороновой кислоты (74.41 мг, 0.610 ммоль, 5.00 экв.), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (28.21 мг, 0.024 ммоль, 0.20 экв.) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (19.88 мг, 0.061 ммоль, 5.00 экв.) в диоксане (2.00 мл) и H<sub>2</sub>O (0.40 мл) перемешивали в течение ночи при 120°C в атмосфере азота. Смесь разбавляли водой (10 мл), экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазной ВЭЖХ, получая (R)-6-изопропил-1,2-дифенил-9-(1H-1,2,4-триазол-5-ил)-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-10-он (23.3 мг, 40.3%) в виде белого твердого вещества. ESI MS m/z=449.1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 193. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-1,2-бис(3-фторфенил)-9-(1H-1,2,4-триазол-5-ил)-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-10-она



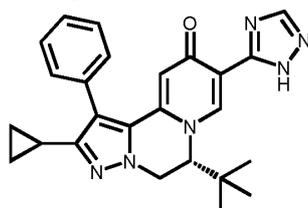
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-изопропил-1,2-дифенил-9-(1H-1,2,4-триазол-5-ил)-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-10-она (пример 192), за исключением того, что этил (R)-2-бром-6-(трет-бутил)-1-хлор-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоксилат (пример 87, стадия 3) использовался вместо этил (R)-2-бром-1-хлор-6-изопропил-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоксилата на стадии 1, и (3-фторфенил)бороновая кислота использовалась вместо фенолбороновой кислоты на стадии 4, с получением (R)-6-(трет-бутил)-1,2-бис(3-фторфенил)-9-(1H-1,2,4-триазол-5-ил)-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-10-она (2 мг). ESI MS m/z=499.1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 194. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-1,2-бис(4-фторфенил)-9-(1H-1,2,4-триазол-5-ил)-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-10-она



Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-изопропил-1,2-дифенил-9-(1H-1,2,4-триазол-5-ил)-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,1-c]пиразин-10-она (пример 192), за исключением того, что этил (R)-2-бром-6-(трет-бутил)-1-хлор-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,1-c]пиразин-9-карбоксилат (пример 87, стадия 3) использовался вместо этил (R)-2-бром-1-хлор-6-изопропил-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,1-c]пиразин-9-карбоксилата на стадии 1, и (4-фторфенил)бороновая кислота использовалась вместо фенилбороновой кислоты на стадии 4, с получением (R)-6-(трет-бутил)-1,2-бис(4-фторфенил)-9-(1H-1,2,4-триазол-5-ил)-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,1-c]пиразин-10-она (9 мг). ESI MS  $m/z=499.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 195. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-2-циклопропил-1-фенил-9-(1H-1,2,4-триазол-5-ил)-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,1-c]пиразин-10-она



Стадия 1. Раствор этил (R)-2-бром-6-(трет-бутил)-1-хлор-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,1-c]пиразин-9-карбоксилата (пример 87, стадия 3, 500 мг) в  $NH_3/MeOH$  (10 мл, 7M) перемешивали в течение ночи при 60°C. Растворитель упаривали в вакууме, получая (R)-2-бром-6-(трет-бутил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,1-c]пиразин-9-карбоксамид (490 мг) в виде желто-коричневого твердого вещества.

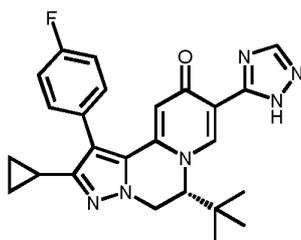
Стадия 2. Раствор (R)-2-бром-1-хлор-6-(трет-бутил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,1-c]пиразин-9-карбоксамид (450 мг) в ДМФА-ДМА (7 г) и MeCN (5 мл) перемешивали 2 ч при 60°C. После окончания реакции растворитель удаляли, получая (R,E)-2-бром-1-хлор-N-((диметиламино)метил)-6-(трет-бутил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,1-c]пиразин-9-карбоксамид и (R)-2-бром-1-хлор-N-формил-6-(трет-бутил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,1-c]пиразин-9-карбоксамид (1:3 соотношение, 750 мг) в виде коричневого полутвердого вещества.

Стадия 3. Раствор (R,E)-2-бром-1-хлор-N-((диметиламино)метил)-6-(трет-бутил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,1-c]пиразин-9-карбоксамид и (R)-2-бром-1-хлор-N-формил-6-(трет-бутил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,1-c]пиразин-9-карбоксамид (1:3 соотношение, 750 мг) и гидразин гидрата (400 мг) в AcOH перемешивали 0.5 ч при 95°C. После окончания реакции растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазной ВЭЖХ, получая (R)-2-бром-1-хлор-6-(трет-бутил)-9-(1H-1,2,4-триазол-5-ил)-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,1-c]пиразин-10-он (403 мг) в виде коричневого твердого вещества.

Стадия 4. Смесь (R)-2-бром-1-хлор-6-(трет-бутил)-9-(1H-1,2,4-триазол-5-ил)-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,1-c]пиразин-10-она (50 мг), циклопропилбороновой кислоты (25 мг),  $Pd(PPh_3)_4$  (13 мг) и  $Cs_2CO_3$  (78 мг) в диоксане (5 мл) и  $H_2O$  (1 мл) перемешивали в течение ночи при 100°C в атмосфере азота. Смесь разбавляли водой (10 мл), экстрагировали этилацетатом ( $3 \times 20$  мл). Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над  $Na_2SO_4$  и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазной ВЭЖХ ( $H_2O/MeCN$ , от 0% до 100% за 20 мин), получая (R)-6-(трет-бутил)-1-хлор-2-циклопропил-9-(1H-1,2,4-триазол-5-ил)-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,1-c]пиразин-10-он (35 мг) в виде коричневого твердого вещества.

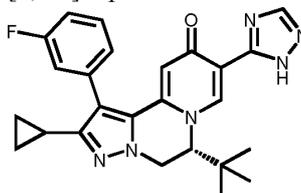
Стадия 5. В раствор (R)-6-(трет-бутил)-1-хлор-2-циклопропил-9-(1H-1,2,4-триазол-5-ил)-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,1-c]пиразин-10-она (50 мг) и фенилбороновой кислоты (10 мг) в ДМФА (2 мл) и  $H_2O$  (0.2 мл) добавляли  $Cs_2CO_3$  (14 мг) и Xphos Pd G3 (4 мг). После перемешивания в течение ночи при 120°C в атмосфере азота, смесь разбавляли водой (10 мл), экстрагировали этилацетатом ( $3 \times 10$  мл). Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над  $Na_2SO_4$  и упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом обращенно-фазной ВЭЖХ, получая (R)-6-(трет-бутил)-2-циклопропил-1-фенил-9-(1H-1,2,4-триазол-5-ил)-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,1-c]пиразин-10-он (2 мг) в виде желтого твердого вещества. ESI MS  $m/z=427.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 196. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-2-циклопропил-1-(4-фторфенил)-9-(1H-1,2,4-триазол-5-ил)-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,1-c]пиразин-10-она



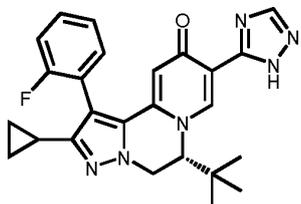
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-2-циклопропил-1-фенил-9-(1H-1,2,4-триазол-5-ил)-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-10-она (пример 195), за исключением того, что 4-фторфенилбороновая кислота применялась вместо фенилбороновой кислоты, с получением (R)-6-(трет-бутил)-2-циклопропил-1-(4-фторфенил)-9-(1H-1,2,4-триазол-5-ил)-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-10-она (5 мг). ESI MS  $m/z=445.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 197. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-2-циклопропил-1-(3-фторфенил)-9-(1H-1,2,4-триазол-5-ил)-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-10-она



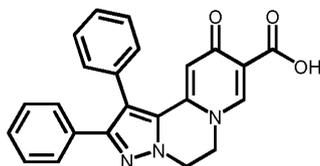
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-2-циклопропил-1-фенил-9-(1H-1,2,4-триазол-5-ил)-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-10-она (пример 195), за исключением того, что 3-фторфенилбороновая кислота использовалась вместо фенилбороновой кислоты, с получением (R)-6-(трет-бутил)-2-циклопропил-1-(3-фторфенил)-9-(1H-1,2,4-триазол-5-ил)-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-10-она (2 мг). ESI MS  $m/z=445.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 198. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-2-циклопропил-1-(2-фторфенил)-9-(1H-1,2,4-триазол-5-ил)-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-10-она



Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза (R)-6-(трет-бутил)-2-циклопропил-1-фенил-9-(1H-1,2,4-триазол-5-ил)-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-10-она (пример 195), за исключением того, что 2-фторфенилбороновая кислота использовалась вместо фенилбороновой кислоты, с получением (R)-6-(трет-бутил)-2-циклопропил-1-(2-фторфенил)-9-(1H-1,2,4-триазол-5-ил)-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-10-она (6 мг). ESI MS  $m/z=445.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 199. Синтез 10-оксо-1,2-дифенил-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоновой кислоты



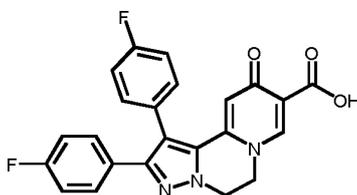
Стадия 1. Раствор 3,5-дибром-4-хлор-1H-пиразола (1 г) в ТГФ (10 мл) охлаждали до 0°C в атмосфере азота. Добавляли порциями 60 вес.% гидрид натрия (0.169 г). Смесь перемешивали при 0°C до прекращения выделения пузырьков газа. Трет-бутил 1,2,3-оксаптиазолидин-3-карбоксилат 2,2-диоксид (1.3 г) добавляли порциями при 0°C. Смесь перемешивали 5 мин, затем оставляли остывать до комнатной температуры. Реакционную смесь перемешивали еще 30 мин, затем открывали доступ воздуха и гасили небольшим количеством метанола. Упаривали летучие компоненты, и полученный остаток растворяли в ДХМ (25 мл). Затем добавляли трифторуксусную кислоту (10 мл), и полученный раствор перемешивали 15 мин. Упаривали летучие компоненты, и полученный остаток растворяли в этаноле (10 мл) и уксусной кислоте (5 мл). Затем этил 4-оксо-4H-пиран-3-карбоксилат (1 г) добавляли в виде раствора в этаноле (8 мл). Смесь кипятили в течение 5 ч. Упаривали летучие компоненты, и продукт очищали методом хрома-

тографии на силикагеле (MeOH:EtOAc 0-15%), получая этил 1-(2-(3,5-дибром-4-хлор-1H-пиразол-1-ил)этил)-4-оксо-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат (410 мг).

Стадия 2. В виалу для проведения реакций в микроволновой печи помещали этил 1-(2-(3,5-дибром-4-хлор-1H-пиразол-1-ил)этил)-4-оксо-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат (100 мг), пивалат цезия (120 мг), бромид палладия(II) (50 мг) и ДМФА (10 мл) в атмосфере азота. Через полученный раствор барботировали азот в течение 10 мин. Полученный раствор нагревали в микроволновой печи при 120°C в течение 60 мин. Полученный раствор фильтровали, упаривали и очищали методом хроматографии на силикагеле (MeOH:EtOAc 0-15%), получая этил 2-бром-1-хлор-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,1-c]пиазин-9-карбоксилат (55 мг).

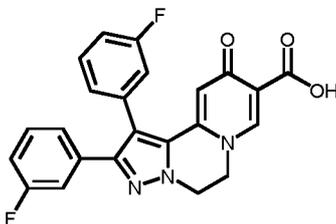
Стадия 3. Раствор этил 2-бром-1-хлор-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,1-c]пиазин-9-карбоксилата (25 мг), фенилбороновой кислоты (100 мг), карбоната цезия (60 мг) и Pd-tBuXPhos G3 (5 мг) в 1,4-диоксане (5 мл) и воде (1 мл) нагревали при 100°C при перемешивании в герметично закрытой виале 18 ч. После охлаждения до комнатной температуры добавляли метилхлорид и 1N. раствор HCl. Реакционную смесь экстрагировали метилхлоридом, и органические слои упаривали. Остаток очищали методом обращенно-фазной ВЭЖХ, получая 10-оксо-1,2-дифенил-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,1-c]пиазин-9-карбоновую кислоту (2 мг). ESI MS m/z=384.1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 200. Синтез 1,2-бис(4-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,1-c]пиазин-9-карбоновой кислоты



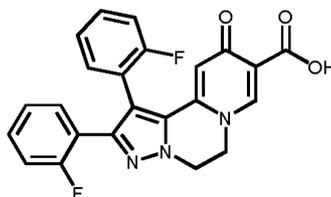
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза 10-оксо-1,2-дифенил-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,1-c]пиазин-9-карбоновой кислоты (пример 199), за исключением того, что (4-фторфенил)бороновая кислота использовалась вместо фенилбороновой кислоты, с получением 1,2-бис(4-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,1-c]пиазин-9-карбоновой кислоты (4 мг). ESI MS m/z=420.1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 201. Синтез 1,2-бис(3-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,1-c]пиазин-9-карбоновой кислоты



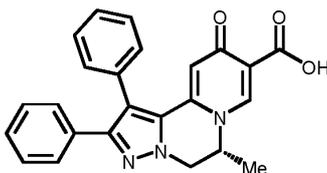
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза 10-оксо-1,2-дифенил-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,1-c]пиазин-9-карбоновой кислоты (пример 199), за исключением того, что (3-фторфенил)бороновая кислота использовалась вместо фенилбороновой кислоты, с получением 1,2-бис(3-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,1-c]пиазин-9-карбоновой кислоты (5 мг). ESI MS m/z=420.1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 202. Синтез 1,2-бис(2-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,1-c]пиазин-9-карбоновой кислоты



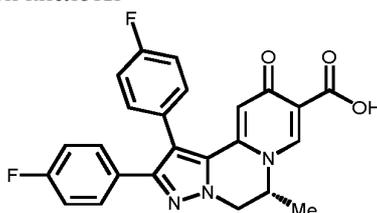
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза 10-оксо-1,2-дифенил-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,1-c]пиазин-9-карбоновой кислоты (пример 199), за исключением того, что (2-фторфенил)бороновая кислота использовалась вместо фенилбороновой кислоты, с получением 1,2-бис(2-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,1-c]пиазин-9-карбоновой кислоты (3 мг). ESI MS m/z=420.1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 203. Синтез (R)-6-метил-10-оксо-1,2-дифенил-5,6-дигидро-10H-пиразоло[1,5-a]пиридо[2,1-c]пиазин-9-карбоновой кислоты



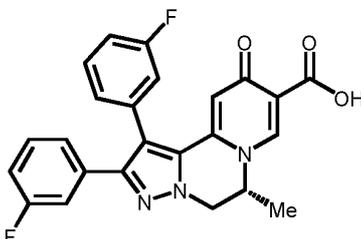
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза 10-оксо-1,2-дифенил-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоновой кислоты (пример 199), за исключением того, что трет-бутил (R)-4-метил-1,2,3-оксаиазолидин-3-карбоксилат 2,2-диоксид использовался вместо трет-бутил 1,2,3-оксаиазолидин-3-карбоксилат 2,2-диоксида на стадии 1, с получением (R)-6-метил-10-оксо-1,2-дифенил-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоновой кислоты (5 мг). ESI MS  $m/z=398.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 204. Синтез (R)-1,2-бис(4-фторфенил)-6-метил-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоновой кислоты



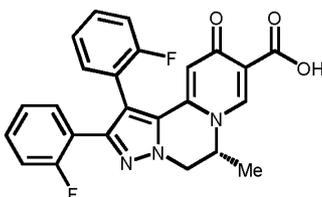
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза 10-оксо-1,2-дифенил-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоновой кислоты (пример 199), за исключением того, что (4-фторфенил)бороновая кислота использовалась вместо фенилбороновой кислоты на стадии 3, и трет-бутил (R)-4-метил-1,2,3-оксаиазолидин-3-карбоксилат 2,2-диоксид использовался вместо трет-бутил 1,2,3-оксаиазолидин-3-карбоксилат 2,2-диоксида на стадии 1, с получением (R)-1,2-бис(4-фторфенил)-6-метил-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоновой кислоты (2 мг). ESI MS  $m/z=434.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 205. Синтез (R)-1,2-бис(3-фторфенил)-6-метил-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоновой кислоты



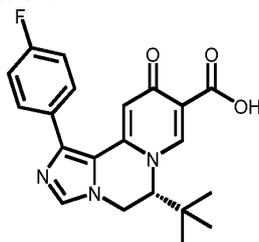
Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза 10-оксо-1,2-дифенил-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоновой кислоты (пример 199), за исключением того, что (3-фторфенил)бороновая кислота использовалась вместо фенилбороновой кислоты на стадии 3, и трет-бутил (R)-4-метил-1,2,3-оксаиазолидин-3-карбоксилат 2,2-диоксид использовался вместо трет-бутил 1,2,3-оксаиазолидин-3-карбоксилат 2,2-диоксида на стадии 1, с получением (R)-1,2-бис(3-фторфенил)-6-метил-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоновой кислоты (2 мг). ESI MS  $m/z=434.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 206. Синтез (R)-1,2-бис(2-фторфенил)-6-метил-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоновой кислоты



Методика синтеза данного целевого соединения была такой же, как описано в случае синтеза 10-оксо-1,2-дифенил-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоновой кислоты (пример 199), за исключением того, что (2-фторфенил)бороновая кислота использовалась вместо фенилбороновой кислоты на стадии 3, и трет-бутил (R)-4-метил-1,2,3-оксаиазолидин-3-карбоксилат 2,2-диоксид использовался вместо трет-бутил 1,2,3-оксаиазолидин-3-карбоксилат 2,2-диоксида на стадии 1, с получением (R)-1,2-бис(2-фторфенил)-6-метил-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиазин-9-карбоновой кислоты (4 мг). ESI MS  $m/z=434.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 207. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-1-(4-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-имидазо[1,5-a]пиридо[2,1-c]пиазин-9-карбоновой кислоты



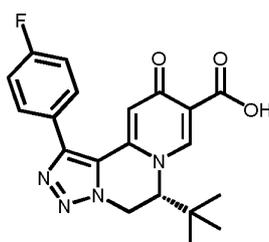
Стадия 1. В колбу помещали карбонат цезия (670 мг), 4-бром-1H-имидазол-5-карбальдегид (300 мг) и ДМА (10 мл). Затем добавляли трет-бутил (R)-4-(трет-бутил)-1,2,3-оксадиазолидин-3-карбоксилат 2,2-диоксид (480 мг), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем добавляли 6M водн. раствор HCl (20 мл), и смесь перемешивали 2 ч, затем фильтровали. Фильтрат упаривали и очищали методом обращенно-фазной ВЭЖХ, получая (R)-1-бром-6-(трет-бутил)-5,6-дигидроимидазо[1,5-a]пиазин (190 мг).

Стадия 2. В виалу помещали (R)-1-бром-6-(трет-бутил)-5,6-дигидроимидазо[1,5-a]пиазин (188 мг), этил (E)-2-(этоксиметил)-3-оксобутаноат (410 мг) и EtOH (5 мл). Реакционную смесь нагревали при 95°C в течение 18 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь упаривали и использовали напрямую на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 3. Раствор этил (6R)-1-бром-6-(трет-бутил)-10-оксо-5,6,11,11a-тетрагидро-10H-имидазо[1,5-a]пиридо[2,1-c]пиазин-9-карбоксилата (166 мг) и п-хлоранила (180 мг) в ДМЭ перемешивали 3 ч при 70°C. Смесь упаривали и очищали методом обращенно-фазной ВЭЖХ, получая этил (R)-1-бром-6-(трет-бутил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-имидазо[1,5-a]пиридо[2,1-c]пиазин-9-карбоксилат (120 мг).

Стадия 4. В виалу помещали (4-фторфенил)бороновую кислоту (64 мг), этил (R)-1-бром-6-(трет-бутил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-имидазо[1,5-a]пиридо[2,1-c]пиазин-9-карбоксилат (120 мг), XPhos-Pd-G3 (50 мг) и карбонат цезия (300 мг). Виалу продували током азота 5 мин, затем добавляли 1,4-диоксан (5 мл) и воду (1 мл). Виалу нагревали при 90°C в течение 2 ч. Затем температуру реакционной смеси доводили до комнатной. Добавляли MeOH (5 мл) и 5M водн. NaOH (1.5 мл). Через 1 ч доводили значение pH до 3 добавлением 1M водн. HCl, и продукт экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фракции упаривали, и полученный остаток очищали методом обращенно-фазной ВЭЖХ, получая (R)-6-(трет-бутил)-1-(4-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-имидазо[1,5-a]пиридо[2,1-c]пиазин-9-карбоновую кислоту (60 мг). ESI MS  $m/z=382.1$   $[M+H]^+$ .

Пример 208. Синтез (R)-6-(трет-бутил)-1-(4-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиридо[1,2-a][1,2,3]триазоло[5,1-c]пиазин-9-карбоновой кислоты



Стадия 1. В колбу помещали (R)-2-амино-3,3-диметилбутан-1-ол (3 г), этил 4-оксо-4H-пиран-3-карбоксилат (4.5 г), EtOH (25 мл) и AcOH (12.5 мл). Реакционную смесь нагревали при 75°C в течение 5 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь упаривали, и полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (0-30% MeOH/EtOAc), получая этил (R)-1-(1-гидрокси-3,3-диметилбутан-2-ил)-4-оксо-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат (3.8 г).

Стадия 2. В колбу помещали DIPEA (950 мг), этил (R)-1-(1-гидрокси-3,3-диметилбутан-2-ил)-4-оксо-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат (655 мг), DMAP (45 мг) и ДХМ (15 мл). Затем добавляли метансульфонилхлорид (340 мг) при 0°C. Через 30 мин добавляли воду (10 мл). Органический слой экстрагировали дихлорметаном и упаривали. Остаток растворяли в DMSO (10 мл). Затем добавляли азид натрия (480 мг) при комнатной температуре. Смесь нагревали при 80°C в течение 72 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (10 мл). Продукт экстрагировали дихлорметаном, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, упаривали и использовали напрямую на следующей стадии без дополнительной очистки.

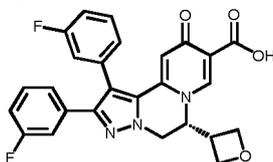
Стадия 3. В колбу помещали этил (R)-1-(1-азидо-3,3-диметилбутан-2-ил)-4-оксо-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат (150 мг) и ТГФ (5 мл). Затем добавляли трис[(1-бензил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил]амин (25 мг), иодид калия (340 мг) и перхлорат меди (II) гексагидрат (380 мг). Затем добавляли триэтиламин (58 мг) и 1-этинил-4-фторбензол (125 мг). Реакционную смесь перемешивали на воз-

духе 16 ч при комнатной температуре. Смесь разбавляли этилацетатом (2 мл), водой (2 мл) и насыщенным водным раствором хлорида аммония (2 мл). Реакционную смесь фильтровали через целит, затем органический слой отделяли и упаривали. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (50% EtOAc/гексан), получая этил (R)-1-(1-(4-(4-фторфенил)-5-иод-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3,3-диметилбутан-2-ил)-4-оксо-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат (65 мг).

Стадия 4. В виалу помещали пивалат цезия (75 мг), бромид палладия(II) (30 мг), этил (R)-1-(1-(4-(4-фторфенил)-5-иод-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3,3-диметилбутан-2-ил)-4-оксо-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат (60 мг) и ДМФА (1.5 мл). Смесь нагревали в микроволновой печи при 120°C в течение 1 ч. Смесь фильтровали и упаривали, затем очищали методом обращенно-фазной ВЭЖХ, получая этил (R)-6-(трет-бутил)-1-(4-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиридо[1,2-a][1,2,3]триазоло[5,1-c]пиазин-9-карбоксилат (20 мг).

Стадия 5. В виалу помещали этил (R)-6-(трет-бутил)-1-(4-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиридо[1,2-a][1,2,3]триазоло[5,1-c]пиазин-9-карбоксилат (20 мг), ТГФ (2 мл), MeOH (2 мл) и 3M водный раствор NaOH (1 мл). Реакционную смесь перемешивали 1 час, затем доводили значение pH до 3 добавлением 3M водного раствора HCl. Продукт экстрагировали этилацетатом и упаривали. Остаток очищали методом обращенно-фазной ВЭЖХ, получая (R)-6-(трет-бутил)-1-(4-фторфенил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиридо[1,2-a][1,2,3]триазоло[5,1-c]пиазин-9-карбоновую кислоту (9 мг). ESI MS m/z=383.1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 209. Синтез (R)-1,2-бис(3-фторфенил)-6-(оксетан-3-ил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-пиазоло[1,5-a]пиридо[2,1-c]пиазин-9-карбоновой кислоты



Стадия 1. В перемешиваемый раствор 3,5-дибром-4-хлор-1H-пиазола (2.49 г, 9.57 ммоль, 1.10 экв.) в ТГФ порциями добавляли NaNH (0.70 г, 17.40 ммоль, 2.0 экв., 60%) при 0°C. В полученную смесь добавляли 4-(оксетан-3-ил)-3-третил-1,2,3-оксатиазолидин 2,2-диоксид (3.67 г, 8.70 ммоль, 1.00 экв.) при 0°C. Результирующую смесь перемешивали в течение ночи при 50°C. Реакцию гасили водой при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования упаривали фильтрат при пониженном давлении, получая 2-(3,5-дибром-4-хлор-1H-пиазол-1-ил)-1-(оксетан-3-ил)-N-третилэтан-1-амин (6.0 г, неочищенный продукт) в виде желтого твердого вещества. Полученный сырой продукт использовали напрямую в следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2. В перемешиваемый раствор 2-(3,5-дибром-4-хлор-1H-пиазол-1-ил)-1-(оксетан-3-ил)-N-третилэтан-1-амин (6.0 г, 10.00 ммоль, 1.00 экв.) в ТГФ по каплям добавляли хлор(изопропил)магний (30 мл, 30.00 ммоль, 3.00 экв., 1M) при -40°C в атмосфере азота. В полученную смесь добавляли ДМФА (8.7 г, 100.00 ммоль, 10.00 экв.) по каплям при -40°C. Результирующую смесь перемешивали еще 1 ч при -40°C. Реакцию гасили насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl (водн.) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая 3-бром-4-хлор-1-(2-(оксетан-3-ил)-2-(третиламино)этил)-1H-пиазол-5-карбальдегид (6.30 г, неочищенный продукт) в виде желтого масла.

Стадия 3. Раствор 3-бром-4-хлор-1-(2-(оксетан-3-ил)-2-(третиламино)этил)-1H-пиазол-5-карбальдегида (6.30 г, 11.43 ммоль, 1.00 экв.) в ТФУК (5.00 мл) и ДХМ (25.00 мл) перемешивали 1 ч при 0°C. Смесь доводили до pH 8 насыщенным водным раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазной ВЭЖХ, получая 2-бром-3-хлор-6-(оксетан-3-ил)-6,7-дигидропиазоло[1,5-a]пиазин (550 мг) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 4. Раствор 2-бром-3-хлор-6-(оксетан-3-ил)-6,7-дигидропиазоло[1,5-a]пиазина (550 мг, 1.89 ммоль, 1.00 экв.) и этил (Z)-2-(этоксиметил)-3-оксобутаноата (1.05 г, 5.67 ммоль, 3.00 экв.) в EtOH перемешивали в течение ночи при кипячении. Смесь упаривали и очищали методом обращенно-фазной ВЭЖХ, получая этил 2-бром-1-хлор-6-(оксетан-3-ил)-10-оксо-5,6,11,11a-тетрагидро-10H-пиазоло[1,5-a]пиридо[2,1-c]пиазин-9-карбоксилат (370 мг, 45%) в виде желтого масла.

Стадия 5. Раствор этил 2-бром-1-хлор-6-(оксетан-3-ил)-10-оксо-5,6,11,11a-тетрагидро-10H-пиазоло[1,5-a]пиридо[2,1-c]пиазин-9-карбоксилата (370 мг, 0.86 ммоль, 1.00 экв.) и п-хлоранила (432 мг, 1.72 ммоль, 2.00 экв.) в ДМЭ перемешивали 2 часа при 70°C. Смесь упаривали и очищали методом обращенно-фазной ВЭЖХ, получая этил 2-бром-1-хлор-6-(оксетан-3-ил)-10-оксо-5,6-дигидро-10H-

пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоксилат (170 мг, 46%) в виде желтого масла.

Стадия 6. В виалу добавляли диоксан (1.50 мл), этил 2-бром-1-хлор-6-(оксетан-3-ил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоксилат (75.00 мг, 0.175 ммоль, 1.00 экв.), (3-фторфенил)бороновую кислоту (122.40 мг, 0.875 ммоль, 5.00 экв.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (171.02 мг, 0.525 ммоль, 3 экв.), H<sub>2</sub>O (0.15 мл) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (40.44 мг, 0.035 ммоль, 0.2 экв.). Результирующую смесь перемешивали в течение ночи при 120°C в атмосфере азота. Смесь разбавляли водой (10 мл), экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали методом сверхкритической флюидной хроматографии, получая (R)-1,2-бис(3-фторфенил)-6-(оксетан-3-ил)-10-оксо-5,6-дигидро-10Н-пиразоло[1,5-а]пиридо[2,1-с]пиразин-9-карбоновую кислоту (25 мг, 30.05%) в виде светло-желтого твердого вещества. ESI MS m/z=476.1 [M+H]<sup>+</sup>.

Биологическая активность.

Методы.

2.2.15 клетки пересеивали до достижения конfluence в среде DMEM/F12 в присутствии 10% фетальной бычьей сыворотки, Penn/Strep и 250 мкг/мл G418. Новые соединения подвергали 5-кратному серийному разведению в ДМСО и помещали в 96-луночный планшет, содержащий 35000 клеток на лунку, в разведении 1:200, так что итоговая концентрация ДМСО составляла 0.5%. В День 5 после обработки собирали для анализа лизаты клеток и надосадочные растворы.

Клетки лизировали с применением лизирующего буфера Agilent Sidestep Lysis buffer, разводили 1:100 и количественно анализировали с помощью количественной ПЦР в реальном времени. Коммерчески доступные наборы ELISA использовали для количественного определения вирусных белков HBsAg (Alpco) или HBeAg (US Biological) по методике, рекомендованной производителем, после разведения образцов до линейного диапазона в соответствующем анализе. Приведены концентрации соединений, снижающие накопление вирусных продуктов в лизатах клеток или надосадочных растворах на 50% относительно контрольных образцов без добавления лекарственных средств (EC<sub>50</sub>); интервалы EC<sub>50</sub> следующие: A<0.1 мкМ; B 0.2-1 мкМ; C>1 мкМ.

Дополнительно определяли вызываемую соединением клеточную токсичность посредством воздействия на клетки HepG2 (5000 клеток на лунку) серийными разведениями соединения с итоговой концентрацией ДМСО 0.5% в течение 3 дней. В День 3, клетки обрабатывали ATPlite 1Step согласно инструкциям производителя. Приведены концентрации соединений, которые снижают общий уровень АТФ в клетках на 50% относительно контрольных образцов без добавления лекарственных средств (CC<sub>50</sub>); интервалы CC<sub>50</sub> следующие: A>25 мкМ; B 10-25 мкМ; C<10 мкМ.

Таблица 17  
Активность (краткие результаты)

Номер примера	2.2.15 клетки ЕС <sub>50</sub> (мкМ)	НерG2 клетки СС <sub>50</sub> (мкМ)	Номер примера	2.2.15 клетки ЕС <sub>50</sub> (мкМ)	НерG2 клетки СС <sub>50</sub> (мкМ)
1	A	A	2	A	A
3	A	A	4	B	A
5	A	A	6	A	A
7	B	A	8	A	A
9	A	A	10	A	A
11	A	A	12	A	A
13	A	A	14	B	A
15	A	A	16	A	A
17	A	A	18	A	A
19	A	A	20	A	A
21	A	A	22	A	A
23	B	A	24	A	A
25	B	A	26	A	A
27	A	A	28	A	A
29	A	A	30	A	A
31	A	A	32	A	A
33	A	A	34	A	A
35	B	A	36	A	A
37	A	A	38	A	A
39	A	A	40	A	A
41	A	A	42	A	A
43	A	A	44	A	A
45	A	A	46	A	A
47	A	A	48	A	A
49	B	A	50	B	A
51	B	A	52	B	A
53	B	A	54	A	A
55	A	A	56	A	A
57	A	A	58	A	A
59	A	A	60	A	A

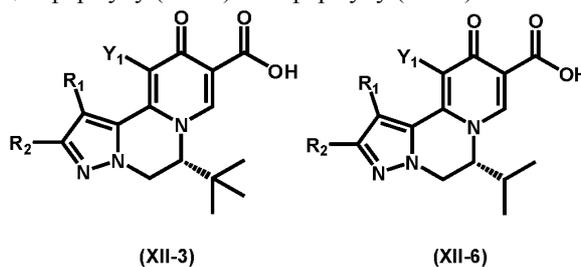
61	A	A	62	B	A
63	A	A	64	A	A
65	A	A	66	A	A
67	A	A	68	A	A
69	A	A	70	B	A
71	A	A	72	A	A
73	A	A	74	A	A
75	A	A	76	A	A
77	A	A	78	A	A
79	A	A	80	A	A
81	A	A	82	A	A
83	B	A	84	B	A
85	B	A	86	A	A
87	A		88	A	A
89	A		90	B	
91	A	A	92	A	
93	A	A	94	A	A
95	A	A	96	A	A
97	A	A	98	A	A
99	B		100	A	A
101	A	A	102	A	A
103	A	A	104	A	B
105	B		106	A	
107	A	C	108	A	B
109	A	A	110	A	C
111	A	A	112	A	A
113	A	A	114	A	A
115	A	A	116	A	A
117	C		118	A	
119	A		120	C	
121	C		122	A	A
123	A	A	124	A	
125	A	A	126	A	A
127	A	A	128	A	A
129	A	A	130	A	A
131	A	A	132	A	A
133	A	A	134	A	A
135	A		136	A	A
137	B		138	A	
139	B		140	A	A
141	A		142	A	A
143	A	A	144	A	
145	B		146	A	A
147	A	A	148	A	A
149	A	A	150	A	A
151	A	A	152	A	A
153	A	B	154	A	A
155	A	A	156	A	A
157	A	A	158	A	A
159	A	A	160	A	A
161	B		162	A	A
163	A	A	164	A	A
165	A	A	166	A	A
167	A		168	A	B
169	A	B	170	A	B

171	A	A	172	A	A
173	B		174	B	
175	B		176	B	
177	B		178	A	
179	A	A	180	A	B
181	A	B	182	A	A
183	B		184	B	
185	B		186	A	A
187	A	B	188	A	A
189	B		190	B	
191	A	A	192	A	A
193	A	A	194	A	B
195	A	A	196	A	A
197	A	A	198	A	A
199	A	A	200	A	
201	A	A	202	A	
203	A	A	204	A	A
205	A	B	206	A	B
207	A	A	208	A	A
209	A	A			

Несмотря на то что настоящее изобретение было показано и описано на примере его предпочтительных вариантов осуществления, квалифицированному специалисту в данной области будет понятно, что могут быть сделаны различные изменения в форме и деталях, не выходя за рамки объема настоящего изобретения, охватываемого формулой изобретения.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, имеющее формулу (XII-3) или формулу (XII-6):



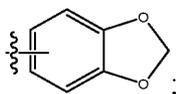
или его фармацевтически приемлемая соль, где

$Y_1$  представляет собой атом водорода или F;

$R_2$  выбран из следующих:

- 1) атом водорода;
- 2) галоген;
- 3) необязательно замещенный -C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкил;
- 4) необязательно замещенный 3-8-членный гетероциклоалкил;
- 5) необязательно замещенный арил;
- 6) необязательно замещенный гетероарил; и

$R_1$  представляет собой необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил или



необязательно замещенный

где каждая арильная группа представляет собой фенил или нафтил;

каждый гетероарил представляет собой 5- или 6-членный моноциклический радикал, содержащий по меньшей мере один атом в кольце, выбранный из N, O и S, и остальные атомы в кольце, представляющие собой углерод;

каждый 3-8-членный гетероциклоалкил представляет собой неароматическое кольцо или бициклическую конденсированную, мостиковую или спиросистему, где (i) каждая кольцевая система содержит по меньшей мере один гетероатом, независимо выбранный из кислорода, серы и азота, (ii) каждая кольцевая система может быть насыщенной или ненасыщенной, гетероатом азота необязательно может быть кватернизованным, (iii) любое из описанных выше колец может быть сконденсировано с ароматическим кольцом, и (iv) остальные атомы в цикле представляют собой атомы углерода; и

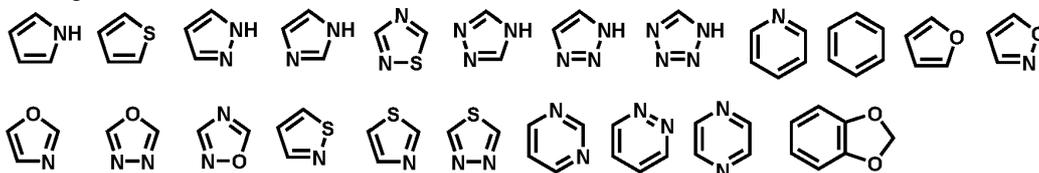
каждая замещенная группа замещена 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена; C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкила; галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкила; C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-алкенила; галоген-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-алкенила; C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкила; C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкоксигруппы; галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкоксигруппы; -O-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкила; -CN; -OH; NH<sub>2</sub>; C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-

алкиламиногруппы; ди(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил)аминогруппы; и NO<sub>2</sub>.

2. Соединение по п.1, где R<sub>2</sub> представляет собой необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил.

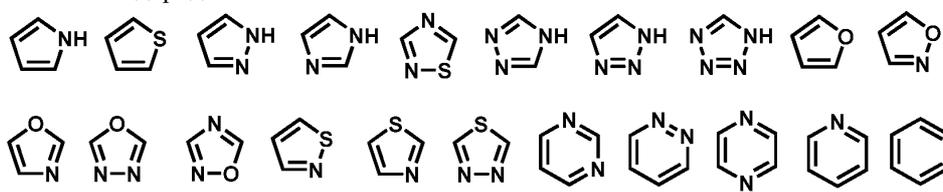
3. Соединение по п.1, где R<sub>2</sub> представляет собой атом водорода.

4. Соединение по любому из пп.1-3, где R<sub>1</sub> выбран из перечисленных ниже соединений путем отрыва атома водорода:



где каждая группа необязательно замещена 1-3 группами, выбранными из галогена, CN, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкила; галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкила; C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкила; C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкоксигруппы; -O-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкила; -OH; NH<sub>2</sub>; C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкиламиногруппы и ди(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил)аминогруппы.

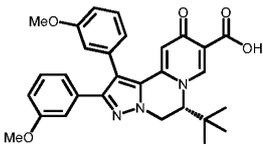
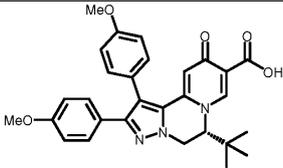
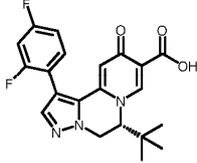
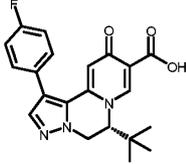
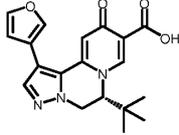
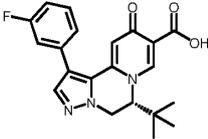
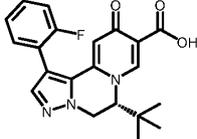
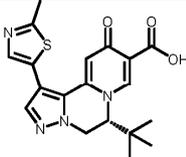
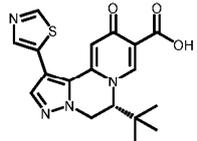
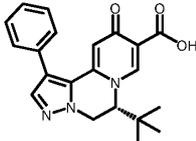
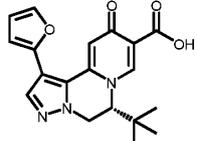
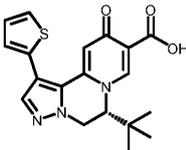
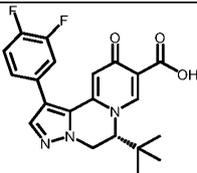
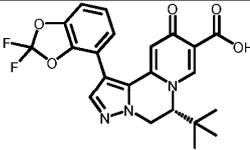
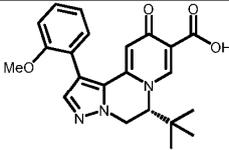
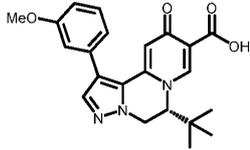
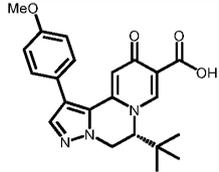
5. Соединение по п.1, где R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> каждый независимо выбран из перечисленных ниже соединений путем отрыва атома водорода:

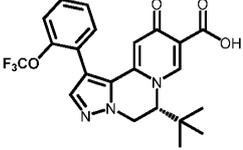
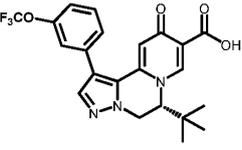
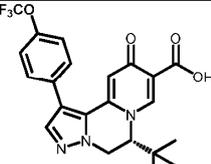
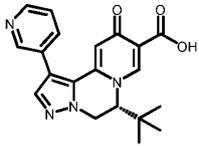
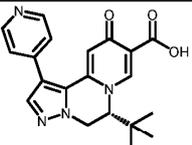
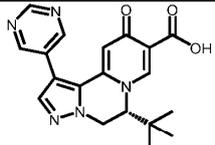
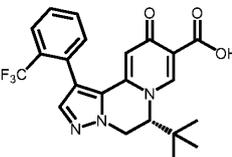
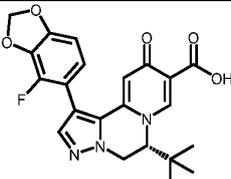
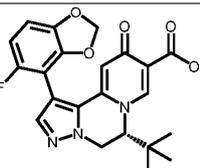
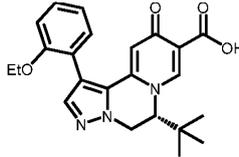
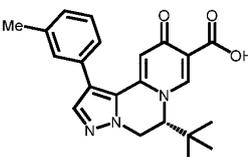
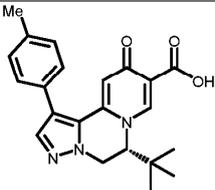
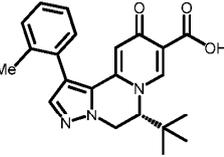
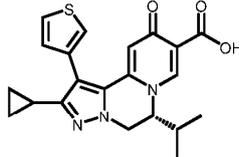
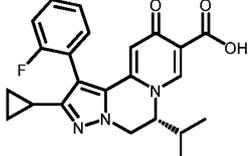
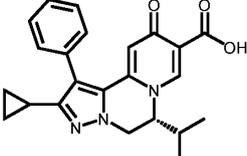


где каждая группа необязательно замещена.

6. Соединение, которое выбрано из соединений, представленных ниже или их фармацевтически приемлемой соли:

Соединение	Структура	Соединение	Структура
91		94	
95		96	

97		98	
		100	
101		102	
103		104	
105		106	
107		108	
109		110	
111		112	
113		114	

115		116	
117		118	
119		120	
121		122	
123		124	
125		126	
127		128	
129		130	

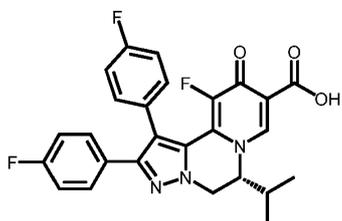
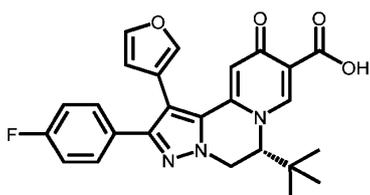
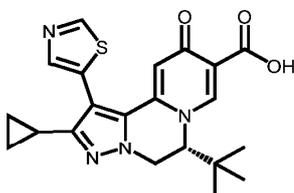
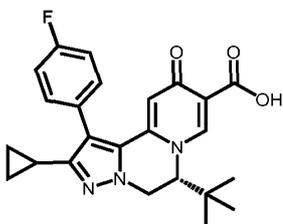
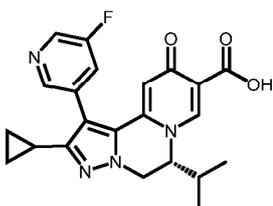
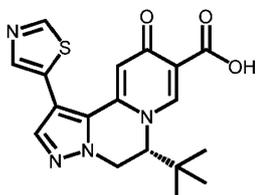
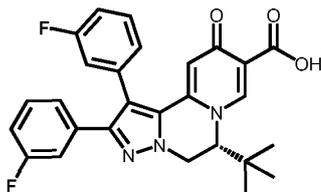
131		132	
133		134	
135		136	
137		138	
139		140	
141		142	
143		144	
145		146	

147		148	
149		150	
151		152	
153		154	
155		156	
157		158	
159		160	

161		162	
163		164	
165		166	
167		168	
169		170	
171		172	
173		174	

175		176	
177		178	
179		180	
181		182	
183		184	
185		186	
187		188	





или его фармацевтически приемлемая соль.

8. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-7, в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем или вспомогательным веществом.

9. Применение соединения по любому из пп.1-7 для лечения или профилактики инфекции вируса гепатита В.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2