

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202090419** (13) **A1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**(43) Дата публикации заявки  
**2020.06.19**(22) Дата подачи заявки  
**2018.07.31**

(51) Int. Cl. *C07D 307/87* (2006.01)  
*C07D 231/12* (2006.01)  
*C07D 241/12* (2006.01)  
*C07D 249/08* (2006.01)  
*C07D 233/56* (2006.01)  
*C07D 237/08* (2006.01)  
*C07D 239/26* (2006.01)  
*A61K 31/343* (2006.01)  
*A61K 31/415* (2006.01)  
*A61K 31/4164* (2006.01)  
*A61K 31/4965* (2006.01)  
*A61P 29/00* (2006.01)  
*A61P 37/00* (2006.01)

(54) **СЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ИНФЛАММАСОМЫ NLRP3**(31) **1712282.1**(32) **2017.07.31**(33) **GB**(86) **PCT/EP2018/070799**(87) **WO 2019/025467 2019.02.07**(71) Заявитель:  
**НОДТЕРА ЛИМИТЕД (GB)**

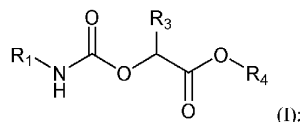
(72) Изобретатель:

**Бок Марк Г. (US), Уотт Алан  
 Пол, Портер Родерик Алан,  
 Харрисон Дэвид (GB), Бутар Николя  
 Феликс Пьер, Левенец Олександр,  
 Фабритиус Шарль-Анри Робер Ив,  
 Топольницкий Гжегож Витольд (PL)**

(74) Представитель:

**Медведев В.Н. (RU)**

(57) Изобретение относится к соединениям формулы (I)



и к их фармацевтически приемлемым солям, фармацевтическим композициям, способам применения и способам их получения. Соединения, раскрытые в настоящем документе, применимы для ингибирования созревания цитокинов семейства IL-1 путем ингибирования инфламмасом и могут применяться при лечении нарушений, в которые вовлечена активность инфламмасом, таких как аутовоспалительные и аутоиммунные заболевания и злокачественные опухоли.

**A1****202090419****202090419****A1**

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-561107EA/019

### СЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ИНФЛАММОСОМЫ NLRP3

#### РОДСТВЕННАЯ ЗАЯВКА

[001] По данной заявке испрашивается приоритет в соответствии с заявкой на выдачу патента Великобритании № 1712282.1, поданной 31 июля 2017 года, полное содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки.

#### ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

[002] Настоящее изобретение относится к определенным новым соединениям и непосредственно связанным с ними пролекарствам или фармацевтически приемлемой(ым) соли(ям), которые обладают ингибирующей активностью в отношении инфламмосом, и, соответственно, применимы в способах лечения организма человека или животного. Настоящее изобретение также относится к способам получения указанных соединений, содержащим их фармацевтическим композициям и их использованию для лечения нарушений, в которые вовлечена активность инфламмосом, таких как аутовоспалительные и аутоиммунные и онкологические заболевания.

#### ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[003] Аутоиммунные заболевания ассоциированы с повышенной выработкой провоспалительных факторов. Одним из них является интерлейкин-1 (IL-1), продуцируемый активированными макрофагами, моноцитами, фибробластами и другими компонентами врожденной иммунной системы, например, дендритными клетками, вовлеченный в целый ряд функций клеток, включая пролиферацию, дифференцировку и апоптоз клеток (Seth L. al. Rev. Immunol. 2009. 27:621-68).

[004] У людей 22 белка NLR подразделяются на четыре подсемейства NLR в соответствии с их N-терминальными доменами. NLRA содержит домен CARD-AT, NLRB (NAIP) содержит домен BIR, NLRC (включая NOD1 и NOD2) содержит домен CARD, и NLRP содержит пириновый домен. Множество представителей семейства NLR ассоциированы с формированием инфламмосом, включая NLRP1, NLRP3, NLRP6, NLRP7, NLRP12 и NLRC4 (IPAF).

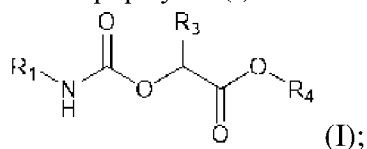
[005] Хотя активация инфламмосом, по-видимому, развивалась как важный компонент иммунитета хозяина в отношении патогенов, инфламмосома NLRP3 уникальна по своей способности активироваться в ответ на эндогенные или экзогенные безмикробные сигналы опасности. Многие такие безмикробные сигналы были выявлены, и их формирование было ассоциировано с конкретными болезненными состояниями. Например, кристаллы мочевой кислоты, обнаруженные у пациентов с подагрой, являются эффективными триггерами активации NLRP3. По аналогии, кристаллы холестерина, обнаруженные у пациентов с атеросклерозом, также могут усиливать активацию NLRP3. Распознавание роли безмикробных сигналов опасности как активаторов NLRP3 приводит к IL-1 и IL-18, вовлеченным в широкий диапазон патофизиологических процессов, включая метаболические, физиологические, воспалительные, гематологические и

иммунологические нарушения.

[006] Настоящее изобретение обусловлено необходимостью предоставить новые соединения для специфического модулирования NLRP3-зависимых клеточных процессов. В частности, требуются соединения с физико-химическими, фармакологическими и фармацевтическими свойствами, улучшенными по сравнению с существующими соединениями.

### СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[007] В некоторых аспектах, настоящее изобретение относится, среди прочего, к соединению формулы (I):



или его пролекарству, гидрату, сольвату или фармацевтически приемлемой соли, где:

R<sub>1</sub> представляет собой C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>моноциклический циклоалкил, полициклический циклоалкил, C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>арил, 8-12-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероарил, где C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>моноциклический циклоалкил, полициклический циклоалкил, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>арил, 8-12-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероарил необязательно замещен одним или несколькими R<sub>6</sub>;

R<sub>3</sub> представляет собой H или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил, необязательно замещенный одним или несколькими R<sub>7</sub>;

R<sub>4</sub> представляет собой H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил) или -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>арил;

R<sub>6</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкил, галоген, оксо, -OH, -CN, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), -N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub> или -CF<sub>3</sub>;

R<sub>7</sub> представляет собой -OR<sub>8</sub>, C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>арил или 5-10-членный гетероарил, где C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>арил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или несколькими R<sub>7S</sub>, где каждый R<sub>7S</sub> независимо представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, 5-10-членный гетероарил, галоген, -OH, -CN, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub> или -CF<sub>3</sub>; и

R<sub>8</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил или 5-7-членный гетероциклоалкил, где C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил или 5-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или несколькими R<sub>7S</sub>.

[008] В некоторых аспектах, настоящее изобретение относится к соединению, получаемому или полученному способом получения соединения, описанным в настоящем документе (например, способом, включающим одну или несколько стадий, описанных на Схемах 1-5).

[009] В некоторых аспектах, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый разбавитель или

носитель.

[010] В некоторых аспектах, настоящее изобретение относится к промежуточному соединению, описанному в настоящем документе, подходящему для использования в способе получения соединения, описанном в настоящем документе (например, промежуточное соединение выбирают из промежуточных соединений, описанных в Примерах 1-126).

[011] В некоторых аспектах, настоящее изобретение относится к способу ингибирования активности (например, *in vitro* или *in vivo*) инфламмасом (например, инфламмасы NLRP3), включающему приведение клетки в контакт с эффективным количеством соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли.

[012] В некоторых аспектах, настоящее изобретение относится к способу лечения или профилактики заболевания или нарушения, раскрытого в настоящем документе, у нуждающегося в этом субъекта, включающему введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению.

[013] В некоторых аспектах, настоящее изобретение относится к соединению согласно настоящему изобретению или его фармацевтической соли для применения при ингибировании активности (например, *in vitro* или *in vivo*) инфламмасом (например, инфламмасы NLRP3).

[014] В некоторых аспектах, настоящее изобретение относится к соединению согласно настоящему изобретению или его фармацевтической соли для применения при лечении или профилактике заболевания или нарушения, раскрытого в настоящем документе.

[015] В некоторых аспектах, настоящее изобретение относится к использованию соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтической соли при производстве лекарственного средства для ингибирования активности (например, *in vitro* или *in vivo*) инфламмасом (например, инфламмасы NLRP3).

[016] В некоторых аспектах, настоящее изобретение относится к использованию соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтической соли при производстве лекарственного средства для лечения или профилактики заболевания или нарушения, раскрытого в настоящем документе.

[017] В некоторых аспектах, настоящее изобретение относится к способу получения соединения согласно настоящему изобретению.

[018] В некоторых аспектах, настоящее изобретение относится к способу получения соединения, включающему одну или несколько стадий, описанных в настоящем документе.

[019] Если не указано иное, то все технические и научные термины, использованные в настоящем документе, имеют те же значения, что и обычно

понимаемые средним специалистом в данной области техники, к которой принадлежит настоящее изобретение. Если контекстом прямо не определено иное, то в настоящем описании формы единственного числа также включают формы множественного числа. Хотя для применения на практике или тестирования настоящего изобретения могут использоваться способы и вещества, сходные или эквивалентные описанным в настоящем документе, ниже описаны подходящие способы и вещества. Все публикации, патентные заявки, патенты и другие ссылки, упомянутые в настоящем документе, включены в настоящий документ посредством ссылки. Ссылки, процитированные в настоящем документе, не признаны представлять собой уровень техники, предшествующий заявляемому изобретению. В случае конфликта, настоящее описание, включая определения, будут иметь преимущественную силу. В дополнение, вещества, способы и примеры являются лишь иллюстративными и не призваны быть ограничивающими. В случае конфликта между химическими структурами и названиями соединений, раскрытых в настоящем документе, химические структуры будут иметь преимущественную силу.

[020] Другие черты и преимущества настоящего изобретения станут очевидны из последующего подробного описания и формулы изобретения.

#### ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[021] Аутоиммунные заболевания ассоциированы с повышенной выработкой провоспалительных факторов. Одним из них является интерлейкин-1 (IL-1), продуцируемый активированными макрофагами, моноцитами, фибробластами и другими компонентами врожденной иммунной системы, например, дендритными клетками, вовлеченный в целый ряд функций клеток, включая пролиферацию, дифференцировку и апоптоз клеток (Seth L. al. Rev. Immunol. 2009. 27:621-68).

[022] Цитокины семейства IL-1 являются высокоактивными и ассоциированными в качестве важных медиаторов воспаления, в первую очередь, с острым и хроническим воспалением (Sims J. et al. Nature Reviews Immunology 10, 89-102 (February 2010)). Считается, что повышенная выработка IL-1 является медиатором некоторых аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний. Аутовоспалительные заболевания характеризуются рецидивирующим и идиопатическим воспалением в отсутствие аутоантител, инфекции или антиген-специфических Т-лимфоцитов.

[023] Провоспалительные цитокины суперсемейства IL-1 включают IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-18 и IL-36 $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\lambda$  и продуцируются в ответ на патогены и другие клеточные факторы стресса как часть врожденного иммунного ответа хозяина. В противоположность многим другим секретируемым цитокинам, которые формируются и высвобождаются посредством стандартного клеточного секреторного аппарата, состоящего из эндоплазматического ретикулума и аппарата Гольджи, представители семейства IL-1 не содержат лидерных последовательностей, необходимых для входа в эндоплазматический ретикулум, а потому задерживаются внутри клеток после трансляции. Кроме того, IL-1 $\beta$ , IL-18 и IL-36 $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\lambda$  синтезируются в виде процитокинов, которые требуют протеолитической активации для преобразования в оптимальные лиганды для связывания

с их родственными рецепторами на клетках-мишенях.

[024] В случае IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и IL-18, на сегодняшний день считается, что за активацию проформ IL-1 $\beta$  и IL-18 и за высвобождение указанных цитокинов во внеклеточное пространство ответственен мультимерный белковый комплекс, известный как инфламасома. Комплекс инфламмасы обычно состоит из сенсорной молекулы, такой как NLR (рецептор, подобный нуклеотид-связывающему домену олигомеризации (NOD)), и адапторной молекулы ASC (ассоциированный с апоптозом Speck-подобный белок, содержащий CARD (домен рекрутирования каспазы)) и прокаспазы-1. В ответ на целый ряд «сигналов опасности», включая патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (PAMP) и молекулярные паттерны, ассоциированные с опасностью (DAMP), субъединицы инфламмасы олигомеризуются с формированием супрамолекулярной структуры внутри клетки. PAMP включают молекулы, такие как пептидогликан, вирусная ДНК или РНК и бактериальная ДНК или РНК. С другой стороны, DAMP состоят из широкого спектра эндогенных или экзогенных немикробных триггеров, включая кристаллы однозамещенного урата натрия, диоксид кремния, алюм, асбест, жирные кислоты, церамиды, кристаллы холестерина и агрегаты бета-амилоидного пептида. Сборка платформы инфламмасы способствует аутокатализу прокаспазы-1 с получением высокоактивной цистеин-протеазы, ответственной за активацию и высвобождение про-IL-1 $\beta$  и про-IL-18. Таким образом, высвобождение указанных высокоактивных воспалительных цитокинов происходит только в ответ на обнаружение сенсоров инфламмасы и как отклик на специфические молекулярные сигналы опасности.

[025] У людей 22 белка NLR подразделяются на четыре подсемейства NLR в соответствии с их N-терминальными доменами. NLRA содержит домен CARD-AT, NLRB (NAIP) содержит домен BIR, NLRC (включая NOD1 и NOD2) содержит домен CARD, и NLRP содержит пириновый домен. Множество представителей семейства NLR ассоциированы с формированием инфламсом, включая NLRP1, NLRP3, NLRP6, NLRP7, NLRP12 и NLRC4 (IPAF).

[026] Две другие структурно различающиеся структуры инфламмасы, содержащие домен PYHIN (пирин и белок, содержащий домен NIH), а именно Absent in Melanoma 2 (AIM2) и IFN $\lambda$ -индуцируемый белок 16 (IFI16) (Latz et al., Nat Rev Immunol 2013 13(6) 397-311), служат в качестве внутриклеточных ДНК-сенсоров. Пирин (кодированный геном MEFV) представляет собой другой тип платформы инфламмасы, ассоциированный с активацией про-IL-1 $\beta$  (Chae et al., Immunity 34, 755-768, 2011).

[027] Необходимость сборки платформы инфламмасы для достижения активации и высвобождения IL-1 $\beta$  и IL-18 из моноцитов и макрофагов гарантирует аккуратную регулировку их продукции посредством 2-стадийного процесса. Во-первых, клетка должна встретиться с праймирующим лигандом (таким как, TLR<sub>4</sub>-рецепторный лиганд LPS или воспалительный цитокин, такой как TNF $\alpha$ ), что приводит к NF $\kappa$ B-зависимой транскрипции NLRP3, про-IL-1 $\beta$  и про-IL-18. Только что полученные в

результате трансляции процитокины остаются внутри клетки неактивными кроме тех случаев, когда продуцирующая клетка не встречается со вторым сигналом, проводящим к активации платформы инфламماسомы и созреванию прокаспазы-1.

[028] В дополнение к протеолитической активации про-IL-1 $\beta$  и про-IL-18, посредством расщепления гасдермина-D активная каспаза-1 также запускает форму воспалительной клеточной гибели, известную как пироптоз. Пироптоз позволяет зрелым формам IL-1 $\beta$  и IL-18 выходить из клеток вместе с высвобождением молекул алармина (соединения, которые усиливают воспаление и активируют врожденный и приобретенный иммунитет), таких как белок box 1 группы с высокой мобильностью, IL-33 и IL-1 $\alpha$ .

[029] Хотя активация инфламмасом, по-видимому, развивалась как важный компонент иммунитета хозяина в отношении патогенов, инфламماسома NLRP3 уникальна по своей способности активироваться в ответ на эндогенные или экзогенные безмикробные сигналы опасности. Многие такие безмикробные сигналы были выявлены, и их формирование было ассоциировано с конкретными болезненными состояниями. Например, кристаллы мочевой кислоты, обнаруженные у пациентов с подагрой, являются эффективными триггерами активации NLRP3. По аналогии, кристаллы холестерина, обнаруженные у пациентов с атеросклерозом, также могут усиливать активацию NLRP3. Распознавание роли безмикробных сигналов опасности как активаторов NLRP3 приводит к IL-1 и IL-18, вовлеченным в широкий диапазон патофизиологических процессов, включая метаболические, физиологические, воспалительные, гематологические и иммунологические нарушения.

[030] Связь с заболеваниями человека наилучшим образом иллюстрируется открытием, что мутации в гене NLRP3, которые приводят к мутации с приобретением функции, являются условием целого ряда аутовоспалительных состояний, общеизвестных как криопирин-ассоциированные периодические синдромы (CAPS), включая семейный холодовой аутовоспалительный синдром (FCAS), синдром Макла-Уэлса (MWS) и мультисистемное воспалительное заболевание неонатального возраста (NOMID) (Hoffman et al., Nat Genet. 29(3) (2001) 301-305). Кроме того, индуцированная стерильным медиатором активация NLRP3 вовлечена в широкий спектр нарушений, включая дегенерацию суставов (подагра, ревматоидный артрит, остеоартрит), кардиометаболические нарушения (диабет 2 типа, атеросклероз, гипертензия), заболевания центральной нервной системы (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз), заболевания желудочно-кишечного тракта (болезнь Крона, язвенный колит), заболевания легких (хроническая обструктивная болезнь легких, астма) и фиброз (неалкогольная жировая дистрофия печени, неалкогольный гепатостеатоз, идиопатический фиброз легких). Кроме того, считается, что активация NLRP3 усиливает воспаление почек, а потому способствует хроническому заболеванию почек (CKD).

[031] На сегодняшний день, способы лечения заболеваний, в которые вовлечен IL-1 в качестве фактора патогенеза, включают антагонист рецептора IL-1 анакинру, Fc-содержащую конденсированную конструкцию внеклеточных доменов рецептора IL-1 и

акцессорного белка рецептора IL-1 (рилонацепт) и анти-IL-1 $\beta$   $\square\square$  моноклональное антитело канакинумаб. Например, канакинумаб лицензирован для CAPS, периодического синдрома, ассоциированного с рецептором фактора некроза опухоли (TRAPS), синдрома гипериммуноглобулина D (HIDS)/недостаточности мевалонаткиназы (MKD), семейной средиземноморской лихорадки (FMF) и подагры.

[032] Сообщалось, что некоторые малые молекулы ингибируют функцию инфламмасомы NLRP3. Глибурид, например, представляет собой специфический ингибитор активации NLRP3, даже в микромолярных концентрациях, которых трудно достичь *in vivo*. Сообщалось, что неспецифические средства, такие как партенолид, Bay 11-7082 и 3,4-метилendioкси- $\beta$ -нитростирол, нарушают активацию NLRP3, но, как считается, обладают ограниченной терапевтической применимостью в связи с тем, что они имеют общий структурный элемент, состоящий из олефина, активированного замещением электронакцепторной группой; это может приводить к нежелательному образованию ковалентных аддуктов с белком, содержащим тиольные группы. Также сообщалось, что ряд продуктов природного происхождения, например,  $\beta$ -гидроксипутират, сульфорафан, кверцетин и сальвианоловая кислота, супрессируют активацию NLRP3. По аналогии сообщалось, что множество эффекторов/модуляторов других молекулярных мишеней нарушают активацию NLRP3, включая агонисты рецептора TGR5, сопряженного с G-белком, ингибитор котранспорта натрия-глюкозы эпиглифлозин, антагонист рецептора допамина A-68930, ингибитор обратного захвата серотонина флуоксетин, относящиеся к фенаматам нестероидные противовоспалительные лекарства и блокатор  $\beta$ -адренергического рецептора небиволол. Применение указанных молекул в качестве терапевтических средств для хронического лечения NLRP3-зависимых воспалительных нарушений остается не утвержденным. Серии молекул, содержащих сульфонилмочевину, были ранее определены как сильные и селективные ингибиторы пост-трансляционного процессинга про-IL-1 $\beta$  (Perregaux et al., *J Pharmacol. Exp. Ther.* 299, 187-197, 2001). Приведенная в качестве примера молекула CP-456,773 из данной работы была недавно охарактеризована как специфический ингибитор активации NLRP3 (Coll et al., *Nat Med* 21.3 (2015): 248-255).

[033] Настоящее изобретение относится к соединениям, применимым для специфического модулирования NLRP3-зависимых клеточных процессов. В частности, требуются соединения с физико-химическими, фармакологическими и фармацевтическими свойствами, улучшенными по сравнению с существующими NLRP3-модулирующими соединениями.

#### Определения

[034] Если не указано иное, то следующие термины, используемые в описании и формуле изобретения, имеют следующие значения, представленные ниже.

[035] Следует понимать, что ссылки на «проведение лечения» или «лечение» включают облегчение установленных симптомов состояния. Поэтому, «проведение лечения» или «лечение» заболевания, нарушения или состояния включает: (1)

профилактику или отсрочивание возникновения клинических симптомов заболевания, нарушения или состояния, развивающихся у человека, который может страдать от заболевания, нарушения или состояния или может быть предрасположен к ним, но еще пока не испытывает или не демонстрирует клинические или субклинические симптомы заболевания, нарушения или состояния, (2) ингибирование заболевания, нарушения или состояния, т.е., остановку, снижение или отсрочивание развития заболевания или его рецидива (в случае поддерживающего лечения) или по меньшей мере одного его клинического или субклинического симптома, или (3) облегчение или ослабление заболевания, т.е., приведение к регрессии заболевания, нарушения или состояния, или по меньшей мере одного из его клинических или субклинических симптомов.

[036] Термин «терапевтически эффективное количество» означает количество соединения, которое при введении млекопитающему для лечения заболевания достаточно для того, чтобы такое лечение заболевания было эффективно. «Терапевтически эффективное количество» будет варьировать в зависимости от соединения, заболевания и его тяжести, и от возраста, веса и т.п. подлежащего лечению млекопитающего.

[037] Подразумевается, что используемые в настоящем документе термины «алкил», «C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> или C<sub>6</sub>алкил» или «C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил» включают неразветвленные (линейные) насыщенные алифатические углеводородные C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> или C<sub>6</sub> группы и разветвленные насыщенные алифатические углеводородные C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> или C<sub>6</sub> группы. Например, подразумевается, что C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил включает C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> и C<sub>6</sub>алкильные группы. Примеры алкила включают фрагменты, содержащие от одного до шести атомов углерода, такие как без ограничения метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, *n*-пентил, изопентил или *n*-гексил. Согласно некоторым вариантам осуществления, неразветвленный или разветвленный алкил содержит шесть или менее атомов углерода (например, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> для неразветвленного, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> для разветвленного), и согласно другому варианту осуществления, неразветвленный или разветвленный алкил содержит четыре или менее атомов углерода.

[038] Используемый в настоящем документе термин «циклоалкил» относится к насыщенной или частично ненасыщенной углеводородной моноциклической или полициклической (например, конденсированной, связанной мостиковой связью или спироциклической) системе, содержащей 3-30 атомов углерода (например, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> или C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>). Примеры циклоалкила включают без ограничения циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил, 1,2,3,4-тетрагидронафталинил и адамантил. Согласно некоторым вариантам осуществления, циклоалкил представляет собой гексагидроиндаценил.

[039] Если не указано иное, то используемый в настоящем документе термин «гетероциклоалкил» относится к насыщенной или частично ненасыщенной 3-8-членной моноциклической, 7-12-членной бициклической (конденсированной, связанной мостиковой связью или спироциклической) или 11-14-членной трициклической (конденсированной, связанной мостиковой связью или спироциклической) кольцевой

системе, содержащей один или несколько гетероатомов (таких как O, N, S, P или Se), например, 1 или 1-2 или 1-3 или 1-4 или 1-5 или 1-6 гетероатомов, или, например, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы. Примеры гетероциклоалкильных групп включают без ограничения пиперидинил, пиперазинил, пирролидинил, диоксанил, тетрагидрофуранил, изоиндолинил, индолинил, имидазолидинил, пиразолидинил, оксазолидинил, изоксазолидинил, триазолидинил, оксиранил, азетидинил, оксетанил, тиетанил, 1,2,3,6-тетрагидропиридинил, тетрагидропиранил, дигидропиранил, пиранил, морфолинил, тетрагидротииопиранил, 1,4-диазепанил, 1,4-оксазепанил, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептанил, 2,5-диазабицикло[2.2.1]гептанил, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептанил, 2,6-диазаспиро[3.3]гептанил, 1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]деканил, 1,4-диоксаспиро[4.5]деканил, 1-оксаспиро[4.5]деканил, 1-азаспиро[4.5]деканил, 3'H-спиро[циклогексан-1,1'-изобензофуран]-ил, 7'H-спиро[циклогексан-1,5'-фуоро[3,4-b]пиридин]-ил, 3'H-спиро[циклогексан-1,1'-фуоро[3,4-c]пиридин]-ил, 3-азабицикло[3.1.0]гексанил, 3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил, 1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-c]пиразолил, 3,4,5,6,7,8-гексагидропиридо[4,3-d]пиримидинил, 4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[3,4-c]пиридинил, 5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидинил, 2-азаспиро[3.3]гептанил, 2-метил-2-азаспиро[3.3]гептанил, 2-азаспиро[3.5]нонанил, 2-метил-2-азаспиро[3.5]нонанил, 2-азаспиро[4.5]деканил, 2-метил-2-азаспиро[4.5]деканил, 2-оксаазаспиро[3.4]октанил, 2-оксаазаспиро[3.4]октан-6-ил, и т.п. В случае мультициклических неароматических колец, только одно из колец должно быть неароматическим (например, 1,2,3,4-тетрагидронафталинил или 2,3-дигидроиндол).

[040] Используемый в настоящем документе термин «необязательно замещенный алкил» относится к незамещенному алкилу или алкилу, содержащему указанные заместители, замещающие один или несколько атомов водорода на одном или нескольких атомах углерода углеводородного остова. Такие заместители могут включать, например, алкил, алкенил, алкинил, галоген, гидроксил, алкилкарбонилокси, арилкарбонилокси, алкоксикарбонилокси, арилоксикарбонилокси, карбоксилат, алкилкарбонил, арилкарбонил, алкоксикарбонил, аминокарбонил, алкиламинокарбонил, диалкиламинокарбонил, алкилтиокарбонил, алкоксил, фосфат, фосфонато, фосфинато, amino (включая алкиламино, диалкиламино, ариламино, диариламино и алкилариламино), ациламино (включая алкилкарбониламино, арилкарбониламино, карбамоил и уреидо), амидино, имино, сульфгидрил, алкилтио, арилтио, тиокарбоксилат, сульфаты, алкилсульфинил, сульфонато, сульфоамил, сульфонамидо, нитро, трифторметил, циано, азидо, гетероциклил, алкиларил, или ароматический или гетероароматический фрагмент.

[041] Используемый в настоящем документе термин «алкенил» включает ненасыщенные алифатические группы, аналогичные по длине и возможному замещению описанным выше алкилам, но содержащие по меньшей мере одну двойную связь. Например, термин «алкенил» включает неразветвленные алкенильные группы (например, этенил, пропенил, бутенил, пентенил, гексенил, гептенил, октенил, ноненил, деценил) и

разветвленные алкенильные группы. Согласно определенным вариантам осуществления, неразветвленная или разветвленная алкенильная группа содержит шесть или менее атомов углерода в своем осто́ве (например, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> для неразветвленной, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> для разветвленной). Термин «C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>» включает алкенильные группы, содержащие от двух до шести атомов углерода. Термин «C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>» включает алкенильные группы, содержащие от трех до шести атомов углерода.

[042] Используемый в настоящем документе термин «необязательно замещенный алкенил» относится к незамещенному алкенилу или алкенилу, содержащему указанные заместители, замещающие один или несколько атомов водорода на одном или нескольких атомах углерода углеводородного осто́ва. Такие заместители могут включать, например, алкил, алкенил, алкинил, галоген, гидроксил, алкилкарбонилокси, арилкарбонилокси, алкоксикарбонилокси, арилоксикарбонилокси, карбоксилат, алкилкарбонил, арилкарбонил, алкоксикарбонил, аминокарбонил, алкиламинокарбонил, диалкиламинокарбонил, алкилтиокарбонил, алкоксил, фосфат, фосфонато, фосфинато, amino (включая алкиламино, диалкиламино, ариламино, диариламино и алкилариламино), ациламино (включая алкилкарбониламино, арилкарбониламино, карбамоил и уреидо), амидино, имино, сульфгидрил, алкилтио, арилтио, тиокарбоксилат, сульфаты, алкилсульфинил, сульфонато, сульфоамидо, сульфонамидо, нитро, трифторметил, циано, гетероцикл, алкиларил, или ароматический или гетероароматический фрагмент.

[043] Используемый в настоящем документе термин «алкинил» включает ненасыщенные алифатические группы, аналогичные по длине и возможному замещению описанным выше алкилам, но содержащие по меньшей мере одну тройную связь. Например, «алкинил» включает неразветвленные алкинильные группы (например, этинил, пропинил, бутинил, пентинил, гексинил, гептинил, октинил, нонинил, децинил) и разветвленные алкинильные группы. Согласно определенным вариантам осуществления, неразветвленная или разветвленная алкинильная группа содержит шесть или менее атомов углерода в своем осто́ве (например, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> для неразветвленной, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> для разветвленной). Термин «C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>» включает алкинильные группы, содержащие от двух до шести атомов углерода. Термин «C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>» включает алкинильные группы, содержащие от трех до шести атомов углерода. Подразумевается, что используемый в настоящем документе термин «C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкениленовый линкер» или «C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкиниленовый линкер» включает неразветвленные или разветвленные двухвалентные ненасыщенные алифатические углеводородные C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> или C<sub>6</sub> группы. Например, подразумевается, что C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкениленовый линкер включает C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> и C<sub>6</sub>алкениленовые линкерные группы.

[044] Используемый в настоящем документе термин «необязательно замещенный алкинил» относится к незамещенному алкинилу или алкинилу, содержащему указанные заместители, замещающие один или несколько атомов водорода на одном или нескольких атомах углерода углеводородного осто́ва. Такие заместители могут включать, например, алкил, алкенил, алкинил, галоген, гидроксил, алкилкарбонилокси, арилкарбонилокси, алкоксикарбонилокси, арилоксикарбонилокси, карбоксилат, алкилкарбонил,

арилкарбонил, алкоксикарбонил, аминокарбонил, алкиламинокарбонил, диалкиламинокарбонил, алкилтиокарбонил, алкоксил, фосфат, фосфонато, фосфинато, amino (включая алкиламино, диалкиламино, ариламино, диариламино и алкилариламино), ациламино (включая алкилкарбониламино, арилкарбониламино, карбамоил и уреидо), амидино, имино, сульфгидрил, алкилтио, арилтио, тиокарбоксилат, сульфаты, алкилсульфинил, сульфонато, сульфоамонил, сульфонамидо, нитро, трифторметил, циано, азидо, гетероцикл, алкиларил, или ароматический или гетероароматический фрагмент.

[045] Другие необязательно замещенные фрагменты (такие как необязательно замещенный циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил) включают как незамещенные фрагменты, так и фрагменты, содержащие один или несколько из указанных заместителей. Например, замещенный гетероциклоалкил включает гетероциклоалкилы, замещенные одним или несколькими алкильными группами, такие как 2,2,6,6-тетраметилпиперидинил и 2,2,6,6-тетраметил-1,2,3,6-тетрагидропиридинил.

[046] Используемый в настоящем документе термин «арил» включает группы с ароматичностью, включая «конъюгированные», или мультициклические системы, содержащие одно или несколько ароматических колец и не содержащие какого-либо гетероатома в кольцевой структуре. Термин «арил» включает как как одновалентные фрагменты, так и двухвалентные фрагменты. Примеры арильных групп включают без ограничения фенил, бифенил, нафтил и т.п. Для иллюстрации, арил представляет собой фенил.

[047] Подразумевается, что используемый в настоящем документе термин «гетероарил» включает стабильное 5-, 6-, или 7-членное моноциклическое или 7-, 8-, 9-, 10-, 11- или 12-членное бициклическое ароматическое гетероциклическое кольцо, которое состоит из атомов углерода и одного или нескольких гетероатомов, например, 1 или 1-2 или 1-3 или 1-4 или 1-5 или 1-6 гетероатомов, или, например, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы. Атом азота может быть замещенным или незамещенным (т.е., N или NR, где R представляет собой H или другие указанные заместители). Гетероатомы азота и серы могут быть необязательно окислены (т.е., N→O и S(O)<sub>p</sub>, где p=1 или 2). Следует отметить, что общее число атомов S и O в ароматическом гетероцикле не превышает 1. Примеры гетероарильных групп включают пиррол, фуран, тиофен, тиазол, изотиазол, имидазол, триазол, тетразол, пиразол, оксазол, изоксазол, пиридин, пиразин, пиридазин, пиримидин, и т.п.

[048] Кроме того, термины «арил» и «гетероарил» включают мультициклические арильные и гетероарильные группы, например, трициклические, бициклические, например, нафталин, бензоксазол, бензодиоксазол, бензотиазол, бензоимидазол, бензотиофен, хинолин, изохинолин, нафтиридин, индол, бензофуран, пурин, бензофуран, дезапурин, индолизин.

[049] Циклоалкильное, гетероциклоалкильное, арильное или гетероарильное кольцо может быть замещено по одному или нескольким положениям кольца (например,

по формирующему кольцо атому углерода или по гетероатому, такому как N) описанными выше заместителями, такими как например, алкил, алкенил, алкинил, галоген, гидроксил, алкокси, алкилкарбонилокси, арилкарбонилокси, алкоксикарбонилокси, арилоксикарбонилокси, карбоксилат, алкилкарбонил, алкиламинокарбонил, аралкиламинокарбонил, алкениламинокарбонил, алкилкарбонил, арилкарбонил, аралкилкарбонил, алкенилкарбонил, алкоксикарбонил, аминокарбонил, алкилтиокарбонил, фосфат, фосфонато, фосфинато, amino (включая алкиламино, диалкиламино, ариламино, диариламино и алкилариламино), ациламино (включая алкилкарбониламино, арилкарбониламино, карбамоил и уреидо), амидино, имино, сульфгидрил, алкилтио, арилтио, тиокарбоксилат, сульфаты, алкилсульфинил, сульфонато, сульфоамил, сульфонамидо, нитро, трифторметил, циано, азидо, гетероциклил, алкиларил, или ароматический или гетероароматический фрагмент. Арильные и гетероарильные группы также могут быть конденсированы или связаны мостиковой связью с алициклическими или гетероциклическими кольцами, которые не являются ароматическими, с формированием тем самым мультициклической системы (например, тетралин, метилendioксифенил, такой как бензо[d][1,3]диоксол-5-ил).

[050] Используемый в настоящем документе термин «замещенный» означает, что один или несколько атомов водорода на указанном атоме заменены выбранным вариантом из указанных групп при условии, что обычная валентность указанного атома не превышена, и что замещение приводит к стабильному соединению. Если заместитель представляет собой оксо или кето (т.е., =O), то на атоме заменены 2 атома водорода. Кето-заместители не присутствуют на ароматических фрагментах. Используемые в настоящем документе «двойные связи колец» представляют собой двойные связи, которые формируются между двумя смежными кольцевыми атомами (например, C=C, C=N или N=N). Термины «стабильное соединение» и «стабильная структура» предназначены для обозначения соединения, которое является достаточно прочным для того, чтобы выдержать очистку до подходящей степени чистоты из реакционной смеси и процесс включения в состав эффективного терапевтического средства.

[051] Если представлено, что связь с заместителем пересекает связь с соединяющими двумя атомами в кольце, то такой заместитель может быть связан с любым атомом в кольце. Если заместитель описан без указания атома, посредством которого такой заместитель связан с оставшейся частью соединения данной формы, то такой заместитель может быть связан посредством любого атома в такой формуле. Комбинации заместителей и/или переменных допустимы, но лишь при условии, что такие комбинации приводят к стабильным соединениям.

[052] Если переменная (например, R) встречается более одного раза на любой составной части или формуле соединения, то ее определение в каждом случае является независимым от ее определения в каждом другом случае. Так, например, если показано, что группа замещена 0-2 фрагментами R, то группа может быть необязательно замещена фрагментами R в количестве до двух, и в каждом случае R независимо выбирают из

вариантов R. Кроме того, комбинации заместителей и/или переменных допустимы, но лишь при условии, что такие комбинации приводят к стабильным соединениям.

[053] Используемый в настоящем документе термин «гидроксид» или «гидроксил» включает группы с -ОН или -O<sup>-</sup>.

[054] Используемый в настоящем документе термин «галоген» или «галоген» относится к фтору, хлору, бром и йоду.

[055] Используемый в настоящем документе термин «алкокси» или «алкоксил» включает замещенные и незамещенные алкильные, алкенильные и алкинильные группы, ковалентно связанные с атомом кислорода. Примеры алкоксигрупп или алкоксильных радикалов включают без ограничения метокси, этокси, изопропилокси, пропокси, бутокси и пентоксигруппы. Примеры замещенных алкоксигрупп включают галогенированные алкоксигруппы. Алкоксигруппы могут быть замещены такими группами, как алкенил, алкинил, галоген, гидроксил, алкилкарбонил, арилкарбонил, алкоксикарбонил, арилоксикарбонил, карбоксилат, алкилкарбонил, арилкарбонил, алкоксикарбонил, аминокарбонил, алкиламинокарбонил, диалкиламинокарбонил, алкилтиокарбонил, алкоксил, фосфат, фосфонат, фосфинат, амино (включая алкиламино, диалкиламино, ариламино, диариламино и алкилариламино), ациламино (включая алкилкарбониламино, арилкарбониламино, карбамоил и уреидо), амидино, имино, сульфгидрил, алкилтио, арилтио, тиокарбоксилат, сульфаты, алкилсульфинил, сульфонат, сульфоамид, сульфонамид, нитро, трифторметил, циано, азидо, гетероцикл, алкиларил, или ароматические или гетероароматические фрагменты. Примеры галоген-замещенных алкоксигрупп включают без ограничения фторметокси, дифторметокси, трифторметокси, хлорметокси, дихлорметокси и трихлорметокси.

[056] Если не указано иное, то используемые в настоящем документе выражения «один или несколько из А, В или С», «один или несколько А, В или С», «один или несколько из А, В и С», «один или несколько А, В и С», «выбранный из группы, состоящей из А, В и С», «выбранный из А, В и С», и т.п. используются взаимозаменяемо, и все относятся к выбору из группы, состоящей из А, В и/или С, т.е. одного или нескольких А, одного или нескольких В, одного или нескольких С, или любой их комбинации.

[057] Следует понимать, что настоящее изобретение относится к способам синтеза соединений согласно любой из формул, описанных в настоящем документе. Настоящее изобретение также относится к подробным способам синтеза различных раскрытых соединений согласно настоящему изобретению в соответствии с последующими схемами, а также соединений, представленных в разделе «Примеры».

[058] Следует понимать, что на всем протяжении настоящего описания, если композиции описаны как характеризующиеся, включающие или содержащие конкретные компоненты, то это предусматривает, что композиции также состоят, или по существу состоят, из перечисленных компонентов. По аналогии, если способы или процессы описаны как характеризующиеся, включающие или содержащие конкретные

технологические стадии, то процессы также состоят, или по существу состоят, из перечисленных технологических стадий. Кроме того, следует понимать, что последовательность стадий или последовательность выполнения определенных действий не имеет значения до тех пор, пока настоящее изобретение остается пригодным к использованию. Более того, две или более стадий или действий могут выполняться одновременно.

[059] Следует понимать, что процессы синтеза согласно настоящему изобретению могут быть толерантны к широкому ряду функциональных групп, поэтому могут использоваться различные замещенные исходные вещества. В результате процессов целевое конечное соединение, как правило, получают в конце или близко к концу процесса в целом, хотя в определенных случаях может быть желательно преобразовать соединение до его фармацевтически приемлемой соли.

[060] Следует понимать, что соединения согласно настоящему изобретению могут быть получены целым рядом путей с использованием коммерчески доступных исходных веществ, соединений, известных из литературы, или из легко получаемых промежуточных соединений, путем использования стандартных способов синтеза и методик, которые либо известны специалистам в данной области техники, либо станут очевидны специалисту в свете идей, изложенных в настоящем документе. Стандартные способы синтеза и методики получения органических молекул, и преобразования и операции с функциональными группами, могут быть получены из соответствующей научной литературы или из стандартных учебников в этой области. Не ограничиваясь каким-либо одним или несколькими источниками, классические труды, такие как Smith, M.B., March, J., March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, и Structure, 5<sup>th</sup> edition, John Wiley & Sons: New York, 2001; Greene, T.W., Wuts, P.G.M., Protective Groups in Organic Synthesis, 3<sup>rd</sup> edition, John Wiley & Sons: New York, 1999; R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989); L. Fieser and M. Fieser, Fieser и 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), включенные в настоящий документ посредством ссылки, являются полезными и признанными справочниками по органическому синтезу, известными специалистам в данной области техники.

[061] Средний специалист в данной области техники сможет отметить, что в процессе последовательностей реакций и схем синтеза, описанных в настоящем документе, последовательность определенных стадий, таких как введение и снятие защитных групп, может быть изменена. Средний специалист в данной области техники сможет определить, что определенным группам могут потребоваться защита от реакционных условий при помощи использования защитных групп. Защитные группы также могут использоваться для разграничения сходных функциональных групп в молекулах. Перечень защитных групп и способы введения и удаления таких групп могут быть найдены в работе Greene, T.W., Wuts, P.G.M., Protective Groups in Organic Synthesis, 3<sup>rd</sup> edition, John Wiley & Sons: New York, 1999.

[062] Следует понимать, что если не указано иное, то любое описание способа лечения включает применение соединений для обеспечения такого лечения или профилактики, как описано в настоящем документе, а также использование соединений для приготовления лекарственного средства для лечения или профилактики такого состояния. Лечение включает лечение людей или отличных от людей животных, включая грызунов и другие модели заболеваний.

[063] Используемый в настоящем документе термин «субъект» взаимозаменяем с термином «нуждающийся в этом субъект», причем оба термина относятся к субъекту, имеющему заболевание или имеющему повышенный риск развития заболевания. Термин «субъект» включает млекопитающего. Млекопитающее может представлять собой, например, человека или соответствующее отличное от человека млекопитающее, такое как примат, мышь, крыса, собака, кошка, корова, лошадь, коза, верблюд, овца или свинья. Субъект также может представлять собой птицу или домашнюю птицу. Согласно одному варианту осуществления, млекопитающее представляет собой человека. Нуждающимся в этом субъектом может являться субъект, которому ранее диагностировали или у которого определили наличие нарушения импринтинга. Нуждающимся в этом субъектом также может являться субъект, у которого есть (например, который страдает) нарушение импринтинга. В качестве альтернативы, нуждающимся в этом субъектом может являться субъект, у которого есть увеличенный риск развития такого нарушения в сравнении с популяцией в целом (т.е., субъект, который предрасположен к развитию такого нарушения в сравнении с популяцией в целом). Нуждающийся в этом субъект может иметь трудно поддающееся лечению или резистентное нарушение импринтинга (т.е., нарушение импринтинга, которое не отвечает или еще не отвечает на лечение). Субъект может быть резистентным в начале лечения или может приобрести резистентность в процессе лечения. Согласно некоторым вариантам осуществления, нуждающийся в этом субъект получал все известные эффективные лекарственные средства от нарушения импринтинга и не обнаружил ответа на них. Согласно некоторым вариантам осуществления, нуждающийся в этом субъект получал по меньшей мере одну предшествующую терапию. Согласно предпочтительному варианту осуществления, субъект имеет нарушение импринтинга.

[064] Используемый в настоящем документе термин «лечение» или «лечить» описывает тактику и уход за пациентом с целью борьбы с заболеванием, состоянием или нарушением, и включает введение соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, полиморфа или сольвата, для облегчения симптомов или осложнений заболевания, состояния или нарушения, или для устранения заболевания, состояния или нарушения. Термин «лечить» также может включать обработку клетки *in vitro* или животной модели.

[065] Следует понимать, что соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль, полиморф или сольват, может быть или также может быть использовано для профилактики соответствующего заболевания, состояния

или нарушения, или использовано для определения подходящих кандидатов для этих целей.

[066] Используемый в настоящем документе термин «профилактика», «предотвращать» или «защищать от» описывает снижение или устранение начала симптомов или осложнений такого заболевания, состояния или нарушения.

[067] Следует понимать, что специалист в данной области техники может ссылаться на общую справочную литературу для подробного описания известных методик, обсуждаемых в настоящем документе, или эквивалентных методик. Указанная литература включают Ausubel et al., *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley and Sons, Inc. (2005); Sambrook et al., *Molecular Cloning, A Laboratory Manual* (3<sup>rd</sup> edition), Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, New York (2000); Coligan et al., *Current Protocols in Immunology*, John Wiley & Sons, N.Y.; Enna et al., *Current Protocols in Pharmacology*, John Wiley & Sons, N.Y.; Fingl et al., *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (1975), Remington's *Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, PA, 18<sup>th</sup> edition (1990). На указанную литературу могут, безусловно, приводиться ссылки при получении или применении аспекта настоящего изобретения.

[068] Следует понимать, что настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим любое соединение, описанное в настоящем документе, в сочетании по меньшей мере с одним фармацевтически приемлемым наполнителем или носителем.

[069] Используемый в настоящем документе термин «фармацевтическая композиция» представляет собой состав, содержащий соединения согласно настоящему изобретению в форме, подходящей для введения субъекту. Согласно одному варианту осуществления, фармацевтическая композиция представляет собой не расфасованную лекарственную форму или стандартную лекарственную форму. Стандартная лекарственная форма представляет собой любую из целого ряда форм, включая, например, капсулу, пакет для внутривенного вливания, таблетку, единую помпу на аэрозольном ингаляторе или флакон. Количество активного ингредиента (например, состава соединения согласно настоящему изобретению или его соли, гидрата, сольвата или изомера) в стандартной дозе композиции составляет эффективное количество и варьирует в соответствии с конкретным используемым лечением. Специалист в данной области техники следует понимать, что в зависимости от возраста и состояния пациента иногда необходимо приготовить рутинные изменения дозировки. Дозировка будет также зависеть от пути введения. Предусмотрен целый ряд путей введения, включая пероральный, легочный, ректальный, парентеральный, чрескожный, подкожный, внутривенный, внутримышечный, интраперитонеальный, ингаляционный, буккальный, сублингвальный, интраплевральный, интратекальный, интраназальный и т.п. Лекарственные формы для местного или чрескожного введения соединения согласно настоящему изобретению включают порошки, спреи, мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, растворы, пластыри и ингалянты. Согласно одному варианту осуществления, активное

соединение смешано в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и с любыми необходимыми консервантами, буферными средствами или пропеллентами.

[070] Используемый в настоящем документе термин «фармацевтически приемлемый» относится к таким соединениям, анионам, катионам, веществам, композициям, носителям и/или лекарственным формам, которые в пределах здравого медицинского суждения являются подходящими для использования в контакте с тканями людей и животных без проявления чрезмерной токсичности, раздражения, аллергического ответа или других проблем или осложнений, соразмерно с приемлемым соотношением польза/риск.

[071] Используемый в настоящем документе термин «фармацевтически приемлемый наполнитель» означает наполнитель, который применим для приготовления фармацевтической композиции, которая, как правило, безопасна, нетоксична и не является нежелательной ни биологически, ни иным образом, и включает наполнитель, который приемлем для использования в ветеринарии, а также для фармацевтического использования у людей. Используемый в настоящем описании и формуле изобретения термин «фармацевтически приемлемый наполнитель» включает как один, так и несколько таких наполнителей.

[072] Следует понимать, что фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению составляют так, чтобы она была совместима с предполагаемым путем введения. Примеры пути введения включают парентеральное, например, внутривенное, внутрикожное, подкожное, пероральное (например, ингаляционное), чрескожное (местное) и чресслизистое введение. Растворы или суспензии, используемые для парентерального, внутрикожного или подкожного применения, могут включать следующие компоненты: стерильный разбавитель, такой как вода для инъекций, солевой раствор, жирные масла, полиэтиленгликоли, глицерин, пропиленгликоль или другие синтетические растворители; антибактериальные средства, такие как бензиловый спирт или метилпарабены; антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота или бисульфит натрия; хелатирующие средства, такие как этилендиаминтетрауксусная кислота; буферные средства, такие как ацетаты, цитраты или фосфаты, и средства для регулирования тоничности, такие как хлорид натрия или декстроза. Значение pH можно регулировать при помощи кислот или оснований, таких как соляная кислота или гидроксид натрия. Парентеральный препарат может быть помещен в ампулы, одноразовые шприцы или многодозовые флаконы, сделанные из стекла или пластика.

[073] Следует понимать, что соединение или фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению можно вводить субъекту многими хорошо известными способами, используемыми на сегодняшний день для химиотерапевтического лечения. Например, соединение согласно настоящему изобретению можно вводить путем инъекции в кровотоки или полости тела, или принимать перорально, или наносить на кожу посредством пластырей. Выбранная доза должна быть достаточной для осуществления эффективного лечения, но не настолько высокой, чтобы вызвать неприемлемые побочные

эффекты. Статус болезненного состояния (например, нарушения импринтинга, и т.п.) и состояние здоровья пациента предпочтительно следует тщательно отслеживать в процессе лечения и в течение целесообразного периода после лечения.

[074] Используемый в настоящем документе термин «терапевтически эффективное количество» относится к количеству фармацевтического средства для лечения, облегчения или профилактики определенного заболевания или состояния, или для получения определяемого терапевтического или ингибирующего эффекта. Эффект может быть определен посредством любого метода анализа, известного в данной области техники. Точное эффективное количество для субъекта будет зависеть от массы тела субъекта, размера и состояния здоровья; от природы и степени состояния; и от терапевтического средства или сочетания терапевтических средств, выбранных для введения. Терапевтически эффективные количества в данной ситуации могут быть определены посредством рутинного эксперимента в пределах опыта и суждения лечащего врача. Согласно предпочтительному аспекту, подлежащее лечению заболевание или состояние представляет собой нарушение импринтинга.

[075] Следует понимать, что для любого соединения терапевтически эффективное количество может быть оценено первоначально как в методах анализа в культурах клеток, например, неопластических клеток, так и на животных моделях, обычно, на крысах, мышах, кроликах, собаках или свиньях. Животную модель можно также использовать для определения подходящего спектра концентраций и пути введения. Такая информация может быть затем использована для определения применимых доз и путей введения у людей. Терапевтическая/профилактическая эффективность и токсичность может быть определена посредством стандартных фармацевтических процедур на культурах клеток или экспериментальных животных, например  $ED_{50}$  (доза, терапевтически эффективная у 50% популяции) и  $LD_{50}$  (доза, летальная для 50% популяции). Соотношение доз между токсическими и терапевтическими эффектами представляет собой терапевтический индекс, и он может быть выражен в виде соотношения  $LD_{50}/ED_{50}$ . Фармацевтические композиции, которые демонстрируют высокие терапевтические индексы, являются предпочтительными. Дозировка может варьировать в этих пределах, в зависимости от используемой лекарственной формы, чувствительности пациента и пути введения.

[076] Дозировку и введение регулируют для обеспечения достаточных уровней активного ингредиента(ов) или для поддержания желаемого эффекта. Факторы, которые могут быть приняты во внимание, включают тяжесть болезненного состояния, общее состояние здоровья субъекта, возраст, вес и пол субъекта, рацион питания, время и частоту введения, сочетание(я) лекарств, реакцию чувствительности и толерантность/отклик на терапию. Фармацевтические композиции длительного действия можно вводить каждые 3-4 суток, каждую неделю или один раз в две недели, в зависимости от времени полувыведения и скорости выведения конкретного состава.

[077] Фармацевтические композиции, содержащие активные соединения согласно настоящему изобретению, можно производить посредством общеизвестного способа,

например, посредством общепринятых процессов смешивания, растворения, гранулирования, приготовления драже, растирания, эмульгирования, инкапсулирования, включения или лиофилизации. Фармацевтические композиции могут быть составлены общепринятым способом с использованием одного или нескольких фармацевтически приемлемых носителей, содержащих наполнители и/или вспомогательные средства для облегчения переработки активных соединений в препараты, которые могут быть использованы фармацевтически. Безусловно, подходящий состав зависит от выбранного пути введения.

[078] Фармацевтические композиции, подходящие для инъекционного применения, включают стерильные водные растворы (в случае растворимых в воде) или дисперсии и стерильные порошки для немедленного приготовления стерильных инъекционных растворов или дисперсии. Для внутривенного введения подходящие носители включают физиологический солевой раствор, бактериостатическую воду, Cremophor EL™ (BASF, Parsippany, N.J.) или фосфатный буферный солевой раствор (PBS). Во всех случаях композиция должна быть стерильна и должна быть текучей в такой степени, чтобы ее было легко вводить посредством шприца. Она должна быть стабильной в условиях производства и хранения, и должна быть защищена от контаминирующего действия микроорганизмов, таких как бактерии и грибки. Носитель может представлять собой растворитель или дисперсионную среду, содержащую, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль и т.п.), и их подходящие смеси. Подходящую текучесть можно поддерживать, например, посредством использования покрытий, таких как лецитин, посредством поддержания желаемого размера частиц в случае дисперсии, и посредством использования поверхностно-активных веществ. Профилактика действия микроорганизмов может быть достигнута посредством различных антибактериальных и противогрибковых средств, например, парабенов, хлорбутанола, фенола, аскорбиновой кислоты, тимеросала и т.п. Во многих случаях будет предпочтительно включить в состав композиции изотонические средства, например, сахара, полиспирты, такие как маннит и сорбит, и хлорид натрия. Пролонгированная абсорбция инъекционных композиций может быть осуществлена посредством включения в состав композиции средства, которое отсрочивает абсорбцию, например, моностеарата алюминия и желатина.

[079] Стерильные инъекционные растворы могут быть приготовлены путем введения активного соединения в необходимом количестве в подходящий растворитель с одним или с сочетанием ингредиентов, перечисленных выше, при необходимости с последующей стерилизацией фильтрованием. Обычно, дисперсии приготавливают путем введения активного соединения в стерильную основу, которая содержит основную дисперсионную среду и другие необходимые ингредиенты из тех, что перечислены выше. В случае стерильных порошков для приготовления стерильных инъекционных растворов, способы приготовления представляют собой вакуумную сушку и лиофилизацию, посредством которых получают порошок активного ингредиента плюс любой

дополнительный желаемый ингредиент из его раствора, ранее стерилизованного фильтрацией.

[080] Пероральные композиции обычно включают инертный разбавитель или пригодный в пищу фармацевтически приемлемый носитель. Они могут быть заключены в желатиновые капсулы или спрессованы в таблетки. С целью перорального терапевтического введения активное соединение может быть включено в состав вместе с наполнителями и может использоваться в форме таблеток, пастилок или капсул. Пероральные композиции также могут быть приготовлены с использованием жидкого носителя для использования в качестве ополаскивателя для полости рта, в котором соединение в жидком носителе применяют перорально и прополаскивают и выплевывают или проглатывают. Фармацевтически приемлемые связующие вещества и/или вспомогательные вещества могут быть включены в состав как часть композиции. Таблетки, пилюли, капсулы, пастилки и т.п. могут содержать любые из следующих ингредиентов или соединений аналогичной природы: связующее вещество, такое как микрокристаллическая целлюлоза, трагакантовая камедь или желатин; наполнитель, такой как крахмал или лактоза; разрыхлитель, такой как альгиновая кислота, Примогель или кукурузный крахмал; лубрикант, такой как стеарат магния или Стеротес; глидант, такой как коллоидный диоксид кремния; подсластитель, такой как сахароза или сахарин; или вкусоароматизатор, такой как перечная мята, метилсалицилат или апельсиновый вкусоароматизатор.

[081] Для введения посредством ингаляции соединения доставляют в форме аэрозольного спрея из контейнера под давлением или диспенсера, который содержит подходящий пропеллент, например, газ, такой как диоксид углерода, или небулайзера.

[082] Системное введение также может быть чресслизистым или чрескожным. Для чресслизистого или чрескожного введения, в составе используют пенетранты, подходящие для преодоления соответствующего барьера. Такие пенетранты общеизвестны в данной области техники и включают, например, детергенты, соли желчных кислот и производные фузидовой кислоты для чресслизистого введения. Чресслизистое введение может быть осуществлено посредством использования назальных спреев или суппозиторий. Для чрескожного введения активные соединения составляют в виде мазей, бальзамов, гелей или кремов, которые обычно известны в данной области техники.

[083] Активные соединения могут быть приготовлены вместе с фармацевтически приемлемыми носителями, которые будут защищать соединение от быстрого выведения из организма, как например, состав с контролируемым высвобождением, включая импланты и системы микроинкапсулированной доставки. Могут быть использованы биоразлагаемые, биосовместимые полимеры, такие как этиленвинилацетат, полиангидриды, полигликолевая кислота, коллаген, сложные полиортоэфир и полимолочная кислота. Способы приготовления таких составов будут очевидны специалисту в данной области техники. Эти вещества также могут быть коммерчески

приобретены у Alza Corporation и Nova Pharmaceuticals, Inc. Также могут быть использованы липосомальные суспензии (включая нацеленные на инфицированные клетки липосомы с моноклональными антителами к вирусным антигенам) в качестве фармацевтически приемлемых носителей. Они могут быть приготовлены в соответствии со способами, известными специалисту в данной области техники, например, как описано в патенте США № 4,522,811.

[084] Особенно благоприятно составлять пероральные или парентеральные композиции в стандартной лекарственной форме для облегчения введения и универсальности дозирования. Используемый в настоящем документе термин «стандартная лекарственная форма» относится к физически дискретным единицам, соответствующим однократным дозировкам для подлежащего лечению субъекта; каждая единица содержит predetermined количество активного соединения, рассчитанное для получения желаемого терапевтического эффекта, вместе с необходимым фармацевтическим носителем. Спецификация для стандартных лекарственных форм согласно настоящему изобретению диктуется и непосредственно зависит от уникальных характеристик активного соединения и конкретного достигаемого терапевтического эффекта.

[085] При терапевтических применениях, среди других факторов, влияющих на выбранную дозировку, дозировки фармацевтических композиций, используемых в соответствии с настоящим изобретением, варьируют в зависимости от средства, возраста, веса и клинического состояния пациента реципиента, и от опыта и суждения клинического или практического врача, проводящего терапию. Обычно, доза должна быть достаточной, чтобы приводить к замедлению и, предпочтительно, к регрессии симптомов нарушения импринтинга, а также предпочтительно обуславливая полную регрессию нарушения импринтинга. Дозировки могут варьировать приблизительно от 0,01 мг/кг в сутки приблизительно до 5000 мг/кг в сутки. Согласно предпочтительным аспектам, дозировки могут варьировать приблизительно от 1 мг/кг в сутки приблизительно до 1000 мг/кг в сутки. Согласно одному аспекту, дозировки могут находиться в пределах приблизительно от 0,1 мг в сутки приблизительно до 50 г в сутки; приблизительно от 0,1 мг в сутки приблизительно до 25 г в сутки; приблизительно от 0,1 мг в сутки приблизительно до 10 г в сутки; приблизительно от 0,1 мг в сутки приблизительно до 3 г в сутки; или приблизительно от 0,1 мг в сутки приблизительно до 1 г в сутки, в виде однократных, разделенных или непрерывных доз (причем доза может быть скорректирована под массу тела пациента в кг, площадь поверхности тела в м<sup>2</sup> и возраст в годах). Эффективное количество фармацевтического средства представляет собой такое количество, которое обеспечивает объективно определяемое улучшение, отмеченное клиническим врачом или другим квалифицированным наблюдателем. Улучшение по выживаемости и росту указывает на регрессию. Используемый в настоящем документе термин «способ эффективного дозирования» относится к количеству активного соединения для получения желаемого биологического эффекта у субъекта или в клетке.

[086] Следует понимать, что фармацевтические композиции могут быть помещены в контейнер, упаковку или диспенсер вместе с инструкциями по применению.

[087] Следует понимать, что для соединений согласно настоящему изобретению, способных дополнительно формировать соли, все эти формы также подпадают под объем заявляемого изобретения.

[088] Используемый в настоящем документе термин «фармацевтически приемлемые соли» относится к производным соединений согласно настоящему изобретению, где исходное соединение модифицируется путем приготовления его солей с кислотами или основаниями. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают без ограничения неорганические или органические кислотные соли основных остатков, таких как амины, щелочные или органические соли кислотных остатков, такие как карбоновые кислоты и т.п. Фармацевтически приемлемые соли включают общепринятые нетоксичные соли или соли четвертичного аммония исходного соединения, сформированные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Например, такие общепринятые нетоксичные соли включают без ограничения соли, полученные из неорганических или органических кислот, выбранных из 2-ацетоксибензойной, 2-гидроксиэтансульфоновой, уксусной, аскорбиновой, бензолсульфоновой, бензойной, бикарбоновой, карбоновой, лимонной, этилендиаминтетрауксусной, этандисульфоновой, 1,2-этансульфоновой, фумаровой, глюконовой, глютаминовой, гликолевой, гликоллиарсаниловой, гексилрезорциновой, гидрабиаминовой, бромистоводородной, соляной, йодистоводородной, гидроксималеиновой, гидроксинафтойной, изэтионовой, молочной, лактобионовой, лаурилсульфоновой, малеиновой, яблочной, миндальной, метансульфоновой, нафталинсульфоновой, азотной, щавелевой, памовой, пантотеновой, фенилуксусной, фосфорной, полигалактуроновой, пропионовой, салициловой, стеариновой, subacetic, янтарной, аминосульфоновой, сульфаниловой, серной, дубильной, винной, толуолсульфоновой кислот или обычно используемых аминокислот, например, глицина, аланина, фенилаланина, аргинина и т.п.

[089] Другие примеры фармацевтически приемлемых солей включают капроновую кислоту, циклопентанпропионовую кислоту, пировиноградную кислоту, малоновую кислоту, 3-(4-гидроксibenзоил)бензойную кислоту, коричную кислоту, 4-хлорбензолсульфоновую кислоту, 2-нафталинсульфоновую кислоту, 4-толуолсульфоновую кислоту, камфорсульфоновую кислоту, 4-метилбицикло[2.2.2]окт-2-ен-1-карбоновую кислоту, 3-фенилпропионовую кислоту, триметилуксусную кислоту, третичную бутилуксусную кислоту, муконовую кислоту и т.п. Настоящее изобретение также охватывает соли, образующиеся если присутствующий в исходном соединении протон кислоты либо замещен ионом металла, например, ионом щелочного металла, ионом щелочно-земельного металла или ионом алюминия; либо координирован с органическим основанием, таким как этаноламин, диэтанолламин, триэтанолламин, трометамин, N-метилглюкамин и т.п. Что касается солевых форм, то следует понимать, что отношение соединения к катиону или аниону соли может составлять 1:1, или любое

соотношение отличное от 1:1, например 3:1, 2:1, 1:2 или 1:3.

[090] Следует понимать, что все ссылки на фармацевтически приемлемые соли включают формы с добавлением растворителя (сольваты) или кристаллические формы (полиморфы) той же соли, как определено в настоящем документе.

[091] Следует понимать, что соединения согласно настоящему изобретению также могут быть приготовлены в виде сложных эфиров, например, фармацевтически приемлемых сложных эфиров. Например, функциональная группа карбоновой кислоты в соединении может быть преобразована до ее соответствующего сложного эфира, например, метилового, этилового или другого сложного эфира. Кроме того, спиртовая группа в соединении может быть преобразована до ее соответствующего сложного эфира, например, ацетата, пропионата или другого сложного эфира.

[092] Соединения или их фармацевтически приемлемые соли вводят перорально, назально, чрескожно, легочно, ингаляционно, буккально, сублингвально, интраперитонеально, подкожно, внутримышечно, внутривенно, ректально, интраплеврально, интратекально и парентерально. Согласно одному варианту осуществления, соединение вводят перорально. Специалист в данной области техники определит преимущества определенных путей введения.

[093] Схему дозирования используемых соединений выбирают в соответствии с рядом факторов, включающих тип, виды, возраст, вес, пол и медицинское состояние пациента; тяжесть подлежащего лечению состояния; путь введения; функцию почек и печени пациента; и конкретное используемое соединение или его соль. Квалифицированный врач или ветеринар сможет легко определить и назначить эффективное количество лекарства, требующееся для профилактики, противодействия или остановки прогрессирования состояния.

[094] Методики составления и введения раскрытых соединений согласно настоящему изобретению могут быть найдены в Remington: the Science and Practice of Pharmacy, 19<sup>th</sup> edition, Mack Publishing Co., Easton, PA (1995). Согласно одному варианту осуществления, соединения, описанные в настоящем документе, и их фармацевтически приемлемые соли используют в фармацевтических препаратах в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем. Подходящие фармацевтически приемлемые носители включают инертные твердые начинки или разбавители и стерильные водные или органические растворы. Соединения будут присутствовать в таких фармацевтических композициях в количествах, достаточных для обеспечения желаемого размера дозировки в пределах, описанных в настоящем документе.

[095] Если не указано иное, то все процентные величины и соотношения, используемые в настоящем документе, приведены по массе. Другие черты и преимущества настоящего изобретения очевидны из различных примеров. Прилагаемые примеры иллюстрируют различные компоненты и методологию, пригодные для применения на практике настоящего изобретения. Примеры не ограничивают формулу

изобретения. Основываясь на настоящем изобретении, специалист сможет определить и использовать различные компоненты и методологию, пригодные для применения на практике настоящего изобретения.

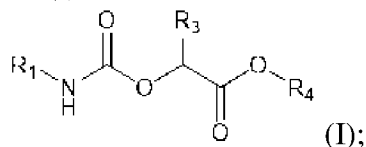
[096] В схемах синтеза, описанных в настоящем документе, соединения могут быть для простоты изображены в одной конкретной конфигурации. Такие конкретные конфигурации не должны истолковываться как ограничивающие настоящее изобретение тем или иным изомером, таутомером, региоизомером или стереоизомером, и не должны исключать смеси изомеров, таутомеров, региоизомеров или стереоизомеров; тем не менее следует понимать, что данный изомер, таутомер, региоизомер или стереоизомер может характеризоваться более высоким уровнем активности, чем другой изомер, таутомер, региоизомер или стереоизомер.

[097] Все публикации и патентные документы, процитированные в настоящем документе, включены в настоящий документ посредством ссылки, как если бы в отношении каждой публикации или документа в отдельности было прямо указано, что они подлежат включению в настоящий документ посредством ссылки. Цитирование публикаций и патентных документов не предназначено для допущения того, что какая-либо или какой-либо из них составляет релевантный уровень техники, равно как оно не дает оснований такого допущения в отношении их содержания или даты. Принимая во внимание раскрытое посредством описания настоящее изобретение, специалист в данной области техники сможет признать, что настоящее изобретение может применяться на практике в целом ряде вариантов осуществления, и что предшествующее описание и приведенные ниже примеры представлены с иллюстративными целями, но не для ограничения последующей формулы изобретения.

[098] Используемое в настоящем документе выражение «соединение согласно настоящему изобретению» относится к соединениям, которые раскрыты в настоящем документе, как в общем случае, так и более конкретно.

Соединения согласно настоящему изобретению

[099] В некоторых аспектах, настоящее изобретение относится к соединению формулы (I):



или его пролекарству, гидрату, сольвату фармацевтически приемлемой соли, где:

R<sub>1</sub> представляет собой моноциклический C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>циклоалкил, полициклический циклоалкил, C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>арил, 8-12-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероарил, где моноциклический C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>циклоалкил, полициклический циклоалкил, 8-12-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероарил необязательно замещен одним или несколькими R<sub>6</sub>;

R<sub>3</sub> представляет собой H или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил, необязательно замещенный одним или несколькими R<sub>7</sub>;

R<sub>4</sub> представляет собой H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил,  $-(CH_2)_{0-3}-(C_3-C_6\text{циклоалкил})$  или  $-(CH_2)_{0-3}-C_5-C_6\text{арил}$ ;

R<sub>6</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкил, галоген, оксо, -OH, -CN, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), -N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub> или -CF<sub>3</sub>;

R<sub>7</sub> представляет собой -OR<sub>8</sub>, C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>арил или 5-10-членный гетероарил, где C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>арил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или несколькими R<sub>7S</sub>, где каждый R<sub>7S</sub> независимо представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, 5-10-членный гетероарил, галоген, -OH, -CN,  $-(CH_2)_{0-3}-NH_2$ ,  $-(CH_2)_{0-3}-NH(C_1-C_6\text{алкил})$ ,  $-(CH_2)_{0-3}-N(C_1-C_6\text{алкил})_2$ , -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub> или -CF<sub>3</sub>; и

R<sub>8</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил или 5-7-членный гетероциклоалкил, где C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил или 5-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или несколькими R<sub>7S</sub>.

[0100] Подразумевается, что для соединения формулы (I), каждый R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>7S</sub> и R<sub>8</sub> может быть выбран, когда это применимо, из групп, описанных в настоящем документе, и любая группа, описанная в настоящем документе для любого из R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>7S</sub> и R<sub>8</sub>, может быть объединена, когда это применимо, с любой группой, описанной в настоящем документе для одного или нескольких из оставшихся из R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>7S</sub> и R<sub>8</sub>.

[0101] Согласно некоторым вариантам осуществления, R<sub>1</sub> представляет собой моноциклический C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>циклоалкил, полициклический C<sub>8</sub>-C<sub>16</sub>циклоалкил, C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>арил, 8-12-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероарил, где моноциклический C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>циклоалкил, полициклический C<sub>8</sub>-C<sub>16</sub>циклоалкил, 8-12-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероарил необязательно замещен одним или несколькими R<sub>6</sub>.

[0102] Согласно некоторым вариантам осуществления, R<sub>1</sub> представляет собой моноциклический C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>циклоалкил, бициклический C<sub>9</sub>-C<sub>10</sub>циклоалкил, трициклический C<sub>12</sub>-C<sub>16</sub>циклоалкил, C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>арил, 8-12-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероарил, где моноциклический C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>циклоалкил, бициклический C<sub>9</sub>-C<sub>10</sub>циклоалкил, трициклический C<sub>12</sub>-C<sub>16</sub>циклоалкил, 8-12-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероарил необязательно замещен одним или несколькими R<sub>6</sub>.

[0103] Согласно некоторым вариантам осуществления, R<sub>1</sub> представляет собой моноциклический C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>циклоалкил, полициклический циклоалкил или C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>арил, где моноциклический C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>циклоалкил, полициклический циклоалкил или C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>арил необязательно замещен одним или несколькими R<sub>6</sub>.

[0104] Согласно некоторым вариантам осуществления, R<sub>1</sub> представляет собой моноциклический C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>циклоалкил, полициклический C<sub>8</sub>-C<sub>16</sub>циклоалкил или C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>арил, где моноциклический C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>циклоалкил, полициклический C<sub>8</sub>-C<sub>16</sub>циклоалкил или C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>арил необязательно замещен одним или несколькими R<sub>6</sub>.

[0105] Согласно некоторым вариантам осуществления, R<sub>1</sub> представляет собой моноциклический C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>циклоалкил, бициклический C<sub>9</sub>-C<sub>10</sub>циклоалкил, трициклический C<sub>12</sub>-C<sub>16</sub>циклоалкил или C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>арил, где моноциклический C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>циклоалкил,

бициклический C<sub>9</sub>-C<sub>10</sub>циклоалкил, трициклический C<sub>12</sub>-C<sub>16</sub>циклоалкил или C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>арил необязательно замещен одним или несколькими R<sub>6</sub>.

[0106] Согласно некоторым вариантам осуществления, R<sub>1</sub> представляет собой моноциклический C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>циклоалкил, бициклический C<sub>9</sub>-C<sub>10</sub>циклоалкил или трициклический C<sub>12</sub>-C<sub>16</sub>циклоалкил, где моноциклический C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>циклоалкил, бициклический C<sub>9</sub>-C<sub>10</sub>циклоалкил или трициклический C<sub>12</sub>-C<sub>16</sub>циклоалкил необязательно замещен одним или несколькими R<sub>6</sub>.

[0107] Согласно некоторым вариантам осуществления, R<sub>1</sub> представляет собой моноциклический C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими R<sub>6</sub>.

[0108] Согласно некоторым вариантам осуществления, R<sub>1</sub> представляет собой бициклический C<sub>9</sub>-C<sub>10</sub>циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими R<sub>6</sub>.

[0109] Согласно некоторым вариантам осуществления, R<sub>1</sub> представляет собой бициклический насыщенный C<sub>9</sub>-C<sub>10</sub>циклоалкил циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими R<sub>6</sub>.

[0110] Согласно некоторым вариантам осуществления, R<sub>1</sub> представляет собой бициклический частично насыщенный C<sub>9</sub>-C<sub>10</sub>циклоалкил частично насыщенный, необязательно замещенный одним или несколькими R<sub>6</sub>.

[0111] Согласно некоторым вариантам осуществления, R<sub>1</sub> представляет собой трициклический C<sub>12</sub>-C<sub>16</sub>циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими R<sub>6</sub>.

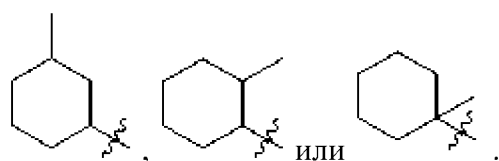
[0112] Согласно некоторым вариантам осуществления, R<sub>1</sub> представляет собой трициклический насыщенный C<sub>12</sub>-C<sub>16</sub>циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими R<sub>6</sub>.

[0113] Согласно некоторым вариантам осуществления, R<sub>1</sub> представляет собой трициклический частично ненасыщенный C<sub>12</sub>-C<sub>16</sub>циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими R<sub>6</sub>.

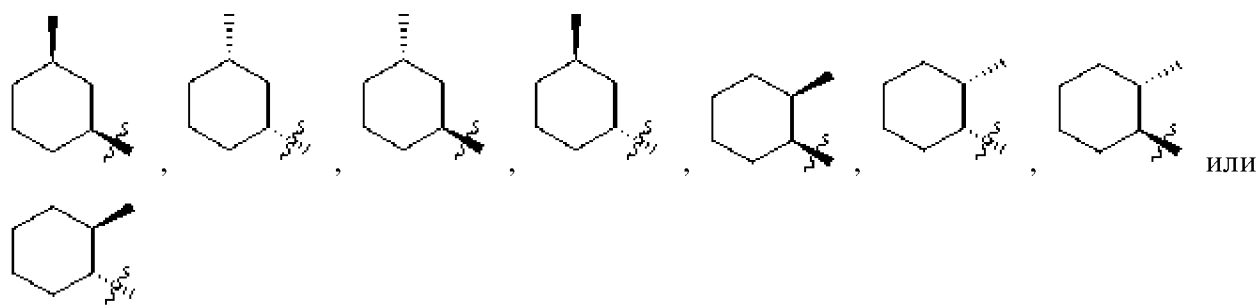
[0114] Согласно некоторым вариантам осуществления, R<sub>1</sub> представляет собой цикlopентил, циклогексил или циклогептил, где цикlopентил, циклогексил или циклогептил необязательно замещен одним или несколькими R<sub>6</sub>.

[0115] Согласно некоторым вариантам осуществления, R<sub>1</sub> представляет собой цикlopентил, циклогексил или циклогептил.

[0116] Согласно некоторым вариантам осуществления, R<sub>1</sub> представляет собой



[0117] Согласно некоторым вариантам осуществления, R<sub>1</sub> представляет собой



[0118] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_1$  представляет собой полициклический  $C_8$ - $C_{16}$ циклоалкил, замещенный одним или несколькими  $R_6$ .

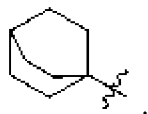
[0119] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_1$  представляет собой адамантил, норборнил или бицикло[2.2.2]октанил, где адамантил, норборнил или бицикло[2.2.2]октанил необязательно замещен одним или несколькими  $R_6$ .

[0120] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_1$  представляет собой адамантил, норборнил или бицикло[2.2.2]октанил.

[0121] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_1$  представляет собой



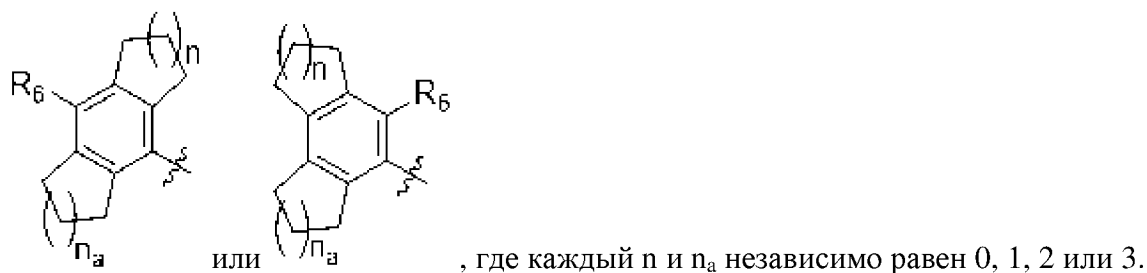
[0122] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_1$  представляет собой



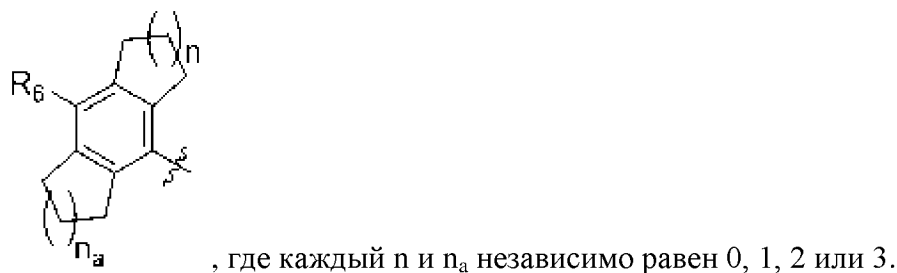
[0123] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_1$  представляет собой гексагидроиндаценил, необязательно замещенный одним или несколькими  $R_6$ .

[0124] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_1$  представляет собой гексагидроиндаценил.

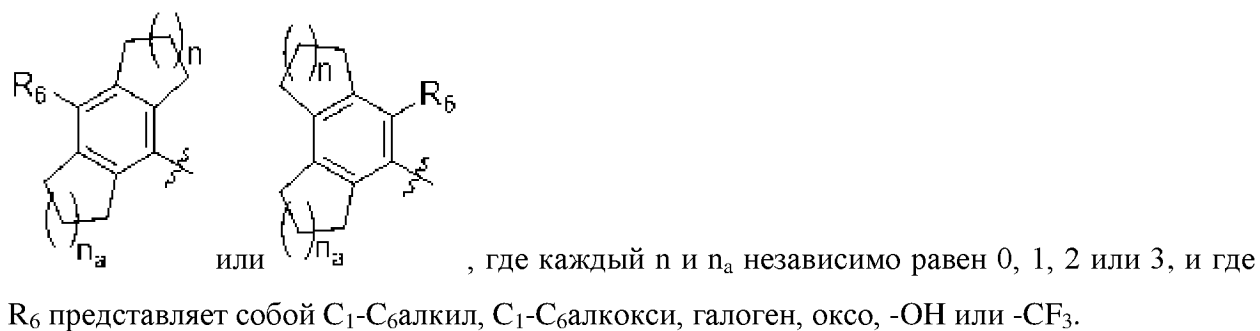
[0125] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_1$  представляет собой



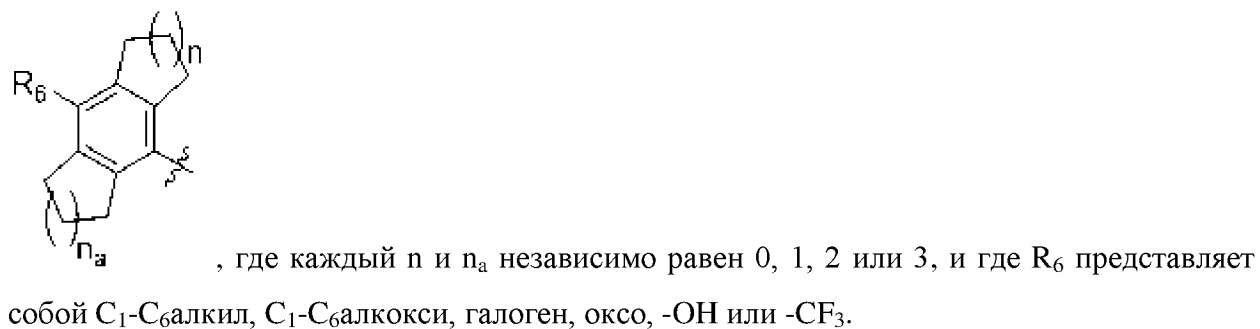
[0126] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_1$  представляет собой



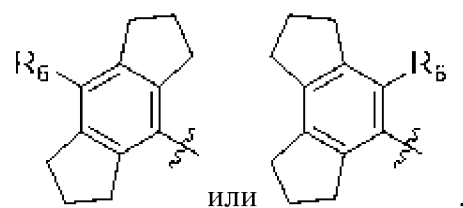
[0127] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_1$  представляет собой



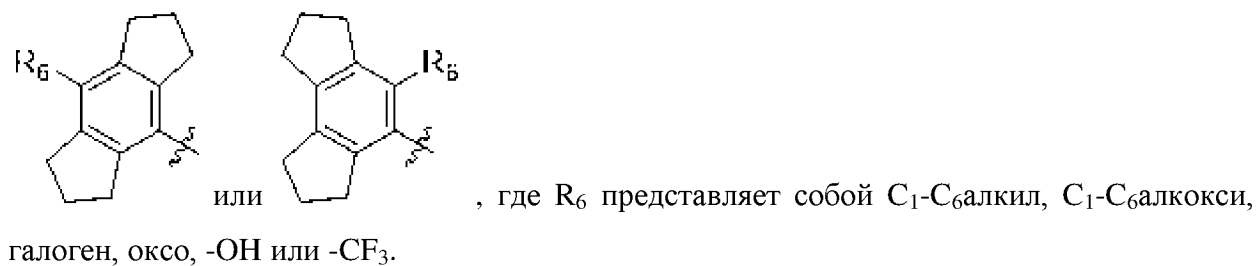
[0128] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_1$  представляет собой



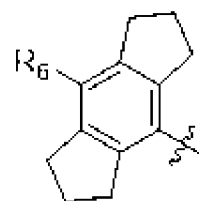
[0129] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_1$  представляет собой



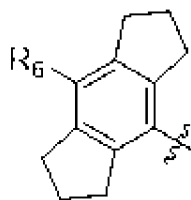
[0130] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_1$  представляет собой



[0131] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_1$  представляет собой



[0132] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_1$  представляет собой

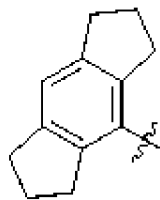


, где  $R_6$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_1$ - $C_6$ алкокси, галоген, оксо, -ОН или  $-CF_3$ .

[0133] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_1$  представляет собой гексагидроиндаценил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо выбранными из  $C_1$ - $C_4$ алкила,  $C_1$ - $C_6$ алкокси, галогена, оксо, -ОН и  $-CF_3$ .

[0134] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_1$  представляет собой незамещенный гексагидроиндаценил.

[0135] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_1$  представляет собой



[0136] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_1$  представляет собой  $C_5$ - $C_{10}$ арил, необязательно замещенный одним или несколькими  $R_6$ .

[0137] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_1$  представляет собой  $C_5$ - $C_{10}$ арил, замещенный одним или несколькими  $R_6$ .

[0138] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_1$  представляет собой моноциклический  $C_5$ - $C_6$ арил, необязательно замещенный одним или несколькими  $R_6$ .

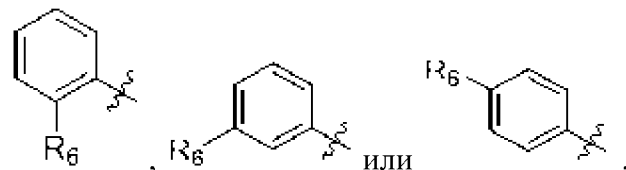
[0139] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_1$  представляет собой моноциклический  $C_5$ - $C_6$ арил, замещенный одним или несколькими  $R_6$ .

[0140] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_1$  представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими  $R_6$ .

[0141] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_1$  представляет собой фенил, замещенный одним или несколькими  $R_6$ .

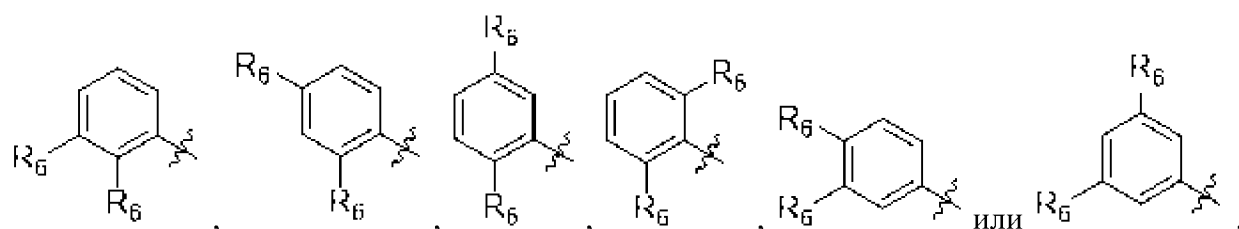
[0142] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_1$  представляет собой фенил, замещенный одним  $R_6$ .

[0143] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_1$  представляет собой



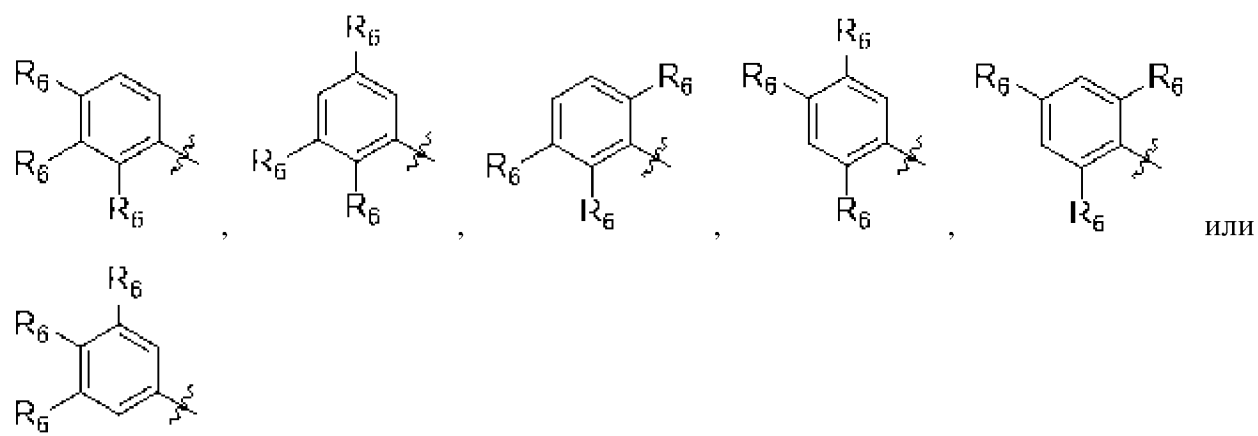
[0144] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_1$  представляет собой фенил, замещенный двумя  $R_6$ .

[0145] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_1$  представляет собой

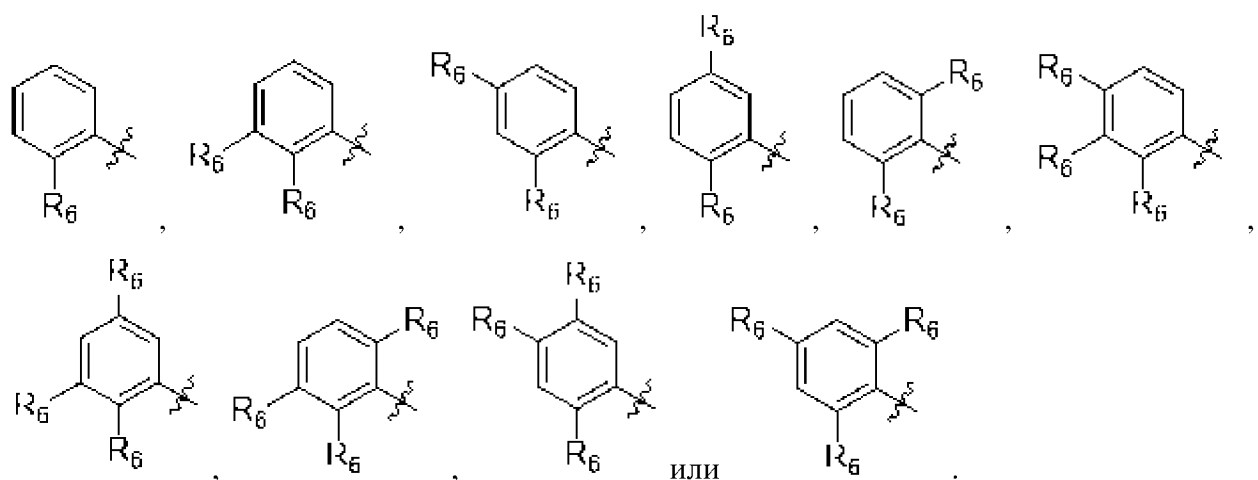


[0146] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_1$  представляет собой фенил, замещенный тремя  $R_6$ .

[0147] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_1$  представляет собой



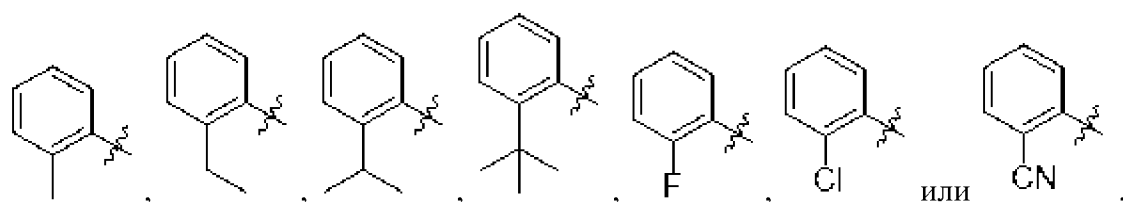
[0148] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_1$  представляет собой



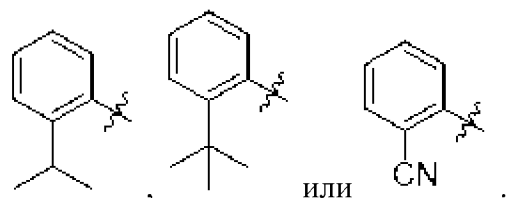
[0149] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_1$  представляет собой фенил, замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из  $C_1$ - $C_4$ алкила, галогена,  $-CN$  и  $-CF_3$ .

[0150] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_1$  представляет собой фенил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из  $Cl$  и  $F$ .

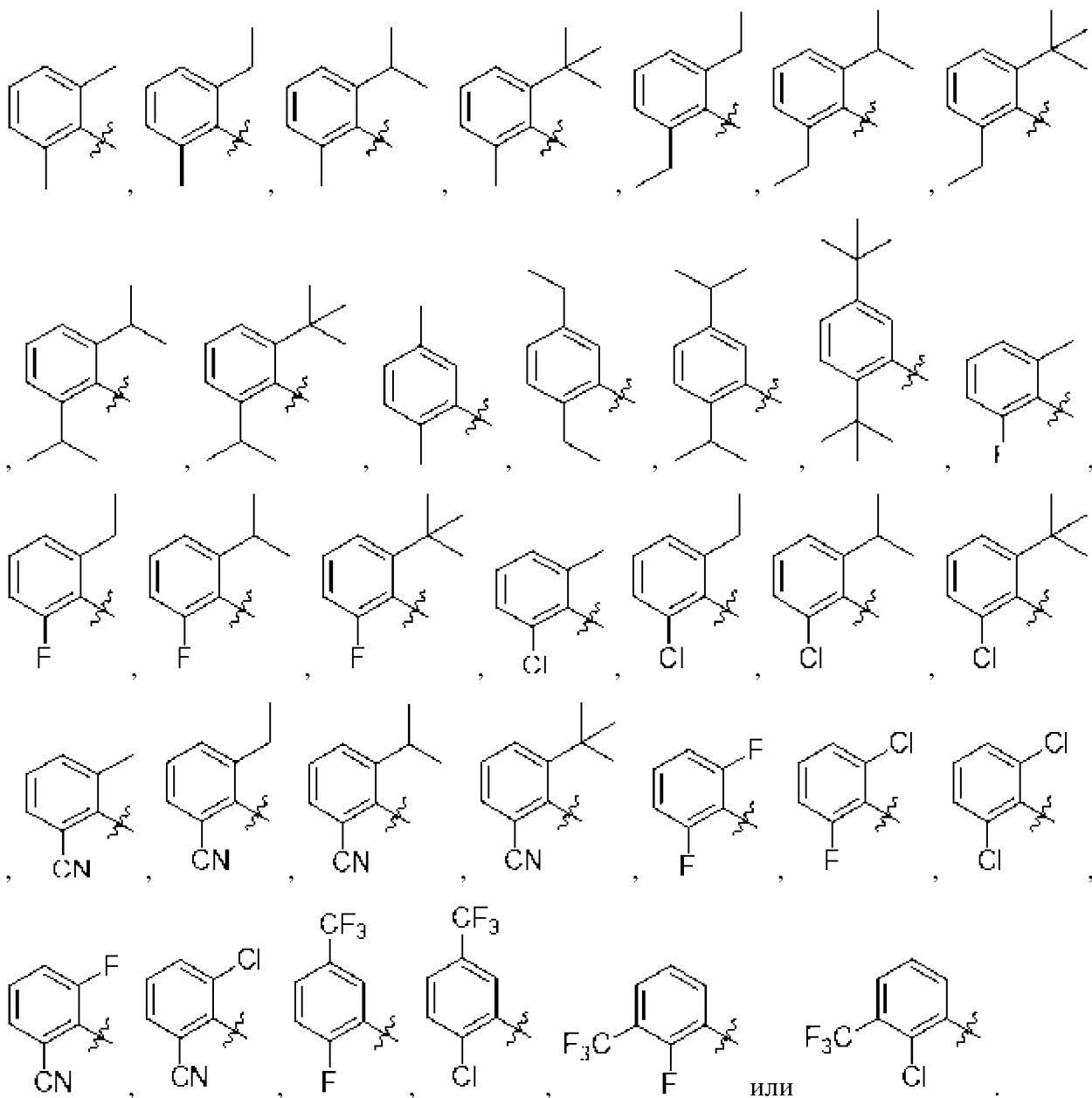
[0151] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_1$  представляет собой



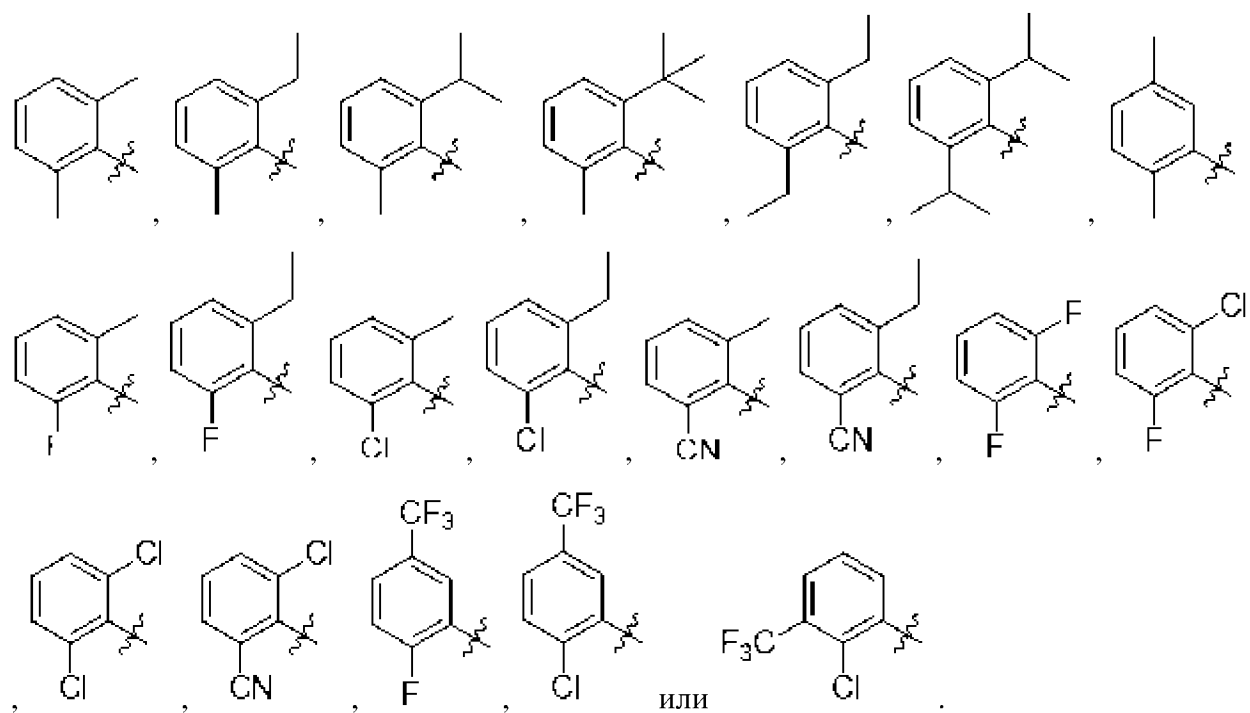
[0152] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_1$  представляет собой



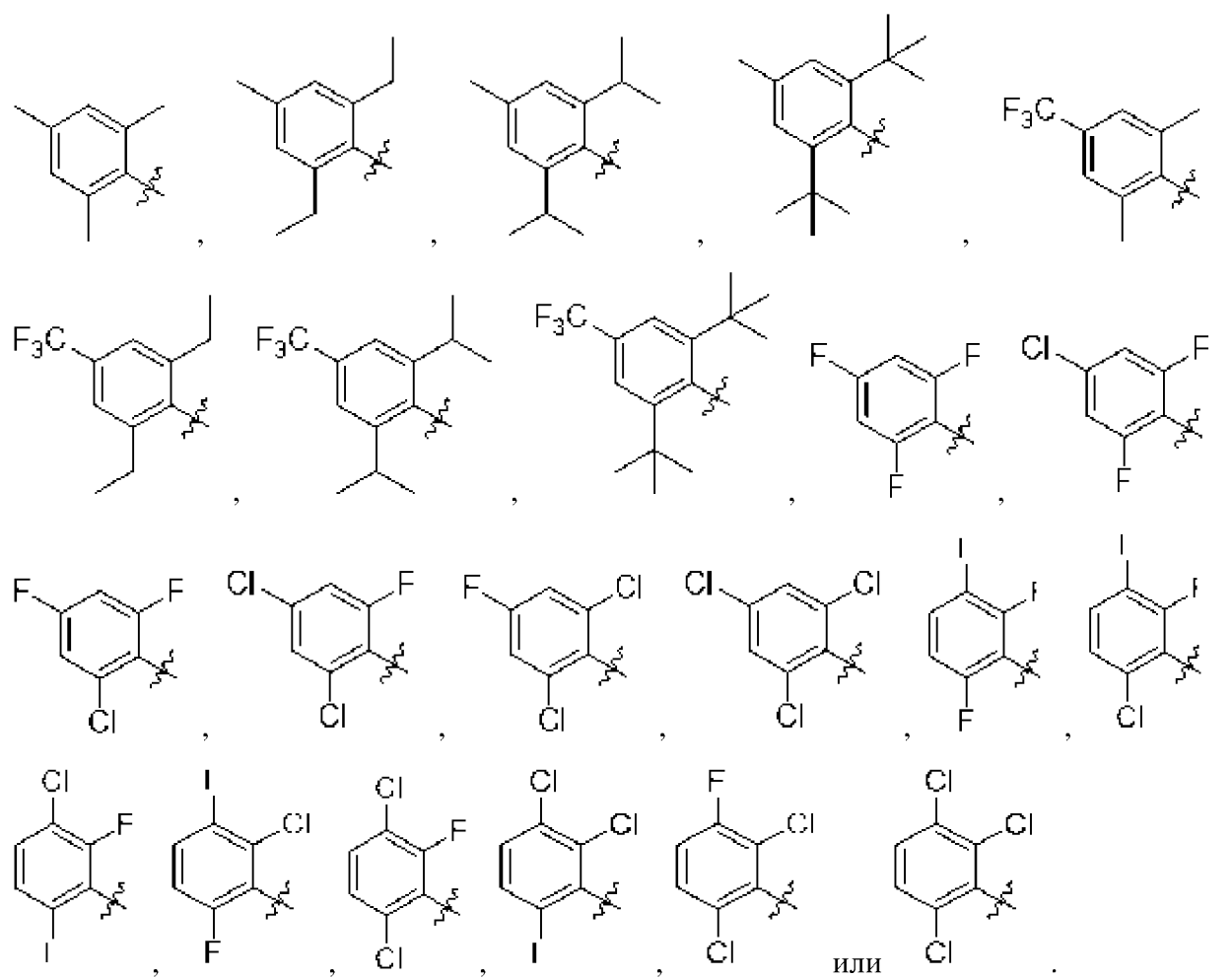
[0153] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_1$  представляет собой



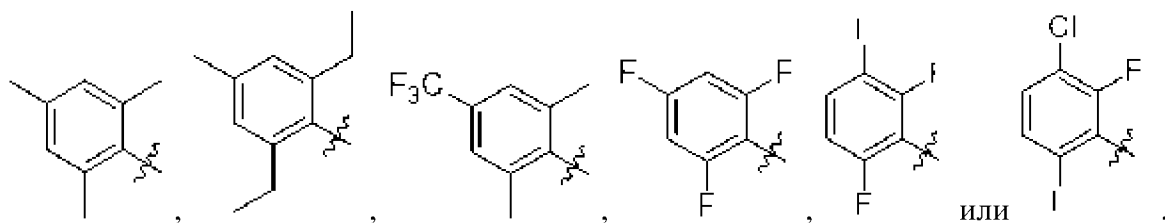
[0154] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_1$  представляет собой



[0155] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_1$  представляет собой



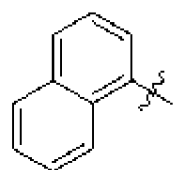
[0156] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_1$  представляет собой



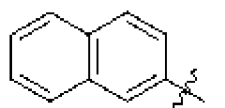
[0157] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_1$  представляет собой нафталинил, необязательно замещенный одним или несколькими  $R_6$ .

[0158] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_1$  представляет собой незамещенный нафталинил.

[0159] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_1$  представляет собой



. Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_1$  представляет собой



[0160] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_1$  представляет собой 8-12-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими  $R_6$ .

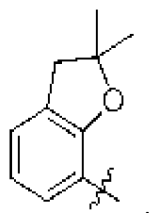
[0161] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_1$  представляет собой бензофуранил или дигидробензофуранил, где бензофуранил или дигидробензофуранил необязательно замещен одним или несколькими  $R_6$ .

[0162]

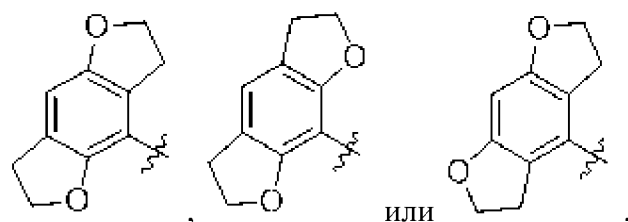
[0163] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_1$  представляет собой бензофуранил, необязательно замещенный одним или несколькими  $R_6$ .

[0164] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_1$  представляет собой дигидробензофуранил, необязательно замещенный одним или несколькими  $R_6$ .

[0165] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_1$  представляет собой



[0166] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_1$  представляет собой



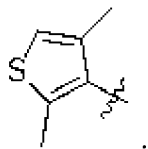
[0167] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_1$  представляет собой 5-6-

членный гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими  $R_6$ .

[0168] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_1$  представляет собой тиафенил, необязательно замещенный одним или несколькими  $R_6$ .

[0169] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_1$  представляет собой тиафенил, замещенный одним или несколькими  $R_6$ .

[0170] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_1$  представляет собой



[0171] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_3$  представляет собой H.

[0172] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_3$  не представляет собой H.

[0173] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_3$  представляет собой  $C_1$ -С<sub>4</sub>алкил, необязательно замещенный одним или несколькими  $R_7$ .

[0174] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_3$  представляет собой  $C_1$ -С<sub>4</sub>алкил.

[0175] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_3$  представляет собой метил.

[0176] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_3$  представляет собой этил.

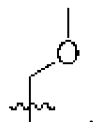
[0177] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_3$  представляет собой  $C_1$ -С<sub>4</sub>алкил, замещенный одним или несколькими  $R_7$ .

[0178] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_3$  представляет собой метил, замещенный одним или несколькими  $R_7$ .

[0179] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_3$  представляет собой метил, замещенный одним или несколькими  $C_1$ -С<sub>6</sub>алкокси, где  $C_1$ -С<sub>6</sub>алкокси необязательно замещен одним или несколькими  $C_1$ -С<sub>6</sub>алкокси.

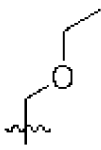
[0180] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_3$  представляет собой метил, замещенный одним или несколькими метокси.

[0181] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_3$  представляет собой



[0182] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_3$  представляет собой метил, замещенный одним или несколькими этокси.

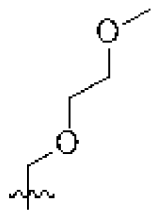
[0183] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_3$  представляет собой



[0184] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_3$  представляет собой

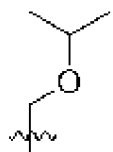
метил, замещенный одним или несколькими этокси, где этокси замещен одним или несколькими метокси.

[0185] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_3$  представляет собой



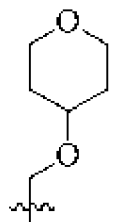
[0186] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_3$  представляет собой метил, замещенный одним или несколькими пропокси (например, изопропокси).

[0187] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_3$  представляет собой



[0188] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_3$  представляет собой метил, замещенный одним или несколькими -O-(5-7-членный гетероциклоалкил).

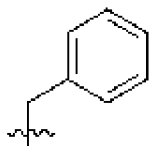
[0189] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_3$  представляет собой



[0190] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_3$  представляет собой метил с одним или несколькими  $C_5$ - $C_{10}$ арилами, где  $C_5$ - $C_{10}$ арил необязательно замещен одним или несколькими 5-10-членными гетероарилами или -CN.

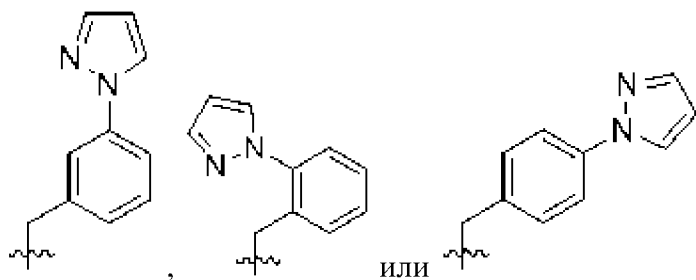
[0191] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_3$  представляет собой метил с одним или несколькими фенилами, где фенил необязательно замещен одним или несколькими 5-10-членными гетероарилами или -CN.

[0192] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_3$  представляет собой



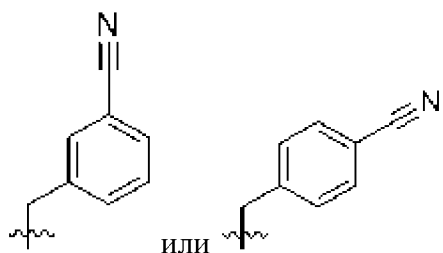
[0193] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_3$  представляет собой метил с одним или несколькими фенилами, где фенил необязательно замещен одним или несколькими 5-10-членными гетероарилами (например, пиразолил).

[0194] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_3$  представляет собой



[0195] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_3$  представляет собой метил с одним или несколькими фенилами, где фенил необязательно замещен одним или несколькими  $-CN$ .

[0196] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_3$  представляет собой



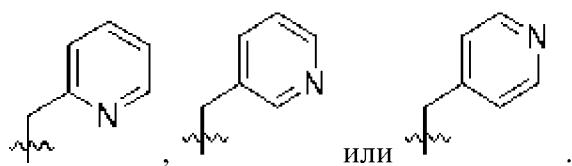
[0197] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_3$  представляет собой метил, замещенный одним или несколькими 5-10-членными гетероариллами, где 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или несколькими  $C_1$ - $C_6$ алкилами,  $C_1$ - $C_6$ алкокси, галогенами,  $-CN$ ,  $-(CH_2)_{0-3}-N(C_1-C_6\text{алкил})_2$  или  $-CF_3$ .

[0198] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_3$  представляет собой метил, замещенный одним или несколькими пиридинилами, пиразолилами, имидазолилами, пиридазинилами, пиримидинилами, пиразинилами, триазолилами, где пиридинил, пиразолил, имидазолил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, триазолил необязательно замещен одним или несколькими  $C_1$ - $C_6$ алкилами,  $C_1$ - $C_6$ алкокси, галогенами,  $-CN$ ,  $-(CH_2)_{0-3}-N(C_1-C_6\text{алкил})_2$  или  $-CF_3$ .

[0199] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_3$  представляет собой метил, замещенный одним или несколькими пиридинилами, где пиридинил необязательно замещен одним или несколькими  $C_1$ - $C_6$ алкилами,  $C_1$ - $C_6$ алкокси, галогенами,  $-CN$ ,  $-(CH_2)_{0-3}-N(C_1-C_6\text{алкил})_2$  или  $-CF_3$ .

[0200] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_3$  представляет собой метил, замещенный одним или несколькими пиридинилами.

[0201] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_3$  представляет собой



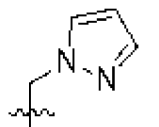
[0202] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_3$  представляет собой метил, замещенный одним или несколькими пиразолилами, где пиразолил необязательно замещен одним или несколькими  $C_1$ - $C_6$ алкилами,  $C_1$ - $C_6$ алкокси, галогенами,  $-CN$ ,  $-(CH_2)_{0-3}-N(C_1-C_6\text{алкил})_2$  или  $-CF_3$ .

$3\text{-N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил})_2$  или  $\text{-CF}_3$ .

[0203] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $\text{R}_3$  представляет собой метил, замещенный одним или несколькими пиразолилами, где пиразолил необязательно замещен одним или несколькими метилами, метокси, F, Cl,  $\text{-CN}$ ,  $\text{-CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)_2$  или  $\text{-CF}_3$ .

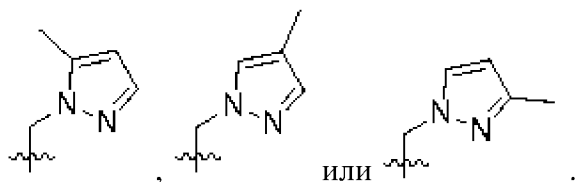
[0204] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $\text{R}_3$  представляет собой метил, замещенный одним или несколькими пиразолилами.

[0205] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $\text{R}_3$  представляет собой

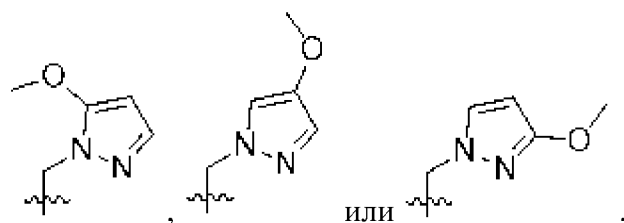


[0206] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $\text{R}_3$  представляет собой метил, замещенный одним или несколькими пиразолилами, где пиразолил замещен одним или несколькими метилами, метокси, F, Cl,  $\text{-CN}$ ,  $\text{-CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)_2$  или  $\text{-CF}_3$ .

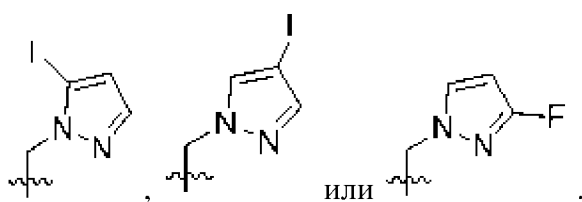
[0207] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $\text{R}_3$  представляет собой



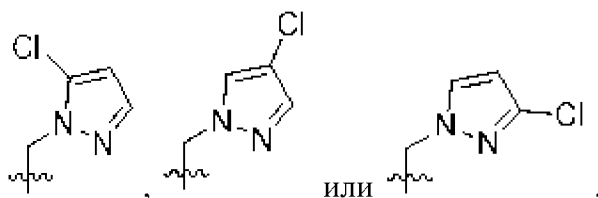
[0208] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $\text{R}_3$  представляет собой



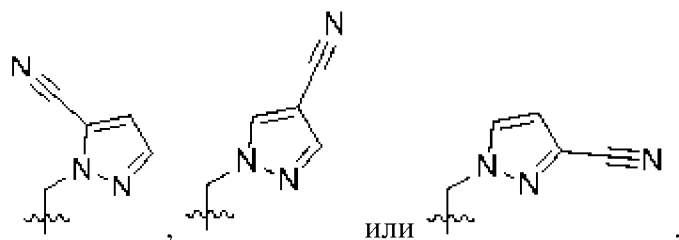
[0209] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $\text{R}_3$  представляет собой



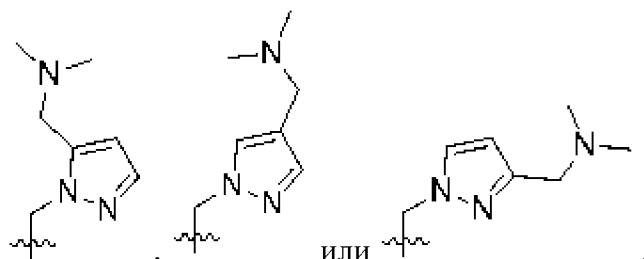
[0210] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $\text{R}_3$  представляет собой



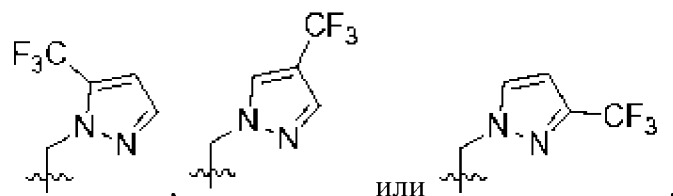
[0211] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $\text{R}_3$  представляет собой



[0212] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_3$  представляет собой



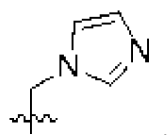
[0213] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_3$  представляет собой



[0214] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_3$  представляет собой метил, замещенный одним или несколькими имидазолилами, где имидазолил необязательно замещен одним или несколькими  $C_1$ - $C_6$ алкилами,  $C_1$ - $C_6$ алкокси, галогенами,  $-CN$ ,  $-(CH_2)_{0-3}-N(C_1-C_6\text{алкил})_2$  или  $-CF_3$ .

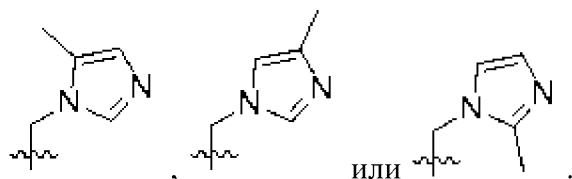
[0215] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_3$  представляет собой метил, замещенный одним или несколькими имидазолилами.

[0216] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_3$  представляет собой

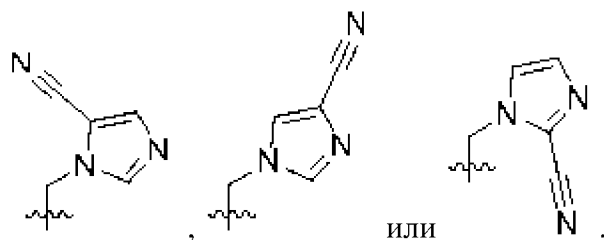


[0217] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_3$  представляет собой метил, замещенный одним или несколькими имидазолилами, где имидазолил замещен одним или несколькими метилами или  $-CN$ .

[0218] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_3$  представляет собой



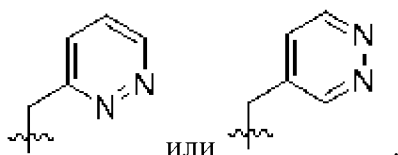
[0219] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_3$  представляет собой



[0220] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_3$  представляет собой метил, замещенный одним или несколькими пиридазинилами, где пиридазинил необязательно замещен одним или несколькими  $C_1$ - $C_6$ алкилами,  $C_1$ - $C_6$ алкокси, галогенами,  $-CN$ ,  $-(CH_2)_{0-3}-N(C_1-C_6\text{алкил})_2$  или  $-CF_3$ .

[0221] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_3$  представляет собой метил, замещенный одним или несколькими пиридазинилами.

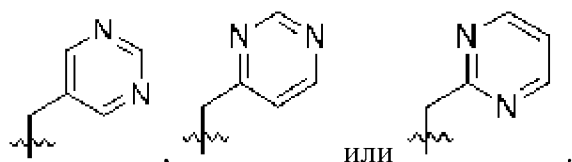
[0222] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_3$  представляет собой



[0223] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_3$  представляет собой метил, замещенный одним или несколькими пиримидинилами, где пиримидинил необязательно замещен одним или несколькими  $C_1$ - $C_6$ алкилами,  $C_1$ - $C_6$ алкокси, галогенами,  $-CN$ ,  $-(CH_2)_{0-3}-N(C_1-C_6\text{алкил})_2$  или  $-CF_3$ .

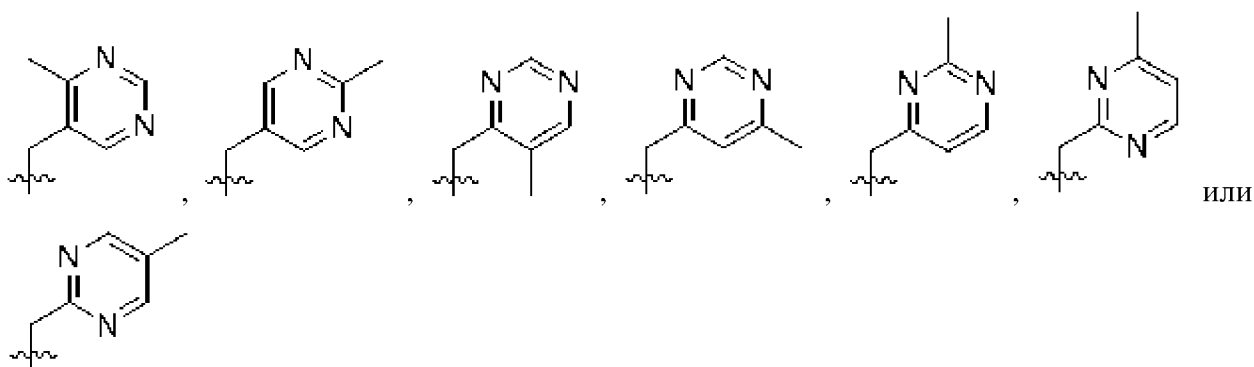
[0224] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_3$  представляет собой метил, замещенный одним или несколькими пиримидинилами.

[0225] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_3$  представляет собой

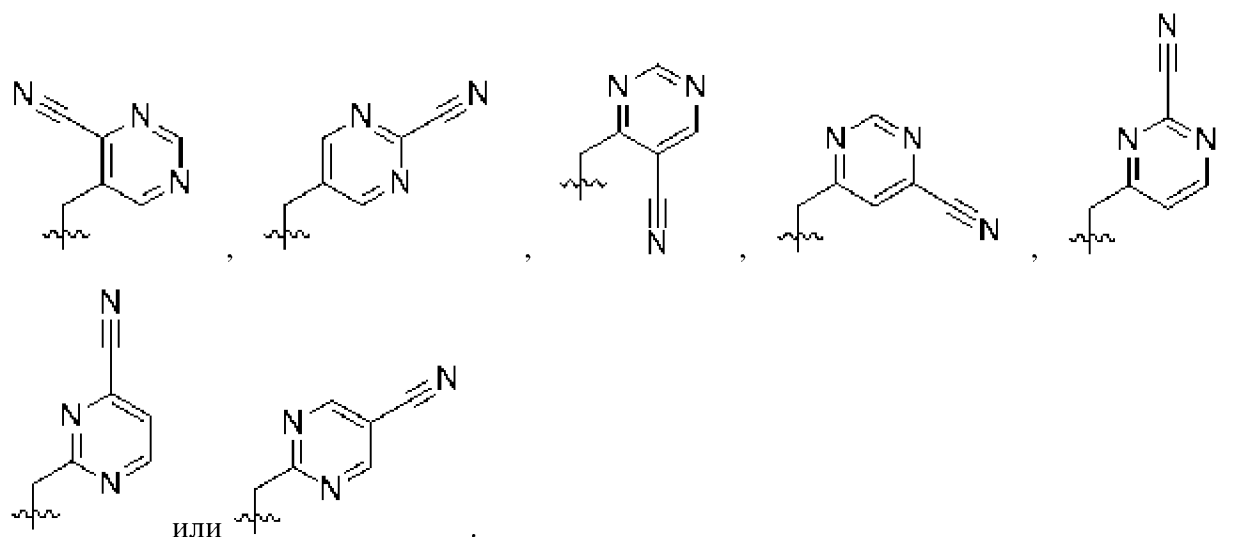


[0226] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_3$  представляет собой метил, замещенный одним или несколькими пиримидинилами, где пиримидинил замещен одним или несколькими метилами или  $-CN$ .

[0227] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_3$  представляет собой



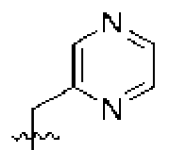
[0228] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_3$  представляет собой



[0229] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_3$  представляет собой метил, замещенный одним или несколькими пиразинилами, где пиразинил необязательно замещен одним или несколькими  $C_1$ - $C_6$ алкилами,  $C_1$ - $C_6$ алкокси, галогенами,  $-CN$ ,  $-(CH_2)_{0-3}-N(C_1-C_6\text{алкил})_2$  или  $-CF_3$ .

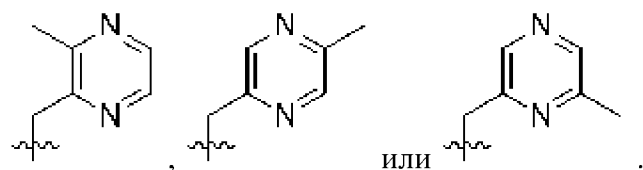
[0230] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_3$  представляет собой метил, замещенный одним или несколькими пиразинилами.

[0231] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_3$  представляет собой

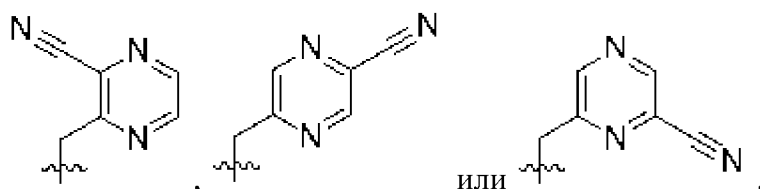


[0232] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_3$  представляет собой метил, замещенный одним или несколькими пиразинилами, где пиразинил замещен одним или несколькими метилами или  $-CN$ .

[0233] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_3$  представляет собой



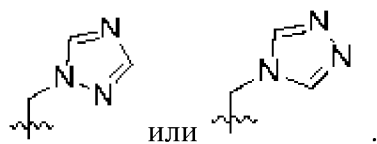
[0234] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_3$  представляет собой



[0235] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_3$  представляет собой метил, замещенный одним или несколькими триазиолилами, где триазиолил необязательно замещен одним или несколькими  $C_1$ - $C_6$ алкилами,  $C_1$ - $C_6$ алкокси, галогенами,  $-CN$ ,  $-(CH_2)_{0-3}-N(C_1-C_6\text{алкил})_2$  или  $-CF_3$ .

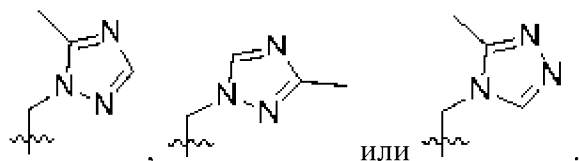
[0236] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_3$  представляет собой метил, замещенный одним или несколькими триазиолилами.

[0237] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_3$  представляет собой

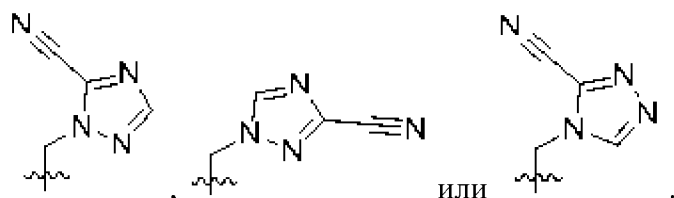


[0238] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_3$  представляет собой метил, замещенный одним или несколькими триазиолилами, где триазилил замещен одним или несколькими метилами или -CN.

[0239] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_3$  представляет собой



[0240] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_3$  представляет собой

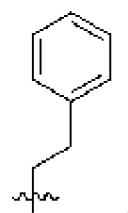


[0241] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_3$  представляет собой этил, замещенный одним или несколькими  $R_7$ .

[0242] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_3$  представляет собой этил, замещенный одним или несколькими  $C_5$ - $C_{10}$ арилами.

[0243] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_3$  представляет собой этил, замещенный одним или несколькими фенилами.

[0244] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_3$  представляет собой



[0245] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_4$  представляет собой H.

[0246] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_4$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $-(CH_2)_{0-3}-(C_3-C_6$ циклоалкил) или  $-(CH_2)_{0-3}-C_5-C_6$ арил.

[0247] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_4$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ алкил.

[0248] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_4$  представляет собой метил, этил, пропил, бутил.

[0249] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_4$  представляет собой

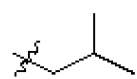
метил.

[0250] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_4$  представляет собой этил.

[0251] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_4$  представляет собой пропил. Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_4$  представляет собой .

. Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_4$  представляет собой .

[0252] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_4$  представляет собой бутил. Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_4$  представляет собой .

. Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_4$  представляет собой .

Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_4$  представляет собой .

[0253] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_4$  представляет собой  $-(CH_2)_{0-3}-(C_3-C_6\text{циклоалкил})$ .

[0254] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_4$  представляет собой  $C_3-C_6$ циклоалкил. Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_4$  представляет собой



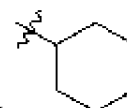
. Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_4$  представляет собой



Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_4$  представляет собой



Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_4$  представляет собой



[0255] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_4$  представляет собой  $-(CH_2)_{1-3}-(C_3-C_6\text{циклоалкил})$ . Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_4$  представляет собой  $-CH_2-(C_3-C_6\text{циклоалкил})$ . Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_4$  представляет собой  $-(CH_2)_2-(C_3-C_6\text{циклоалкил})$ . Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_4$  представляет собой  $-(CH_2)_3-(C_3-C_6\text{циклоалкил})$ .

[0256] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_4$  представляет собой



. Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_4$  представляет собой



. Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_4$  представляет собой



. Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_4$  представляет собой



[0266] Согласно некоторым вариантам осуществления, по меньшей мере один R<sub>6</sub> представляет собой галоген, оксо, -OH, -CN, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), -N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub> или -CF<sub>3</sub>.

[0268] Согласно некоторым вариантам осуществления, по меньшей мере один R<sub>6</sub> представляет собой оксо. Согласно некоторым вариантам осуществления, по меньшей мере один R<sub>6</sub> представляет собой -ОН. Согласно некоторым вариантам осуществления, по меньшей мере один R<sub>6</sub> представляет собой -CN. Согласно некоторым вариантам осуществления, по меньшей мере один R<sub>6</sub> представляет собой -NH<sub>2</sub>. Согласно некоторым вариантам осуществления, по меньшей мере один R<sub>6</sub> представляет собой -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил). Согласно некоторым вариантам осуществления, по меньшей мере один R<sub>6</sub> представляет собой -N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил)<sub>2</sub>. Согласно некоторым вариантам осуществления, по меньшей мере один R<sub>6</sub> представляет собой -CH<sub>2</sub>F. Согласно некоторым вариантам осуществления, по меньшей мере один R<sub>6</sub> представляет собой -CHF<sub>2</sub>. Согласно некоторым вариантам осуществления, по меньшей мере один R<sub>6</sub> представляет собой -CF<sub>3</sub>.

[0270] Согласно некоторым вариантам осуществления, по меньшей мере один R<sub>7</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, необязательно замещенный одним или несколькими

R<sub>7S</sub>. Согласно некоторым вариантам осуществления, по меньшей мере один R<sub>7</sub> представляет собой метокси, необязательно замещенный одним или несколькими R<sub>7S</sub>. Согласно некоторым вариантам осуществления, по меньшей мере один R<sub>7</sub> представляет собой этокси, необязательно замещенный одним или несколькими R<sub>7S</sub>. Согласно некоторым вариантам осуществления, по меньшей мере один R<sub>7</sub> представляет собой пропокси, необязательно замещенный одним или несколькими R<sub>7S</sub>. Согласно некоторым вариантам осуществления, по меньшей мере один R<sub>7</sub> представляет собой буюкси, необязательно замещенный одним или несколькими R<sub>7S</sub>. Согласно некоторым вариантам осуществления, по меньшей мере один R<sub>7</sub> представляет собой пентокси, необязательно замещенный одним или несколькими R<sub>7S</sub>. Согласно некоторым вариантам осуществления, по меньшей мере один R<sub>7</sub> представляет собой гексокси, необязательно замещенный одним или несколькими R<sub>7S</sub>.

[illegible]



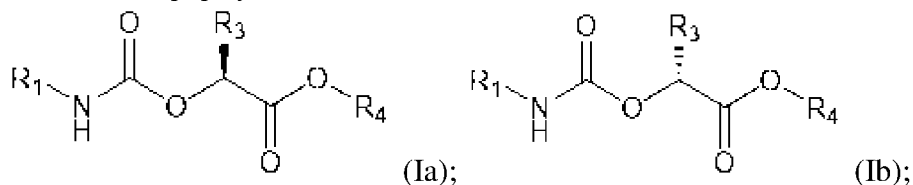
[0282] Согласно некоторым вариантам осуществления, по меньшей мере один R<sub>7S</sub> представляет собой 6-членный гетероарил. Согласно некоторым вариантам осуществления, по меньшей мере один R<sub>7S</sub> представляет собой пиридинил. Согласно некоторым вариантам осуществления, по меньшей мере один R<sub>7S</sub> представляет собой диазинил. Согласно некоторым вариантам осуществления, по меньшей мере один R<sub>7S</sub> представляет собой пиридазинил. Согласно некоторым вариантам осуществления, по меньшей мере один R<sub>7S</sub> представляет собой пиримидинил. Согласно некоторым вариантам

[0288] Согласно некоторым вариантам осуществления, по меньшей мере один R<sub>7S</sub> представляет собой -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил). Согласно некоторым вариантам осуществления, по меньшей мере один R<sub>7S</sub> представляет собой -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил). Согласно некоторым вариантам осуществления, по меньшей мере один R<sub>7S</sub> представляет собой -NH(CH<sub>3</sub>). Согласно некоторым вариантам осуществления, по меньшей мере один R<sub>7S</sub> представляет собой -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил). Согласно некоторым вариантам осуществления, по меньшей мере один R<sub>7S</sub> представляет собой -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-NH(CH<sub>3</sub>). Согласно некоторым вариантам осуществления, по меньшей мере один R<sub>7S</sub> представляет собой -CH<sub>2</sub>-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил). Согласно некоторым вариантам осуществления, по меньшей мере один R<sub>7S</sub> представляет собой -CH<sub>2</sub>-NH(CH<sub>3</sub>). Согласно некоторым вариантам осуществления, по меньшей мере один R<sub>7S</sub> представляет собой -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил). Согласно некоторым вариантам осуществления, по меньшей мере один R<sub>7S</sub> представляет



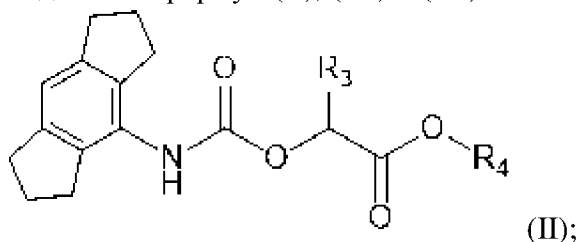
представляет собой пиразолидинил, необязательно замещенный одним или несколькими  $R_{7S}$ . Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_8$  представляет собой имидазолидинил, необязательно замещенный одним или несколькими  $R_{7S}$ . Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_8$  представляет собой оксазолидинил, необязательно замещенный одним или несколькими  $R_{7S}$ . Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_8$  представляет собой изоксазолидинил, необязательно замещенный одним или несколькими  $R_{7S}$ . Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_8$  представляет собой диоксалидинил, необязательно замещенный одним или несколькими  $R_{7S}$ . Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_8$  представляет собой пиперидинил, необязательно замещенный одним или несколькими  $R_{7S}$ . Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_8$  представляет собой тетрагидропиранил, необязательно замещенный одним или несколькими  $R_{7S}$ . Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_8$  представляет собой пиперазинил, необязательно замещенный одним или несколькими  $R_{7S}$ . Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_8$  представляет собой морфолинил, необязательно замещенный одним или несколькими  $R_{7S}$ . Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_8$  представляет собой диоксанил, необязательно замещенный одним или несколькими  $R_{7S}$ . Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_8$  представляет собой триазилил, необязательно замещенный одним или несколькими  $R_{7S}$ . Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_8$  представляет собой триоксанил, необязательно замещенный одним или несколькими  $R_{7S}$ . Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_8$  представляет собой азепанил, необязательно замещенный одним или несколькими  $R_{7S}$ . Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_8$  представляет собой диазепанил, необязательно замещенный одним или несколькими  $R_{7S}$ .

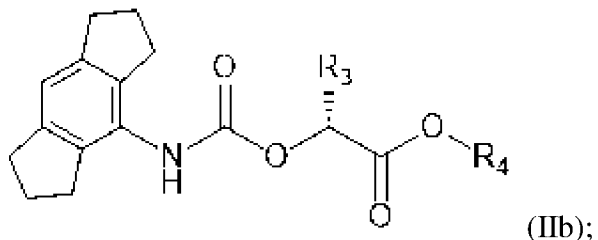
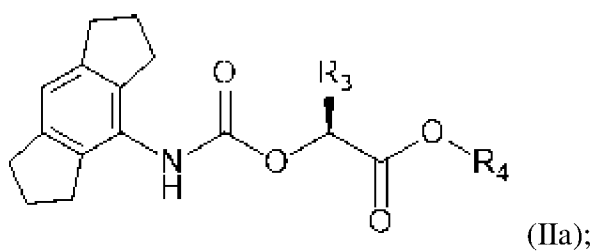
[0293] Согласно некоторым вариантам осуществления, соединение представляет собой соединение формул (Ia) или (Ib):



или его пролекарство, гидрат, сольват или фармацевтически приемлемую соль.

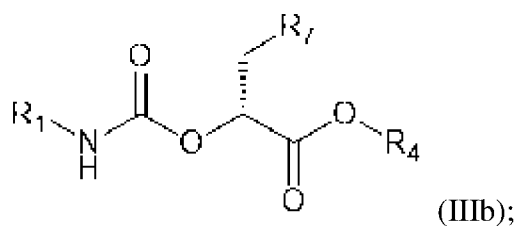
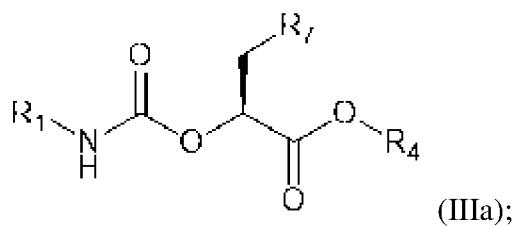
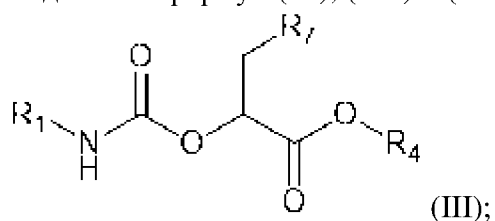
[0294] Согласно некоторым вариантам осуществления, соединение представляет собой соединение формул (II), (IIa) и (IIb):





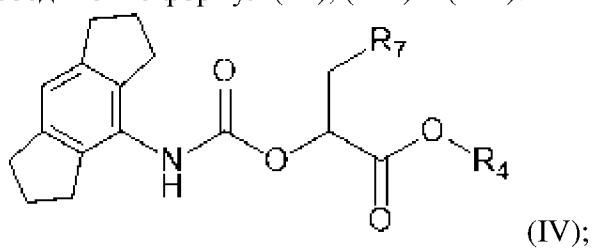
или его пролекарство, гидрат, сольват или фармацевтически приемлемую соль.

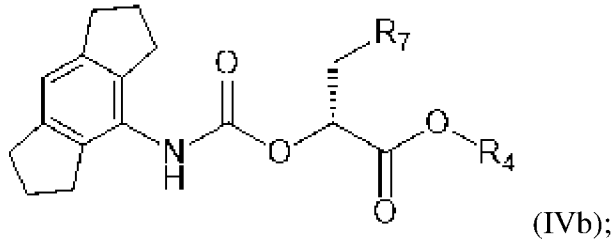
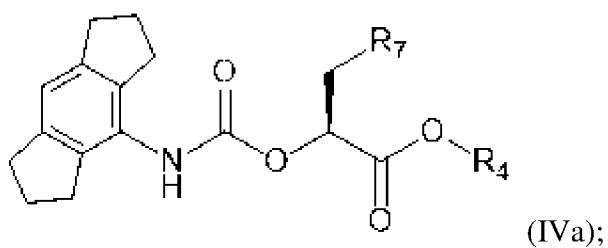
[0295] Согласно некоторым вариантам осуществления, соединение представляет собой соединение формул (III), (IIIa) и (IIIb):



или его пролекарство, гидрат, сольват или фармацевтически приемлемую соль.

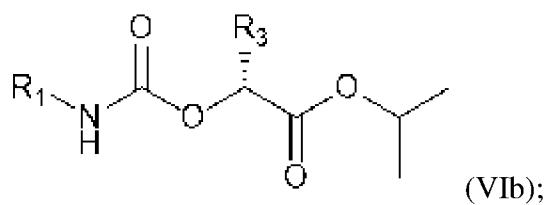
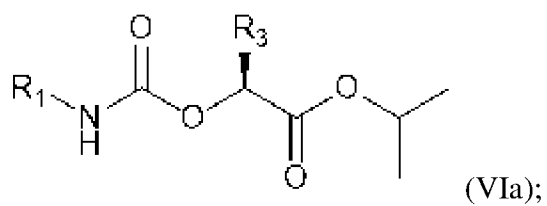
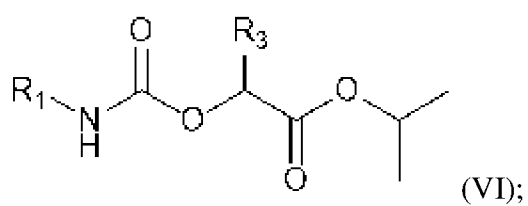
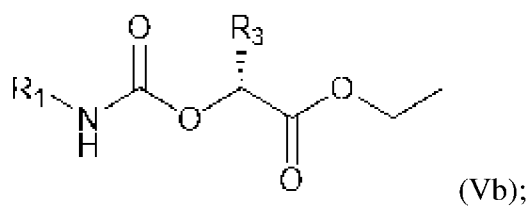
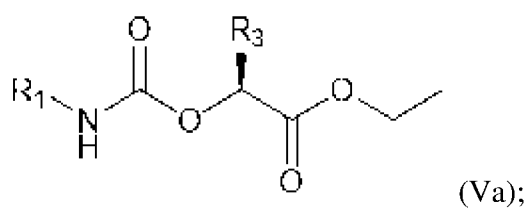
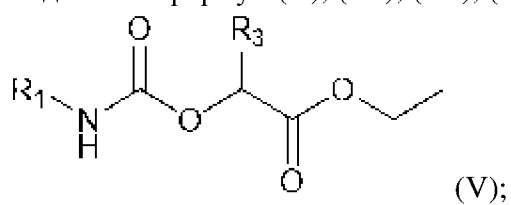
[0296] Согласно некоторым вариантам осуществления, соединение представляет собой соединение формул (IV), (IVa) и (IVb):





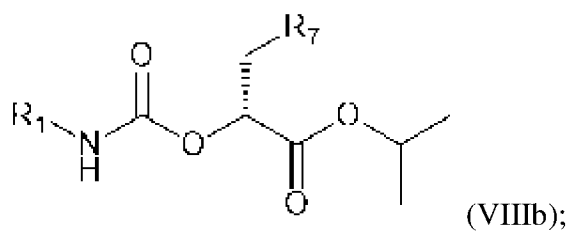
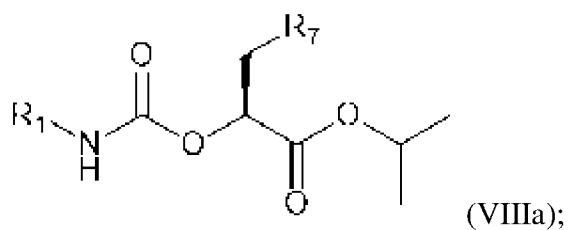
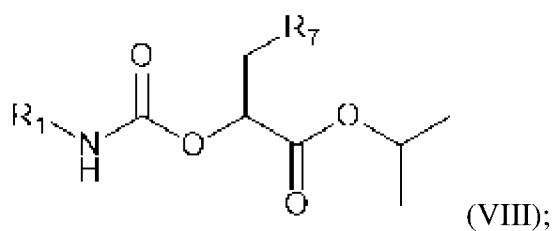
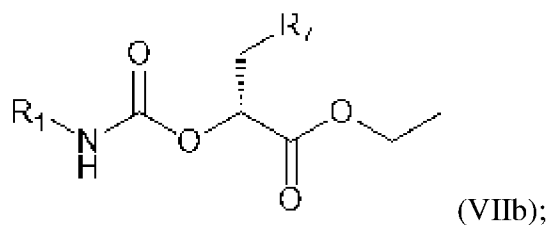
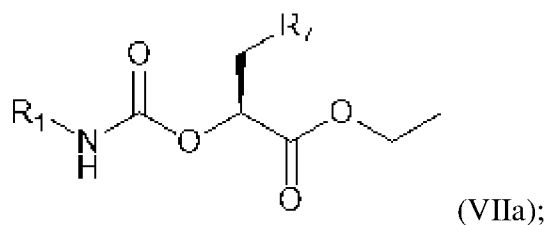
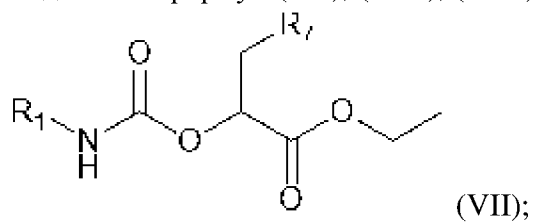
или его пролекарство, гидрат, сольват или фармацевтически приемлемую соль.

[0297] Согласно некоторым вариантам осуществления, соединение представляет собой соединение формул (V), (Va), (Vb), (VI), (VIa) и (VIb):



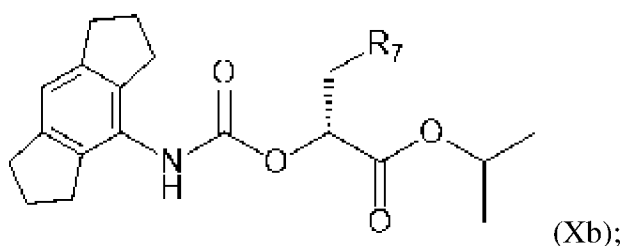
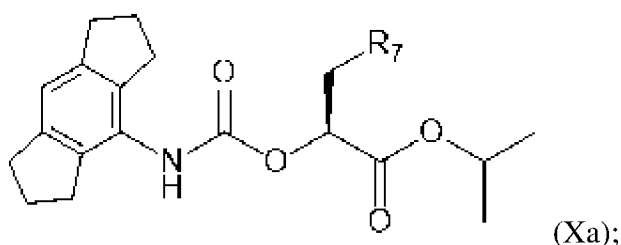
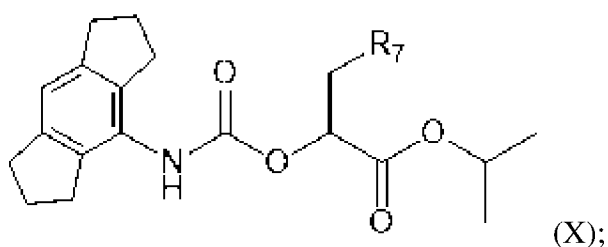
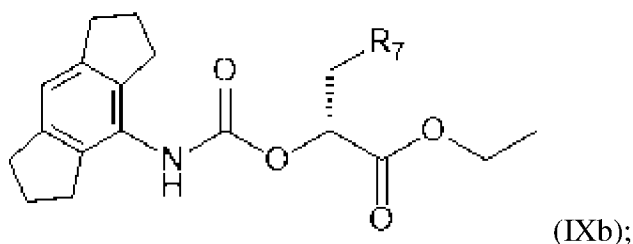
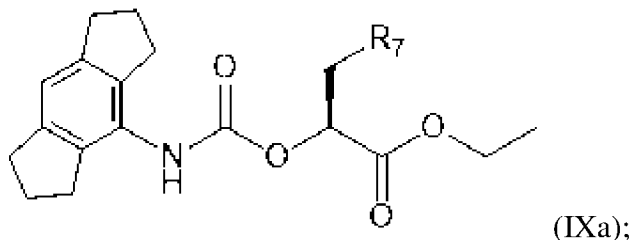
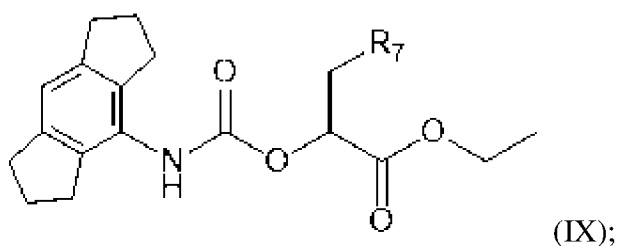
или его пролекарство, гидрат, сольват или фармацевтически приемлемую соль.

[0298] Согласно некоторым вариантам осуществления, соединение представляет собой соединение формул (VII), (VIIa), (VIIb), (VIII), (VIIIa) и (VIIIb):



или его пролекарство, гидрат, сольват или фармацевтически приемлемую соль.

[0299] Согласно некоторым вариантам осуществления, соединение представляет собой соединение формул (IX), (IXa), (IXb), (X), (Xa) и (Xb):



или его пролекарство, гидрат, сольват или фармацевтически приемлемую соль.

[0300] Подразумевается, что для соединения согласно любой из формул (I)-(X), (Ia)-(Xa), и (Ib)-(Xb), каждый  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_{7S}$  и  $R_8$  может быть выбран, когда это применимо, из групп, описанных в настоящем документе, и любая группа, описанная в настоящем документе для любого из  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_{7S}$  и  $R_8$ , может быть объединена, когда это применимо, с любой группой, описанной в настоящем документе для одного или нескольких из оставшихся из  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_{7S}$  и  $R_8$ .

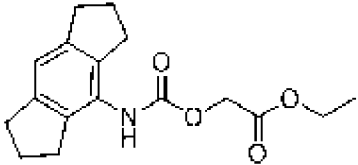
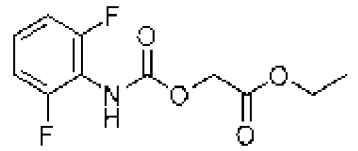
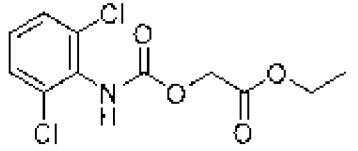
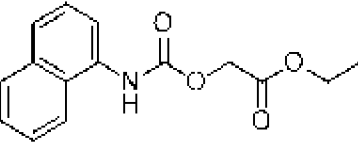
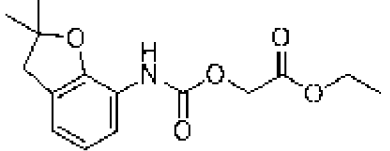
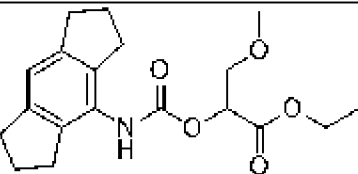
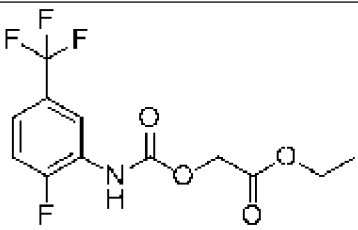
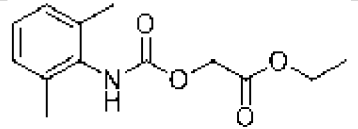
[0301] Согласно некоторым вариантам осуществления, соединение выбирают из

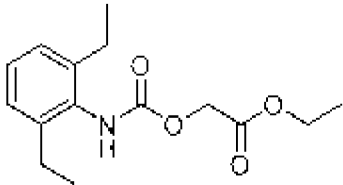
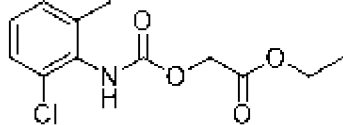
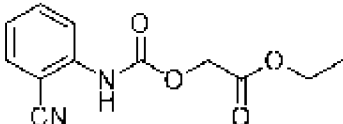
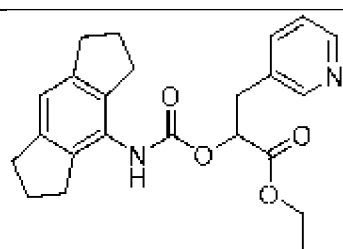
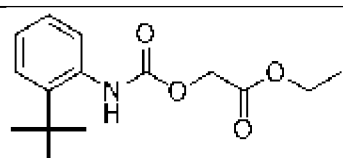
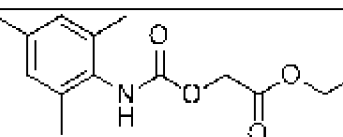
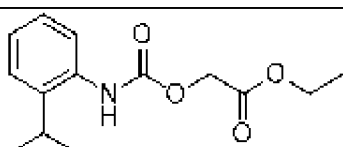
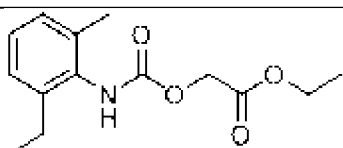
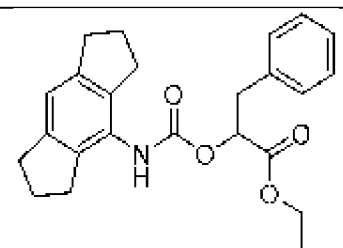
соединений, описанных в Таблице 1, и их пролекарств и фармацевтически приемлемых солей.

[0302] Согласно некоторым вариантам осуществления, соединение выбирают из соединений, описанных в Таблице 1, и их фармацевтически приемлемых солей.

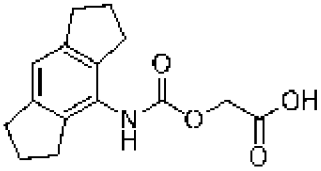
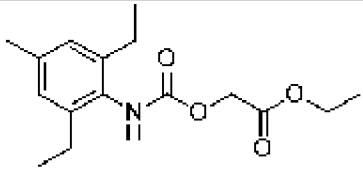
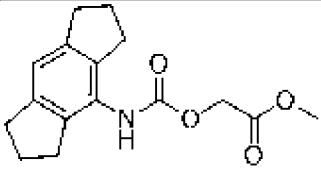
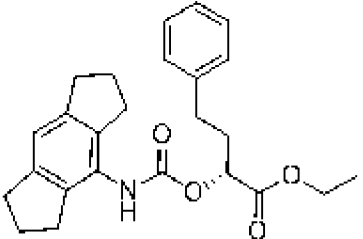
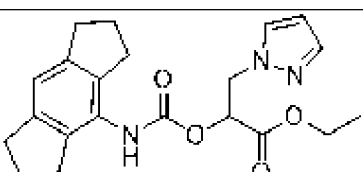
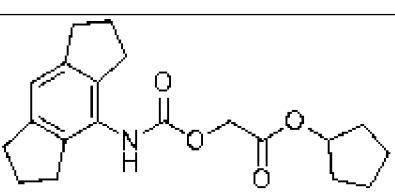
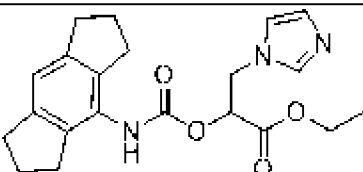
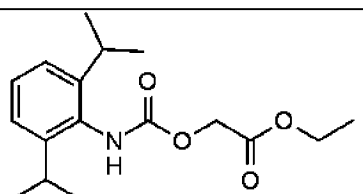
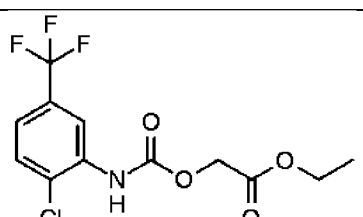
[0303] Согласно некоторым вариантам осуществления, соединение выбирают из соединений, описанных в Таблице 1.

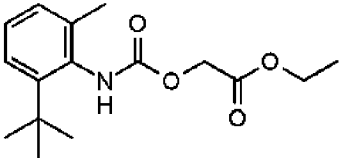
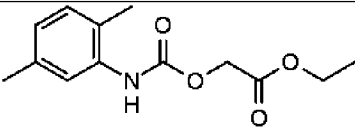
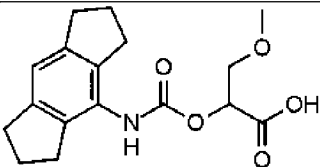
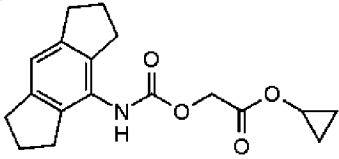
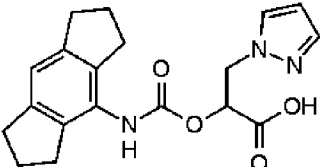
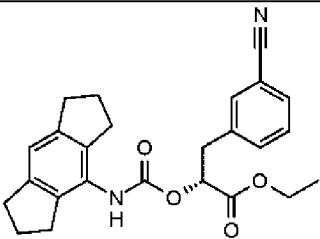
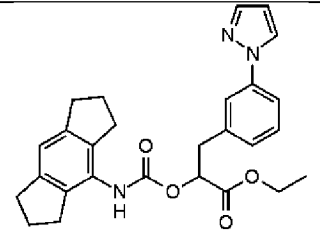
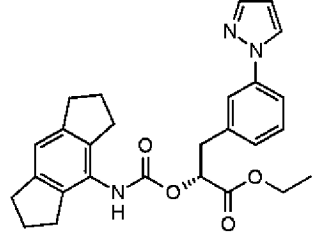
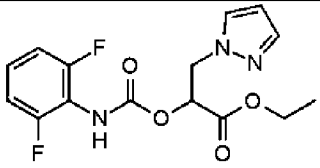
Таблица 1

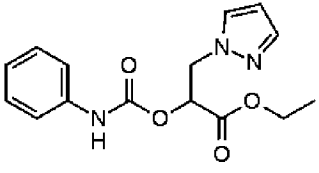
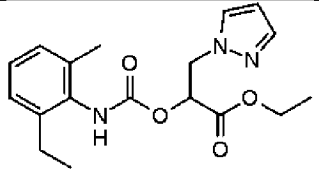
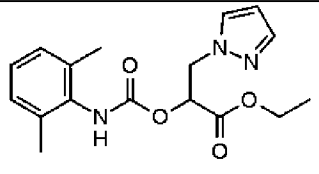
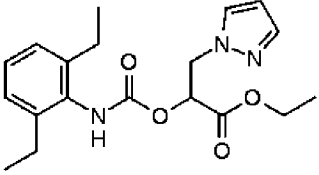
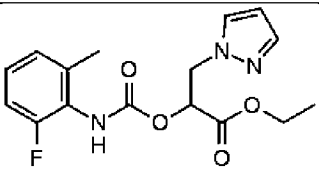
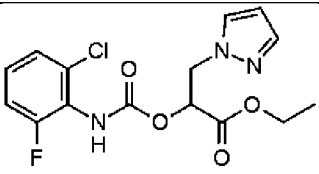
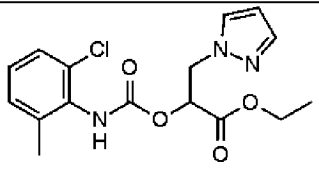
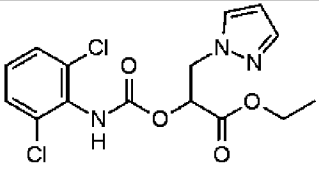
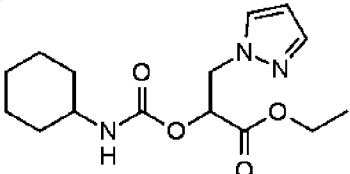
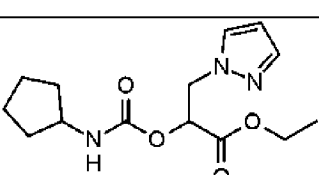
| Соединение<br>№ | Структура                                                                           | Название                                                                           |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| 1               |    | Этил-2-{{(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил}окси}ацетат              |
| 2               |    | Этил-2-{{(2,6-дифторфенил)карбамоил}окси}ацетат                                    |
| 3               |   | Этил-2-{{(2,6-дихлорфенил)карбамоил}окси}ацетат                                    |
| 4               |  | Этил-2-{{(нафталин-1-ил)карбамоил}окси}ацетат                                      |
| 5               |  | Этил-2-{{(2,2-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-7-ил)карбамоил}окси}ацетат          |
| 6               |  | Этил-2-{{(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил}окси}-3-метоксипропаноат |
| 7               |  | Этил-2-({[2-фтор-5-(трифторметил)фенил]-карбамоил}окси)ацетат                      |
| 8               |  | Этил-2-{{(2,6-диметилфенил)карбамоил}окси}ацетат                                   |

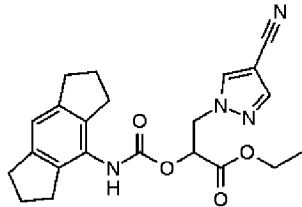
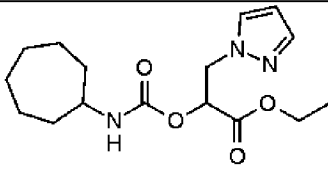
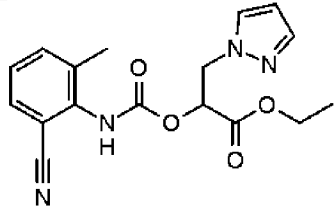
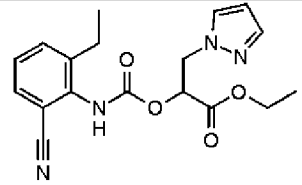
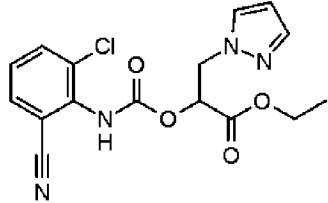
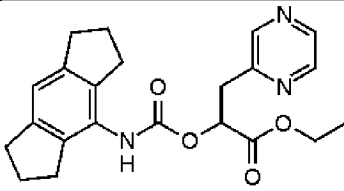
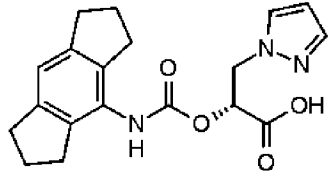
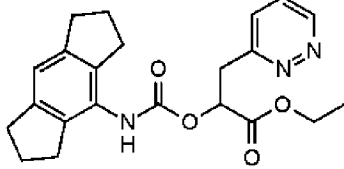
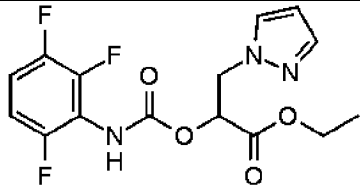
|    |                                                                                     |                                                                                            |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| 9  |    | Этил-2-{{(2,6-диэтилфенил)карбамоил}окси}ацетат                                            |
| 10 |    | Этил-2-{{[2-(хлор-6-метилфенил)карбамоил]окси}ацетат                                       |
| 11 |    | Этил-2-{{(2-цианофенил)карбамоил}окси}ацетат                                               |
| 12 |    | Этил-2-{{[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси}-3-(пиридин-3-ил)пропаноат |
| 13 |   | Этил-2-{{(2- <i>трет</i> -бутилфенил)карбамоил}окси}ацетат                                 |
| 14 |  | Этил-2-((мезитилкарбамоил)окси)ацетат                                                      |
| 15 |  | Этил-2-(((2-изопропилфенил)карбамоил)окси)ацетат                                           |
| 16 |  | Этил-2-(((2-этил-6-метилфенил)карбамоил)окси)ацетат                                        |
| 17 |  | Этил-2-(((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)окси)-3-фенилпропаноат           |

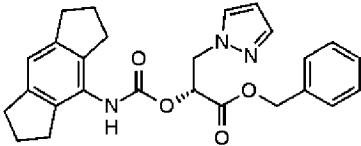
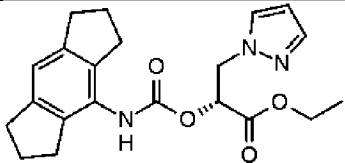
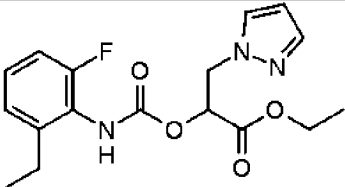
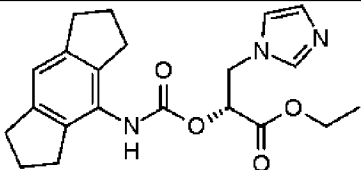
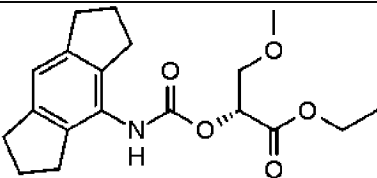
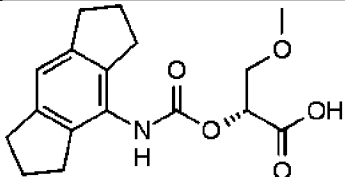
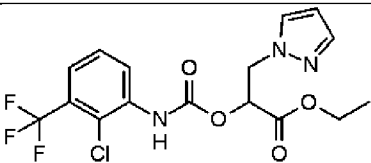
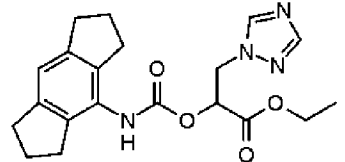
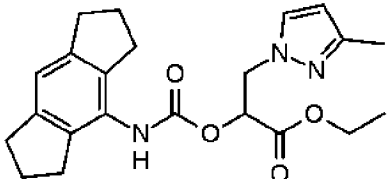
|    |  |                                                                                             |
|----|--|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| 18 |  | Этил-2-(((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)окси)-3-(пиридин-2-ил)пропаноат   |
| 19 |  | Этил-(2R)-2-{{{(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил}окси}}пропаноат             |
| 20 |  | Пропан-2-ил-2-{{{(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил}окси}}ацетат              |
| 21 |  | 2-{{{(1,2,3,5,6,7-Гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил}окси}}ацетат                          |
| 22 |  | Циклопропилметил-2-{{{(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил}окси}}ацетат         |
| 23 |  | Циклобутил-2-{{{(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил}окси}}ацетат               |
| 24 |  | 2-метилпропил-2-{{{(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил}окси}}ацетат            |
| 25 |  | Этил-3-(4-цианофенил)-2-{{{(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил}окси}}пропаноат |
| 26 |  | Этил-2-({[2-метил-6-(пропан-2-ил)фенил]карбамоил}окси)ацетат                                |

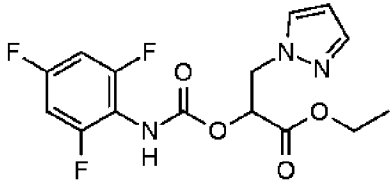
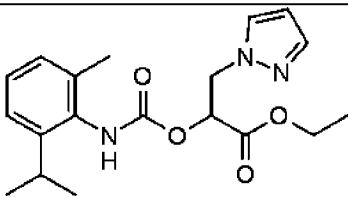
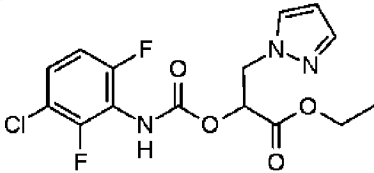
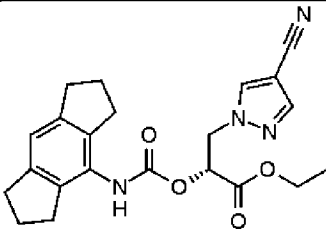
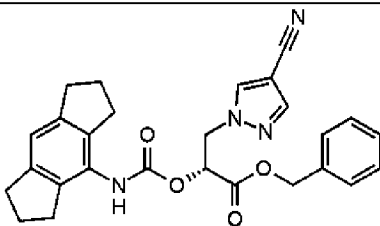
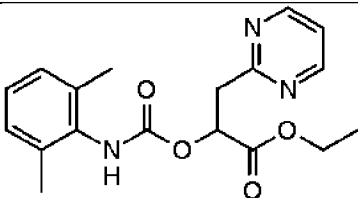
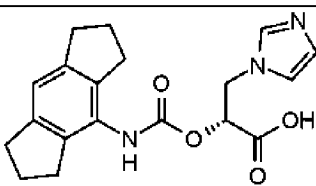
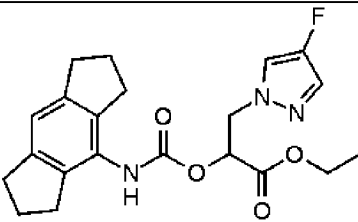
|    |                                                                                     |                                                                                               |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| 27 |    | 2-([(1,2,3,5,6,7-Гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси)уксусная кислота                    |
| 28 |    | Этил-2-([(2,6-диэтил-4-метилфенил)карбамоил]окси)ацетат                                       |
| 29 |    | Метил-2-([(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси)ацетат                        |
| 30 |    | Этил-(2R)-2-([(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси)-4-фенилбутаноат          |
| 31 |   | Этил-2-([(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси)-3-(1H-пиразол-1-ил)пропаноат  |
| 32 |  | Циклопентил-2-([(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси)ацетат                  |
| 33 |  | Этил-2-([(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси)-3-(1H-имидазол-1-ил)пропаноат |
| 34 |  | Этил-2-([(2,6-бис(пропан-2-ил)фенил)карбамоил]окси)ацетат                                     |
| 35 |  | Этил-2-([(2-хлор-5-(трифторметил)фенил)карбамоил]окси)ацетат                                  |

|    |                                                                                     |                                                                                                                      |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 36 |    | Этил-2-{{(2- <i>трет</i> -бутил-6-метилфенил)карбамоил]окси}ацетат                                                   |
| 37 |    | Этил-2-{{(2,5-диметилфенил)карбамоил]окси}ацетат                                                                     |
| 38 |    | 2-{{{(1,2,3,5,6,7-гексагидро- <i>s</i> -индацен-4-ил)карбамоил]окси}-3-метоксипропановая кислота                     |
| 39 |    | циклопропил-2-{{{(1,2,3,5,6,7-гексагидро- <i>s</i> -индацен-4-ил)карбамоил]окси}ацетат                               |
| 40 |   | 2-{{{(1,2,3,5,6,7-гексагидро- <i>s</i> -индацен-4-ил)карбамоил]окси}-3-(1Н-пиразол-1-ил)пропановая кислота           |
| 41 |  | Этил-(2R)-3-(3-цианофенил)-2-{{{(1,2,3,5,6,7-гексагидро- <i>s</i> -индацен-4-ил)карбамоил]окси}пропаноат             |
| 42 |  | Этил-2-{{{(1,2,3,5,6,7-гексагидро- <i>s</i> -индацен-4-ил)карбамоил]окси}-3-[3-(1Н-пиразол-1-ил)фенил]пропаноат      |
| 43 |  | Этил-(2R)-2-{{{(1,2,3,5,6,7-гексагидро- <i>s</i> -индацен-4-ил)карбамоил]окси}-3-[3-(1Н-пиразол-1-ил)фенил]пропаноат |
| 44 |  | Этил-2-{{{(2,6-дифторфенил)карбамоил]окси}-3-1Н-пиразол-1-ил)пропаноат                                               |

|    |                                                                                     |                                                                            |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| 45 |    | Этил-2-[(фенилкарбамоил)окси]-3-(1H-пиразол-1-ил)пропаноат                 |
| 46 |    | Этил-2-{[(2-этил-6-метилфенил)карбамоил]окси}-3-(1H-пиразол-1-ил)пропаноат |
| 47 |    | Этил-2-{[(2,6-диметилфенил)карбамоил]окси}-3-(1H-пиразол-1-ил)пропаноат    |
| 48 |    | Этил-2-{[(2,6-диэтилфенил)карбамоил]окси}-3-(1H-пиразол-1-ил)пропаноат     |
| 49 |   | Этил-2-{[(2-фтор-6-метилфенил)карбамоил]окси}-3-(1H-пиразол-1-ил)пропаноат |
| 50 |  | Этил-2-{[(2-хлор-6-фторфенил)карбамоил]окси}-3-(1H-пиразол-1-ил)пропаноат  |
| 51 |  | Этил-2-{[(2-хлор-6-метилфенил)карбамоил]окси}-3-(1H-пиразол-1-ил)пропаноат |
| 52 |  | Этил-2-{[(2,6-дихлорфенил)карбамоил]окси}-3-(1H-пиразол-1-ил)пропаноат     |
| 53 |  | Этил-2-[(циклогексилкарбамоил)окси]-3-(1H-пиразол-1-ил)пропаноат           |
| 54 |  | Этил-2-[(циклопентилкарбамоил)окси]-3-(1H-пиразол-1-ил)пропаноат           |

|    |                                                                                     |                                                                                                        |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 55 |    | Этил-3-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-2-[[[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси}пропаноат  |
| 56 |    | Этил-2-[(циклогептилкарбамоил)окси]-3-(1H-пиразол-1-ил)пропаноат                                       |
| 57 |    | Этил-2-[[[(2-циано-6-метилфенил)карбамоил]окси}-3-(1H-пиразол-1-ил)пропаноат                           |
| 58 |    | Этил-2-[[[(2-циано-6-этилфенил)карбамоил]окси}-3-(1H-пиразол-1-ил)пропаноат                            |
| 59 |  | Этил-2-[[[(2-хлор-6-цианофенил)карбамоил]окси}-3-(1H-пиразол-1-ил)пропаноат                            |
| 60 |  | Этил-2-[[[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси]-3-(пиразин-2-ил)пропаноат             |
| 61 |  | (2R)-2-[[[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси]-3-(1H-пиразол-1-ил)пропановая кислота |
| 62 |  | Этил-2-[[[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси]-3-(пиридазин-3-ил)пропаноат           |
| 63 |  | Этил-3-(1H-пиразол-1-ил)-2-[[[(2,3,6-трифторфенил)карбамоил]окси}пропаноат                             |

|    |                                                                                     |                                                                                                      |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 64 |    | Бензил-(2R)-2-([(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]-окси)-3-(1H-пиразол-1-ил)пропаноат |
| 65 |    | Этил-(2R)-2-([(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси)-3-(1H-пиразол-1-ил)пропаноат    |
| 66 |    | Этил-2-([(2-этил-6-фторфенил)карбамоил]окси)-3-(1H-пиразол-1-ил)пропаноат                            |
| 67 |    | Этил-(2R)-2-([(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси)-3-(1H-имидазол-1-ил)пропаноат   |
| 68 |   | Этил-(2R)-2-([(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси)-3-метоксипропаноат              |
| 69 |  | (2R)-2-([(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси)-3-метоксипропановая кислота          |
| 70 |  | Этил-2-([(2-хлор-3-(трифторметил)фенил)карбамоил]окси)-3-(1H-пиразол-1-ил)пропаноат                  |
| 71 |  | Этил-2-([(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси)-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропаноат   |
| 72 |  | Этил-2-([(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси)-3-(3-метил-1H-пиразол-1-ил)пропаноат |

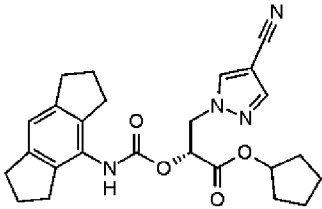
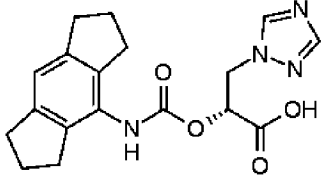
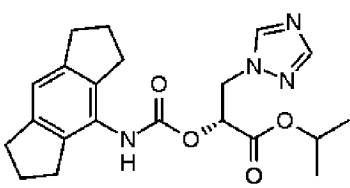
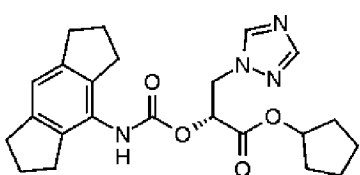
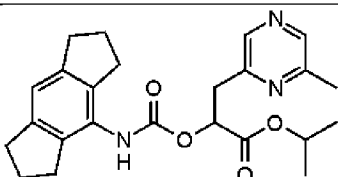
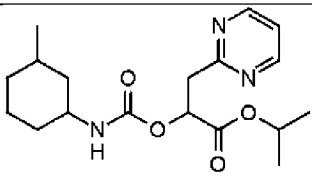
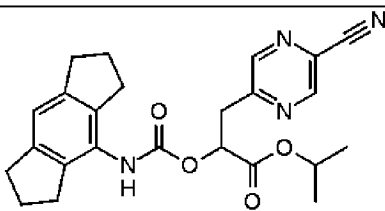
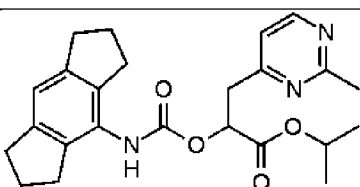
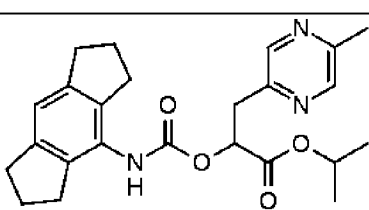
|    |                                                                                     |                                                                                                             |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 73 |    | Этил-3-(1H-пиразол-1-ил)-2-{[(2,4,6-трифторфенил)карбамоил]окси}пропаноат                                   |
| 74 |    | Этил-2-({[2-метил-6-(пропан-2-ил)фенил]карбамоил}окси)-3-(1H-пиразол-1-ил)пропаноат                         |
| 75 |    | Этил-2-{[(3-хлор-2,6-дифторфенил)карбамоил]окси}-3-(1H-пиразол-1-ил)пропаноат                               |
| 76 |    | Этил-(2R)-3-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-2-{[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси}пропаноат   |
| 77 |  | Бензил-(2R)-3-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-2-{[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси}пропаноат |
| 78 |  | Этил-2-{[(2,6-диметилфенил)карбамоил]окси}-3-(пиримидин-2-ил)пропаноат                                      |
| 79 |  | (2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси}-3-(1H-имидазол-1-ил)пропановая кислота      |
| 80 |  | Этил-3-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)-2-{[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси}пропаноат         |

|    |  |                                                                                                               |
|----|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 81 |  | Этил-2-([(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси)-3-(5-метил-1H-имидазол-1-ил)пропаноат         |
| 82 |  | (2R)-3-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-2-([(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси)пропановая кислота |
| 83 |  | Этил-(2R)-2-([(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси)-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропаноат       |
| 84 |  | Этил-2-([(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси)-3-(2-метил-1H-имидазол-1-ил)пропаноат         |
| 85 |  | Этил-2-([(2-хлор-6-этилфенил)карбамоил]окси)-3-(1H-пиразол-1-ил)пропаноат                                     |
| 86 |  | Этил-2-([(2-метилнафталин-1-ил)карбамоил]окси)-3-(1H-пиразол-1-ил)пропаноат                                   |
| 87 |  | Этил-2-([(2-метилциклогексил)карбамоил]окси)-3-(1H-пиразол-1-ил)пропаноат                                     |
| 88 |  | Этил-(2R)-3-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)-2-([(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси)пропаноат      |

|    |  |                                                                                                             |
|----|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 89 |  | Этил-(2R)-3-(4-циано-1H-имидазол-1-ил)-2-[[ (1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси}пропаноат |
| 90 |  | Этил-(2R)-3-(5-циано-1H-имидазол-1-ил)-2-[[ (1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси}пропаноат |
| 91 |  | Этил-2-([2,6-диметил-4-(трифторметил)фенил]карбамоил}окси)-3-(1H-пиразол-1-ил)пропаноат                     |
| 92 |  | Этил-2-[[ (1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси]-3-(4-метокси-1H-пиразол-1-ил)пропаноат     |
| 93 |  | Этил-(2R)-2-[[ (1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси]-3-(пиримидин-2-ил)пропаноат           |
| 94 |  | Этил-(2R)-2-[[ (1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси]-3-(пиразин-2-ил)пропаноат             |
| 95 |  | Этил-(2R)-3-этоксид-2-[[ (1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси}пропаноат                    |
| 96 |  | Этил-(2R)-3-(3-циано-1H-пиразол-1-ил)-2-[[ (1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси}пропаноат  |

|     |  |                                                                                                                                           |
|-----|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 97  |  | Этил-(2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси}-3-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]пропаноат                        |
| 98  |  | (2R)-3-{4-[(диметиламино)метил]-1H-пиразол-1-ил}-2-{[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси}пропановой кислоты гидрохлорид |
| 99  |  | Этил-2-{[(2,4-диметилтиофен-3-ил)карбамоил]окси}-3-(1H-пиразол-1-ил)пропаноат                                                             |
| 100 |  | Этил-2-[(4,10-диоксатрицикло[7.3.0.0 <sup>3,7</sup> ]додека-1,3(7),8-триен-2-ил)карбамоил]окси]-3-(1H-пиразол-1-ил)пропаноат              |
| 101 |  | Этил-(2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси}-3-(2-метоксиэтокси)пропаноат                                         |
| 102 |  | Этил-(2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси}-3-(оксан-4-илокси)пропаноат                                          |
| 103 |  | Этил-(2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси}-3-(5-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропаноат                           |
| 104 |  | Этил-(2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси}-3-(пропан-2-илокси)пропаноат                                         |

|     |  |                                                                                                                  |
|-----|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 105 |  | Этил-(2R)-2-([(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси)-3-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропаноат  |
| 106 |  | (2R)-2-([(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси)-3-(пиримидин-2-ил)пропановая кислота             |
| 107 |  | Пропан-2-ил-(2R)-2-([(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси)-3-(пиримидин-2-ил)пропаноат          |
| 108 |  | Циклопентил-(2R)-2-([(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси)-3-(пиримидин-2-ил)пропаноат          |
| 109 |  | (2R)-2-([(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси)-3-(пиразин-2-ил)пропановая кислота               |
| 110 |  | Пропан-2-ил-(2R)-2-([(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси)-3-(пиразин-2-ил)пропаноат            |
| 111 |  | Циклопентил-(2R)-2-([(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси)-3-(пиразин-2-ил)пропаноат            |
| 112 |  | Пропан-2-ил-(2R)-3-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-2-([(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси)пропаноат |

|     |                                                                                     |                                                                                                                  |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 113 |    | Циклопентил-(2R)-3-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-2-([(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси}пропаноат |
| 114 |    | (2R)-2-([(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси}-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропановая кислота      |
| 115 |    | Пропан-2-ил-(2R)-2-([(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси}-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропаноат   |
| 116 |    | Циклопентил-(2R)-2-([(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси}-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропаноат   |
| 117 |  | Пропан-2-ил-2-([(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси}-3-(6-метилпиразин-2-ил)пропаноат          |
| 118 |  | Пропан-2-ил-2-([(3-метилциклогексил)карбамоил]окси}-3-(пиримидин-2-ил)пропаноат                                  |
| 119 |  | Пропан-2-ил-3-(5-цианопиразин-2-ил)-2-([(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси}пропаноат          |
| 120 |  | Пропан-2-ил-2-([(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси}-3-(2-метилпиримидин-4-ил)пропаноат        |
| 121 |  | Пропан-2-ил-2-([(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси}-3-(5-метилпиразин-2-ил)пропаноат          |

|     |  |                                                                                                                       |
|-----|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 122 |  | Пропан-2-ил-2-[[1-метилциклогексил)карбамоил]окси]-3-(пиримидин-2-ил)пропаноат                                        |
| 123 |  | Пропан-2-ил-2-[[2-хлор-6-фторфенил)карбамоил]окси]-3-(пиримидин-2-ил)пропаноат                                        |
| 124 |  | Пропан-2-ил-2-[[2,6-дифторфенил)карбамоил]окси]-3-(пиримидин-2-ил)пропаноат                                           |
| 125 |  | Пропан-2-ил-2-[[2,6-дихлорфенил)карбамоил]окси]-3-(пиримидин-2-ил)пропаноат                                           |
| 126 |  | Пропан-2-ил-(2R)-3-(3-циано-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-2-[[1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси}пропаноат |
| 127 |  | Пропан-2-ил-2-[(бицикло[2.2.2]октан-1-ил)карбамоил]окси]-3-(пиримидин-2-ил)пропаноат                                  |
| 128 |  | Пропан-2-ил-2-[[1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси]-3-(пиридазин-4-ил)пропаноат                     |
| 129 |  | Пропан-2-ил-2-[[ <i>транс</i> -2-метилциклогексил)карбамоил]окси]-3-(пиримидин-2-ил)пропаноат                         |
| 130 |  | Пропан-2-ил-3-(5-цианопиримидин-2-ил)-2-[[1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси}пропаноат              |

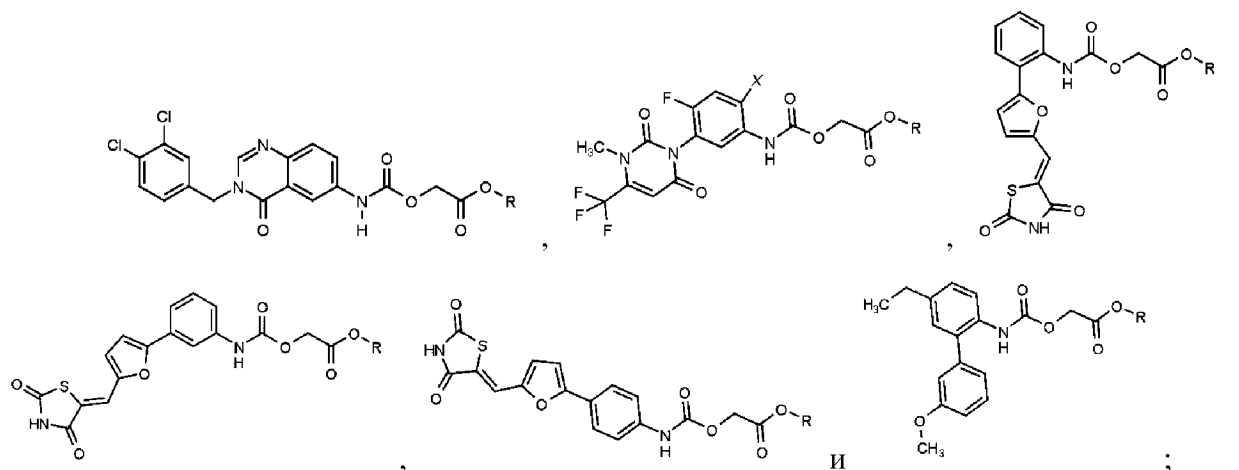
[0304] Согласно некоторым вариантам осуществления, соединение выбирают из группы состоящей из:

- этил-2-[[ (1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)карбамоил]окси]ацетата,
- этил-2-[[ (2,6-дифторфенил)карбамоил]окси]ацетата,
- этил-2-[[ (2,6-дихлорфенил)карбамоил]окси]ацетата,
- этил-2-[[ (нафталин-1-ил)карбамоил]окси]ацетата,
- этил-2-[[ (2,2-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-7-ил)карбамоил]окси]ацетата,
- этил-2-[[ (1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)карбамоил]окси]-3-метоксипропаноата,
- этил-2-([2-фтор-5-(трифторметил)фенил]карбамоил)окси]ацетата,
- этил-2-[[ (2,6-диметилфенил)карбамоил]окси]ацетата,
- этил-2-[[ (2,6-диэтилфенил)карбамоил]окси]ацетата,
- этил-2-([2-(хлор-6-метилфенил)карбамоил]окси]ацетата,
- этил-2-[[ (2-цианофенил)карбамоил]окси]ацетата,
- этил-2-[[ (1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)карбамоил]окси]-3-(пиридин-3-ил)пропаноата,
- этил-2-[[ (2-*трет*-бутилфенил)карбамоил]окси]ацетата,
- этил-2-((мезитилкарбамоил)окси]ацетата,
- этил-2-(((2-изопропилфенил)карбамоил)окси]ацетата,
- этил-2-(((2-этил-6-метилфенил)карбамоил)окси]ацетата,
- этил-2-(((1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)карбамоил)окси)-3-фенилпропаноата,
- этил-2-(((1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)карбамоил)окси)-3-(пиридин-2-ил)пропаноата,
- этил-(2*R*)-2-[[ (1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)карбамоил]окси]пропаноата,
- пропан-2-ил-2-[[ (1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)карбамоил]окси]ацетата,
- 2-[[ (1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)карбамоил]окси]ацетата,
- циклопропилметил-2-[[ (1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)карбамоил]окси]ацетата,
- циклобутил-2-[[ (1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)карбамоил]окси]ацетата,
- 2-метилпропил-2-[[ (1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)карбамоил]окси]ацетата,
- этил-3-(4-цианофенил)-2-[[ (1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)карбамоил]окси]пропаноата,
- этил-2-([2-метил-6-(пропан-2-ил)фенил]карбамоил)окси]ацетата,
- 2-[[ (1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)карбамоил]окси]уксусной кислоты,
- этил-2-[[ (2,6-диэтил-4-метилфенил)карбамоил]окси]ацетата,
- метил-2-[[ (1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)карбамоил]окси]ацетата,
- этил-(2*R*)-2-[[ (1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)карбамоил]окси]-4-фенилбутаноата,
- этил-2-[[ (1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)карбамоил]окси]-3-(1*H*-пиразол-1-

ил)пропаноата,

циклопентил-2-[[[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси]ацетата; и  
этил-2-[[[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси]-3-(1H-имидазол-  
1-ил)пропаноата.

[0305] Согласно некоторым вариантам осуществления, соединение не является  
любым из:



где X представляет собой CN, Cl или Br, и R представляет собой H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, -  
(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил) или -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>арил.

[0306] В некоторых аспектах, настоящее изобретение относится к соединению,  
представляющему собой меченое изотопом производное (например, меченое изотопом  
соединение) любого из соединений формул (I)-(X), (Ia)-(Xa) и (Ib)-(Xb).

[0307] Согласно некоторым вариантам осуществления, соединение представляет  
собой меченое изотопом производное любого из соединений, описанных в Таблице 1, и их  
пролекарств и фармацевтически приемлемых солей.

[0308] Согласно некоторым вариантам осуществления, соединение представляет  
собой меченое изотопом производное любого из соединений, описанных в Таблице 1, и их  
фармацевтически приемлемых солей.

[0309] Согласно некоторым вариантам осуществления, соединение представляет  
собой меченое изотопом производное любого из соединений, описанных в Таблице 1.

[0310] Подразумевается, что меченое изотопом производное может быть получено  
с использованием любой из широкого ряда методик, известных из уровня техники.  
Например, меченое изотопом производное, как правило, может быть получено путем  
осуществления методик, раскрытых на Схемах и/или в Примерах, описанных в настоящем  
документе, путем замены немеченого изотопом реагента меченым изотопом реагентом.

[0311] Согласно некоторым вариантам осуществления, меченое изотопом  
производное представляет собой меченое дейтерием соединение.

[0312] Согласно некоторым вариантам осуществления, меченое изотопом  
производное представляет собой меченое дейтерием соединение любого из соединений  
формул (I)-(X), (Ia)-(Xa) и (Ib)-(Xb).

[0313] Согласно некоторым вариантам осуществления, соединение представляет

собой меченое дейтерием соединение любого из соединений, описанных в Таблице 1, и их пролекарств и фармацевтически приемлемых солей.

[0314] Согласно некоторым вариантам осуществления, соединение представляет собой меченое дейтерием соединение любого из соединений, описанных в Таблице 1, и их фармацевтически приемлемых солей.

[0315] Согласно некоторым вариантам осуществления, соединение представляет собой меченое дейтерием соединение любого из соединений, описанных в Таблице 1.

[0316] Подразумевается, что меченое дейтерием соединение содержит атом дейтерия с относительным содержанием, которое существенно выше, чем относительное содержание дейтерия в природе, которое составляет 0,015%.

[0317] Согласно некоторым вариантам осуществления, меченое дейтерием соединение характеризуется фактором обогащения дейтерием, равным по меньшей мере 3500 (включение дейтерия 52,5% в каждом указанном атоме дейтерия), по меньшей мере 4000 (включение дейтерия 60%), по меньшей мере 4500 (включение дейтерия 67,5%), по меньшей мере 5000 (включение дейтерия 75%), по меньшей мере 5500 (включение дейтерия 82,5%), по меньшей мере 6000 (включение дейтерия 90%), по меньшей мере 6333,3 (включение дейтерия 95%), по меньшей мере 6466,7 (включение дейтерия 97%), по меньшей мере 6600 (включение дейтерия 99%) или по меньшей мере 6633,3 (включение дейтерия 99,5%). Используемый в настоящем документе термин «фактор обогащения дейтерием» означает соотношение между относительным содержанием дейтерия и относительным содержанием дейтерия в природе.

[0318] Подразумевается, что меченое дейтерием соединение может быть получено с использованием любой из широкого ряда методик, известных из уровня техники. Например, меченое дейтерием производное, как правило, может быть получено путем осуществления методик, раскрытых на Схемах и/или в Примерах, описанных в настоящем документе, путем замены немеченого дейтерием реагента меченым дейтерием реагентом.

[0319] Соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, которые содержат упомянутый(ые) атом(ы) дейтерия, подпадают под объем настоящего изобретения. Кроме того, замещение более тяжелым дейтерием (т.е.,  $^2\text{H}$ ) может предоставлять определенные терапевтические преимущества, являющиеся результатом большей метаболической стабильности, например, увеличенного периода полувыведения *in vivo*, или сниженных требований к дозировке.

[0320] Во избежание разночтений подразумевается, что если в настоящем описании группа приводится с оговоркой «описанная в настоящем документе», то упомянутая группа охватывает встречающееся первым и наиболее широкое определение, а также все без исключения конкретные определения для этой группы.

[0321] Конкретные соединения согласно настоящему изобретению включают, например, соединения согласно любой из формул (I)-(X), (Ia)-(Xa) и (Ib)-(Xb) или их фармацевтически приемлемую соль, где если не указано иное, то каждый из  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$  и ассоциированных заместителей характеризуется любым из значения, определенных выше

в настоящем документе.

[0322] Различные функциональные группы и заместители, формирующие соединения формулы (I), обычно выбирают таким образом, что молекулярная масса соединения не превышает 1000 Дальтон. Чаше, молекулярная масса соединения будет менее чем 900, например, менее чем 800 или менее чем 750 или менее чем 700 или менее чем 650 Дальтон. Что более удобно, молекулярная масса составляет менее чем 600 Дальтон и, например, составляет 550 Дальтон или менее.

[0323] Подходящая фармацевтически приемлемая соль соединения согласно настоящему изобретению представляет собой, например, кислотно-аддитивную соль соединения согласно настоящему изобретению, которое является в достаточной мере основным, например, кислотно-аддитивная соль с неорганической или органической кислотой, например, с соляной, бромистоводородной, серной, фосфорной, трифторуксусной, муравьиной, лимонной, метансульфоновой или малеиновой кислотой. В дополнение, подходящая фармацевтически приемлемая соль соединения согласно настоящему изобретению, которое является в достаточной мере кислым, представляет собой соль щелочного металла, например, соль натрия или калия, соль щелочно-земельного металла, например, соль кальция или магния, соль аммония или соль органического основания, которое предоставляет фармацевтически приемлемый катион, например, соль метиламина, диметиламина, триметиламина, пиперидина, морфолина или трис(2-гидроксиэтил)амин.

[0324] Следует понимать, что соединения согласно любой из формул (I)-(X), (Ia)-(Xa) и (Ib)-(Xb) и любые их фармацевтически приемлемые соли включают стереоизомеры, смеси стереоизомеров, полиморфы всех изомерных форм упомянутых соединений.

[0325] Используемый в настоящем документе термин «изомерия» означает соединения, которые характеризуются идентичными молекулярными формулами, но отличаются по последовательности связывания их атомов или по расположению их атомов в пространстве. Изомеры, которые отличаются по расположению их атомов в пространстве, называют «стереоизомерами». Стереоизомеры, которые не являются зеркальными отображениями друг друга, называют «диастереоизомерами», и стереоизомеры, которые представляют собой несовпадающие при наложении зеркальные отображения друг друга, называют «энантиомерами» или, иногда, оптическими изомерами. Смесь, содержащую равные количества отдельных энантиомерных форм с противоположной хиральностью, называют «рацемической смесью».

[0326] Используемый в настоящем документе термин «хиральный центр» относится к атому углерода, связанному с четырьмя неидентичными заместителями.

[0327] Используемый в настоящем документе термин «хиральный изомер» означает соединение по меньшей мере с одним хиральным центром. Соединения более чем с одним хиральным центром могут существовать либо в виде отдельного диастереоизомера, либо в виде смеси диастереоизомеров, называемой «диастереоизомерной смесью». Если присутствует один хиральный центр, то

стереоизомер может характеризоваться абсолютной конфигурацией (R или S) такого хирального центра. Абсолютная конфигурация относится к расположению в пространстве заместителей, присоединенных к хиральному центру. Заместители, присоединенные к рассматриваемому хиральному центру, классифицируют в соответствии с Правилom последовательности Кана-Ингольда-Прелога (Cahn et al., Angew. Chem. Inter. Edit. 1966, 5, 385; errata 511; Cahn et al., Angew. Chem. 1966, 78, 413; Cahn and Ingold, J. Chem. Soc. 1951 (London), 612; Cahn et al., Experientia 1956, 12, 81; Cahn, J. Chem. Educ. 1964, 41, 116).

[0328] Используемый в настоящем документе термин «геометрический изомер» означает диастереоизомеры, которые обязаны своим существованием затрудненному вращению вокруг двойных связей или циклоалкильного линкера (например, 1,3-циклобутила). Такие конфигурации различаются в своих именах приставками *цис* и *транс* или Z и E, которые показывают, что группы расположены на одной стороне или на противоположной стороне двойной связи в молекуле в соответствии с правилами Кана-Ингольда-Прелога.

[0329] Следует понимать, что соединения согласно настоящему изобретению могут отображаться в виде различных хиральных изомеров или геометрических изомеров. Также следует понимать, что если соединение имеет хиральные изомере или геометрические изомерные формы, то все изомерные формы подлежат включению в объем настоящего изобретения, и наименование соединений не исключает каких-либо изомерных форм, понимая при этом, что не все изомеры могут характеризоваться одним уровнем активности.

[0330] Следует понимать, что структуры и другие соединения, рассматриваемые в настоящем описании, включают все их атропоизомеры. Также следует понимать, что не все атропоизомеры могут характеризоваться одним уровнем активности.

[0331] Используемый в настоящем документе термин «атропоизомеры» представляет собой тип стереоизомера, в котором атомы двух изомеров имеют различное расположение в пространстве. Атропоизомеры обязаны своим существованием ограниченному вращению по причине затруднения вращения больших групп вокруг основной оси. Такие атропоизомеры обычно существуют в виде смеси, однако в результате последних достижений в хроматографических методиках, в избранных случаях стало возможным разделять смеси двух атропоизомеров.

[0332] Используемый в настоящем документе термин «таутомер» представляет собой один из двух или более структурных изомеров, которые существуют в равновесии и легко преобразуются из одной изомерной формы в другую. Это преобразование приводит к формальной миграции атома водорода, сопровождаемой переходом смежных конъюгированных двойных связей. Таутомеры существуют в виде смеси набора таутомеров в растворе. В растворах, где возможна таутомеризация, может достигаться химическое равновесие таутомеров. Точное соотношение таутомеров зависит от нескольких факторов, включая температуру, растворитель и pH. Представление о таутомерах, которые взаимно преобразуются посредством таутомеризаций, называют

таутомерией. Из возможных различных типов таутомерии, наиболее часто наблюдаются два. При кето-енольной таутомерии происходит одновременный сдвиг электронов и атома водорода. Таутомерия кольцо-цепь является результатом взаимодействия альдегидной группы (-CHO) в молекуле сахарной цепи с одной из гидроксигрупп (-OH) в той же молекуле с получением ее циклической (кольцевой) формы, что проявляется у глюкозы.

[0333] Следует понимать, что соединения согласно настоящему изобретению могут отображаться в виде различных таутомеров. Также следует понимать, что если соединения характеризуются таутомерными формами, то все таутомерные формы предназначены для включения в объем настоящего изобретения, и наименование соединений не исключает какой-либо таутомерной формы. Следует понимать, что определенные таутомеры могут характеризоваться более высоким уровнем активности по сравнению с другими.

[0334] Соединения, которые характеризуются одной и той же молекулярной формулой, но различаются по природе или последовательности связывания их атомов или по расположению их атомов в пространстве называют «изомерами». Изомеры, которые отличаются по расположению их атомов в пространстве, называют «стереоизомерами». Стереои́зомеры, которые не являются зеркальными отображениями друг друга, называют «диастереоизомерами», и стереои́зомеры, которые представляют собой несовпадающие при наложении зеркальные отображения друг друга, называют «энантиомерами». Если соединение содержит асимметрический центр, т.е., он связан с четырьмя различными группами, то возможна пара энантиомеров. Энантиомер может быть охарактеризован по абсолютно конфигурации его асимметрического центра и описывается Правилами последовательности Кана-Прелога в R, S-номенклатуре или способом, при котором молекула вращает плоскость поляризованного света и определяется как правовращающая или левовращающая (т.е., как (+) или (-) изомеры, соответственно). Хиральное соединение может существовать либо в виде отдельного энантиомера, либо в виде их смеси. Смесь, содержащая равные пропорции энантиомеров, называют «рацемической смесью».

[0335] Соединения согласно настоящему изобретению могут содержать один или несколько асимметрических центров; поэтому, такие соединения могут быть получены в виде отдельных (R) или (S) стереоизомеров или в виде их смесей. Если не указано иное, то описание или наименование конкретного соединения в описании или формуле изобретения предназначено для включения обоих отдельных энантиомеров и их смесей, рацемических или иных. Способы определения стереохимии и разделения стереоизомеров хорошо известны из уровня техники (см. Обсуждение в Главе 4 работы «Advanced Organic Chemistry», 4<sup>th</sup> edition J. March, John Wiley и Sons, New York, 2001), например, путем синтеза из оптически активных исходных веществ или путем расщепления рацемической формы. Некоторые из соединений согласно настоящему изобретению могут иметь геометрические изомерные центры (E и Z изомеры). Следует понимать, что настоящее изобретение охватывает все оптические изомеры, диастереоизомеры и геометрические изомеры и их смеси, которые обладают ингибирующей активностью в отношении

инфламмасом.

[0336] Настоящее изобретение также охватывает соединения согласно настоящему изобретению, определенные в настоящем документе, которые содержат одну или несколько замен изотопами.

[0337] Следует понимать, что соединения согласно любой из формул, описанных в настоящем документе, включают как сами соединения, так и их соли и их сольваты, если это применимо. Соль может быть сформирована, например, между анионом и положительно заряженной группой (например, амино) на замещенном бензольном соединении. Подходящие анионы включают хлорид, бромид, йодид, сульфат, бисульфат, сульфамат, нитрат, фосфат, цитрат, метансульфонат, трифторацетат, глутамат, глюкуронат, глутарат, малат, малеат, сукцинат, fumarat, тартрат, тозилат, салицилат, лактат, нафталинсульфонат и ацетат (например, трифторацетат).

[0338] Используемый в настоящем документе термин «фармацевтически приемлемый анион» относится к аниону, подходящему для формирования фармацевтически приемлемой соли. По аналогии, соль также может быть сформирована между катионом и отрицательно заряженной группой (например, карбоксилат) на замещенном бензольном соединении. Подходящие катионы включают ион натрия, ион калия, ион магния, ион кальция и катион аммония, такой как ион тетраметиламмония. Замещенные бензольные соединения также включают соли, содержащие четвертичные атомы азота.

[0339] Следует понимать, что соединения согласно настоящему изобретению, например, соли соединений, могут существовать в гидратированной или в негидратированной (т.е. безводной) форме, или в виде сольватов с молекулами других растворителей. Неограничивающие примеры гидратов включают моногидраты, дигидраты, и т.п. Неограничивающие примеры сольватов включают сольваты с этанолом, сольваты с ацетоном, и т.п.

[0340] Используемый в настоящем документе термин «сольват» означает формы добавления растворителя, которые содержат стехиометрические или нестехиометрические количества растворителя. Некоторые соединения имеют свойство удерживать фиксированное молярное соотношение молекул растворителя в кристаллической твердой форме, формируя тем самым сольват. Если растворителем является вода, то формируемый сольват представляет собой гидрат; и если растворителем является спирт, то формируемый сольват представляет собой алкоголь. Гидраты формируются путем объединения одной или нескольких молекул воды с одной молекулой вещества, в котором вода сохраняет свое молекулярное состояние в виде  $H_2O$ .

[0341] Используемый в настоящем документе термин «аналог» относится к химическому соединению, которое структурно сходно с другим, но слегка отличается по составу (как в случае замены одного атома атомом другого элемента, или как в случае присутствия конкретной функциональной группы, или как в случае замены одной функциональной группы другой функциональной группой). Таким образом, аналог

представляет собой соединение, которое сходно или сравнимо со стандартным соединением по функции и внешнему виду, но не по структуре или происхождению.

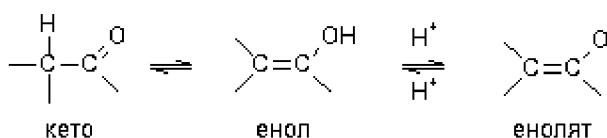
[0342] Используемый в настоящем документе термин «производное» относится к соединениям, которые характеризуются общей структурой ядра молекулы и замещены различными группами, описанными в настоящем документе.

[0343] Используемый в настоящем документе термин «биоизостер» относится к соединению, возникающему в результате обмена атомом или группой атомов с другим(ой), в широком смысле сходным(ой), атомом или группой атомов. Целью биоизостерного замещения является создание нового соединения со сходными биологическими свойствами с исходным соединением. Биоизостерное замещение может быть основано на физико-химических или топологических принципах. Примеры биоизостеров карбоновых кислот включают без ограничения ацилсульфонамиды, тетразолы, сульфонаты и фосфонаты (см., например, Patani и LaVoie, Chem. Rev. 96, 3147-3176, 1996).

[0344] Также следует понимать, что определенные соединения согласно любой из формул (I)-(X), (Ia)-(Xa) и (Ib)-(Xb) могут существовать как в сольватированной, так и в несольватированной формах, таких как, например, гидратированные формы. Подходящий фармацевтически приемлемый сольват представляет собой, например, гидрат, такой как полугидрат, моногидрат, дигидрат или тригидрат. Следует понимать, что настоящее изобретение охватывает все такие сольватированные формы, которые обладают ингибирующей активностью в отношении инфламмосом.

[0345] Также следует понимать, что определенные соединения согласно любой из формул (I)-(X), (Ia)-(Xa) и (Ib)-(Xb) могут проявлять полиморфизм, и что настоящее изобретение охватывает все такие или их смеси, которые обладают ингибирующей активностью в отношении инфламмосом. Общеизвестно, что кристаллические вещества могут анализироваться с использованием общепризнанных методик, таких рентгеновская порошковая дифрактометрия, дифференциальная сканирующая калориметрия, термогравиметрический анализ, инфракрасная спектроскопия диффузного отражения с Фурье-преобразованием (DRIFT), спектроскопия в ближней инфракрасной (NIR) области, спектроскопия ядерного магнитного резонанса в растворе и/или твердой фазе. Содержание воды в таких кристаллических веществах может быть определено методом анализа по Карлу Фишеру.

[0346] Соединения согласно любой из формул (I)-(X), (Ia)-(Xa) и (Ib)-(Xb) могут существовать в виде целого ряда различных таутомерных форм, и ссылка на соединения формулы I включает все такие формы. Во избежание разночтений, если соединение может существовать в одной из нескольких таутомерных форм, и только одна из форм конкретно описана или представлена, то все другие формы тем не менее охватываются формулой (I). Примеры таутомерных форм включают кето-, енол- и енолят- формы, как например в следующих таутомерных парах: кето/енол (проиллюстрирована ниже), имин/енамин, амид/имидол, амидин/амидин, нитрозо/оксим, тиокетон/ентиол и нитро/ацинитро.



[0347] Соединения согласно любой из формул (I)-(X), (Ia)-(Xa) и (Ib)-(Xb), содержащие аминогруппу, также могут формировать N-оксиды. Ссылка в настоящем документе на соединение формулы I, которое содержит аминогруппу, также включает N-оксид. Если соединение содержит несколько аминогрупп, то один более одного атома азота могут быть окислены с формированием N-оксида. Конкретными примерами N-оксидов являются N-оксиды третичного амина или атома азота азот-содержащего гетероцикла. N-оксиды могут формироваться путем обработки соответствующего амина окислителем, таким как пероксид водорода или пероксикислота (например, пероксикарбоновая кислота) (см. например, Advanced Organic Chemistry, by Jerry March, 4th Edition, Wiley Interscience, pages). Более конкретно, N-оксиды могут быть получены посредством методики по L.W. Deady (Syn. Comm. 1977, 7, 509-514), при которой аминосоединение взаимодействует с *мета*-хлорпероксибензойной кислотой (mCPBA), например, в инертном растворителе, таком как дихлорметан.

[0348] Соединения согласно любой из формул (I)-(X), (Ia)-(Xa) и (Ib)-(Xb) могут быть введены в форме пролекарства, которое разрушается в организме человека или животного с высвобождением соединения согласно настоящему изобретению. Пролекарство может быть использовано с целью изменения физических свойств и/или фармакокинетических свойств соединения согласно настоящему изобретению. Пролекарство может быть сформировано, если соединение согласно настоящему изобретению содержит подходящую группу или заместитель, к которым может присоединиться группа-модификатор свойств. Примеры пролекарств включают расщепляемые *in vivo* сложноэфирные производные, которые могут быть сформированы по карбоксигруппе или гидроксигруппе в соединении согласно любой из формул (I)-(X), (Ia)-(Xa) и (Ib)-(Xb), и расщепляемые *in vivo* амидные производные, которые могут быть сформированы по карбоксигруппе или аминогруппе в соединении согласно любой из формул (I)-(X), (Ia)-(Xa) и (Ib)-(Xb).

[0349] Соответственно, настоящее изобретение включает те соединения согласно любой из формул (I)-(X), (Ia)-(Xa) и (Ib)-(Xb), определенные выше в настоящем документе, которые сделаны доступными посредством органического синтеза и которые сделаны доступными в организме человека или животного посредством расщепления его пролекарства. Соответственно, настоящее изобретение включает те соединения согласно любой из формул (I)-(X), (Ia)-(Xa) и (Ib)-(Xb), которые получают посредством органического синтеза, а также такие соединения, которые продуцируются в организме человека или животного посредством метаболизма соединения-предшественника, то есть соединение согласно любой из формул (I)-(X), (Ia)-(Xa), и (Ib)-(Xb) может представлять собой синтетически полученное соединение или метаболически продуцируемое соединение.

[0350] Подходящее фармацевтически приемлемое пролекарство соединения согласно любой из формул (I)-(X), (Ia)-(Xa) и (Ib)-(Xb) представляет собой соединение, которое в рамках здравого медицинского суждения расценивается как подходящее для введения в организм человека или животного без проявления нежелательной фармакологической активности и без нежелательной токсичности. Различные формы пролекарства были описаны, например, в следующих документах: a) *Methods in Enzymology*, Vol. 42, p. 309-396, edited by K. Widder, et al. (Academic Press, 1985); b) *Design of Pro-drugs*, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985); c) *A Textbook of Drug Design and Development*, edited by Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5 «Design и Application of Pro-drugs», by H. Bundgaard p. 113-191 (1991); d) H. Bundgaard, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 8, 1-38 (1992); e) H. Bundgaard, et al., *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 77, 285 (1988); f) N. Kakeya, et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 32, 692 (1984); g) T. Higuchi and V. Stella, «Pro-Drugs as Novel Delivery Systems», A.C.S. Symposium Series, Volume 14; и h) E. Roche (editor), «Bioreversible Carriers in Drug Design», Pergamon Press, 1987.

[0351] Подходящее фармацевтически приемлемое пролекарство соединения согласно любой из формул (I)-(X), (Ia)-(Xa) и (Ib)-(Xb), содержащего карбоксигруппу, представляет собой, например, его расщепляемый *in vivo* сложный эфир. Расщепляемый *in vivo* сложный эфир соединения согласно любой из формул (I)-(X), (Ia)-(Xa) и (Ib)-(Xb), содержащего карбоксигруппу, представляет собой, например, фармацевтически приемлемый сложный эфир, который расщепляется в организме человека или животного с получением исходной кислоты. Подходящие фармацевтически приемлемые сложные эфиры для карбокси включают сложные C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкиловые эфиры, такие как метиловый, этиловый и *трет*-бутиловый, сложные C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкоксиметиловые эфиры, такие как сложные метоксиметиловые эфиры, сложные C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алканоилоксиметиловые эфиры, такие как сложные пивалоилоксиметиловые эфиры, сложные 3-фталидиловые эфиры, сложные C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкилкарбонилокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкиловые эфиры, такие как сложные циклопентилкарбонилокси-метиловые и 1-циклогексилкарбонилоксиэтиловые эфиры, сложные 2-оксо-1,3-диоксоленилметиловые эфиры, такие как 5-метил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-илметиловые эфиры, и сложные C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкоксикарбонилокси-C<sub>1-6</sub>алкиловые эфиры, такие как сложные метоксикарбониллоксиметиловые и 1-метоксикарбониллоксиэтиловые эфиры.

[0352] Подходящее фармацевтически приемлемое пролекарство соединения согласно любой из формул (I)-(X), (Ia)-(Xa) и (Ib)-(Xb), содержащего гидроксигруппу, представляет собой, например, его расщепляемый *in vivo* сложный эфир или простой эфир. Расщепляемый *in vivo* сложный эфир или простой эфир соединения согласно любой из формул (I)-(X), (Ia)-(Xa) и (Ib)-(Xb), содержащего гидроксигруппу, представляет собой, например, фармацевтически приемлемый сложный эфир или простой эфир, который расщепляется в организме человека или животного с получением исходного гидроксисоединения. Подходящие фармацевтически приемлемые формирующие сложноэфирные группы для гидроксигруппы включают неорганические сложные эфиры,

такие как сложные эфиры фосфорной кислоты (включая циклические сложные эфиры фосфорамидов). Дополнительные подходящие фармацевтически приемлемые формирующие сложноэфирные группы для гидроксигруппы включают  $C_1$ - $C_{10}$ алканолильные группы, такие как ацетил, бензоил, фенилацетил и замещенные бензоильные и фенилацетильные группы,  $C_1$ - $C_{10}$ алкоксикарбонильные группы, такие как этоксикарбонильные, N, N-( $C_1$ - $C_6$ алкил) $_2$ карбамоильные, 2-диалкиламиноацетильные и 2-карбоксиацетильные группы. Примеры кольцевых заместителей на фенилацетильных и бензоильных группах включают аминометил, N-алкиламинометил, N, N-диалкиламинометил, морфолинометил, пиперазин-1-илметил и 4-( $C_1$ - $C_4$ алкил)пиперазин-1-илметил. Подходящие фармацевтически приемлемые формирующие группы простых эфиров для гидроксигруппы включают  $\alpha$ -ацилоксиалкильные группы, такие как ацетоксиметильные и пивалоилоксиметильные группы.

[0353] Подходящее фармацевтически приемлемое пролекарство соединения согласно любой из формул (I)-(X), (Ia)-(Xa) и (Ib)-(Xb), содержащего карбоксигруппу, представляет собой, например, его расщепляемый *in vivo* амид, например, амид, сформированный амином, таким как аммиак,  $C_1$ - $C_4$ алкиламин, такой как метиламин, ( $C_1$ - $C_4$ алкил) $_2$ амин, такой как диметиламин, N-этил-N-метиламин или диэтиламин,  $C_1$ - $C_4$ алкокси $C_2$ - $C_4$ алкиламин, такой как 2-метоксиэтиламин, фенил $C_1$ - $C_4$ алкиламин, такой как бензиламин, и аминокислоты, такие как глицин, или их сложный эфир.

[0354] Подходящее фармацевтически приемлемое пролекарство соединения согласно любой из формул (I)-(X), (Ia)-(Xa) и (Ib)-(Xb), содержащего аминогруппу, представляет собой, например, его расщепляемое *in vivo* амидное производное. Подходящие фармацевтически приемлемые амиды из аминогруппы включают, например, амид, сформированный  $C_1$ - $C_{10}$ алканолильными группами, такими как ацетил, бензоил, фенилацетил и замещенные бензоильные и фенилацетильные группы. Примеры кольцевых заместителей на фенилацетильных и бензоильных группах включают аминометил, N-алкиламинометил, N, N-диалкиламинометил, морфолинометил, пиперазин-1-илметил и 4-( $C_1$ - $C_4$ алкил)пиперазин-1-илметил.

[0355] Эффекты соединения согласно любой из формул (I)-(X), (Ia)-(Xa) и (Ib)-(Xb) *in vivo* могут частично проявляться одним или несколькими метаболитами, которые формируются в организме человека или животного после введения соединения согласно любой из формул (I)-(X), (Ia)-(Xa) и (Ib)-(Xb). Как указано выше в настоящем документе, эффекты соединения согласно любой из формул (I)-(X), (Ia)-(Xa) и (Ib)-(Xb) *in vivo* также могут проявляться посредством метаболизма соединения-предшественника (пролекарства).

[0356] Хотя настоящее изобретение может относиться к любому соединению или конкретной группе соединений, определенных в настоящем документе посредством необязательных, предпочтительных или подходящих признаков или иным образом посредством конкретных вариантов осуществления, настоящее изобретение также может относиться к любому соединению или конкретной группе соединений, которые

определенным образом исключают упомянутые необязательные, предпочтительные или подходящие черты или варианты осуществления. Признак настоящего изобретения относится к конкретным структурным группам в  $R_1$ , что имеет значения для объема формулы изобретения, представленной в настоящем документе. В некоторых случаях, конкретные группы определяют структуры, которые не имеют отношения к настоящему изобретению, а потому могут быть дискламированы. Могут быть дискламированы такие структуры, в которых  $R_1$  относится к фенилу, непосредственно замещенному по меньшей мере 2 группами, включающими: 1 галогеновую группу и 1 метильную группу; 2 или более галогеновых групп; или 2 метильные группы.

[0357] Соответственно, настоящее изобретение исключает любые отдельные соединения, не обладающие биологической активностью, определенной в настоящем документе.

#### Способы синтеза

[0358] В некоторых аспектах, настоящее изобретение относится к способу получения соединения согласно настоящему изобретению.

[0359] В некоторых аспектах, настоящее изобретение относится к способу получения соединения, включающему одну или несколько стадий, описанных в настоящем документе.

[0360] В некоторых аспектах, настоящее изобретение относится к соединению, получаемому или полученному, или напрямую полученному, способом получения соединения, описанным в настоящем документе.

[0361] В некоторых аспектах, настоящее изобретение относится к промежуточному соединению, описанному в настоящем документе, подходящему для использования в способе получения соединения, описанном в настоящем документе.

[0362] Соединения согласно настоящему изобретению могут быть получены любой подходящей методикой, известной из уровня техники. Конкретные процессы получения указанных соединений описаны далее в прилагаемых примерах.

[0363] При описании способов синтеза, описанных в настоящем документе, и любых приведенных в ссылке способов синтеза, которые используются для получения исходных веществ, следует понимать, что все предложенные реакционные условия, включая выбор растворителя, реакционной атмосферы, реакционной температуры, продолжительности эксперимента и методик выделения продукта реакции, могут быть выбраны специалистом в данной области техники.

[0364] При этом специалистом в области органического синтеза подразумевается, что функциональные группы, присутствующие в различных частях молекулы, должны быть совместимы с используемыми реагентами и реакционными условиями.

[0365] Следует принимать во внимание, что в процессе синтеза соединений согласно настоящему изобретению в ходе процессов, определенных в настоящем документе, или в процессе синтеза определенных исходных веществ, может быть желательно защитить определенные заместители для предупреждения их нежелательной

реакции. Квалифицированный химик сможет оценить, когда требуется такая защита, и как такие защитные группы могут быть введены, а впоследствии сняты. Для примеров защитных групп, см. один из множества общих пособий по данному предмету, например, 'Protective Groups in Organic Synthesis' by Theodora Green (publisher: John Wiley & Sons). Защитные группы могут быть сняты любым удобным способом, описанным в литературе или известным квалифицированному химику в качестве подходящего для снятия конкретной взятой защитной группы, причем такие способы выбирают так, чтобы обеспечивать снятие защитной группы с минимальным воздействием на группы в другом месте молекулы. Таким образом, если реагенты содержат, например, такие группы, как амина, карбокси или гидроксид, то может быть желательно защитить группу в некоторых из реакций, упомянутых в настоящем документе.

[0366] В качестве примера, подходящей защитной группой для аминогруппы или алкиламиногруппы является, например, ацильная группа, например, алканоильная группа, такая как ацетил, алкоксикарбонильная группа, например, метоксикарбонильная, этоксикарбонильная или *трет*-бутоксикарбонильная группа, арилметоксикарбонильная группа, например, бензилоксикарбонил, или ароильная группа, например, бензоил. Условия снятия представленных выше защитных групп обычно варьируют в зависимости от выбора защитной группы. Так, например, ацильная группа, такая как алканоильная или алкоксикарбонильная группа, или ароильная группа, могут быть сняты, например, путем гидролиза подходящим основанием, таким как гидроксид щелочного металла, например, гидроксид лития или натрия. В качестве альтернативы, ацильная группа, такая как *трет*-бутоксикарбонильная группа, может быть снята, например, путем обработки подходящей кислотой, такой как соляная, серная или фосфорная кислота или трифторуксусная кислота, и арилметоксикарбонильная группа, такая как бензилоксикарбонильная группа, может быть снята, например, путем гидрирования с катализатором, таким как палладированный уголь, или путем обработки кислотой Льюиса, например, трис(трифторацетатом) бора. Подходящей альтернативной защитной группой для первичной аминогруппы является, например, фталоильная группа, которая может быть снята путем обработки алкиламином, например, диметиламинопропиламином, или гидразином.

[0367] Подходящей защитной группой для гидроксигруппы является, например, ацильная группа, например, алканоильная группа, такая как ацетил, ароильная группа, например, бензоил, или арилметильная группа, например, бензил. Условия снятия представленных выше защитных групп будут обязательно варьировать в зависимости от выбора защитной группы. Так, например, ацильная группа, такая как алканоильная или ароильная группа, может быть снята, например, путем гидролиза основанием, таким как гидроксид щелочного металла, например, гидроксид лития, натрия или аммиак. В качестве альтернативы, арилметильная группа, такая как бензильная группа, может быть снята, например, путем гидрирования с катализатором, таким как палладированный уголь.

[0368] Подходящей защитной группой для карбоксигруппы является, например,

эстерифицирующая группа, например, метильная или этильная группа, которая может быть снята, например, путем гидролиза основанием, таким как гидроксид натрия, или, например, *трет*-бутильная группа, которая может быть снята, например, путем обработки кислотой, например, органической кислотой, такой как трифторуксусная кислота, или, например, бензильная группа, которая может быть удалена, например, путем гидрирования с катализатором, таким как палладированный уголь.

[0369] После того, как соединение формулы (I) было синтезировано в ходе любого из процессов, определенных в настоящем документе, последующие процессы могут дополнительно включать дополнительные стадии: (i) снятия любых присутствующих защитных групп; (ii) преобразования соединения формулы (I) в другое соединение формулы (I); (iii) формирования его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата; и/или (iv) формирования его пролекарства.

[0370] Полученные соединения формулы (I) могут быть выделены и очищены с использованием методик, хорошо известных из уровня техники.

[0371] В целях удобства, осуществление взаимодействия соединений проводят в присутствии подходящего растворителя, который предпочтительно инертен в соответствующих реакционных условиях. Примеры подходящих растворителей включают без ограничения углеводороды, такие как гексан, петролейный эфир, бензол, толуол или ксилол; хлорзамещенные углеводороды, такие как трихлорэтилен, 1,2-дихлорэтан, тетрахлорметан, хлороформ или дихлорметан; спирты, такие как метанол, этанол, изопропанол, *n*-пропанол, *n*-бутанол или *трет*-бутанол; простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, тетрагидрофуран (THF), 2-метилтетрагидрофуран, цикlopентилметилловый эфир (CPME), метил-*трет*-бутиловый эфир (MTBE) или диоксан; простые гликолевые эфиры, такие как простой монометилловый или моноэтиловый эфир этиленгликоля или простой диметилловый эфир этиленгликоля (диглим); кетоны, такие как ацетон, метилизобутилкетон (MIBK) или бутанон; амиды, такие как ацетамид, диметилацетамид, диметилформамид (DMF) или *N*-метилпирролидинон (NMP); нитрилы, такие как ацетонитрил; сульфоксиды, такие как диметилсульфоксид (DMSO); нитросоединения, такие как нитрометан или нитробензол; сложные эфиры, такие как этилацетат или метилацетат, или смеси упомянутых растворителей или смеси с водой.

[0372] Реакционная температура соответственно составляет приблизительно от -100°C до 300°C, в зависимости от реакционной стадии и используемых условий.

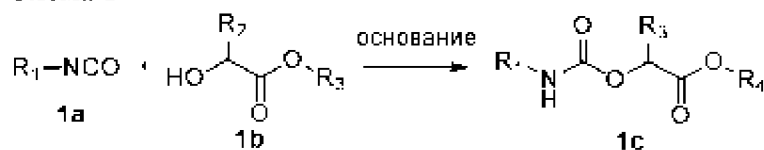
[0373] Продолжительность реакций, как правило, находится в диапазоне от доли минуты до нескольких суток, в зависимости от реакционной способности соответствующих соединений и соответствующих реакционных условий. Подходящая продолжительность реакций легко определяется способами, известными из уровня техники, например, посредством отслеживания реакций. Исходя из представленных выше реакционных температур, подходящая продолжительность реакций, как правило, находится в диапазоне от 10 минут до 48 часов.

[0374] Более того, путем использования методик, описанных в настоящем документе, в сочетании со средним практическими навыками в данной области техники, могут быть легко получены дополнительные соединения согласно настоящему изобретению. Специалистам в данной области техники будет легко понятно, что для получения указанных соединений могут быть использованы известные разновидности условий и процессов последующих методик получения.

[0375] Как должен понимать специалист в области органического синтеза, соединения согласно настоящему изобретению легко достижимы различными путями синтеза, некоторые из которых проиллюстрированы в прилагаемых примерах. Специалист сможет легко распознать, какой тип реагентов и реакционных условий подлежит использованию, и как они должны быть применены и адаптированы в каком-либо конкретном случае - всюду, где это необходимо или полезно - с целью получения соединений согласно настоящему изобретению. Кроме того, некоторые из соединений согласно настоящему изобретению могут быть легко синтезированы путем осуществления взаимодействия других соединений согласно настоящему изобретению в подходящих условиях, например, путем преобразования одной конкретной функциональной группы, присутствующей на соединении согласно настоящему изобретению, или его подходящей молекуле-предшественнике, в другую группу путем применения стандартных способов синтеза, подобных реакциям восстановления, окисления, присоединения или замещения; указанные методы хорошо известны специалисту. По аналогии, специалист может применять - всюду, где это необходимо или полезно - синтетические защитные (или защищающие) группы; подходящие защитные группы, а также способы их введения или снятия, хорошо известны специалисту в области химического синтеза и более подробно описаны, например, в P.G.M. Wuts, T.W. Greene, «Greene's Protective Groups in Organic Synthesis», 4th edition (2006) (John Wiley & Sons).

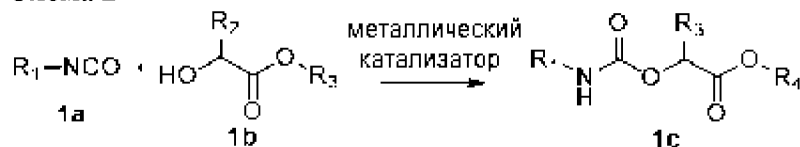
[0376] Общие пути получения соединения согласно настоящей заявке описаны в настоящем документе на Схемах 1-5.

Схема 1



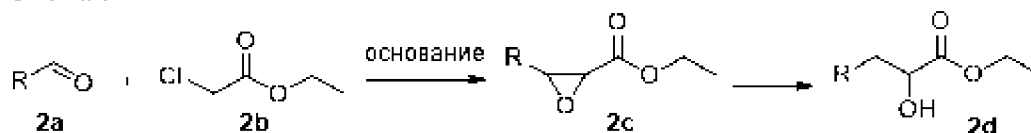
[0377] Осуществляют взаимодействие соединения 1a с соединением 1b в присутствии основания (например, триэтиламина) в растворителе (например, в ацетонитриле) и необязательно при повышенной температуре с получением соединения 1c.

Схема 2



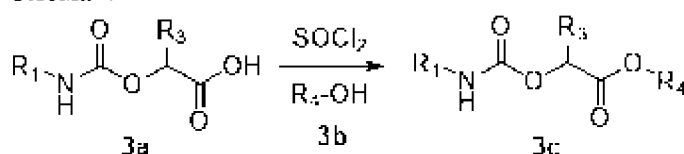
[0378] Осуществляют взаимодействие соединения 1a с соединением 1b в присутствии металлического катализатора (например, хлорида меди) в растворителе (например, в диметилформамиде) и необязательно при повышенной температуре с получением соединения 1c.

Схема 3



[0379] Осуществляют взаимодействие соединения 2a с соединением 2b в присутствии основания (например, бис(триметилсилил)амида натрия) в растворителе (например, в тетрагидрофуране) и необязательно при пониженной температуре (например,  $-78^{\circ}\text{C}$ ), с получением соединения 2c. Осуществляют взаимодействие соединения 2c в присутствии металлического катализатора гидрирования (например, 10% Pd/C) в растворителе (например, в этилацетат) и необязательно при повышенной температуре с получением соединения 2d.

Схема 4



[0380] Осуществляют взаимодействие соединения 3a с соединением 3b в присутствии тионилхлорида и необязательно при пониженной температуре (например,  $0^{\circ}\text{C}$ ) с получением соединения 3c.

[0381] Следует понимать, что представленных выше описании и формулах, значения различных групп, таких как  $R_1$ - $R_4$  и R, определены в настоящем документе, за исключением случаев, где указано иное. Кроме того, для целей синтеза, соединения на Схемах являются лишь типичными представителями выбранных заместителей для иллюстрации общей методологии синтеза соединения, раскрытого в настоящем документе.

#### Биологические методы анализа

[0382] При получении соединений, разработанных, выбранных и/или оптимизированных посредством описанных выше способов, они могут быть охарактеризованы с использованием целого ряда методов анализа, известных специалисту в данной области техники, для определения наличия у соединений биологической активности. Например, молекулы могут быть охарактеризованы посредством общепринятых методов анализа, включая без ограничения такие методы, описанные ниже, для определения наличия у них расчетной активности, активности связывания и/или специфичности связывания.

[0383] Кроме того, для ускорения анализа с использованием таких методов может быть использован высокопроизводительный скрининг. В результате, с использованием

методик, известных в данной области техники, возможен быстрый скрининг молекул, описанных в настоящем документе, на предмет активности. Общие методологии по проведению высокопроизводительного скрининга описаны, например в Devlin (1998) High Throughput Screening, Marcel Dekker; и патенте США № 5,763,263. Методы высокопроизводительного анализа могут применять одну или несколько разных методик анализа, включая без ограничения описанные ниже методики.

[0384] Различные биологические методы анализа *in vitro* или *in vivo* могут подходить для определения эффекта соединений согласно настоящему изобретению. Такие биологические методы анализа *in vitro* или *in vivo* могут включать без ограничения методы анализа ферментативной активности, методы анализа изменения электрофоретической активности, методы анализа гена репортера, методы анализа жизнеспособности клетки *in vitro* и методы анализа, описанные в настоящем документе.

#### Фармацевтические композиции

[0385] В некоторых аспектах, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение согласно настоящему изобретению в качестве активного ингредиента. Согласно некоторым вариантам осуществления, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере одно соединение каждой из формул, описанных в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей или наполнителей. Согласно некоторым вариантам осуществления, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере одно соединение, выбранное из Таблицы 1.

[0386] Используемый в настоящем документе термин «композиция» предназначен для включения продукта, содержащего определенные ингредиенты в определенных количествах, а также любого продукта, который получают, прямо или опосредованно, из сочетания определенных ингредиентов в определенных количествах.

[0387] Соединения согласно настоящему изобретению могут быть включены в состав для перорального введения в формах, таких как таблетки, капсулы (каждая из которых включает составы с замедленным высвобождением или с регулируемым по времени высвобождением), пилюли, порошки, гранулы, эликсиры, настойки, суспензии, сиропы и эмульсии. Соединения согласно настоящему изобретению также могут быть включены в состав для внутривенного (болюсного или инфузионного), интраперитонеально, местного, подкожного, внутримышечного или чрескожного (например, пластырь) введения, и все формы использования хорошо известны специалисту в области фармацевтической техники.

[0388] Состав согласно настоящему изобретению может быть в форме водного раствора, содержащего водную основу. Компонент водной основы может включать воду и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый наполнитель. Подходящие приемлемые наполнители включают наполнители, выбранные из группы, состоящей из

средства, усиливающего растворимость, хелатирующего средства, консерванта, средства, регулирующего тоничность, средства, способствующего регулированию вязкости/суспендированию, буфера и средства-модификатора pH, и их смеси.

[0389] Может быть использовано любое подходящее средство, усиливающее растворимость. Примеры средства, усиливающего растворимость включают циклодекстрин, такой как выбранный из группы, состоящей из гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстрина, метил- $\beta$ -циклодекстрина, произвольно метилированного  $\beta$ -циклодекстрина, этилированного  $\beta$ -циклодекстрина, триацетил- $\beta$ -циклодекстрина, перацетилированного  $\beta$ -циклодекстрина, карбоксиметил- $\beta$ -циклодекстрина, гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстрина, 2-гидрокси-3-(триметиламмоний)пропил- $\beta$ -циклодекстрина, глюкозил- $\beta$ -циклодекстрина, сульфатированного  $\beta$ -циклодекстрина (S- $\beta$ -CD), мальтозил- $\beta$ -циклодекстрина,  $\beta$ -циклодекстрин-сульфобутилового эфира, разветвленного  $\beta$ -циклодекстрина, гидроксипропил- $\gamma$ -циклодекстрина, произвольно метилированного  $\gamma$ -циклодекстрина и триметил- $\gamma$ -циклодекстрина, и их смесей.

[0390] Может быть использовано любое подходящее хелатирующее средство. Примеры подходящего хелатирующего средства включают средства, выбранные из группы, состоящей из этилендиаминтетрауксусной кислоты и ее солей с металлами, эдетата динатрия, эдетата тринатрия и эдетата тетранатрия и их смесей.

[0391] Могут быть использован любой подходящий консервант. Примеры консерванта включают консерванты, выбранные из группы, состоящей из солей четвертичного аммония, таких как бензалкония галиды (предпочтительно бензалкония хлорид), хлоргексидина глюконата, бензетония хлорида, цетилпиридиния хлорида, бензилбромид, фенилртути нитрата, фенилртути ацетата, фенилртути неодаканоата, мертиолята, метилпарабена, пропилпарабена, сорбиновой кислоты, сорбата калия, бензоата натрия, пропионата натрия, этил-*пара*-гидроксибензоата, пропиламинопропилбигуанида и бутил-*пара*-гидроксибензоата и сорбиновой кислоты и их смесей.

[0392] Водная основа также может включать средство для регулирования тоничности (осмотическое давление). Средство для регулирования тоничности может быть выбрано из группы, состоящей из гликоля (такого, как пропиленгликоль, диэтиленгликоль, триэтиленгликоль), глицерина, декстрозы, глицерина, маннита, хлорида калия и хлорида натрия и их смесей.

[0393] Водная основа также может содержать средство, способствующее регулированию вязкости/суспендированию. Подходящие средства, способствующие регулированию вязкости/суспендированию включают средства, выбранные из группы, состоящей из производных целлюлозы, таких как метилцеллюлоза, этилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, полиэтиленгликолей (таких как полиэтиленгликоль 300, полиэтиленгликоль 400), карбоксиметилцеллюлозы, гидроксипропил-метилцеллюлозы и поперечно сшитых полимеров акриловой кислоты (карбомеров), таких как полимеры акриловой кислоты, поперечно сшитые с простыми полиалкениловыми эфирами или

дивинилгликолем (Карбополы - такие как, Карбопол 934, Карбопол 934Р, Карбопол 971, Карбопол 974 и Карбопол 974Р) и их смесей.

[0394] Для регулирования состава до приемлемого значения рН (обычно диапазон рН приблизительно от 5,0 приблизительно до 9,0, более предпочтительно приблизительно от 5,5 приблизительно до 8,5, в частности приблизительно от 6,0 приблизительно до 8,5, приблизительно от 7,0 приблизительно до 8,5, приблизительно от 7,2 приблизительно до 7,7, приблизительно от 7,1 приблизительно до 7,9 или приблизительно от 7,5 приблизительно до 8,0) состав может содержать средство, модифицирующее значение рН. Средство, модифицирующее значение рН обычно представляет собой минеральную кислоту или основание гидроксида металла, выбранное из группы, состоящей из гидроксида калия, гидроксида натрия и соляной кислоты и их смесей, и предпочтительно из гидроксида натрия и/или соляной кислоты. Такие кислотные и/или основные средства, модифицирующие значение рН, добавляют для корректировки состава до целевого приемлемого диапазона значений рН. Исходя из этого, не всегда необходимо использовать и кислоту, и основание - в зависимости от состава, добавление только кислоты или только основания может быть достаточным для получения смеси с желаемым диапазоном значений рН.

[0395] Водная основа также может содержать буферное средство для стабилизации значений рН. При использовании, буфер выбирают из группы, состоящей из фосфатного буфера (такого как натрия дигидрофосфат и динатрия гидрофосфат), боратного буфера (такого как борная кислота или ее соли, включая динатрия тетраборат), цитратного буфера (такого как лимонная кислота или ее соли, включая цитрат натрия) и  $\epsilon$ -аминокапроновой кислоты и их смесей.

[0396] Состав может дополнительно содержать увлажнитель. Походящие классы увлажнителей включают увлажнители, выбранные из группы, состоящей из блок-сополимеров полиоксипропилена и полиоксиэтилена (полуксамеры), простых полиэтоксильированных эфиров касторовых масел, сложных полиоксиэтиленированных эфиров сорбитана (полисорбаты), полимеров оксиэтилированного октилфенола (Тилоксапол), полиоксил 40 стеарата, сложных эфиров жирной кислоты и гликоля, сложных эфиров жирной кислоты и глицерина, сложных жирных эфиров сахарозы и сложных жирных эфиров полиоксиэтилена и их смесей.

[0397] Пероральные композиции обычно включают инертный разбавитель или пригодный в пищу фармацевтически приемлемый носитель. Они могут быть заключены в желатиновые капсулы или спрессованы в таблетки. С целью перорального терапевтического введения, активное соединение может быть включено в состав вместе с наполнителями и может использоваться в форме таблеток, пастилок или капсул. Пероральные композиции также могут быть приготовлены с использованием жидкого носителя для использования в качестве ополаскивателя для полости рта, в котором соединение в жидком носителе применяют перорально и прополаскивают и выплевывают или проглатывают. Фармацевтически приемлемые связующие вещества и/или

вспомогательные вещества могут быть включены в состав как часть композиции. Таблетки, пилюли, капсулы, пастилки и т.п. могут содержать любые из следующих ингредиентов или соединений аналогичной природы: связующее вещество, такое как микрокристаллическая целлюлоза, трагакантовая камедь или желатин; наполнитель, такой как крахмал или лактоза; разрыхлитель, такой как альгиновая кислота, Примогель или кукурузный крахмал; лубрикант, такой как стеарат магния или Стеротес; глидант, такой как коллоидный диоксид кремния; подсластитель, такой как сахароза или сахарин; или вкусоароматизатор, такой как перечная мята, метилсалицилат или апельсиновый вкусоароматизатор.

[0398] В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения, предусмотрена фармацевтическая композиция, которая содержит соединение согласно настоящему изобретению, определенное ранее в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват, вместе с фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем.

[0399] Композиции согласно настоящему изобретению могут быть в форме, подходящей для перорального применения (например, в виде таблеток, леденцов, твердых или мягких капсул, водных или масляных суспензий, эмульсий, диспергируемых порошков или гранул, сиропов или эликсиров), для местного применения (например в виде кремов, мазей, гелей или водных или масляных растворов или суспензий), для введения посредством ингаляции (например, в виде мелкодисперсного порошка или жидкого аэрозоля), для введения посредством инсуффляции (например, в виде мелкодисперсного порошка) или для парентерального введения (например, в виде стерильного водного или масляного раствора для внутривенного, подкожного, внутримышечного, интраперитонеального или внутримышечного дозирования или в виде суппозитория для ректального дозирования).

[0400] Композиции согласно настоящему изобретению могут быть получены посредством общепринятых методик с использованием общепринятых фармацевтических наполнителей, хорошо известных в данной области техники. Таким образом, композиции предусмотренные для перорального применения могут содержать, например, один или несколько красителей, подсластителей, вкусоароматизаторов и/или консервантов.

[0401] Эффективное количество соединения согласно настоящему изобретению для использования в терапии представляет собой количество, достаточное для лечения или профилактики связанного с инфламмасомами состояния, упомянутого в настоящем документе, для замедления его прогрессирования и/или для снижения симптомов, ассоциированных с этим состоянием.

[0402] Величина дозы для терапевтических или профилактических целей соединения формулы I будет естественным образом варьировать в соответствии с природой и тяжестью состояний, возрастом и полом животного или пациента, и путем введения, в соответствии с хорошо известными принципами медицины.

Способы применения

[0403] В некоторых аспектах, настоящее изобретение относится к способу ингибирования активности инфламмасом (например, инфламмасы NLRP3) (например, *in vitro* или *in vivo*), включающему приведение клетки в контакт с эффективным количеством соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли.

[0404] В некоторых аспектах, настоящее изобретение относится к способу лечения или профилактики заболевания или нарушения, раскрытому в настоящем документе, у нуждающегося в этом субъекта, включающему введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению.

[0405] Согласно некоторым вариантам осуществления, заболевание или нарушение ассоциировано с активностью вовлеченных инфламмасом. Согласно некоторым вариантам осуществления, заболевание или нарушение представляет собой заболевание или нарушение, в которое вовлечена активность инфламмасом.

[0406] Согласно некоторым вариантам осуществления, заболевание или нарушение представляет собой аутовоспалительное нарушение, аутоиммунное нарушение, нейродегенеративное заболевание или злокачественную опухоль.

[0407] Согласно некоторым вариантам осуществления, заболевание или нарушение представляет собой аутовоспалительное нарушение и/или аутоиммунное нарушение.

[0408] Согласно некоторым вариантам осуществления, заболевание или нарушение выбирают из криопирин-ассоциированного периодического синдрома (CAPS, например, семейного холодового аутовоспалительного синдрома (FCAS)), синдрома Макла-Уэлса (MWS), хронического младенческого неврологического кожно-артикулярного синдрома (CINCA), мультисистемного воспалительного заболевания неонатального возраста (NOMID), семейной средиземноморской лихорадки и неалкогольного жирового заболевания печени (NAFLD), неалкогольного стеатогепатита (NASH), подагры, ревматоидного артрита, остеоартрита, болезни Крона, хронической обструктивной болезни легких (COPD), хронической болезни почек (CKD), фиброза, ожирения, диабета 2 типа, рассеянного склероза и нейровоспаления, возникающего при заболеваниях с нарушенным фолдингом белка (например, при прионных заболеваниях).

[0409] Согласно некоторым вариантам осуществления, заболевание и нарушение представляет собой нейродегенеративное заболевание.

[0410] Согласно некоторым вариантам осуществления, заболевание и нарушение представляет собой болезнь Паркинсона или болезнь Альцгеймера.

[0411] Согласно некоторым вариантам осуществления, заболевание и нарушение представляет собой злокачественную опухоль.

[0412] Согласно некоторым вариантам осуществления, злокачественная опухоль представляет собой метастазирующую злокачественную опухоль, злокачественную опухоль желудочно-кишечного тракта, злокачественную опухоль кожи,

немелкоклеточную карциному легких или колоректальную аденокарциному.

[0413] В некоторых аспектах, настоящее изобретение относится к способу лечения или профилактики аутовоспалительного нарушения, аутоиммунного нарушения, нейродегенеративного заболевания или злокачественной опухоли у нуждающегося в этом субъекта, включающему введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению.

[0414] Согласно некоторым вариантам осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения или профилактики аутовоспалительного нарушения и/или аутоиммунного нарушения, выбранного из криопирин-ассоциированного аутовоспалительного синдрома (CAPS, например, семейного холодового аутовоспалительного синдрома (FCAS)), синдрома Макла-Уэлса (MWS), хронического младенческого неврологического кожно-артикулярного синдрома (CINCA), мультисистемного воспалительного заболевания неонатального возраста (NOMID), семейной средиземноморской лихорадки и неалкогольного жирового заболевания печени (NAFLD), неалкогольного стеатогепатита (NASH), подагры, ревматоидного артрита, остеоартрита, болезни Крона, хронической обструктивной болезни легких (COPD), хронической болезни почек (CKD), фиброза, ожирения, диабета 2 типа, рассеянного склероза и нейровоспаления, возникающего при заболеваниях с нарушенным фолдингом белка (например, при прионных заболеваниях), у нуждающегося в этом субъекта, включающему введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению.

[0415] В некоторых аспектах, настоящее изобретение относится к способу лечения или профилактики нейродегенеративного заболевания (например, болезни Паркинсона или болезни Альцгеймера) у нуждающегося в этом субъекта, причем указанный способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению.

[0416] В некоторых аспектах, настоящее изобретение относится к способу лечения или профилактики злокачественной опухоли у нуждающегося в этом субъекта, причем указанный способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению.

[0417] В некоторых аспектах, настоящее изобретение относится к соединению согласно настоящему изобретению или его фармацевтической соли для применения при ингибировании активности (например, *in vitro* или *in vivo*) инфламмасом (например, инфламмасомы NLRP3).

[0418] В некоторых аспектах, настоящее изобретение относится к соединению согласно настоящему изобретению или его фармацевтической соли для применения при

лечении или профилактике заболевания или нарушения, раскрытого в настоящем документе.

[0419] В некоторых аспектах, настоящее изобретение относится к соединению согласно настоящему изобретению или его фармацевтической соли для применения при лечении или профилактике аутовоспалительного нарушения, аутоиммунного нарушения, нейродегенеративного заболевания или злокачественной опухоли у нуждающегося в этом субъекта.

[0420] В некоторых аспектах, настоящее изобретение относится к соединению согласно настоящему изобретению или его фармацевтической соли для применения при лечении или профилактике аутовоспалительного нарушения и/или аутоиммунного нарушения, выбранного из криопирин-ассоциированного аутовоспалительного синдрома (CAPS, например, семейного холодового аутовоспалительного синдрома (FCAS)), синдрома Макла-Уэлса (MWS), хронического младенческого неврологического кожно-артикулярного синдрома (CINCA), мультисистемного воспалительного заболевания неонатального возраста (NOMID), семейной средиземноморской лихорадки и неалкогольного жирового заболевания печени (NAFLD), неалкогольного стеатогепатита (NASH), подагры, ревматоидного артрита, остеоартрита, болезни Крона, хронической обструктивной болезни легких (COPD), хронической болезни почек (CKD), фиброза, ожирения, диабета 2 типа, рассеянного склероза и нейровоспаления, возникающего при заболеваниях с нарушенным фолдингом белка (например, при прионных заболеваниях) у нуждающегося в этом субъекта.

[0421] В некоторых аспектах, настоящее изобретение относится к соединению согласно настоящему изобретению или его фармацевтической соли для применения при лечении или профилактике нейродегенеративного заболевания (например, болезни Паркинсона или болезни Альцгеймера) у нуждающегося в этом субъекта.

[0422] В некоторых аспектах, настоящее изобретение относится к соединению согласно настоящему изобретению или его фармацевтической соли для применения при лечении или профилактике злокачественной опухоли у нуждающегося в этом субъекта.

[0423] В некоторых аспектах, настоящее изобретение относится к использованию соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтической соли для производства лекарственного средства для ингибирования активности (например, *in vitro* или *in vivo*) инфламмасом (например, инфламмасы NLRP3).

[0424] В некоторых аспектах, настоящее изобретение относится к использованию соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтической соли для производства лекарственного средства для лечения или профилактики заболевания или нарушения, раскрытого в настоящем документе.

[0425] В некоторых аспектах, настоящее изобретение относится к использованию соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтической соли для производства лекарственного средства для лечения или профилактики аутовоспалительного нарушения, аутоиммунного нарушения, нейродегенеративного

заболевания или злокачественной опухоли у нуждающегося в этом субъекта.

[0426] В некоторых аспектах, настоящее изобретение относится к использованию соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтической соли для производства лекарственного средства для лечения или профилактики аутовоспалительного нарушения и/или аутоиммунного нарушения, выбранного из криопирин-ассоциированного аутовоспалительного синдрома (CAPS, например, семейного холодового аутовоспалительного синдрома (FCAS)), синдрома Макла-Уэлса (MWS), хронического младенческого неврологического кожно-артикулярного синдрома (CINCA), мультисистемного воспалительного заболевания неонатального возраста (NOMID), семейной средиземноморской лихорадки и неалкогольного жирового заболевания печени (NAFLD), неалкогольного стеатогепатита (NASH), подагры, ревматоидного артрита, остеоартрита, болезни Крона, хронической обструктивной болезни легких (COPD), хронической болезни почек (CKD), фиброза, ожирения, диабета 2 типа, рассеянного склероза и нейровоспаления, возникающего при заболеваниях с нарушенным фолдингом белка (например, при прионных заболеваниях) у нуждающегося в этом субъекта.

[0427] В некоторых аспектах, настоящее изобретение относится к использованию соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтической соли для производства лекарственного средства для лечения или профилактики нейродегенеративного заболевания (например, болезни Паркинсона или болезни Альцгеймера) у нуждающегося в этом субъекта.

[0428] В некоторых аспектах, настоящее изобретение относится к использованию соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтической соли для производства лекарственного средства для лечения или профилактики злокачественной опухоли у нуждающегося в этом субъекта.

[0429] Настоящее изобретение относится к соединениям, которые действуют в качестве ингибиторов активности инфламмасом. Поэтому, настоящее изобретение относится к способу ингибирования активности инфламмасом *in vitro* или *in vivo*, причем указанный способ включает приведение клетки в контакт с эффективным количеством соединения или его фармацевтически приемлемой соли, определенным в настоящем документе.

[0430] Эффективность соединений согласно настоящему изобретению может быть определена посредством методов анализа, применяемых в промышленности/в моделях заболеваний, в соответствии со стандартной практикой исследования эффективности, описанной в данной области техники, которые можно найти в общедоступных в настоящее время сведениях.

[0431] Настоящее изобретение также относится к способу лечения заболевания или нарушения, в которое вовлечена активность инфламмасомы, у нуждающегося в таком лечении пациента, причем указанный способ включает введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически

приемлемой соли, или фармацевтической композиции, определенной в настоящем документе.

[0432] В общем случае, соединения согласно настоящему изобретению, которые ингибируют созревание цитокинов семейства IL-1, эффективны при всех терапевтических показаниях, которые опосредуются повышенными уровнями активных форм цитокинов, принадлежащих к семейству цитокинов IL-1, или ассоциированы с ними (Sims J. et al. *Nature Reviews Immunology* 10, 89-102 (February 2010)).

[0433] Иллюстративные заболевания и соответствующие ссылки будут представлены в следующих документах: аутовоспалительные и аутоиммунные заболевания типа CAPS (Dinarello CA. *Immunity*. 2004 Mar; 20(3):243-4; Hoffman HM. al. *Reumatologia* 2005; 21(3)), подагра, ревматоидный артрит (Gabay C et al. *Arthritis Research & Therapy* 2009, 11:230; Schett G. et al. *Nat Rev Rheumatol*. 2016 Jan; 12(1):14-24.), болезнь Крона (Jung Mogg Kim *Korean J Gastroenterol* Vol. 58 No. 6, 300-310), COPD (Mortaz E. et al. *Tanaffos*. 2011; 10(2): 9-14.), фиброз (Gasse P. et al. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 May 15;179(10):903-13), ожирение, диабет 2 типа ((Dinarello CA. et al. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2010 Aug; 17(4):314-21)), рассеянный склероз (смотри EAE-модель в Coll RC. et al. *Nat Med*. 2015 Mar; 21(3):248-55) и многие другие (Martinon F. et al. *Immunol*. 2009. 27:229-65) подобно болезни Паркинсона или болезни Альцгеймера (Michael T. et al. *Nature* 493, 674-678 (31 January 2013); Halle A. et al., *Nat Immunol*. 2008 Aug;9(8):857-65; Saresella M. et al. *Mol Neurodegener*. 2016 Mar 3;11:23) и даже некоторым онкологическим нарушениям.

[0434] Соответственно, соединения согласно настоящему изобретению можно использовать для лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из аутовоспалительного заболевания, аутоиммунного заболевания, нейродегенеративного заболевания и злокачественной опухоли. Указанное аутовоспалительное и аутоиммунное заболевание соответствующим образом выбирают из группы, состоящей из криопирин-ассоциированного аутовоспалительного синдрома (CAPS), такого как, например, семейный холодовой аутовоспалительный синдром (FCAS), синдрома Макла-Уэлса (MWS), хронического младенческого неврологического кожно-артикулярного синдрома (CINCA), мультисистемного воспалительного заболевания неонатального возраста (NOMID), семейной средиземноморской лихорадки и неалкогольного жирового заболевания печени (NAFLD), подагры, ревматоидного артрита, болезни Крона, COPD, фиброза, ожирения, диабета 2 типа, рассеянного склероза и нейровоспаления, возникающего при заболеваниях с нарушенным фолдингом белка, таких как прионные заболевания. Указанное нейродегенеративное заболевание подходящим образом выбирают из болезни Паркинсона и болезни Альцгеймера.

[0435] Соответственно, соединения согласно настоящему изобретению можно использовать для лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из криопирин-ассоциированного аутовоспалительного синдрома (CAPS), такого как, например, семейный холодовой аутовоспалительный синдром (FCAS), синдрома Макла-Уэлса

(MWS), хронического младенческого неврологического кожно-артикулярного синдрома (CINCA), мультисистемного воспалительного заболевания неонатального возраста (NOMID), семейной средиземноморской лихорадки, подагры, ревматоидного артрита, болезни Крона, COPD, фиброза, ожирения, сахарного диабета 2 типа, рассеянного склероза, нейровоспаления, возникающего при заболеваниях с нарушенным фолдингом белка, таких как прионные заболевания, болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера и онкологических нарушений.

Лечение злокачественной опухоли; связи с инфламмасомой

[0436] Уже давно было отмечено, что хронические воспалительные ответы ассоциированы с различными типами злокачественных опухолей. В период злокачественной трансформации или противораковой терапии инфламмасы могут активироваться в ответ на сигналы опасности, и при злокачественной опухоли эта активация может быть как благоприятной, так и приносящей вред.

[0437] Экспрессия IL-1 $\beta$  повышена при ряде злокачественных опухолей (включая злокачественные опухоли молочной железы, предстательной железы, толстого кишечника, легкого, головы и шеи и меланомы), и у пациентов с продуцирующими IL-1 $\beta$  опухолями, как правило, хуже прогноз (Lewis, Anne M., et al. "Interleukin-1 and cancer progression: the emerging role of interleukin-1 receptor antagonist as a novel therapeutic agent in cancer treatment." *Journal of translational medicine* 4.1 (2006): 48).

[0438] Злокачественные опухоли из эпителиальных клеток (карцинома) или эпителия желез (аденокарцинома) гетерогенны и состоят из многих типов различных клеток. Они могут включать, среди прочих, фибробласты, иммунные клетки, адипоциты, эндотелиальные клетки и перициты, которые все могут секретировать цитокин/хемокин (Grivennikov, Sergei I., Florian R. Greten, and Michael Karin. "Immunity, inflammation, and cancer." *Cell* 140.6 (2010): 883-899). Это может приводить к воспалению, ассоциированному со злокачественной опухолью, посредством инфильтрации иммунными клетками. Известно, что лейкоциты присутствуют в опухолях, но только недавно стало очевидно, что воспалительное микроокружение является важнейшим компонентом всех опухолей. Большинство опухолей (>90%) являются результатом скорее соматических мутаций или факторов окружающей среды, чем генеративных мутаций, и многие причины злокачественной опухоли, связанные с окружающей средой, ассоциированы с хроническим воспалением (20% злокачественных опухолей связаны с хронической инфекцией, 30% с курением/вдыханием токсичных примесей и 35% с пищевыми факторами (20% всех злокачественных опухолей связаны с ожирением)) (Aggarwal, Bharat B., R. V. Vijayalekshmi, and Bokyoung Sung. "Targeting inflammatory pathways for prevention and therapy of cancer: short-term friend, long-term foe." *Clinical Cancer Research* 15.2 (2009): 425-430).

Злокачественная опухоль желудочно-кишечного тракта

[0439] Опухоли желудочно-кишечного (GI) тракта часто ассоциированы с хроническим воспалением. Например, инфекция *H. pylori* ассоциирована со

злокачественной опухолью желудка (Amieva, Manuel, and Richard M. Peek. "Pathobiology of *Helicobacter pylori*-Induced Gastric Cancer." *Gastroenterology* 150.1 (2016): 64-78). Колоректальная злокачественная опухоль ассоциирована с воспалительным заболеванием кишечника (Bernstein, Charles N., et al. "Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease." *Cancer* 91.4 (2001): 854-862). Хроническое воспаление в желудке приводит к повышенному уровню IL-1 и других цитокинов (Basso D, et al., (1996) *Helicobacter pylori* infection enhances mucosal interleukin-1 beta, interleukin-6, and the soluble receptor of interleukin-2. *Int J Clin Lab Res* 26:207-210), и полиморфизмы в гене IL-1 $\beta$  могут увеличивать риск злокачественной опухоли желудка (Wang P, et al., (2007) Association of interleukin-1 gene polymorphisms with gastric cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer* 120:552-562).

[0440] В 19% случаев злокачественной опухоли желудка экспрессия каспазы-1 снижена, что коррелирует со стадией, метастазированием в лимфоузлы и выживаемостью (Jee et al., 2005). *Mycoplasma hyorhinis* ассоциирована с развитием злокачественной опухоли желудка, и активация инфламмасомы NLRP3 может быть ассоциирована с усилением метастазирования злокачественной опухоли желудка (Xu et al., 2013).

#### Злокачественные опухоли кожи

[0441] Облучение ультрафиолетом представляет собой наибольший риск для развития злокачественной опухоли кожи, связанный с окружающей средой, который усиливается за счет повреждения, иммуносупрессии и воспаления. Наиболее злокачественная опухоль кожи, меланома, характеризуется увеличением уровня воспалительных цитокинов, каждый из которых может регулироваться IL-1 $\beta$  (Lázár-Molnár, Eszter, et al. "Autocrine and paracrine regulation by cytokines and growth factors in melanoma." *Cytokine* 12.6 (2000): 547-554). Системное воспаление индуцирует усиление метастазирования и роста клеток меланомы посредством IL-1-зависимых механизмов *in vivo*. Было показано, что использование тимохинонового ингибирования метастазирования в модели меланомы у мышей B16F10 зависит от ингибирования инфламмасомы NLRP3 (Ahmad, Israr, et al. "Thymoquinone suppresses metastasis of melanoma cells by inhibition of NLRP3 inflammasome." *Toxicology and applied pharmacology* 270.1 (2013): 70-76).

#### Глиобластома

[0442] NLRP3 способствует резистентности к лучевой терапии при глиоме. Ионизирующее излучение может индуцировать экспрессию NLRP3, тогда как ингибирование NLRP3 снижало рост опухоли и продлевало выживаемость мышей после лучевой терапии. Поэтому, ингибирование инфламмасомы NLRP3 может обеспечивать стратегию лечения при глиоме, резистентной к облучению (Li, Lianling, and Yuguang Liu. "Aging-related gene signature regulated by Nlrp3 predicts glioma progression." *American journal of cancer research* 5.1 (2015): 442).

#### Метастазирование

[0443] В более широком смысле, заявители считают, что NLRP3 вовлечена в

усиление метастазирования и, следовательно, модулирование NLRP3 вероятно должно блокировать его. IL-1 вовлечен в онкогенез, инвазивность опухоли, метастазирование, взаимодействия опухоли и хозяина (Apte, Ron N., et al. "The involvement of IL-1 in tumorigenesis, tumor invasiveness, metastasis and tumor-host interactions." *Cancer and Metastasis Reviews* 25.3 (2006): 387-408) и ангиогенез (Voronov, Elena, et al. "IL-1 is required for tumor invasiveness and angiogenesis." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 100.5 (2003): 2645-2650).

[0444] Ген IL-1 часто экспрессируется при метастазировании у пациентов с некоторыми типами злокачественных опухолей человека. Например, IL-1mRNA был высоко экспрессирован более чем в половине образцов всех тестируемых видов метастатических опухолей человека, конкретно включая опухолевые образцы немелкоклеточной карциномы легких, колоректальной аденокарциномы и меланомы (Elaraj, Dina M., et al. "The role of interleukin 1 in growth and metastasis of human cancer xenografts." *Clinical Cancer Research* 12.4 (2006): 1088-1096), и IL-1RA ингибирует рост ксенотрансплантата в продуцирующих IL-1 опухолях, но без антипролиферативных эффектов *in vitro*.

[0445] Кроме того, сигнальный путь IL-1 представляет собой биомаркер для прогнозирования у пациентов со злокачественной опухолью молочной железы повышенного риска развития метастазов в кости. В моделях на мышах в клетках злокачественной опухоли молочной железы, которые метастазируют в кости, повышен уровень IL-1 $\beta$  и его рецептора по сравнению с клетками, которые не метастазируют. В модели на мышах антагонист рецептора IL-1 анакинра снижал пролиферацию и ангиогенез в дополнение к оказанию выраженных эффектов на опухолевое окружение, снижая маркеры костного ремоделирования, IL-1 $\beta$  и TNF альфа (Holen, Ingunn, et al. "IL-1 drives breast cancer growth and bone metastasis *in vivo*." *Oncotarget* (2016).

[0446] IL-18 индуцировал продукцию MMP-9 в клеточной линии лейкоза человека HL-60, способствуя тем самым деградации внеклеточного матрикса и миграции и инвазивности клеток злокачественной опухоли (Zhang, Bin, et al. "IL-18 increases invasiveness of HL-60 myeloid leukemia cells: up-regulation of matrix metalloproteinases-9 (MMP-9) expression." *Leukemia research* 28.1 (2004): 91-95). Кроме того, IL-18 может способствовать развитию опухолевых метастазов в печени, посредством индуцирования экспрессии VCAM-1 в синусоидальных клетках эндотелия печени (Carrascal, Maria Teresa, et al. "Interleukin-18 binding protein reduces b16 melanoma hepatic metastasis by neutralizing adhesiveness and growth factors of sinusoidal endothelium." *Cancer Research* 63.2 (2003): 491-497).

#### CD36

[0447] Фагоцитарный рецептор жирной кислоты CD36 играет двойную роль в иницировании транскрипции гена про-IL-1 $\beta$  и индукции сборки комплекса инфламмосомы NLRP3. CD36 и гетеродимер TLR4-TLR6 распознают oxLDL, что инициирует сигнальный путь, приводящий к повышению уровня транскрипции NLRP3 и

про-IL-1 $\beta$  (сигнал 1). CD36 также опосредует интернализацию oxLDL в лизосомальный компартмент, где формируются кристаллы, индуцирующие разрыв лизосом и активацию инфламмасомы NLRP3 (сигнал 2) (Kagan, J. and Horng T., "NLRP3 inflammasome activation: CD36 serves double duty." *Nature Immunology* 14.8 (2013): 772-774).

[0448] Субпопуляция клеток карциномы ротовой полости человека экспрессирует высокие уровни фагоцитарного рецептора жирной кислоты CD36, и она является уникальной по своей способности инициировать метастазирование. Пальмитиновая кислота или рацион с высоким содержанием жиров усиливают метастатическую способность клеток CD36+. Нейтрализация анти-CD36 антител блокировала метастазирование в ортотопических моделях злокачественной опухоли ротовой полости человека у мышей. Присутствие инициирующих метастазирование клеток CD36+ коррелирует с неблагоприятным прогнозом для множества типов карцином. Предполагают, что пищевые липиды могут усиливать метастазирование (Pasqual, G, Avgustinova, A., Mejetta, S, Martin, M, Castellanos, A, Attolini, CS-O, Berenguer, A., Prats, N, Toll, A, Hueto, JA, Bescos, C, Di Croce, L, and Benitah, SA. 2017 "Targeting metastasis-initiating cells through the fatty acid receptor CD36" *Nature* 541:41-45).

[0449] При гепатоцеллюлярной карциноме экзогенная пальмитиновая кислота активировала программу, подобную эпителиально-мезенхимальному переходу (EMT), и индуцировала миграцию, которая снижалась под действием ингибитора CD36, сульфо-N-сукцинимиდიлолеата (Nath, Aritro, et al. "Elevated free fatty acid uptake via CD36 promotes epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma." *Scientific reports* 5 (2015). Индекс массы тела не был ассоциирован со степенью выраженности EMT, так как в сущности важны CD36 и свободные жирные кислоты.

[0450] Онкологические стволовые клетки (CSC) используют CD36 для усиления собственного обеспечения. Окисленные фосфолипиды, лиганды CD36, присутствовали в глиобластоме, и под воздействием окисленных LDL увеличивалась пролиферация CSC, но не других клеток. CD36 также коррелировал с прогнозом пациента.

#### Резистентность к химиотерапии

[0451] В дополнение к непосредственным цитотоксическим эффектам, химиотерапевтические средства ставят себе на службу иммунную систему хозяина, которая способствует противоопухолевой активности. Однако было показано, что гемцитабин и 5-FU активируют NLRP3 в супрессорных клетках миелоидного происхождения, что приводит к продукции IL-1 $\beta$ , который снижает противоопухолевую эффективность. Механистически эти средства разрушали лизосому с высвобождением катепсина В с активацией NLRP3. IL-1 $\beta$  стимулировал продукцию IL-17 из CD4+ Т-клеток, который в свою очередь ослаблял эффективность химиотерапии. Более высокие противоопухолевые эффекты как для гемцитабина, так и для 5-FU, наблюдались, когда опухоли формировали у мышей NLRP3<sup>-/-</sup> или Caps1<sup>-/-</sup>, или у мышей дикого типа, получавших IL-1RA. Таким образом, активация NLRP3 в супрессорных клетках миелоидного происхождения ограничивает противоопухолевую эффективность

гемцитабина и 5-FU (Bruchard, Mélanie, et al. "Chemotherapy-triggered cathepsin B release in myeloid-derived suppressor cells activates the Nlrp3 inflammasome and promotes tumor growth." *Nature medicine* 19.1 (2013): 57-64.). В этой связи, соединения согласно настоящему изобретению могут быть применимы в химиотерапии для лечения ряда злокачественных опухолей.

[0452] Соединения согласно настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемые соли можно вводить отдельно в виде монотерапии, или их можно вводить в сочетании с одним или несколькими другими веществами и/или видами лечения. Такое комбинированное лечение может достигаться посредством одновременного, последовательного или отдельного введения индивидуальных компонентов лечения.

[0453] Например, терапевтическая эффективность может быть усилена путем введения адъюванта (т.е., адъювант сам по себе может обладать лишь минимальной терапевтической эффективностью, но в сочетании с другим терапевтическим средством суммарная терапевтическая эффективность для индивидуума будет усилена). В качестве альтернативы, лишь в качестве примера, эффективность для индивидуума может быть усилена посредством введения соединения формулы (I) с другим терапевтическим средством (которое также включает схему лечения), которое также обладает терапевтической эффективностью.

[0454] В случаях, когда соединение согласно настоящему изобретению вводят в сочетании с другими терапевтическими средствами, соединение согласно настоящему изобретению не обязательно вводить посредством того же пути, что и другие терапевтические средства, и можно вводить посредством другого пути введения, вследствие различных физических и химических характеристик. Например, соединение согласно настоящему изобретению можно вводить перорально для формирования и поддержания его хорошего уровня в крови, тогда как другое терапевтическое средство можно вводить внутривенно. Первоначальное введение может быть осуществлено в соответствии с установленными протоколами, известными в данной области техники, и затем, основываясь на полученных эффектах, способы введения и время введения могут быть модифицированы квалифицированным врачом.

[0455] Конкретный выбор другого терапевтического средства будет зависеть от диагноза лечащих врачей и их суждения о состоянии индивидуума, и от подходящего протокола лечения. В соответствии с этим аспектом изобретения, предусмотрено сочетание для использования при лечении заболевания, в которое вовлечена активность инфламмасом, включающее соединение согласно настоящему изобретению, определенное ранее в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль и другое подходящее средство.

[0456] В соответствии с дополнительным аспектом изобретения, предусмотрена фармацевтическая композиция, которая содержит соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль в сочетании с подходящим фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем.

[0457] В дополнение к его применению в терапевтической медицине, соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли также применимы в качестве фармакологических инструментов для разработки и стандартизации тестовых систем *in vitro* и *in vivo* для оценки эффектов ингибиторов инфламмасом на лабораторных животных, таких как собаки, кролики, обезьяны, крысы и мыши, как части поиска новых терапевтических средств.

[0458] Для любого из фармацевтической композиции, процесса, способа, использования, лекарственного средства и особенностей производства согласно настоящему изобретению, упомянутых выше, также применим любой из альтернативных вариантов осуществления макромолекул согласно настоящему изобретению, описанных в настоящем документе.

#### Пути введения

[0459] Соединения согласно настоящему изобретению или фармацевтические композиции, содержащие такие соединения, можно вводить субъекту посредством любого общепринятого пути введения, как системно/периферически, так и местно (т.е., в область желаемого воздействия).

[0460] Пути введения включают без ограничения пероральный (например, посредством приема внутрь); буккальный; сублингвальный; чрескожный (включая, например, посредством пленки, пластыря и т. п.); чресслизистый (включая, например, посредством пленки, пластыря и т. п.); интраназальный (например, посредством назального спрея); окулярный (например, посредством глазных капель); легочный (например, посредством ингаляционной или инсуффляционной терапии с использованием, например, аэрозоля, например, через ротовую полость или нос); ректальный (например, посредством суппозитория или клизмы); вагинальный (например, посредством пессария); парентеральный, например, посредством инъекции, включая подкожную, внутрикожную, внутримышечную, внутривенную, интраартериальную, внутрисердечную, интратекальную, интраспинальную, интракапсулярную, субкапсулярную, интраорбитальную, интраперитонеальную, интратрахеальную, субкутикулярную, внутрисуставную, субарахноидальную и интрастернальную; посредством имплантирования депо или резервуара, например, подкожно или внутримышечно.

[0461] Принимая во внимание описанное изобретение, следующие примеры представлены в качестве иллюстрации, а не для ограничения.

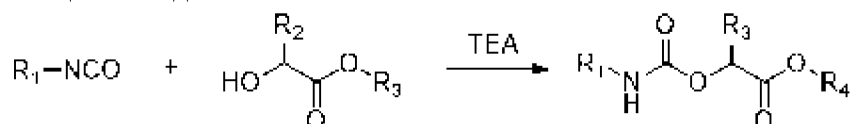
#### ПРИМЕРЫ

[0462] Сокращения:

|       |                      |
|-------|----------------------|
| ACN   | ацетонитрил          |
| водн. | водный               |
| AP    | атмосферное давление |
| Ar    | аргон                |

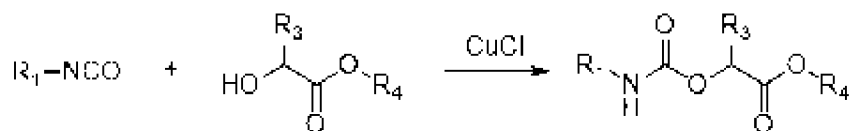
|                     |                                                                                  |
|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| DCM                 | дихлорметан                                                                      |
| DMF                 | N, N-диметилформамид                                                             |
| DMSO-d <sub>6</sub> | гексадейтеродиметилсульфоксид                                                    |
| экв.                | эквиваленты                                                                      |
| MS ES <sup>+</sup>  | масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением положительно заряженных ионов |
| EtOAc               | этилацетат                                                                       |
| FCC                 | колоночная флэш-хроматография                                                    |
| HPLC                | высокоэффективная жидкостная хроматография                                       |
| мин                 | минуты                                                                           |
| NaHMDS              | гексаметилдисилазид натрия                                                       |
| RM                  | реакционная смесь                                                                |
| к.т.                | комнатная температура                                                            |
| нас.                | насыщенный                                                                       |
| SM                  | исходное вещество                                                                |
| TEA                 | триэтиламин                                                                      |
| TFA                 | трифторуксусная кислота                                                          |
| THF                 | тетрагидрофуран                                                                  |
| TLC                 | тонкослойная хроматография                                                       |
| Y                   | выход                                                                            |

## Общая методика А



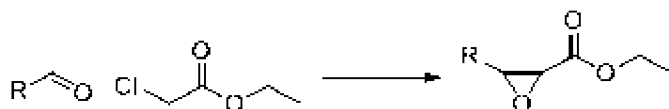
[0463] Сложный  $\alpha$ -гидроксиэфир или  $\alpha$ -гидроксикислоту (1 экв.) растворяли в ACN (2 мл/ммоль сложного  $\alpha$ -гидроксиэфира или  $\alpha$ -гидроксикислоты), и охлаждали раствор до 0°C. Добавляли TEA (1 экв.), а затем по каплям добавляли изоцианат (1,2 экв.). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры, и продолжали перемешивание в течение 15 ч в атмосфере Ar. Реакционную смесь разбавляли DCM, и промывали раствор 1 М HCl. Водный слой дважды экстрагировали DCM, объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенный продукт очищали методом FCC (градиент DCM или EtOAc в гексане) или методом препаративной обращенно-фазовой HPLC (ACN-вода, буфер с 0,1% муравьиной кислотой).

## Общая методика В



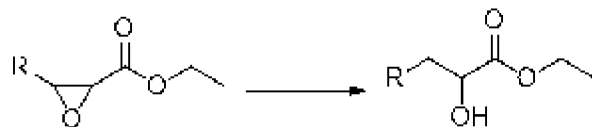
[0464] Сложный  $\alpha$ -гидроксиэфир (1 экв.), изоцианат (1,1 экв.), CuCl (1 экв.), DMF (4 мл/ммоль сложного  $\alpha$ -гидроксиэфира, предварительно дегазированный путем барботирования Ar в течение 20 минут) смешивали и перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч в атмосфере Ar. Смесь затем вливали в воду, полученный осадок отфильтровывали и промывали водой. Остаток повторно растворяли в MeOH, и упаривали раствор. Остаток растворяли в DCM, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали на слое окиси алюминия. Фильтрующий слой промывали EtOAc, и упаривали фильтрат. Остаток очищали методом FCC (градиент DCM или EtOAc в гексане) с получением целевого продукта.

Общая методика C



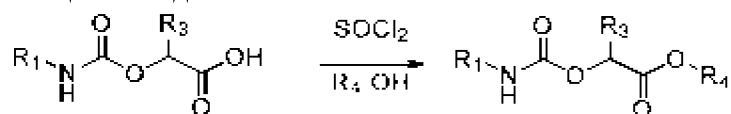
[0465] К перемешанному раствору альдегида (1 экв.) и этилхлорацетата (1 экв.) в безводном THF (3 мл/ммоль альдегида) в атмосфере аргона при  $-78^\circ\text{C}$  по каплям добавляли 1,0 М раствор NaHMDS в THF (1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при  $-78^\circ\text{C}$  в течение 30 мин, нагревали до  $0^\circ\text{C}$ , гасили добавлением воды и концентрировали. Остаток распределяли между диэтиловым эфиром и водой, и дважды экстрагировали водный слой диэтиловым эфиром. Объединенные органические фракции промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Общая методика D



[0466] Оксиран (1 экв.) растворяли в EtOAc (10 мл/ммоль оксирана), и добавляли 10% Pd/C (10 масс.% относительно оксирана). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в атмосфере водорода (AP) в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через слой Celite, фильтрующий слой промывали EtOAc, и концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Общая методика E

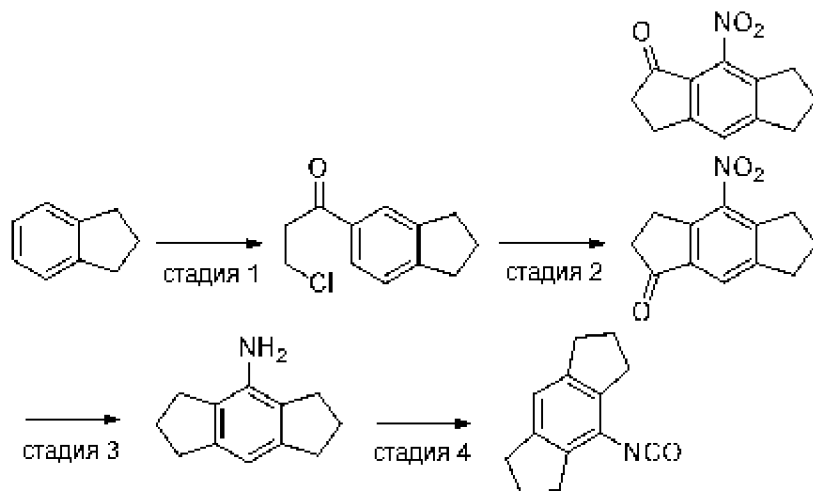


[0467] Карбоновую кислоту (1 экв.) растворяли в спирте  $R_4-OH$  (6 мл/ммоль кислоты), и охлаждали раствор до  $0^\circ\text{C}$  в атмосфере Ar. При  $0^\circ\text{C}$  по каплям добавляли

тионилхлорид (1,5 экв.), и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 15 ч в атмосфере Ar. Затем, смесь упаривали досуха и соупаривали с циклогексаном (дважды). Остаток очищали путем растирания в Et<sub>2</sub>O/гексан или методом FCC (0-20% EtOAc в гексане).

Пример 1. Синтез промежуточных соединений

4-Изоцианато-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен (промежуточное соединение А)



[0468] Стадия 1: 3-хлор-1-(2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)пропан-1-он. Суспензию хлорида алюминия (12,4 г, 93 ммоль, 1 экв.) в DCM (50 мл) в атмосфере аргона охлаждали до -10°C с энергичным перемешиванием. К суспензии в течение 0,5 ч по каплям добавляли раствор 3-хлорпропионилхлорида (11 г, 93 ммоль 1 экв.) и индана (10 г, 85 ммоль, 0,9 экв.) в DCM (15 мл), поддерживая температуру между -15°C и -5°C. Реакционную смесь оставляли нагреваться до к.т. и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь в течение 30 мин по каплям добавляли к холодной (0°C) 2 М HCl, поддерживая температуру между 0°C и 10°C. Слои разделяли, и экстрагировали водную фазу DCM (3×30 мл). Объединенные органические слои последовательно промывали водой, насыщенным бикарбонатом натрия и соевым раствором. Органическую фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали в условиях пониженного давления приблизительно до 30 мл. Добавляли гексан (50 мл), и продолжали упаривание, процедуру повторяли дважды. После дополнительного добавления гексана (50 мл), взвесь фильтровали и сушили с получением 3-хлор-1-(2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)пропан-1-она в виде рыжевато-белого твердого вещества. Y=81%. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,84 (д, 1H), 7,78-7,76 (м, 1H), 7,37 (д, J=8 Гц, 1H), 3,92 (т, J=6 Гц, 2H), 3,51 (т, J=6 Гц, 2H), 2,92 (т, J=8 Гц, 4H), 2,09-2,01 (м, 2H).

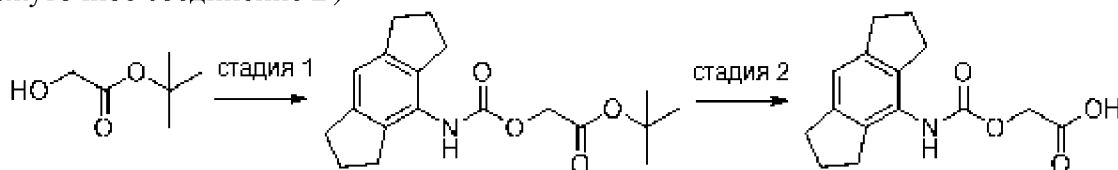
Стадия 2: 8-нитро-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-1-он и 4-нитро-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-1-он. К концентрированной серной кислоте (71 мл, 1,34 моль, 3,4 экв.) порциями добавляли 3-хлор-1-(2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)пропан-1-он (82 г, 0,39 моль, 1 экв.). Полученную смесь нагревали до 60°C в течение 2 суток. RM охлаждали до 0°C, и по каплям добавляли смесь азотной кислоты (26 мл, 0,59 моль, 1,5 экв.) и концентрированной серной кислоты (26 мл, 0,49 моль, 1,25 экв.). RM перемешивали в

течение 1 ч, поддерживая температуру от 0°C до 5°C. RM медленно добавляли к смеси воды и DCM при охлаждении на бане со льдом. Слои разделяли, и экстрагировали водный слой DCM. Объединенные органические слои последовательно промывали солевым раствором и насыщенным бикарбонатом натрия. Органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Неочищенную смесь очищали методом FCC (гексан/этилацетат). Целевые продукты дополнительно очищали путем перекристаллизации из MeOH. 8-Нитро-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-1-он: Y=36%. MS ES<sup>+</sup>: 218. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,67 (с, 1H), 3,15-3,08 (м, 2H), 3,04 (т, J=8 Гц, 2H), 2,90 (т, J=8 Гц, 2H), 2,77-2,71 (м, 2H), 2,17-2,10 (м, 2H). 4-Нитро-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-1-он: Y=5%. MS ES<sup>+</sup>: 218. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,82 (с, 1H), 3,41-3,36 (м, 2H), 3,34-3,29 (м, 3H), 3,02 (т, J=8 Гц, 2H), 2,77-2,69 (м, 2H), 2,17-2,10 (м, 2H).

[0469] Стадия 3: 1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-амин. Смесь 8-нитро-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-1-она и 4-нитро-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-1-она (7,00 г, 32 ммоль, 1 экв.) суспендировали в MeOH (70 мл). Раствор обрабатывали 20% гидроксидом палладия на угле (50% смоченный водой, 1,72 г, 12 ммоль, 0,4 экв.) и метансульфоновой кислотой (3,41 г, 35 ммоль, 1,1 экв.). Смесь гидрировали при давлении 35 фунт./кв.дюйм в течение 5 ч. Катализатор удаляли путем фильтрования через слой Celite, и промывали фильтрующий слой MeOH. Фильтрат разбавляли водой (350 мл) и корректировали до pH 11 добавлением 2 М NaOH. Полученную взвесь фильтровали, и перекристаллизовывали неочищенное твердое вещество из смеси MeOH/вода (9/1) с получением 1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-амин в виде бесцветных игольчатых кристаллов. Y=73%. MS ES<sup>+</sup>: 174,1. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6,35 (с, 1H), 4,52 (с, 2H), 2,72 (т, J=7 Гц, 4H), 2,59 (т, J=7 Гц, 4H), 2,00-1,93 (м, 4H).

[0470] Стадия 4: 4-изоцианато-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен (промежуточное соединение A). К перемешанному раствору 1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-амин (1,1 г, 6,35 ммоль, 1 экв.) и TEA (0,973 мл, 6,98 ммоль, 1,1 экв.) в THF (20 мл) одной порцией добавляли трифосген (0,64 г, 2,16 ммоль, 3 экв.). Смесь нагревали до температуры возгонки в течение 4 ч и охлаждали до к.т. THF выпаривали, остаток поглощали пентаном и фильтровали через слой силикагеля. Путем выпаривания растворителя в условиях вакуума получали 4-изоцианато-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен в виде белого твердого вещества. Y=71%. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 6,96 (с, 1H), 2,94-2,89 (м, 8H), 2,22-2,03 (м, 4H).

2-{[(1,2,3,5,6,7-Гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси}уксусная кислота  
(промежуточное соединение B)

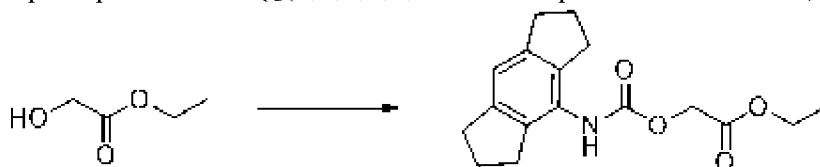


[0471] Стадия 1: *tert*-бутил-2-{[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси}ацетат

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой А, используя *трет*-бутилгликолят и промежуточное соединение А в качестве исходных веществ. Неочищенный продукт очищали методом FCC (0-100% DCM в гексане). Y=65%. MS ES<sup>+</sup> ([M+Na]<sup>+</sup>): 354,4. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,13 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 4,48 (с, 2H), 2,81 (т, J=7 Гц, 4H), 2,72 (т, J=7 Гц, 4H), 2,03-1,91 (м, 4H), 1,43 (с, 9H).

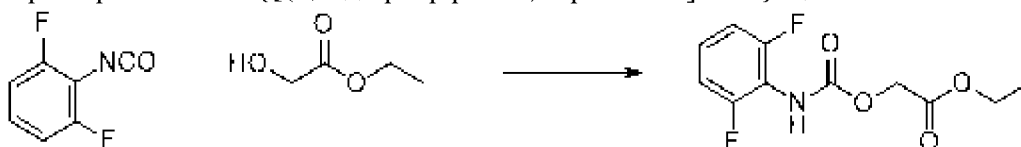
[0472] Стадия 2: 2-[[[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)карбамоил]окси]уксусная кислота. *трет*-Бутил-2-[[[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)карбамоил]окси]ацетат (1,75 г, 5,28 ммоль) растворяли в 20% растворе TFA в DCM (100 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч и упаривали досуха. Остаток дважды соупаривали с циклогексаном и растирали с гексаном. Полученный белый порошок отфильтровывали, промывали гексаном и сушили в условиях вакуума. Y=96%. MS ES<sup>+</sup>: 276,1. <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,88 (с, 1H), 9,09 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 4,52 (с, 2H), 2,81 (т, J=7 Гц, 4H), 2,71 (т, J=7 Гц, 4H), 2,04-1,89 (м, 4H).

Пример 2. Этил-2-[[[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)карбамоил]окси]ацетат



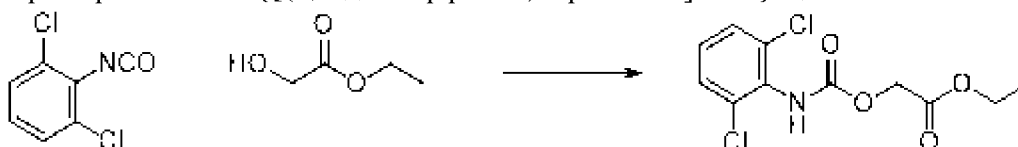
[0473] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой А, используя этил-2-гидроксиацетат и промежуточное соединение А в качестве исходных веществ. Неочищенный продукт очищали методом FCC (0-100% DCM в гексане). Y=40%. MS ES<sup>+</sup> ([M+Na]<sup>+</sup>): 326,2. <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,19 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 4,62 (с, 2H), 4,18-4,11 (м, 2H), 2,80 (т, J=7 Гц, 4H), 2,70 (т, J=7 Гц, 4H), 2,05-1,88 (м, 4H), 1,21 (т, J=7 Гц, 3H).

Пример 3. Этил-2-[[[(2,6-дифторфенил)карбамоил]окси]ацетат



[0474] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой А, используя этил-2-гидроксиацетат и 1,3-дифтор-2-изоцианатобензол в качестве исходных веществ. Неочищенный продукт очищали методом FCC (0-100% DCM в гексане). Y=28%. MS ES<sup>+</sup> ([M+Na]<sup>+</sup>): 282,0. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,28-7,19 (м, 1H), 7,03-6,94 (м, 2H), 6,34 (с, 1H), 4,72 (с, 2H), 4,30-4,25 (м, 2H), 1,32 (т, J=7 Гц, 3H).

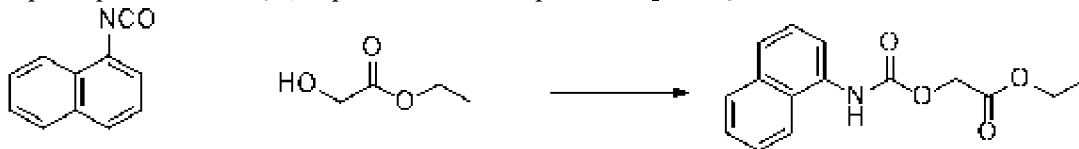
Пример 4. Этил-2-[[[(2,6-дихлорфенил)карбамоил]окси]ацетат



[0475] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой А, используя этил-2-гидроксиацетат и 1,3-дихлор-2-изоцианатобензол в

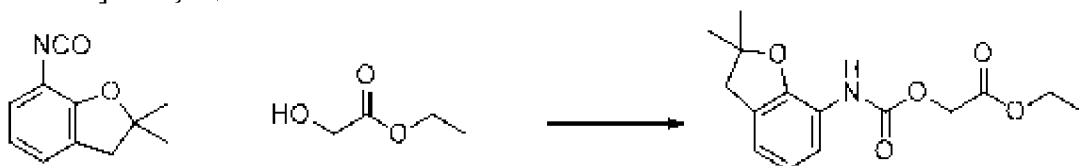
качестве исходных веществ. Неочищенный продукт очищали методом FCC (0-25% EtOAc в гексане). Y=65%. MS ES<sup>+</sup> ([M+Na]<sup>+</sup>): 314,5. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,40 (д, J=8 Гц, 2H), 7,21 (т, J=7 Гц, 1H), 6,54 (с, 1H), 4,72 (с, 2H), 4,30-4,25 (м, 2H), 1,32 (т, J=7 Гц, 3H).

Пример 5. Этил-2-{{(нафталин-1-ил)карбамоил}окси}ацетат



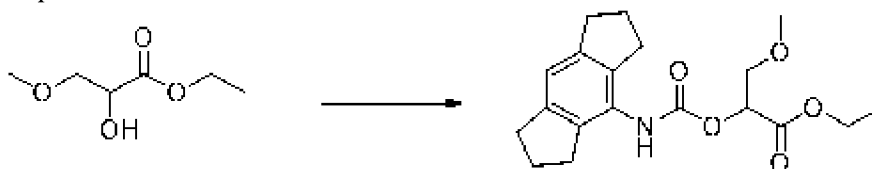
[0476] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой А, используя этил-2-гидроксиацетат и 1-изоцианатонафталин в качестве исходных веществ. Неочищенный продукт очищали методом FCC (0-25% EtOAc в гексане). Y=96%. MS ES<sup>+</sup> ([M+Na]<sup>+</sup>): 296,1. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,95 (д, J=8 Гц, 1H), 7,92-7,83 (м, 2H), 7,73 (д, J=8 Гц, 1H), 7,61-7,47 (м, 3H), 7,15 (с, 1H), 4,76 (с, 2H), 4,33-4,28 (м, 2H), 1,34 (т, J=7 Гц, 3H).

Пример 6. Этил-2-{{(2,2-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-7-ил)карбамоил}окси}ацетат



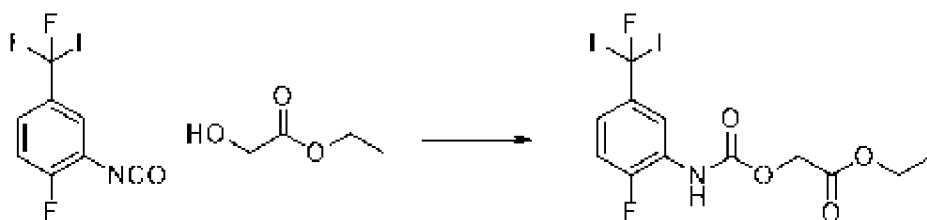
[0477] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой А, используя этил-2-гидроксиацетат и 7-изоцианато-2,2-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран в качестве исходных веществ. Неочищенный продукт очищали методом FCC (0-20% EtOAc в гексане). Y=74%. MS ES<sup>+</sup> ([M+Na]<sup>+</sup>): 316,2. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,98 (с, 1H), 7,21 (д, J=8 Гц, 1H), 6,99-6,94 (м, 1H), 6,75 (т, J=8 Гц, 1H), 4,63 (с, 2H), 4,18-4,12 (м, 2H), 3,02 (с, 2H), 1,43 (с, 6H), 1,21 (т, J=7 Гц, 3H).

Пример 7. Этил-2-{{(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил}окси}-3-метоксипропаноат



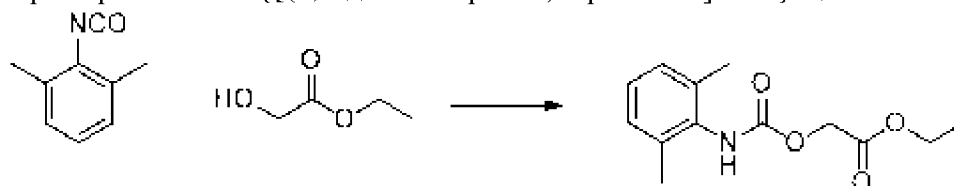
[0478] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой А, используя этил-2-гидрокси-3-метоксипропаноат и промежуточное соединение А в качестве исходных веществ. Неочищенный продукт очищали методом FCC (0-25% EtOAc в гексане). Y=54%. MS ES<sup>+</sup> ([M+Na]<sup>+</sup>): 370,6. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,26 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 5,15-5,00 (м, 1H), 4,22-4,09 (м, 2H), 3,87-3,62 (м, 2H), 3,31 (д, J=4 Гц, 3H), 2,81 (т, J=7 Гц, 4H), 2,71 (т, J=7 Гц, 4H), 2,03-1,92 (м, 4H), 1,21 (т, J=7 Гц, 3H).

Пример 8. Этил-2-{{[2-фтор-5-(трифторметил)фенил]-карбамоил}окси}ацетат



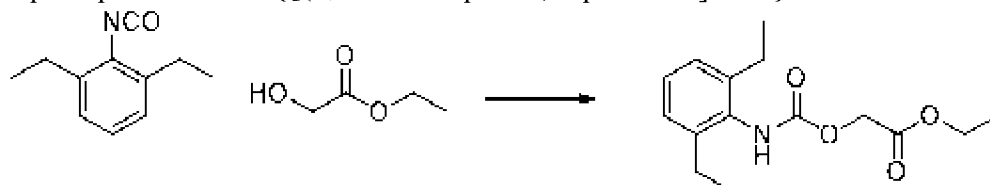
[0479] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой А, используя этил-2-гидроксиацетат и 2-фтор-5-(трифторметил)фенилизоцианат в качестве исходных веществ. Неочищенный продукт очищали методом препаративной TLC (20% EtOAc в гексане). Y=14%. MS ES<sup>+</sup> ([M+Na]<sup>+</sup>): 332,5. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,12 (с, 1H), 8,11-8,09 (м, 1H), 7,68-7,38 (м, 2H), 4,74 (с, 2H), 4,20-4,15 (м, 2H), 1,22 (т, J=7 Гц, 3H).

Пример 9. Этил-2-[(2,6-диметилфенил)карбамоил]окси}ацетат



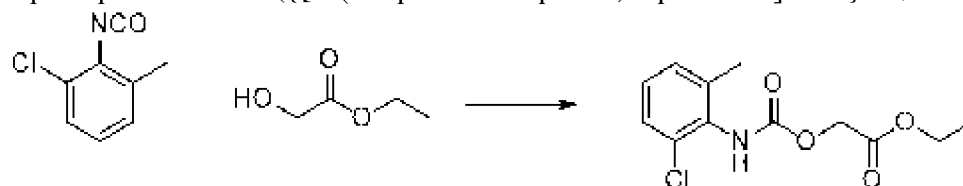
[0480] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой А, используя этил-2-гидроксиацетат и 2,6-диметилфенилизоцианат в качестве исходных веществ. Неочищенный продукт очищали методом FCC (0-20% EtOAc в гексане). Y=38%. MS ES<sup>+</sup> ([M+Na]<sup>+</sup>): 274,1. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,11 (с, 3H), 6,26 (с, 1H), 4,70 (с, 2H), 4,30-4,25 (м, 2H), 2,32 (с, 6H), 1,32 (т, J=7 Гц, 3H).

Пример 10. Этил-2-[(2,6-диэтилфенил)карбамоил]окси}ацетат



[0481] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой А, используя этил-2-гидроксиацетат и 2,6-диэтилфенилизоцианат в качестве исходных веществ. Неочищенный продукт очищали методом FCC (0-100% DCM в гексане). Y=57%. MS ES<sup>+</sup> ([M+Na]<sup>+</sup>): 302,5. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,98 (с, 1H), 7,20-7,16 (м, 1H), 7,09 (д, J=7 Гц, 2H), 4,63 (с, 2H), 4,18-4,12 (м, 2H), 2,62-2,53 (м, 4H), 1,22 (т, J=7 Гц, 3H), 1,12 (т, J=8 Гц, 6H).

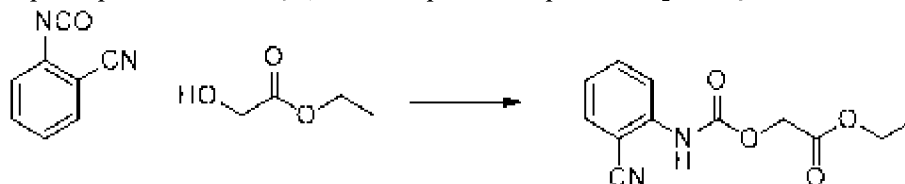
Пример 11. Этил-2-([2-(хлор-6-метилфенил)карбамоил]окси}-ацетат



[0482] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой А, используя этил-2-гидроксиацетат и 2-хлор-6-метилфенилизоцианат в

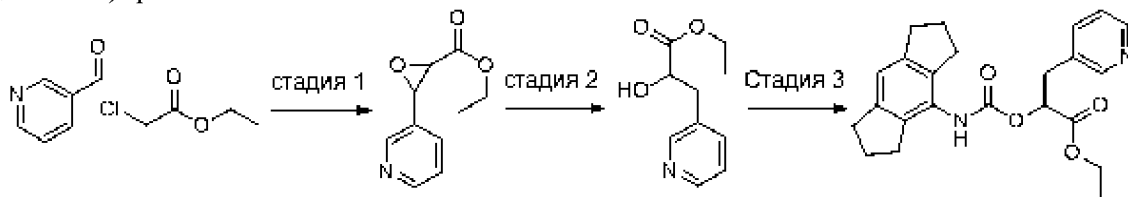
качестве исходных веществ. Неочищенный продукт очищали методом FCC (0-100% DCM в гексане). Y=33%. MS ES<sup>+</sup> ([M+Na]<sup>+</sup>): 294,2. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,33 (с, 1H), 7,36-7,34 (м, 1H), 7,28-7,19 (м, 2H), 4,66 (с, 2H), 4,18-4,13 (м, 2H), 2,23 (с, 3H), 1,21 (т, J=7 Гц, 4H).

Пример 12. Этил-2-{[(2-цианофенил)карбамоил]окси}ацетат



[0483] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой А, используя этил-2-гидроксиацетат и 2-изоцианатобензонитрил в качестве исходных веществ. Неочищенный продукт очищали методом FCC (0-30% EtOAc в гексане). Y=21%. MS ES<sup>+</sup> ([M+Na]<sup>+</sup>): 271,0. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,25 (д, J=8 Гц, 1H), 7,63-7,59 (м, 2H), 7,36 (с, 1H), 7,18 (т, J=8 Гц, 1H), 4,74 (с, 2H), 4,33-4,27 (м, 2H), 1,34 (т, J=7 Гц, 3H).

Пример 13. Этил-2-{[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси}-3-(пиридин-3-ил)пропаноат



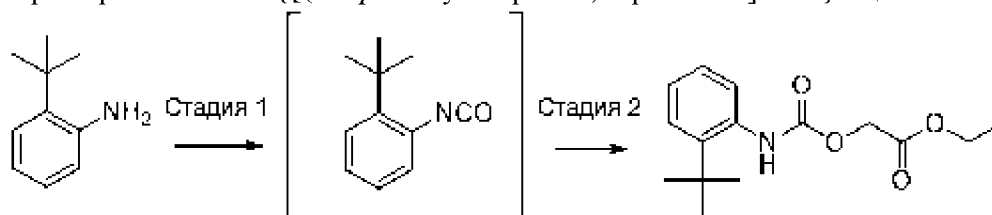
[0484] Стадия 1: этил-3-(пиридин-3-ил)оксиран-2-карбоксилат. Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой С, используя 3-пиридинкарбоксальдегид в качестве исходного вещества. Y=41%. MS ES<sup>+</sup>: 194,1. <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 8,67-8,59 (м, 2H), 7,63-7,54 (м, 1H), 7,39-7,28 (м, 1H), 4,44-4,24 (м, 2H), 4,16 (д, J=2 Гц, 1H), 3,55 (д, J=2 Гц, 1H), 1,36 (т, J=7 Гц, 3H).

[0485] Стадия 2: этил-2-гидрокси-3-(пиридин-3-ил)пропаноат. Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой D, используя этил-3-(пиридин-3-ил)оксиран-2-карбоксилат в качестве исходного вещества. Y=70%. MS ES<sup>+</sup>: 196,2. <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 8,50 (д, J=6 Гц, 2H), 7,62 (д, J=8 Гц, 1H), 7,36-7,16 (м, 1H), 4,52-4,39 (м, 1H), 4,29-4,23 (м, 2H), 3,18-3,10 (м, 1H), 3,03-2,96 (м, 1H), 1,31 (т, J=7 Гц, 3H).

[0486] Стадия 3: этил-2-{[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси}-3-(пиридин-3-ил)пропаноат. Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой А, используя этил-2-гидрокси-3-(пиридин-3-ил)пропаноат и промежуточное соединение А в качестве исходных веществ. Неочищенный продукт очищали методом обращенно-фазовой препаративной HPLC. Y=5%. MS ES<sup>+</sup>: 395,4. <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,15 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,36 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 5,31-5,05 (м, 1H), 4,13-4,06 (м, 2H), 3,24-3,08 (м, 2H), 2,80 (т, J=7 Гц, 4H), 2,71-

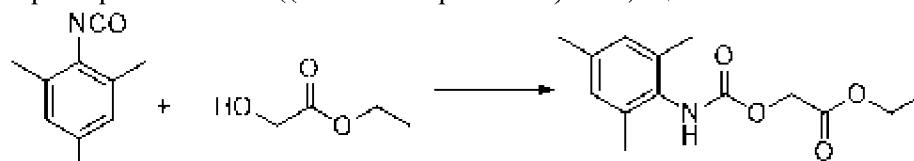
2,56 (м, 4H), 2,09-1,78 (м, 4H), 1,14 (т, J=7 Гц, 3H).

Пример 14. Этил-2-{[(2-*трет*-бутилфенил)карбамоил]окси}-ацетат



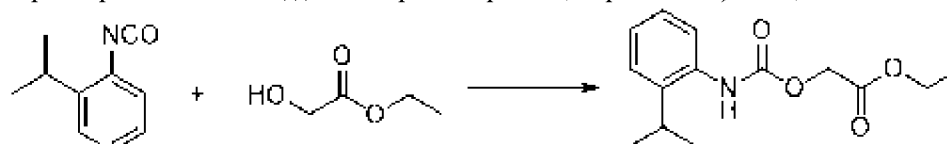
[0487] 2-*трет*-Бутиланилин (200 мг, 1,34 ммоль, 1 экв.) растворяли в безводном THF (10 мл), и добавляли TEA (0,224 мл, 1,61 ммоль, 1,2 экв.). Раствор обрабатывали трифосгеном (0,159 мг, 0,54 ммоль, 0,4 экв.), и перемешивали полученную смесь при 60°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, и добавляли этилгликолят (0,167 мл, 1,61 ммоль, 1,2 экв.) и TEA (0,163 мг, 1,61 ммоль, 1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 15 ч, фильтровали через Celite, и промывали фильтрующий слой EtOAc. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали остаток методом FCC (0-20% EtOAc в гексане). Y=47%. MS ES<sup>+</sup> ([M+Na]<sup>+</sup>): 302,6. <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,94 (с, 1H), 7,42-7,37 (м, 1H), 7,26-7,15 (м, 2H), 7,13-6,97 (м, 1H), 4,62 (с, 2H), 4,18-4,12 (м, 2H), 1,34 (с, 9H), 1,21 (т, J=7 Гц, 3H).

Пример 15. Этил-2-((мезитилкарбамоил)окси)ацетат



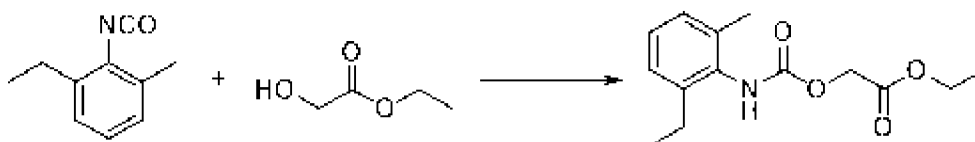
[0488] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой А, используя этилгликолят и 2,4,6-триметилфенилизоцианат в качестве исходных веществ. Неочищенный продукт очищали методами препаративной TLC (20% EtOAc в гексане) и FCC (0-100% DCM в гексане). Y=57%. MS ES<sup>+</sup> ([M+Na]<sup>+</sup>): 288,1. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 6,92 (с, 2H), 6,19 (с, 1H), 4,70 (с, 2H), 4,30-4,24 (м, 2H), 2,29 (с, 9H), 1,32 (т, J=7 Гц, 3H).

Пример 16. Этил-2-(((2-изопропилфенил)карбамоил)окси)ацетат



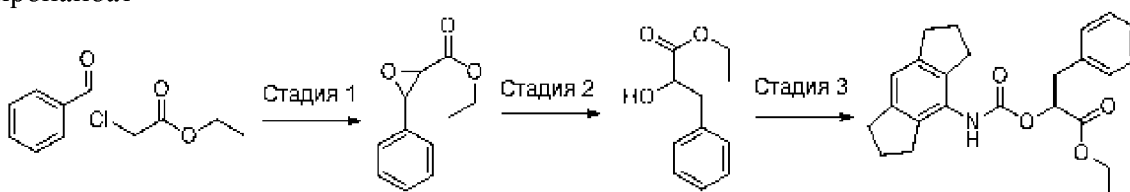
[0489] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой А, используя этилгликолят и 2-изопропилфенилизоцианат в качестве исходных веществ. Неочищенный продукт очищали методом FCC (0-20% EtOAc в гексане). Y=49%. MS ES<sup>+</sup> ([M+Na]<sup>+</sup>): 288,2. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,73-7,63 (м, 1H), 7,32-7,29 (м, 1H), 7,25-7,17 (м, 2H), 6,64 (с, 1H), 4,71 (с, 2H), 4,31-4,25 (м, 2H), 3,17-3,03 (м, 1H), 1,33 (т, J=7 Гц, 3H), 1,28 (д, J=7 Гц, 6H).

Пример 17. Этил-2-(((2-этил-6-метилфенил)карбамоил)окси)-ацетат



[0490] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой А, используя этилгликолят и 2-этил-6-метилфенилизотиоцианат в качестве исходных веществ. Неочищенный продукт очищали методом FCC (0-20% EtOAc в гексане), а затем препаративной TLC (100% DCM). Y=35%. MS ES<sup>+</sup> ([M+Na]<sup>+</sup>): 288,2. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) основной конформер: δ 9,00 (с, 1H), 7,16-7,10 (м, 1H), 7,10-7,06 (м, 2H), 4,64 (с, 2H), 4,18-4,12 (м, 2H), 2,59-2,52 (м, 2H), 2,17 (с, 3H), 1,21 (т, J=7 Гц, 3H), 1,11 (т, J=7 Гц, 3H).

Пример 18. Этил-2-(((1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)карбамоил)окси)-3-фенилпропаноат

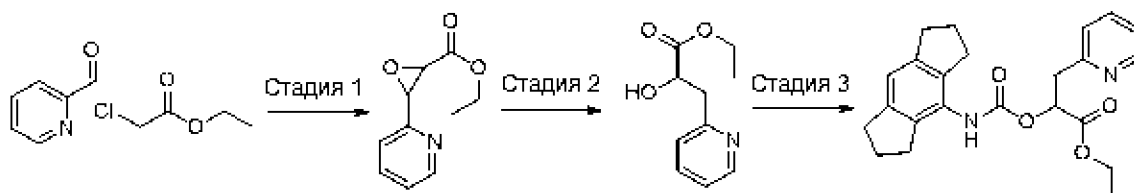


[0491] Стадия 1: этил-3-фенилоксиран-2-карбоксилат. Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой С, используя этилхлорацетат и бензальдегид в качестве исходных веществ. Неочищенный продукт очищали методом FCC (0-10% EtOAc в гексане). Y=45%. MS ES<sup>+</sup> ([M+Na]<sup>+</sup>): 234,1. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,38 (с, 5H), 4,24-4,18 (м, 2H), 4,16 (д, J=2 Гц, 1H), 3,81 (д, J=2 Гц, 1H), 1,25 (т, J=7 Гц, 3H).

[0492] Стадия 2: этил-2-гидрокси-3-фенилпропаноат. Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой D, используя этил-3-фенилоксиран-2-карбоксилат в качестве исходного вещества. Y=96%. MS ES<sup>+</sup>: 195,2. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,30-7,24 (м, 2H), 7,24-7,17 (м, 3H), 5,53 (д, J=6 Гц, 1H), 4,26-4,19 (м, 1H), 4,09-4,03 (м, 2H), 2,98-2,90 (м, 1H), 2,87-2,79 (м, 1H), 1,14 (т, J=7 Гц, 3H).

[0493] Стадия 3: этил-2-(((1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)карбамоил)окси)-3-фенилпропаноат. Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой А, используя этил-2-гидрокси-3-фенилпропаноат и промежуточное соединение А в качестве исходных веществ. Неочищенное вещество очищали путем двух последовательных очисток методом FCC (0-100% DCM в гексане и 0-20% EtOAc в гексане). Y=21%. MS ES<sup>+</sup> ([M+Na]<sup>+</sup>): 416,8. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 7,40-7,03 (м, 5H), 6,97 (с, 1H), 5,26-5,09 (м, 1H), 4,21-4,15 (м, 2H), 3,28-3,09 (м, 2H), 2,97-2,82 (м, 4H), 2,80-2,53 (м, 4H), 2,12-1,94 (м, 4H), 1,23 (т, J=7 Гц, 3H).

Пример 19. Этил-2-(((1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)карбамоил)окси)-3-(пиридин-2-ил)пропаноат

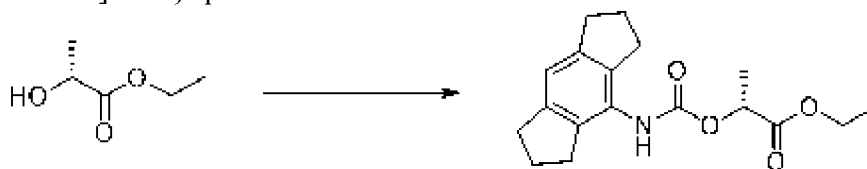


[0494] Стадия 1: этил-3-(пиридин-2-ил)оксиран-2-карбоксилат. Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой С, используя этилхлорацетат и 2-пиридинкарбальдегид в качестве исходных веществ. Неочищенный продукт очищали методом FCC (градиент 0-50% EtOAc в гексане). Y=67%, смесь диастереоизомеров (75/25). MS ES<sup>+</sup>: 194,1. Диастереоизомер 1 (основной): <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,59-8,56 (м, 1H), 7,88-7,83 (м, 1H), 7,50-7,45 (м, 1H), 7,44-7,39 (м, 1H), 4,25-4,18 (м, 3H), 3,98-3,96 (м, 1H), 1,25 (т, J=7 Гц, 3H). Диастереоизомер 2 (минорный): <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,54-8,51 (м, 1H), 7,82-7,78 (м, 1H), 7,39-7,33 (м, 2H), 4,40 (д, J=5 Гц, 1H), 4,10 (д, J=5 Гц, 1H), 3,95-3,92 (м, 2H), 0,95 (т, J=7 Гц, 3H).

[0495] Стадия 2: этил-2-гидрокси-3-(пиридин-2-ил)пропаноат. Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой D, используя этил-3-(пиридин-2-ил)оксиран-2-карбоксилат (смесь обоих диастереоизомеров) в качестве исходного вещества. Y=85%. MS ES<sup>+</sup>: 196,1. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,51-8,46 (м, 1H), 7,71-7,67 (м, 1H), 7,26 (д, J=8 Гц, 1H), 7,24-7,20 (м, 1H), 5,60-5,54 (м, 1H), 4,49-4,41 (м, 1H), 4,10-4,04 (м, 2H), 3,10-3,05 (м, 1H), 2,99-2,94 (м, 1H), 1,14 (т, J=7 Гц, 3H).

[0496] Стадия 3: этил-2-(((1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)карбамоил)окси)-3-(пиридин-2-ил)пропаноат. Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой А, используя этил-2-гидрокси-3-(пиридин-2-ил)пропаноат и промежуточное соединение А в качестве исходных веществ. Неочищенный продукт очищали методом FCC (0-20% EtOAc в гексане). Y=16%. MS ES<sup>+</sup>: 395,4. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,08 (с, 1H), 8,52 (д, J=4 Гц, 1H), 7,81-7,69 (м, 1H), 7,42-7,33 (м, 1H), 7,31-7,24 (м, 1H), 6,93 (с, 1H), 5,41-5,33 (м, 1H), 4,14-4,09 (м, 2H), 3,31-3,20 (м, 2H), 2,78 (т, J=7 Гц, 4H), 2,67-2,55 (м, 4H), 2,01-1,83 (м, 4H), 1,15 (т, J=7 Гц, 3H).

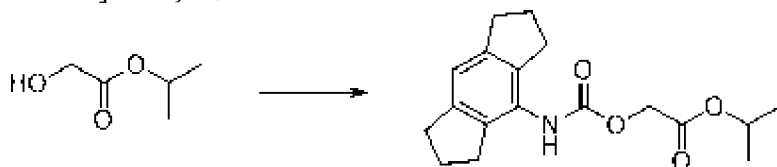
Пример 20. Этил-(2R)-2-[[1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)карбамоил]окси}пропаноат



[0497] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой А, используя этил-(2R)-2-гидроксипропаноат и промежуточное соединение А в качестве исходных веществ. Неочищенный продукт очищали методом FCC (0-20% EtOAc в гексане). Y=24%. MS ES<sup>+</sup> ([M+Na]<sup>+</sup>): 340,3. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,13 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 4,94-4,89 (м, 1H), 4,16-4,11 (м, 2H), 2,81 (т, J=7 Гц, 4H), 2,70 (т, J=7 Гц, 4H), 2,02-1,91 (м, 4H), 1,43 (д, J=5 Гц, 3H), 1,21 (т, J=7 Гц, 3H).

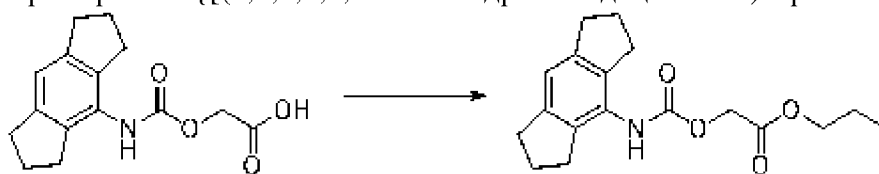
Пример 21. Пропан-2-ил-2-[[1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-

ил)карбамоил]окси}ацетат



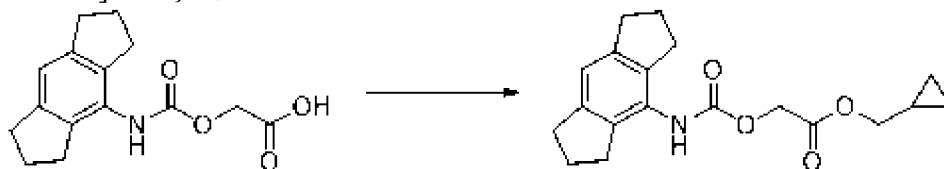
[0498] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой А, используя пропан-2-ил-2-гидроксиацетат и промежуточное соединение А в качестве исходных веществ. Неочищенный продукт очищали методом FCC (0-100% DCM в гексане). Y=56%. MS ES<sup>+</sup> ([M+Na]<sup>+</sup>): 340,3. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,16 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 5,04-4,91 (м, 1H), 4,58 (с, 2H), 2,81 (т, J=7 Гц, 4H), 2,76-2,66 (м, 4H), 2,11-1,86 (м, 4H), 1,21 (д, J=6 Гц, 6H).

Пример 22. 2-[(1,2,3,5,6,7-Гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси}ацетат



[0499] 2-[(1,2,3,5,6,7-Гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси}уксусную кислоту (промежуточное соединение В, 200 мг, 0,73 ммоль, 1 экв.) суспендировали в ацетоне (2 мл), и добавляли ТЕА (152 мкл, 1,09 ммоль, 1,5 экв.). К полученному раствору добавляли 1-йодпропан (78 мкл, 0,8 ммоль, 1,1 экв.), и перемешивали РМ при к.т. в атмосфере Ag в течение 15 ч. РМ разбавляли DCM, и промывали раствор 1 М HCl. Водный слой дважды экстрагировали DCM. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенный продукт очищали путем растирания в гексане с получением указанного в заголовке соединения. Y=15%. MS ES<sup>+</sup> ([M+Na]<sup>+</sup>): 340,4. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,17 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 4,63 (с, 2H), 4,07 (т, J=7 Гц, 2H), 2,81 (т, J=6 Гц, 4H), 2,71 (т, J=7 Гц, 4H), 2,06-1,89 (м, 4H), 1,66-1,55 (м, 2H), 0,90 (т, J=7 Гц, 3H).

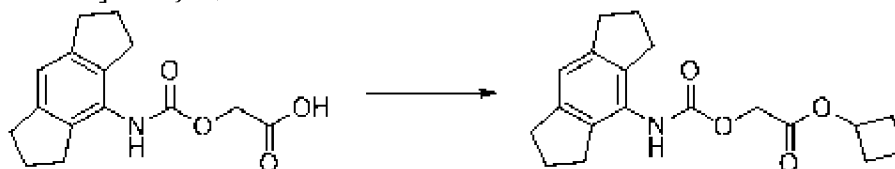
Пример 23. Циклопропилметил-2-[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси}ацетат



[0500] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой Е, используя промежуточное соединение В и циклопропилметанол в качестве исходных веществ. Неочищенный продукт очищали путем растирания в смеси Et<sub>2</sub>O/гексан. Y=69%. MS ES<sup>+</sup> ([M+Na]<sup>+</sup>): 352,4. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,18 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 4,64 (с, 2H), 3,95 (д, J=7 Гц, 2H), 2,81 (т, J=7 Гц, 4H), 2,77-2,66 (м, 4H), 2,09-1,87 (м, 4H), 1,16-1,03 (м, 1H), 0,56-0,49 (м, 2H), 0,32-0,26 (м, 2H).

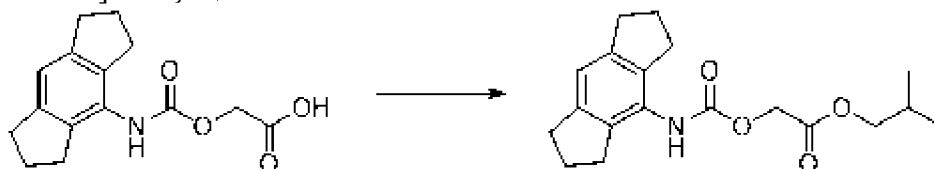
Пример 24. Циклобутил-2-[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-

ил)карбамоил]окси}ацетат



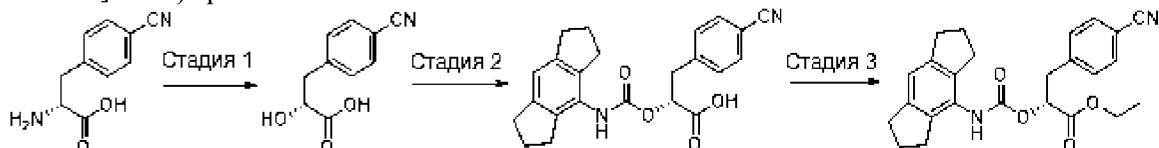
[0501] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой Е, используя промежуточное соединение В и циклобутанол в качестве исходных веществ. Неочищенный продукт очищали путем растирания со смесью Et<sub>2</sub>O/гексан. Y=61%. MS ES<sup>+</sup> ([M+Na]<sup>+</sup>): 352,3. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,17 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 5,04-4,92 (м, 1H), 4,60 (с, 2H), 2,81 (т, J=7 Гц, 4H), 2,71 (т, J=7 Гц, 4H), 2,35-2,23 (м, 2H), 2,09-2,00 (м, 2H), 2,00-1,92 (м, 4H), 1,81-1,70 (м, 1H), 1,68-1,54 (м, 1H).

Пример 25. 2-метилпропил-2-[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси}ацетат



[0502] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой Е, используя промежуточное соединение В и 2-метилпропан-1-ол в качестве исходных веществ. Неочищенный продукт очищали путем растирания со смесью Et<sub>2</sub>O/гексан. Y=56%. MS ES<sup>+</sup> ([M+Na]<sup>+</sup>): 354,4. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,18 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 4,65 (с, 2H), 3,91 (д, J=7 Гц, 2H), 2,81 (т, J=7 Гц, 4H), 2,77-2,64 (м, 4H), 2,01-1,93 (м, 4H), 1,92-1,83 (м, 1H), 0,90 (д, J=7 Гц, 6H).

Пример 26. Этил-(2R)-3-(4-цианофенил)-2-[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси}пропаноат



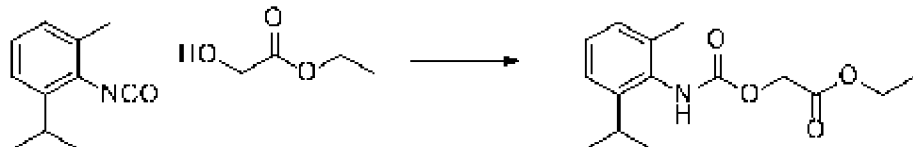
[0503] Стадия 1: (2R)-3-(4-цианофенил)-2-гидроксипропановая кислота. (2R)-2-амино-3-(4-цианофенил)пропановую кислоту (500 мг, 2,63 ммоль, 1 экв.) растворяли в смеси деионизированная вода/уксусная кислота (4/1, 30 мл), и при 0°C в течение 10 мин медленно добавляли раствор нитрита натрия (544 мг, 7,89 ммоль, 3 экв.) в воде (5 мл). RM нагревали до к.т. и перемешивали в течение 15 ч. Реакционную смесь гасили добавлением 2 М метиламина в THF (2 мл), и упаривали полученную смесь в условиях пониженного давления приблизительно до трети ее объема. Остаток подщелачивали до pH 9 добавлением водн. нас. NaHCO<sub>3</sub> и промывали EtOAc. Водный слой затем подкисляли до pH 3 добавлением 2 М HCl. Смесь четырежды экстрагировали DCM, объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали досуха. Остаток очищали путем растирания со смесью Et<sub>2</sub>O/гексан. Y=43%. MS ES<sup>-</sup>: 190,2. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,60 (с, 1H), 7,75 (д, J=8 Гц, 2H), 7,45 (д, J=8 Гц, 2H), 5,41 (с, 1H), 4,20

(м, 1H), 3,06 (м, 1H), 2,88 (м, 1H).

[0504] Стадия 2: (2R)-3-(4-цианофенил)-2-[[ (1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси}пропановая кислота. Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой А, используя (2R)-3-(4-цианофенил)-2-гидроксипропановую кислоту и промежуточное соединение А в качестве исходных веществ. Неочищенный продукт очищали путем растирания с Et<sub>2</sub>O. Y=55%. MS ES<sup>+</sup>: 391,0.

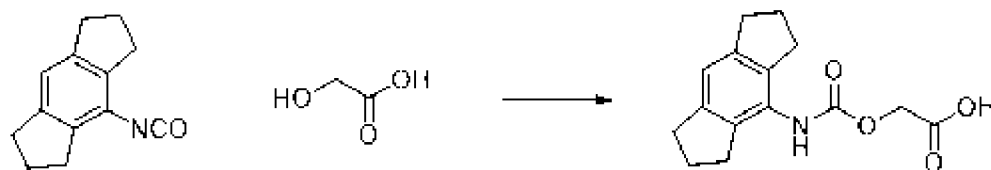
[0505] Стадия 3: этил-(2R)-3-(4-цианофенил)-2-[[ (1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси}-пропаноат. (2R)-3-(4-цианофенил)-2-[[ (1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси}пропановую кислоту (200 мг, 0,51 ммоль, 1 экв.) суспендировали в ацетоне (2 мл) и обрабатывали TEA (107 мкл, 0,77 ммоль, 1,5 экв.). К полученному раствору добавляли этилйодид (49 мкл, 0,61 ммоль, 1,2 экв.), и перемешивали RM при к.т. в атмосфере Ar в течение 15 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM и промывали раствором 1 М HCl. Водный слой дважды экстрагировали DCM, объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенный продукт очищали методом FCC (0-40% EtOAc в гексане). Y=22%. MS ES<sup>+</sup> ([M+Na]<sup>+</sup>): 442,1. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,13 (с, 1H), 7,90-7,70 (м, 2H), 7,62-7,42 (м, 2H), 6,94 (с, 1H), 5,31-5,11 (м, 1H), 4,13-4,07 (м, 2H), 3,30-3,10 (м, 2H), 2,80 (т, J=7 Гц, 4H), 2,66-2,57 (м, 4H), 2,00-1,85 (м, 4H), 1,14 (т, J=7 Гц, 3H).

Пример 27. Этил-2-([2-метил-6-(пропан-2-ил)фенил]-карбамоил}окси)ацетат



[0506] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой А, используя этилгликолят и 2-изопропил-6-метилфенилизоцианат в качестве исходных веществ. Неочищенный продукт очищали методом FCC (градиент 0-20% EtOAc в гексане). Y=66%. MS ES<sup>+</sup> ([M+Na]<sup>+</sup>): 302,3. <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,98 (с, 1H), 7,20-7,12 (м, 2H), 7,11-7,01 (м, 1H), 4,63 (с, 2H), 4,17-4,09 (м, 2H), 3,21-3,09 (м, 1H), 2,16 (с, 3H), 1,20 (т, J=7 Гц, 3H), 1,11 (д, J=7 Гц, 6H).

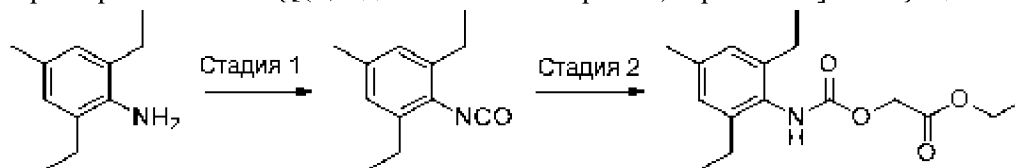
Пример 28. 2-[[ (1,2,3,5,6,7-Гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси}уксусная кислота



[0507] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой А, используя гликолевую кислоту и промежуточное соединение А в качестве исходных веществ. Неочищенный продукт очищали методом FCC (0-10% MeOH в DCM).

Y=17%. MS ES<sup>+</sup> ([M+Na]<sup>+</sup>): 298,3. <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,88 (с, 1H), 9,09 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 4,52 (с, 2H), 2,81 (т, J=7 Гц, 4H), 2,71 (т, J=7 Гц, 4H), 2,04-1,89 (м, 4H).

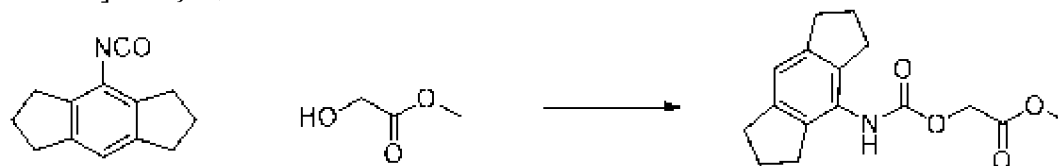
Пример 29. Этил-2-[(2,6-диэтил-4-метилфенил)карбамоил]-окси}ацетат



[0508] Стадия 1: 2,6-диэтил-4-метилфенилизоцианат. Смесь ди-*трет*-бутилдикарбоната (702 мг, 3,22 ммоль, 1,5 экв.) и DMAP (131 мг, 0,11 ммоль, 0,5 экв.) в безводном ACN (5 мл) перемешивали в течение 5 минут при к.т. Затем, по каплям добавляли раствор 2,6-диэтил-4-метиланилина (350 мг, 2,14 ммоль, 1 экв.) в безводном ACN (2 мл). Спустя 30 мин при к.т., смесь концентрировали в условиях пониженного давления, растворяли в безводном гексане и фильтровали через слой силикагеля. Фильтрат упаривали, и использовали остаток на следующей стадии без дополнительной очистки. Y=40%. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 6,90 (с, 2H), 2,70-2,63 (м, 4H), 2,32 (с, 3H), 1,26 (т, J=8 Гц, 6H).

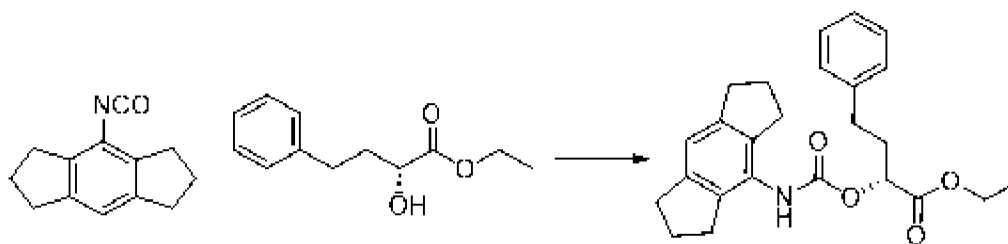
[0509] Стадия 2: этил-2-[(2,6-диэтил-4-метилфенил)-карбамоил]окси}ацетат. Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой А, используя этилгликолят и 2,6-диэтил-4-метилфенилизоцианат в качестве исходных веществ. Неочищенный продукт очищали методом обращенно-фазовой препаративной HPLC (буфер с 0,1% муравьиной кислотой). Y=50%. MS ES<sup>+</sup> ([M+Na]<sup>+</sup>): 316,3. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 8,86 (с, 1H), 6,89 (с, 2H), 4,62 (с, 2H), 4,18-4,10 (м, 2H), 2,60-2,44 (м, 4H), 2,26 (с, 3H), 1,21 (т, J=7 Гц, 3H), 1,10 (т, J=7 Гц, 6H).

Пример 30. Метил-2-[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)карбамоил]окси}ацетат



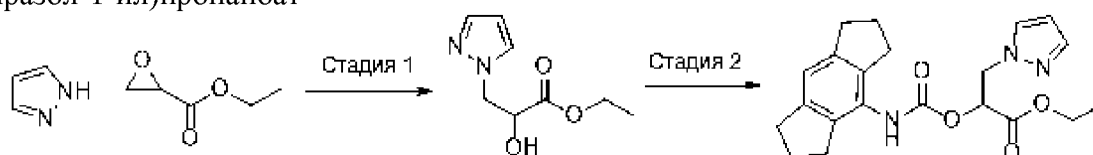
[0510] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой А с метилгликолятом и промежуточным соединением А в качестве исходных веществ, используя THF в качестве реакционного растворителя. Очищали методом FCC (0-25% EtOAc в гексане). Y=66%. MS ES<sup>+</sup> ([M+Na]<sup>+</sup>): 312,3. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,17 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 4,64 (с, 2H), 3,69 (с, 3H), 2,81 (т, J=7 Гц, 4H), 2,71 (т, J=7 Гц, 4H), 2,02-1,93 (м, 4H).

Пример 31. Этил-(2R)-2-[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)карбамоил]окси}-4-фенилбутаноат



[0511] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой А с этил-(R)-2-гидрокси-4-фенилбутиратом и промежуточным соединением А в качестве исходных веществ, используя THF в качестве реакционного растворителя. Неочищенный продукт очищали методом препаративной TLC (100% DCM). Y=9%. MS ES<sup>+</sup> ([M+Na]<sup>+</sup>): 430,6. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,22 (с, 1H), 7,36-7,17 (м, 5H), 6,96 (с, 1H), 4,79-4,72 (м, 1H), 4,17-4,08 (м, 2H), 2,82 (т, J=7 Гц, 4H), 2,86-2,66 (м, 2H), 2,78-2,69 (м, 4H), 2,09-2,07 (м, 2H), 2,03-1,93 (м, 4H), 1,20 (т, J=7 Гц, 3H).

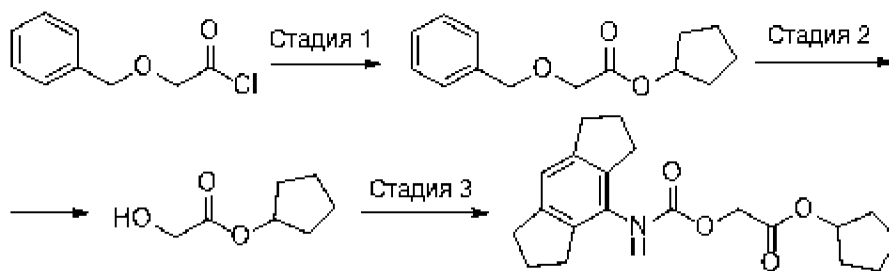
Пример 32. Этил-2-[[[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси]-3-(1H-пиразол-1-ил)пропаноат



[0512] Стадия 1: этил-2-гидрокси-3-(1H-пиразол-1-ил)пропаноат. Во флакон для микроволновой обработки загружали пиразол (293 мг, 4,30 ммоль, 2,5 экв.) и этил-2,3-эпоксипропаноат (200 мг, 1,72 ммоль, 1 экв.). Субстраты растворяли в абсолютном EtOH (3 мл) в атмосфере аргона, и герметизировали флакон. Реакционную смесь нагревали в течение 3 суток при 90°C (масляная баня), и отслеживали реакцию методом TLC. Растворитель удаляли в условиях вакуума, и очищали остаток методом FCC (0-15% EtOAc в гексане). Y=96%. MS ES<sup>+</sup>: 185,4. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,68-7,65 (м, 1H), 7,45-7,41 (м, 1H), 6,21 (т, J=2 Гц, 1H), 5,85-5,81 (м, 1H), 4,43-4,33 (м, 2H), 4,31-4,23 (м, 1H), 4,13-4,07 (м, 2H), 1,18 (т, J=7 Гц, 3H).

[0513] Стадия 2: этил-2-[[[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси]-3-(1H-пиразол-1-ил)пропаноат. Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой А, используя этил-2-гидрокси-3-(1H-пиразол-1-ил)пропаноат и промежуточное соединение А в качестве исходных веществ, с THF в качестве реакционного растворителя. Неочищенный продукт очищали методом препаративной TLC (DCM/EtOAc 9/1). Y=18%. MS ES<sup>+</sup>: 384,4. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,18 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,47 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,28 (с, 1H), 5,27 (с, 1H), 4,61 (с, 2H), 4,15-4,10 (м, 2H), 2,80 (т, J=7 Гц, 4H), 2,66 (т, J=8 Гц, 4H), 2,01-1,89 (м, 4H), 1,18 (т, J=7 Гц, 3H).

Пример 33. Циклопентил-2-[[[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси]ацетат

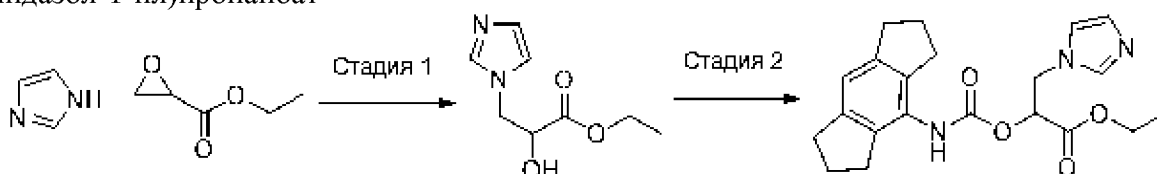


[0514] Стадия 1: цикlopентил-2-(бензилокси)ацетат. Цикlopентанол (735 мг, 8,53 ммоль, 1,05 экв.) растворяли в безводном DCM (8 мл) в атмосфере Ar, и охлаждали раствор до 0°C. Добавляли безводный пиридин (0,723 мл, 8,94 ммоль, 1,1 экв.), а затем по каплям добавляли бензилоксиацетилхлорид (1,5 мг, 8,12 ммоль, 1 экв.). Смесь оставляли перемешиваться в атмосфере Ar при к.т. в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили добавлением воды при 0°C, и разделяли слои. Органический слой промывали водн. нас. NaHCO<sub>3</sub>, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Остаток очищали методом FCC (0-10% EtOAc в гексане). Y=97%. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,42-7,30 (м, 5H), 5,32-5,26 (м, 1H), 4,65 (с, 2H), 4,08 (с, 2H), 1,97-1,85 (м, 2H), 1,81-1,68 (м, 4H), 1,68-1,56 (м, 2H).

[0515] Стадия 2: цикlopентил-2-гидроксиацетат. Цикlopентил-2-(бензилокси)ацетат (1,93 г, 8,25 ммоль, 1 экв.) растворяли в безводном MeOH (40 мл). Воздух удаляли с использованием вакуумного насоса, и продували колбу аргоном. Добавляли Pd/C (10% масс./масс., 190 мг), и заменяли атмосферу Ar атмосферой H<sub>2</sub>. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре и атмосферном давлении в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой Celite, фильтрующий слой промывали MeOH, и упаривали фильтрат в условиях вакуума. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Y=57%. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 5,34-5,27 (м, 1H), 4,12 (с, 2H), 1,99-1,85 (м, 2H), 1,85-1,68 (м, 4H), 1,68-1,53 (м, 2H).

[0516] Стадия 3: цикlopентил-2-[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси}ацетат. Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой А с цикlopентил-2-гидроксиацетатом и промежуточным соединением А в качестве исходных веществ, используя THF в качестве реакционного растворителя. Неочищенный продукт очищали методом FCC (0-80% DCM в гексане). Y=24%. MS ES<sup>+</sup> ([M+Na]<sup>+</sup>): 366,5. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,17 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 5,18-5,12 (м, 1H), 4,57 (с, 2H), 2,81 (т, J=7 Гц, 4H), 2,76-2,66 (м, 4H), 2,02-1,91 (м, 4H), 1,90-1,78 (м, 2H), 1,70-1,49 (м, 6H).

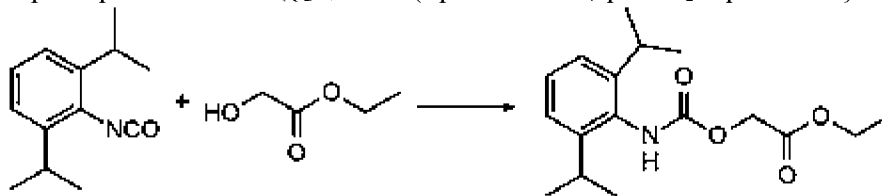
Пример 34. Этил-2-[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси}-3-(1H-имидазол-1-ил)пропаноат



[0517] Стадия 1: этил-2-гидрокси-3-(1H-имидазол-1-ил)пропаноат. Во флакон для микроволновой обработки загружали 1H-имидазол (176 мг, 2,58 ммоль, 1 экв.) и этил-2,3-эпоксипропаноат (300 мг, 2,58 ммоль, 1 экв.), и растворяли субстраты в абсолютном EtOH (3 мл) в атмосфере Ar. Флакон герметизировали, и нагревали смесь при 90°C (масляная баня) в течение 16 ч. Растворитель удаляли в условиях вакуума, и очищали остаток методом FCC (0-10% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения. Y=33%. MS ES<sup>+</sup>: 185,2. <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,58-7,53 (м, 1H), 7,15-7,10 (м, 1H), 6,88-6,83 (м, 1H), 5,94 (д, J=6 Гц, 1H), 4,28-4,18 (м, 1H), 4,18-4,06 (м, 4H), 1,19 (т, J=7 Гц, 3H).

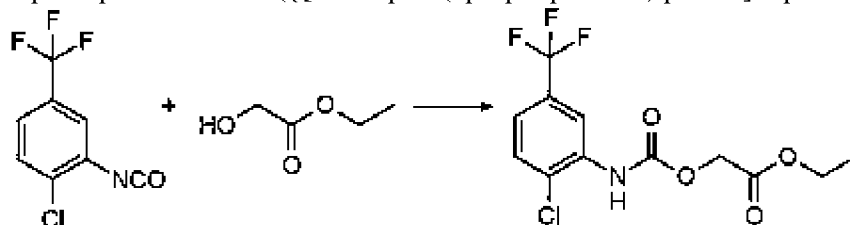
[0518] Стадия 2: этил-2-{{(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил}окси}-3-(1H-имидазол-1-ил)пропаноат. Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой А с этил-2-гидрокси-3-(1H-имидазол-1-ил)пропаноатом и промежуточным соединением А в качестве исходных веществ, используя THF в качестве реакционного растворителя. Неочищенный продукт очищали методом обращенно-фазовой препаративной HPLC (буфер с 0,1% муравьиной кислотой). Y=26%. MS ES<sup>+</sup>: 384,4. <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,24 (с, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,22 (с, 1H), 6,97 (с, 1H), 6,91 (с, 1H), 5,30-5,21 (м, 1H), 4,49 (с, 2H), 4,15-4,08 (м, 2H), 2,81 (т, J=7 Гц, 4H), 2,72-2,60 (м, 4H), 2,03-1,90 (м, 4H), 1,17 (т, J=7 Гц, 3H).

Пример 35. Этил-2-([2,6-бис(пропан-2-ил)фенил]карбамоил}окси)ацетат



[0519] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой А, используя этилгликолят и 2,6-диизопропилфенилизоцианат в качестве исходных веществ. Неочищенный продукт очищали методом FCC (4:1 гексан/EtOAc). Y=42%. MS ES<sup>+</sup>: 308,3. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,96 (с, 1H), 7,32-7,22 (м, 1H), 7,15 (д, J=8 Гц, 2H), 4,63 (с, 2H), 4,17-4,10 (м, 2H), 3,21-3,11 (м, 2H), 1,23-1,20 (м, 3H), 1,18-1,06 (м, 12H).

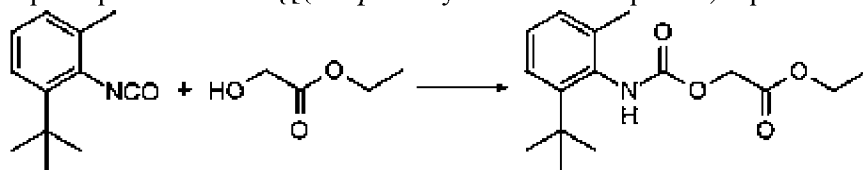
Пример 36. Этил-2-([2-хлор-5-(трифторметил)фенил]карбамоил}окси)ацетат



[0520] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой А, используя этилгликолят и 2-хлор-5-(трифторметил)фенилизоцианат в качестве исходных веществ. Неочищенный продукт дважды очищали методом FCC (гексан/DCM). Y=6%. MS ES<sup>+</sup>: 348,6. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,78 (с, 1H), 7,96 (д,

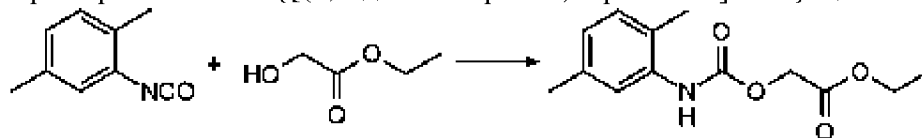
$J=2$  Гц, 1H), 7,76 (д,  $J=8$  Гц, 1H), 7,57 (дд,  $J=2$ , 8 Гц, 1H), 4,73 (с, 2H), 4,17 (кв,  $J=7$  Гц, 2H), 1,22 (т,  $J=7$  Гц, 3H).

Пример 37. Этил-2-{[(2-*tert*-бутил-6-метилфенил)карбамоил]окси}ацетат



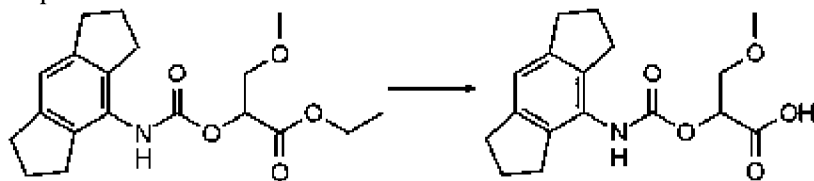
[0521] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой А, используя этилгликолят и 2-*tert*-бутил-6-метилфенилизотиоцианат в качестве исходных веществ. Неочищенный продукт очищали методом FCC (4:1 гексан/*EtOAc*).  $Y=22\%$ . MS  $ES^+$  316,2  $[M+Na]^+$ .  $^1H$ -ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  7,33-7,29 (м, 1H), 7,22-7,16 (м, 2H), 6,33 (с, 1H), 4,72 (с, 2H), 4,28 (кв,  $J=7$  Гц, 2H), 2,32 (с, 3H), 1,43 (с, 9H), 1,32 (т,  $J=7$  Гц, 3H).

Пример 38. Этил-2-{[(2,5-диметилфенил)карбамоил]окси}ацетат



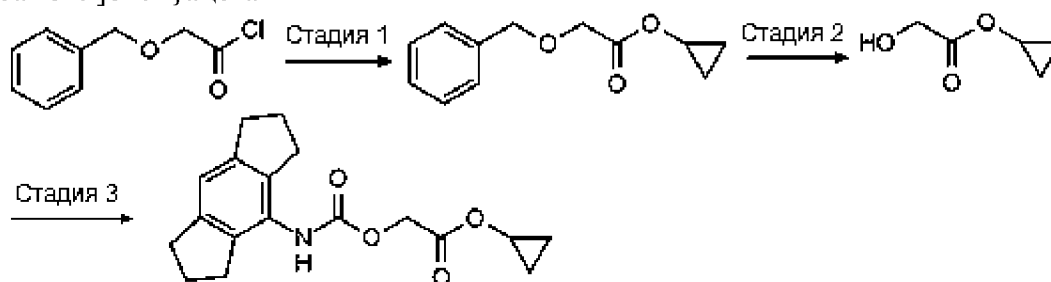
[0522] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой А, используя этилгликолят и 2,5-диметилфенилизотиоцианат в качестве исходных веществ. Неочищенный продукт дважды очищали методом FCC (гексан/*EtOAc*, а затем гексан/*DCM*).  $Y=22\%$ . MS  $ES^+$  274,2  $[M+Na]^+$ .  $^1H$ -ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  7,62 (с, 1H), 7,07 (д,  $J=8$  Гц, 1H), 6,89 (д,  $J=8$  Гц, 1H), 6,56 (с, 1H), 4,70 (с, 2H), 4,29 (кв,  $J=7$  Гц, 2H), 2,34 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 1,33 (т,  $J=7$  Гц, 3H).

Пример 39. 2-{[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)карбамоил]окси}-3-метоксипропановая кислота



[0523] Этил-2-{[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)карбамоил]окси}-3-метоксипропаноат (Пример 5F) (51 мг, 0,15 ммоль) растворяли в смеси THF/вода (1:1, 1,5 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли моногидрат гидроксида лития (7 мг, 0,16 ммоль), и перемешивали реакционную смесь в течение 30 мин. THF удаляли в условиях вакуума. RM подкисляли до pH 3 добавлением 1 М HCl и экстрагировали *EtOAc*. Органическую фазу сушили над  $Na_2SO_4$  и концентрировали. Появлялся осадок, который отфильтровывали и очищали методом препаративной TLC, элюируя 9:1 *DCM*/MeOH. Пятно продукта экстрагировали THF и упаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.  $Y=60\%$ . MS  $ES^+$ : 320.  $^1H$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,74 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 6,89 (с, 1H), 4,81-4,75 (м, 1H), 3,85-3,73 (м, 1H), 3,73-3,65 (м, 1H), 3,24 (с, 3H), 2,79 (т,  $J=7$  Гц, 4H), 2,72 (т,  $J=7$  Гц, 4H), 2,00-1,88 (м, 4H).

Пример 40. Циклопропил-2-[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)карбамоил]окси}ацетат

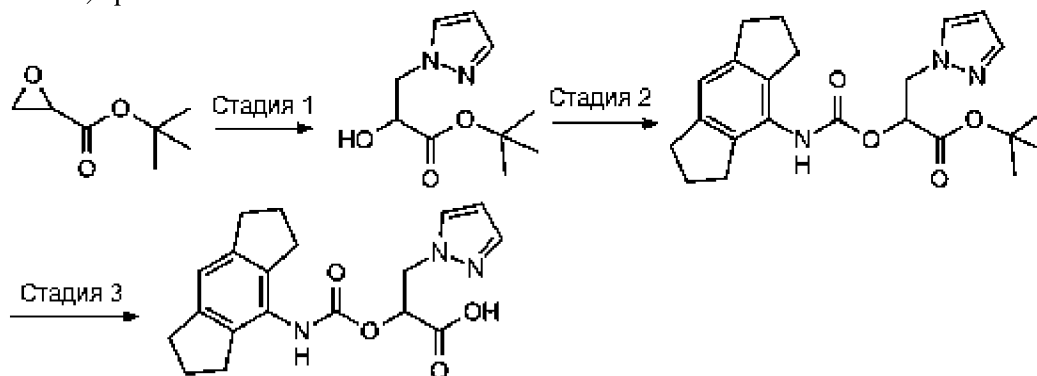


[0524] Стадия 1: циклопропил-2-(бензилокси)ацетат. Циклопропанол (108 мкл, 1,71 ммоль) растворяли в безводном DCM (8 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли триэтиламин (294 мкл, 2,11 ммоль), а затем по каплям 2-бензилоксиацетилхлорид (256 мкл, 1,62 ммоль). RM перемешивали при к.т. в течение 18 ч, а затем концентрировали. Осадок отфильтровывали, и упаривали фильтрат досуха с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. Y=100%. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,41-7,30 (м, 5H), 4,65 (с, 2H), 4,27-4,21 (м, 1H), 4,09 (с, 2H), 0,81-0,70 (м, 4H).

[0525] Стадия 2: циклопропил-2-гидроксиацетат. Циклопропил-2-(бензилокси)ацетат (0,375 г, 1,82 ммоль) растворяли в THF (18 мл) и продували аргоном. Добавляли 10% Pd/C (40 мг), RM продували (циклы аргон/вакуум), а затем перемешивали в атмосфере водорода в течение 18 ч. RM фильтровали через Celite, промывали ACN и упаривали досуха с получением указанного в заголовке соединения. Y=67%. <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 5,32 (т, J=7 Гц, 1H), 4,13-4,05 (м, 1H), 3,97 (д, J=7 Гц, 2H), 0,74-0,56 (м, 4H).

[0526] Стадия 3: циклопропил-2-[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)карбамоил]окси}ацетат. Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой А, используя циклопропил-2-(бензилокси)ацетат и промежуточное соединение А в качестве исходных веществ. Неочищенный продукт очищали методом FCC (0-15% EtOAc в гексане), затем методом препаративной TLC (диоксид кремния, 100% DCM). Y=2%. MS ES<sup>+</sup>: 315,4. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,18 (с, 1H), 6,96 (с, 1H), 4,60 (с, 2H), 4,20-4,12 (м, 1H), 2,81 (т, J=7 Гц, 4H), 2,71 (т, J=8 Гц, 4H), 1,98 (кв, J=7 Гц, 4H), 0,76-0,61 (м, 4H).

Пример 41. 2-[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)карбамоил]окси}-3-(1H-пиразол-1-ил)пропановая кислота

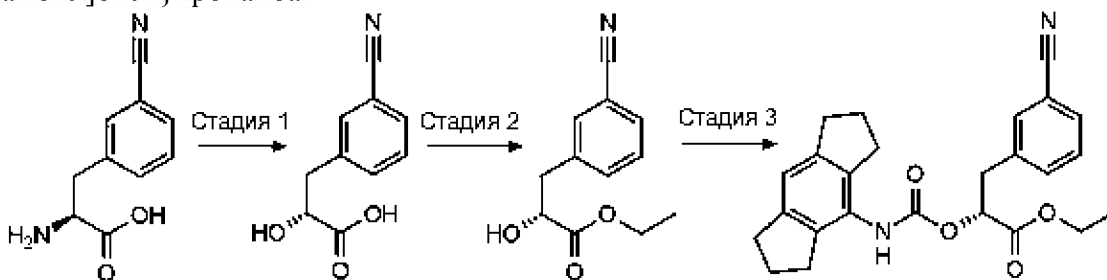


[0527] Стадия 1: *трет*-бутил-2-гидрокси-3-(1H-пиразол-1-ил)пропаноат. *трет*-Бутилоксиран-2-карбоксилат (10 г, 69,4 ммоль) растворяли в безводном абсолютном EtOH (210 мл). Добавляли пиразол (11,8 г, 174,4 ммоль), и нагревали реакционную смесь при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях вакуума и дважды соупаривали с толуолом. Неочищенное вещество очищали методом FCC (0-40% EtOAc в DCM), а затем обращенно-фазовой FCC (C18, 5-90% ACN в H<sub>2</sub>O) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Y=19%. <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,66 (дд, J=2, 1 Гц, 1H), 7,43 (дд, J=2, 1 Гц, 1H), 6,21 (т, J=2 Гц, 1H), 5,69-5,65 (м, 1H), 4,37-4,18 (м, 3H), 1,39 (с, 9H).

[0528] Стадия 2: *трет*-бутил-2-[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)карбамоил]окси}-3-(1H-пиразол-1-ил)пропаноат. Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой А, используя *трет*-бутилоксиран-2-карбоксилат и промежуточное соединение А в качестве исходных веществ. Неочищенный продукт очищали методом FCC (0-40% EtOAc в гексане). Y=22%. MS ES<sup>+</sup>: 412.

[0529] Стадия 3: 2-[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)карбамоил]окси}-3-(1H-пиразол-1-ил)пропановая кислота. *трет*-Бутил-2-[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)карбамоил]окси}-3-(1H-пиразол-1-ил)пропаноат (30 мг, 0,073 ммоль) растворяли в безводном 1,4-диоксане (0,3 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли 4 М HCl (0,5 мл, 2 ммоль), и перемешивали RM при 0°C в течение 16 ч. Реакция была не завершена, поэтому растворитель удаляли в условиях вакуума, добавляли 20% TFA в DCM (0,7 мл), и перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 16 ч. RM концентрировали, соупаривали с гексаном, а затем трижды соупаривали Et<sub>2</sub>O. Полученное твердое вещество фильтровали, промывали Et<sub>2</sub>O и сушили с получением указанного в заголовке продукта в виде серого твердого вещества. Y=46%. MS ES<sup>+</sup>: 356. <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,26 (с, 1H), 9,08 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,46 (с, 1H), 6,94 (с, 1H), 6,27 (с, 1H), 5,22 (т, J=6 Гц, 1H), 4,58 (с, 2H), 2,80 (т, J=7 Гц, 4H), 2,63 (т, J=7 Гц, 4H), 2,03-1,86 (м, 4H).

Пример 41. Этил-(2R)-3-(3-цианофенил)-2-[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)карбамоил]окси}пропаноат



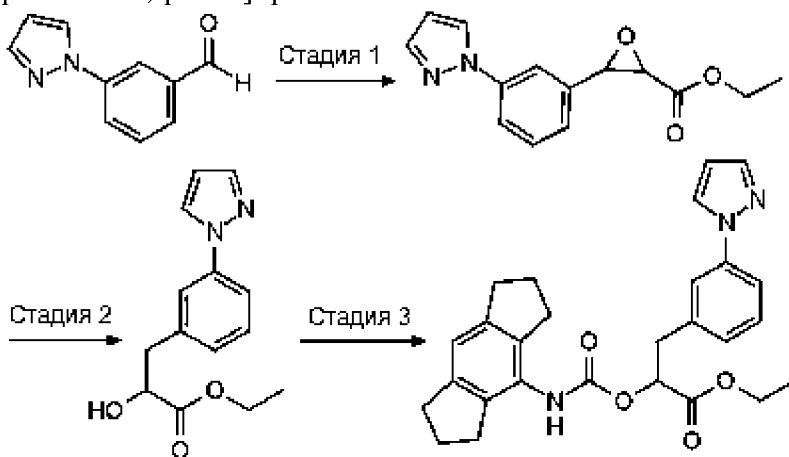
[0530] Стадия 1: (2R)-3-(3-цианофенил)-2-гидроксипропановая кислота. Раствор D-3-цианофенилаланина (0,30 г, 1,58 ммоль) растворяли в воде (1,6 мл) и AcOH (0,4 мл) и охлаждали до 0°C. К раствору медленно добавляли 1 М нитрит натрия (водн.) (2,4 мл, 3,16 ммоль). RM оставляли нагреваться до к.т. и перемешивали в течение 16 ч. Для гашения реакционной смеси добавляли метиламин (40% в H<sub>2</sub>O, 0,285 мл, 4,73 ммоль), затем ее подкисляли до pH~3 добавлением 1 М HCl. Смесь экстрагировали EtOAc, органическую

фазу сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали с получением оранжевой жидкости. Добавляли 60% ACN (+0,1% TFA) в воде, и лиофилизировали смесь с получением указанного в заголовке продукта.  $\text{Y}=29\%$ .  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12,54 (с, 1H), 7,77-7,64 (м, 2H), 7,60 (д,  $J=8$  Гц, 1H), 7,50 (т,  $J=8$  Гц, 1H), 4,26-4,14 (м, 1H), 3,04 (дд,  $J=14$ , 4 Гц, 1H), 2,86 (дд,  $J=14$ , 8 Гц, 1H). Пик протона OH не наблюдался.

[0531] Стадия 2: этил-(2R)-3-(3-цианофенил)-2-гидроксипропаноат. К раствору (2R)-3-(3-цианофенил)-2-гидроксипропановой кислоты (0,22 г, 1,15 ммоль) в EtOH (16 мл), охлажденному до  $0^\circ\text{C}$ , по каплям добавляли тионилхлорид (48 мкл, 1,38 ммоль). RM перемешивали при к.т. в течение 1 ч, а затем упаривали в условиях вакуума. Неочищенное вещество очищали методом FCC (диоксид кремния, гексан/EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого масла.  $\text{Y}=59\%$ .  $^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,72-7,66 (м, 2H), 7,63-7,55 (м, 1H), 7,54-7,45 (м, 1H), 5,63 (д,  $J=6$  Гц, 1H), 4,34-4,22 (м, 1H), 4,08 (кв,  $J=7$  Гц, 2H), 3,02 (дд,  $J=14$ , 5 Гц, 1H), 2,89 (дд,  $J=14$ , 8 Гц, 1H), 1,15 (т,  $J=7$  Гц, 3H).

[0532] Стадия 3: этил-(2R)-3-(3-цианофенил)-2-[[[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси}пропаноат. Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой В, используя этил-(2R)-3-(3-цианофенил)-2-гидроксипропаноат и промежуточное соединение А в качестве исходных веществ. Неочищенный продукт очищали методом FCC (EtOAc в гексане), а затем препаративной HPLC.  $\text{Y}=30\%$ . MS  $\text{ES}^+$ : 419.  $^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9,14 (с, 1H), 7,87-7,62 (м, 3H), 7,62-7,29 (м, 1H), 6,95 (с, 1H), 5,21-5,17 (м, 1H), 4,11 (кв,  $J=7$  Гц, 2H), 3,25-3,10 (м, 2H), 2,83-2,78 (м, 4H), 2,73-2,51 (м, 4H), 1,99-1,90 (м, 4H), 1,14 (т,  $J=7$  Гц, 3H).

Пример 42. Этил-2-[[[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси}-3-[3-(1H-пиразол-1-ил)фенил]пропаноат



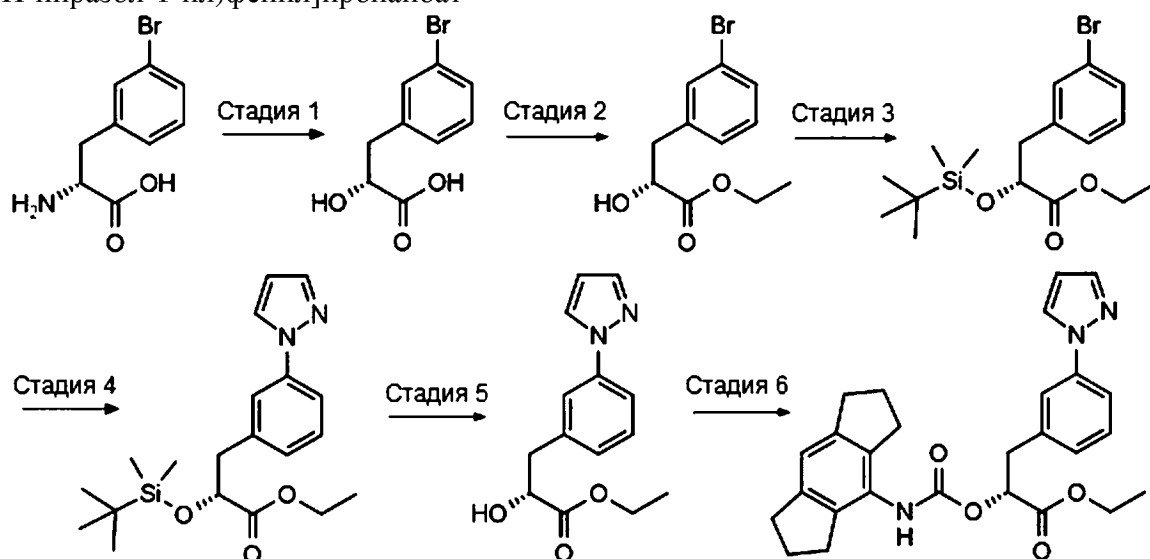
[0533] Стадия 1: этил-3-[3-(1H-пиразол-1-ил)фенил]оксиран-2-карбоксилат. 3-(1H-пиразол-1-ил)бензальдегид (0,50 г, 2,90 ммоль) и этилхлорацетат (0,31 мл, 2,90 ммоль) растворяли в безводном THF (12 мл) в атмосфере аргона и охлаждали до  $-78^\circ\text{C}$ . К раствору по каплям добавляли 1,0 М гексаметилдисилазан натрия в THF (2,90 мл, 2,90 ммоль). RM перемешивали при  $-78^\circ\text{C}$  в течение 30 мин, затем нагревали до  $0^\circ\text{C}$  и гасили добавлением воды. RM концентрировали, распределяли между водой и  $\text{Et}_2\text{O}$  и разделяли.

Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения.  $Y=39\%$ . MS ES<sup>+</sup>: 259,1.

[0534] Стадия 2: этил-2-гидрокси-3-[3-(1H-пиразол-1-ил)фенил]пропаноат. В колбе для гидрирования раствор этил-3-[3-(1H-пиразол-1-ил)фенил]оксиран-2-карбоксилата (0,35 г, 1,36 ммоль) в EtOAc (15 мл) обрабатывали 10% Pd на угле (14 мг). RM продували, а затем перемешивали в атмосфере водорода в течение 16 ч при комнатной температуре и атмосферном давлении. RM фильтровали через Celite, промывали EtOAc и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.  $Y=83\%$ . MS ES<sup>+</sup>: 261,1.

[0535] Стадия 3: этил-2-[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси}-3-[3-(1H-пиразол-1-ил)фенил]пропаноат. Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой В, используя этил-2-гидрокси-3-[3-(1H-пиразол-1-ил)фенил]пропаноат и промежуточное соединение А в качестве исходных веществ. Неочищенный продукт очищали методом FCC (EtOAc в гексане).  $Y=48\%$ . MS ES<sup>+</sup>: 460,6. <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  9,13 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 7,96-7,63 (м, 3H), 7,43 (с, 1H), 7,25 (с, 1H), 6,92 (с, 1H), 6,65-6,44 (м, 1H), 5,23-5,18 (м, 1H), 4,12 (кв, J=7 Гц, 2H), 3,21 (с, 2H), 2,81-2,74 (м, 4H), 2,64-2,58 (м, 4H), 1,94-1,88 (м, 4H), 1,15 (т, J=7 Гц, 3H).

Пример 43. Этил-(2R)-2-[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси}-3-[3-(1H-пиразол-1-ил)фенил]пропаноат



[0536] Стадия 1: (2R)-3-(3-бромфенил)-2-гидроксипропановая кислота. (2R)-2-амино-3-(3-бромфенил)пропановую кислоту (1,0 г, 4,10 ммоль) растворяли в смеси вода/АсОН (4:1, 40 мл) и охлаждали до 0°C. К раствору медленно добавляли 1 М нитрит натрия (8,2 мл, 8,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч, обрабатывали 40% водным метиламином (0,48 мл, 12,3 ммоль) и перемешивали дополнительно в течение 10 мин. Реакционную смесь подкисляли до pH 3 добавлением 1 М HCl и экстрагировали EtOAc. Органическую фазу сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

Y=54%.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,54-7,35 (м, 2H), 7,34-7,16 (м, 2H), 5,76 (с, 1H), 4,16 (дд, J=8, 4 Гц, 1H), 2,97 (дд, J=14, 4 Гц, 1H), 2,79 (дд, J=14, 8 Гц, 1H). Пик протона  $\text{CO}_2\text{H}$  не наблюдался.

[0537] Стадия 2: этил-(2R)-3-(3-бромфенил)-2-гидроксипропаноат. Раствор (2R)-3-(3-бромфенил)-2-гидроксипропановой кислоты (0,93 г, 3,80 ммоль) в EtOH (16 мл) охлаждали до 0°C и по каплям обрабатывали тионилхлоридом (0,16 мл, 4,55 ммоль). RM оставляли нагреваться до к.т. и перемешивали в течение 1 ч, затем упаривали досуха. Неочищенное вещество очищали методом FCC (EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого масла. Y=75%.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,51-7,35 (м, 2H), 7,24 (д, J=2 Гц, 2H), 5,59 (д, J=6 Гц, 1H), 4,33-4,18 (м, 1H), 4,14-3,97 (м, 2H), 2,95 (дд, J=14, 5 Гц, 1H), 2,83 (дд, J=14, 8 Гц, 1H), 1,15 (т, J=7 Гц, 3H)

[0538] Стадия 3: этил-(2R)-3-(3-бромфенил)-2-[(*трет*-бутилдиметилсилил)окси]пропаноат. Раствор этил-(2R)-3-(3-бромфенил)-2-гидроксипропаноата (0,75 г, 3,06 ммоль) и имидазола (0,42 г, 6,12 ммоль) в DMF (16 мл) обрабатывали *трет*-бутилдиметилсилилхлоридом (0,55 г, 3,67 ммоль). RM перемешивали при к.т. в течение 16 ч, затем разбавляли водой и дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали. Неочищенное вещество очищали методом FCC (EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла. Y=98%.  $^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,48-7,38 (м, 2H), 7,28-7,20 (м, 2H), 4,40 (дд, J=9, 4 Гц, 1H), 4,18-4,05 (м, 2H), 3,02 (дд, J=13, 4 Гц, 1H), 2,81 (дд, J=13, 9 Гц, 1H), 1,19 (т, J=7 Гц, 3H), 0,76 (с, 9H), -0,10 (с, 3H), -0,23 (с, 3H)

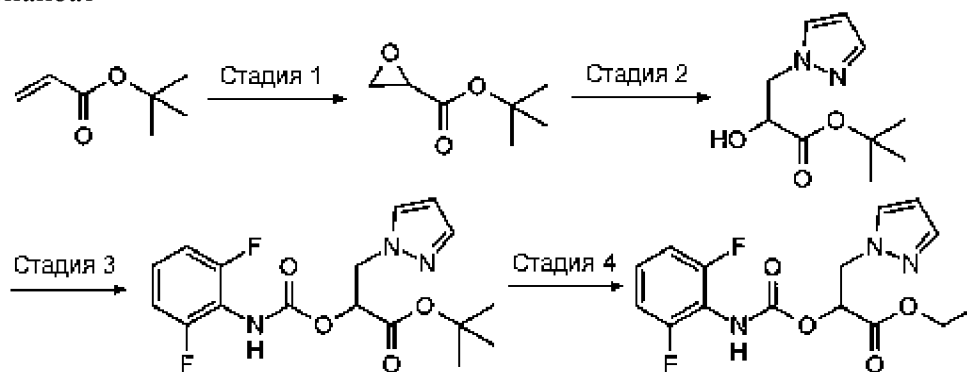
[0539] Стадия 4: этил-(2R)-2-[(*трет*-бутилдиметилсилил)окси]-3-[3-(1H-пиразол-1-ил)фенил]пропаноат. Герметизированный сосуд, загруженный этил-(2R)-3-(3-бромфенил)-2-[(*трет*-бутилдиметилсилил)окси]пропаноатом (0,30 г, 0,77 ммоль), пиразолом (79 мг, 1,16 ммоль), йодидом меди (I) (15 мг, 0,077 ммоль), (S, S)-(+)-N, N'-диметил-1,2-циклогександиамином (22 мг, 0,16 ммоль) и карбонатом калия (225 мг, 1,63 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл), дегазировали и обратно заполняли аргоном. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. RM фильтровали через Celite, промывали EtOAc и концентрировали. Остаток распределяли между водой и EtOAc, затем органическую фазу сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество очищали методом FCC (EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. Y=14%. MS ES<sup>+</sup>: 375,1

[0540] Стадия 5: этил-(2R)-2-гидрокси-3-[3-(1H-пиразол-1-ил)фенил]пропаноат. К раствору этил-(2R)-2-[(*трет*-бутилдиметилсилил)окси]-3-[3-(1H-пиразол-1-ил)фенил]пропаноата (0,10 г, 0,27 ммоль) в безводном THF (1 мл) добавляли триэтиламина тригидрофторид (0,52 мл, 3,2 ммоль). RM перемешивали при к.т. в течение 16 ч, разбавляли EtOAc и промывали разбавленным раствором бикарбоната натрия. Водную фазу экстрагировали EtOAc, объединенные органические слои последовательно

промывали водой и соевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.  $Y=57\%$ . MS ES<sup>+</sup>: 261,3

[0541] Стадия 6: этил-(2R)-2-[[1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)карбамоил]окси}-3-[3-(1H-пиразол-1-ил)фенил]пропаноат. Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой В, используя этил-(2R)-2-гидрокси-3-[3-(1H-пиразол-1-ил)фенил]пропаноат и промежуточное соединение А в качестве исходных веществ. Неочищенный продукт очищали методом FCC (EtOAc в гексане).  $Y=12\%$ . MS ES<sup>+</sup>: 460,6. <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,12 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 7,88-7,63 (м, 3H), 7,50-7,34 (м, 1H), 7,29-7,15 (м, 1H), 6,92 (с, 1H), 6,65-6,44 (м, 1H), 5,23-5,18 (м, 1H), 4,12 (кв,  $J=7$  Гц, 2H), 3,21 (с, 2H), 2,81-2,74 (м, 4H), 2,64-2,58 (м, 4H), 1,99-1,81 (м, 4H), 1,15 (т,  $J=7$  Гц, 3H).

Пример 44. Этил-2-[[1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)карбамоил]окси}-3-1H-пиразол-1-ил)пропаноат



[0542] Стадия 1: *трет*-бутилоксиран-2-карбоксилат. *трет*-Бутилакрилат (30 г, 234 ммоль) растворяли в DCM (300 мл). Добавляли раствор *мета*-хлорпероксибензойной кислоты (50,5 г, 293 ммоль) в DCM (420 мл), и нагревали РМ с обратным холодильником в течение 2 суток. Дополнительно добавляли *мета*-хлорпероксибензойную кислоту (67 г, 388 ммоль), и нагревали реакционную смесь с обратным холодильником дополнительно в течение 4 суток. РМ фильтровали. Фильтрат охлаждали на бане со льдом в воде, и осторожно добавляли нас.  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ . Слои разделяли. Органическую фазу фильтровали, промывали нас. раствором бикарбоната натрия и снова фильтровали. Органическую фазу промывали соевым раствором и фильтровали. Фильтрат сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Полученный остаток суспендировали в гексанах, фильтровали, и концентрировали фильтрат в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.  $Y=47\%$ . <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3,34 (дд,  $J=4$ , 3 Гц, 1H), 2,95-2,87 (м, 2H), 1,52 (с, 9H)

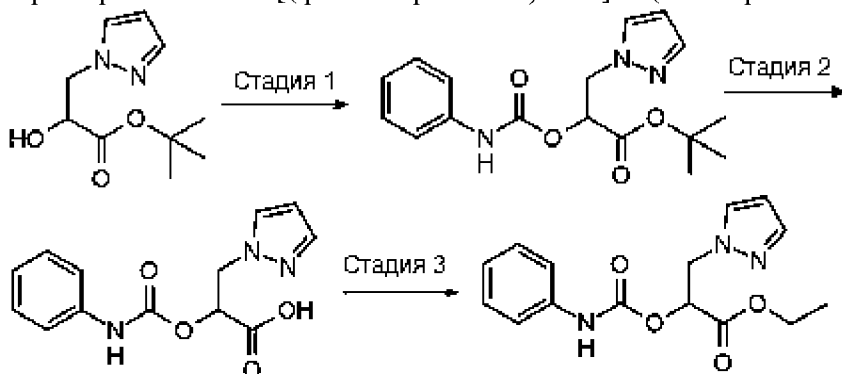
[0543] Стадия 2: *трет*-бутил-2-гидрокси-3-(1H-пиразол-1-ил)пропаноат. *трет*-Бутилоксиран-2-карбоксилат (10,0 г, 69,4 ммоль) растворяли в безводном EtOH (210 мл) и обрабатывали пиразол (11,8 г, 173 ммоль). РМ нагревали при 80°C в течение 18 ч. Растворитель удаляли в условиях вакуума, а затем соупаривали с толуолом. Путем очистки методом FCC (0-40% EtOAc в DCM), а затем обращенно-фазовой FCC (C18, 5-

90% ACN в H<sub>2</sub>O), получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества. Y=19%. <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,66 (дд, J=2, 1 Гц), 7,43 (дд, J=2, 1 Гц), 6,21 (т, J=2 Гц, 1H), 5,69-5,65 (м, 1H), 4,37-4,18 (м, 3H), 1,39 (с, 9H)

[0544] Стадия 3: *трет*-бутил-2-[(2,6-дифторфенил)карбамоил]окси-3-(1H-пиразол-1-ил)пропаноат. Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой А, используя *трет*-бутил-2-гидрокси-3-(1H-пиразол-1-ил)пропаноат и 2,6-дифторфенилизоцианат в качестве исходных веществ. Неочищенный продукт очищали методом FCC (0-10% MeOH в DCM). Y=69%. MS ES<sup>+</sup>: 368

[0545] Стадия 4: этил-2-[(2,6-дифторфенил)карбамоил]окси-3-1H-пиразол-1-ил)пропаноат. Раствор *трет*-бутил-2-[(2,6-дифторфенил)карбамоил]окси-3-(1H-пиразол-1-ил)пропаноата (0,10 г, 0,27 ммоль) в EtOH (2,0 мл) обрабатывали 4 М HCl в диоксане (0,10 мл, 0,4 ммоль) и нагревали до температуры возгонки в течение 3 ч. RM упаривали досуха и очищали методом FCC (0-10% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Y=22%. MS ES<sup>+</sup>: 340,3. <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,55 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,43-7,32 (м, 1H), 7,22-7,12 (м, 2H), 6,27 (с, 1H), 5,29 (с, 1H), 4,62 (с, 2H), 4,12 (кв, J=7 Гц, 2H), 1,17 (т, J=7 Гц, 3H)

Пример 45. Этил-2-[(фенилкарбамоил)окси]-3-(1H-пиразол-1-ил)пропаноат



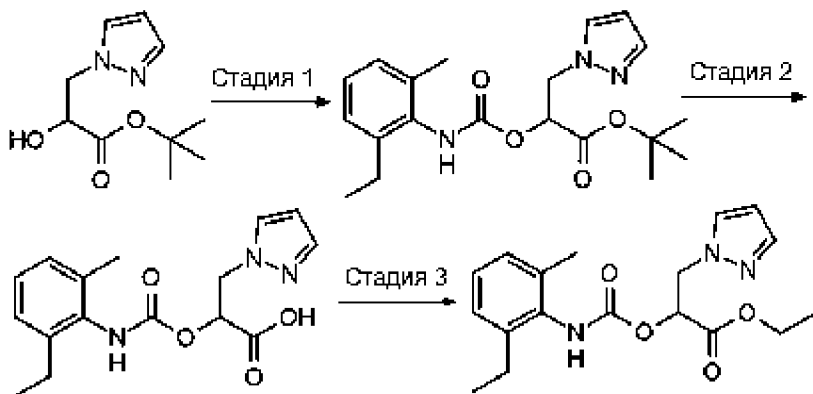
[0546] Стадия 1: *трет*-бутил-2-[(фенилкарбамоил)окси]-3-(1H-пиразол-1-ил)пропаноат. Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой А, используя *трет*-бутил-2-гидрокси-3-(1H-пиразол-1-ил)пропаноат и фенилизоцианат в качестве исходных веществ. Неочищенный продукт очищали методом FCC (0-40% EtOAc в гексане). Y=65%. <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,89 (с, 1H), 7,79 (дд, J=2, 1 Гц, 1H), 7,47 (дд, J=2, 1 Гц, 1H), 7,46-7,37 (м, 2H), 7,34-7,24 (м, 2H), 7,04-7,00 (м, 1H), 6,28 (т, J=2 Гц, 1H), 5,26-5,21 (м, 1H), 4,63-4,57 (м, 2H), 1,39 (с, 9H)

[0547] Стадия 2: 2-[(фенилкарбамоил)окси]-3-(1H-пиразол-1-ил)пропановая кислота. Раствор *трет*-бутил-2-[(фенилкарбамоил)окси]-3-(1H-пиразол-1-ил)пропаноата (218 мг, 0,66 ммоль) в DCM/TFA (4:1, 5 мл) перемешивали при к.т. в течение 12 ч. RM упаривали и соупаривали с гексаном, а затем очищали методом обращенно-фазовой HPLC с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества. Y=14%. MS ES<sup>+</sup>: 276,1

[0548] Стадия 3: этил-2-[(фенилкарбамоил)окси]-3-(1H-пиразол-1-ил)пропаноат.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой Е, используя 2-[(фенилкарбамоил)окси]-3-(1Н-пиразол-1-ил)пропановую кислоту и EtOH в качестве исходных веществ. Неочищенное вещество очищали методом FCC (0-40% EtOAc в гексане), а затем препаративной TLC (40% EtOAc в гексане). Y=18%. MS ES<sup>+</sup>: 304,3. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,94 (с, 1H), 7,78 (д, J=2 Гц, 1H), 7,47 (дд, J=2, 1 Гц, 1H), 7,46-7,37 (м, 2H), 7,33-7,24 (м, 2H), 7,06-6,98 (м, 1H), 6,30-6,26 (м, 1H), 5,37 (т, J=5 Гц, 1H), 4,65-4,62 (м, 2H), 4,18-4,11 (м, 2H), 1,18 (т, J=7 Гц, 3H)

Пример 46. Этил-2-{[(2-этил-6-метилфенил)карбамоил]окси}-3-(1Н-пиразол-1-ил)пропаноат



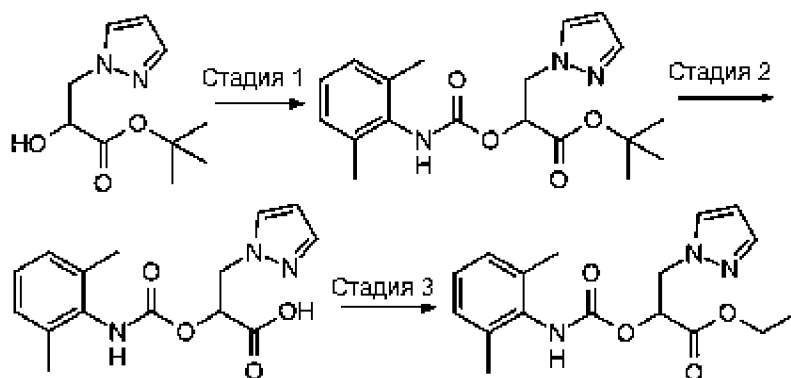
[0549] Стадия 1: *трет*-бутил-2-{[(2-этил-6-метилфенил)карбамоил]окси}-3-(1Н-пиразол-1-ил)пропаноат. Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой А, используя *трет*-бутил-2-гидрокси-3-(1Н-пиразол-1-ил)пропаноат и 1-этил-2-изоцианато-3-метилбензол в качестве исходных веществ. Неочищенный продукт очищали методом FCC (0-40% EtOAc в гексане). Y=50%. <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,96 (с, 1H), 7,80 (д, J=2 Гц, 1H), 7,48 (д, J=1 Гц, 1H), 7,14-7,02 (м, 3H), 6,29 (т, J=2 Гц, 1H), 5,16 (т, J=6 Гц, 1H), 4,59 (д, J=6 Гц, 2H), 2,12 (с, 3H), 1,40-1,36 (м, 11H), 1,07 (т, J=8 Гц, 3H)

[0550] Стадия 2: 2-{[(2-этил-6-метилфенил)карбамоил]окси}-3-(1Н-пиразол-1-ил)пропановая кислота. Раствор *трет*-бутил-2-{[(2-этил-6-метилфенил)карбамоил]окси}-3-(1Н-пиразол-1-ил)пропаноата (0,22 г, 0,59 ммоль) в DCM/TFA (4:1, 5 мл) перемешивали при к.т. в течение 2 ч. RM упаривали и соупаривали с гексаном, а затем очищали методом обращенно-фазовой HPLC с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества. Y=11%. MS ES<sup>+</sup>: 318,4

[0551] Стадия 3: этил-2-{[(2-этил-6-метилфенил)карбамоил]окси}-3-(1Н-пиразол-1-ил)пропаноат. Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой Е, используя 2-{[(2-этил-6-метилфенил)карбамоил]окси}-3-(1Н-пиразол-1-ил)пропановую кислоту и EtOH в качестве исходных веществ. Неочищенное вещество очищали методом FCC (0-40% EtOAc в гексане). Y=25%. MS ES<sup>+</sup>: 346,4. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,00 (с, 1H), 7,79 (д, J=2 Гц, 1H), 7,48 (д, J=1 Гц, 1H), 7,14-7,04 (м, 3H), 6,29 (т, J=2 Гц, 1H), 5,31 (т, J=6 Гц, 1H), 4,65-4,62 (м, 2H), 4,17-4,10 (м, 2H), 2,54-2,52 (м, 2H), 2,11 (с, 3H), 1,18 (т, J=7 Гц, 3H), 1,07 (т, J=8 Гц, 3H)

Пример 47. Этил-2-{[(2,6-диметилфенил)карбамоил]окси}-3-(1Н-пиразол-1-

ил)пропаноат

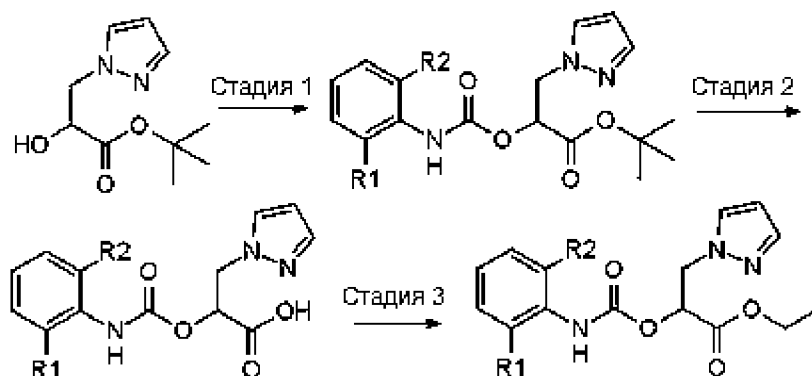


[0552] Стадия 1: *трет*-бутил-2-[[[(2,6-диметилфенил)карбамоил]окси]-3-(1H-пиразол-1-ил)пропаноат. Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой А, используя *трет*-бутил-2-гидрокси-3-(1H-пиразол-1-ил)пропаноат и 2,6-диметилфенилизотиоцианат в качестве исходных веществ. Неочищенный продукт очищали методом FCC (0-40% EtOAc в гексане). Y=56%.  $^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,98 (с, 1H), 7,80 (д, J=2 Гц, 1H), 7,48 (д, J=2 Гц, 1H), 7,09-7,02 (м, 3H), 6,29 (т, J=2 Гц, 1H), 5,17 (т, J=6 Гц, 1H), 4,60 (д, J=6 Гц, 2H), 2,13 (с, 6H), 1,38 (с, 9H).

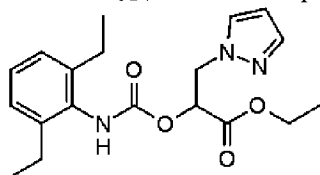
[0553] Стадия 2: 2-[[[(2,6-диметилфенил)карбамоил]окси]-3-(1H-пиразол-1-ил)пропановая кислота. Раствор *трет*-бутил-2-[[[(2,6-диметилфенил)карбамоил]окси]-3-(1H-пиразол-1-ил)пропаноата (0,36 г, 1,00 ммоль) в DCM/TFA (4:1, 5 мл) перемешивали при к.т. в течение 5 ч. RM упаривали и трижды соупаривали с гексаном, а затем очищали методом препаративной TLC (10% MeOH, 2% AcOH, 88% DCM) с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества. Y=7%. MS ES $^+$ : 304,2.

Стадия 3: этил-2-[[[(2,6-диметилфенил)карбамоил]окси]-3-(1H-пиразол-1-ил)пропаноат. Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой Е, используя 2-[[[(2,6-диметилфенил)карбамоил]окси]-3-(1H-пиразол-1-ил)пропановую кислоту и EtOH в качестве исходных веществ. Неочищенное вещество очищали методом FCC (0-40% EtOAc в гексане). Y=34%. MS ES $^+$ : 332,6.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,01 (с, 1H), 7,79 (д, J=2 Гц, 1H), 7,48 (д, J=2 Гц, 1H), 7,10-7,03 (м, 3H), 6,29 (т, J=2 Гц, 1H), 5,30 (т, J=6 Гц, 1H), 4,65-4,62 (м, 2H), 4,16-4,09 (м, 2H), 2,12 (с, 6H), 1,18 (т, J=7 Гц, 3H).

Пример 48. Следующие соединения синтезировали в соответствии с представленной ниже схемой, используя путь синтеза, аналогичный описанному для Примера 47:

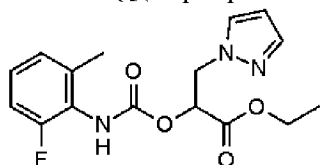


Этил-2-[[2,6-диэтилфенил]карбамоил]окси-3-(1H-пиразол-1-ил)пропаноат



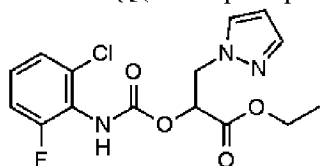
[0554] MS ES<sup>+</sup>: 360,4. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,98 (с, 1H), 7,79 (д, J=2 Гц, 1H), 7,49 (д, J=1 Гц, 1H), 7,13-7,04 (м, 3H), 6,30 (т, J=2 Гц, 1H), 5,31 (т, J=6 Гц, 1H), 4,63 (д, J=6 Гц, 2H), 4,17-4,09 (м, 2H), 2,49-2,43 (м, 4H), 2,12 (с, 6H), 1,18 (т, J=7 Гц, 3H), 1,13-1,03 (м, 6H).

Этил-2-[[2-фтор-6-метилфенил]карбамоил]окси-3-(1H-пиразол-1-ил)пропаноат



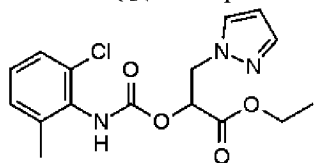
[0555] MS ES<sup>+</sup>: 336,5. <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,24 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,29-7,14 (м, 1H), 7,13-6,97 (м, 2H), 6,28 (с, 1H), 5,38-5,20 (м, 1H), 4,75-4,52 (м, 2H), 4,12 (кв, J=7 Гц, 2H), 2,17 (с, 3H), 1,17 (т, J=7 Гц, 3H).

Этил-2-[[2-хлор-6-фторфенил]карбамоил]окси-3-(1H-пиразол-1-ил)пропаноат



[0556] MS ES<sup>+</sup>: 356,5. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,59 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,41-7,24 (м, 3H), 6,28 (с, 1H), 5,29 (с, 1H), 4,63 (с, 2H), 4,12 (кв, J=7 Гц, 2H), 1,17 (т, J=7 Гц, 3H).

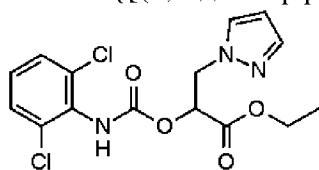
Этил-2-[[2-хлор-6-метилфенил]карбамоил]окси-3-(1H-пиразол-1-ил)пропаноат



[0557] MS ES<sup>+</sup>: 352,5. <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,34 (с, 1H), 7,79 (д, J=2 Гц, 1H), 7,48 (д, J=1 Гц, 1H), 7,36-7,31 (м, 1H), 7,27-7,19 (м, 2H), 6,32-6,26 (м, 1H), 5,31 (т, J=6

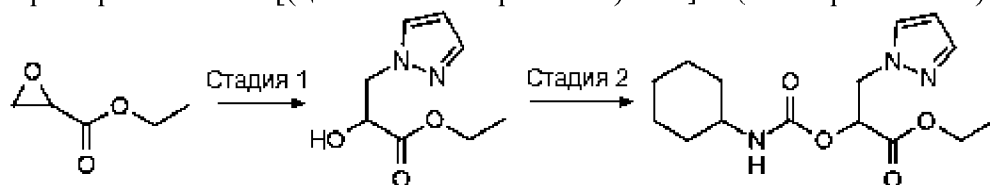
Гц, 1H), 4,64 (д, J=5 Гц, 2H), 4,13 (кв, J=7 Гц, 2H), 2,18 (с, 3H), 1,18 (т, J=7 Гц, 3H).

Этил-2-[[2,6-дихлорфенилкарбамоил]окси]-3-(1H-пиразол-1-ил)пропаноат



[0558] MS ES<sup>+</sup>: 372,8. <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,54 (с, 1H), 7,42-7,36 (м, 2H), 7,26-7,17 (м, 1H), 6,26 (с, 1H), 5,52-5,44 (м, 1H), 4,74-4,62 (м, 2H), 4,27 (кв, J=7 Гц, 2H), 1,30 (т, J=7 Гц, 3H).

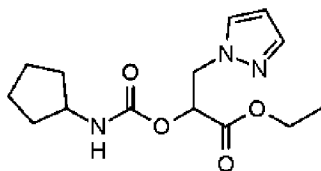
Пример 49. Этил-2-[(циклогексилкарбамоил)окси]-3-(1H-пиразол-1-ил)пропаноат



[0559] Стадия 1: этил-2-гидрокси-3-(1H-пиразол-1-ил)пропаноат. К перемешанному раствору этил-2,3-эпоксипропаноата (2 г, 17,2 ммоль) в этаноле (20 мл) при комнатной температуре добавляли пиразол (1,17 г, 17,2 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и концентрировали в условиях вакуума. Полученный неочищенный остаток вливали в воду (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×70 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (5×70 мл) для удаления избытка пиразола. Органическую фазу сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения. Y=35%. MS ES<sup>+</sup>: 185,2.

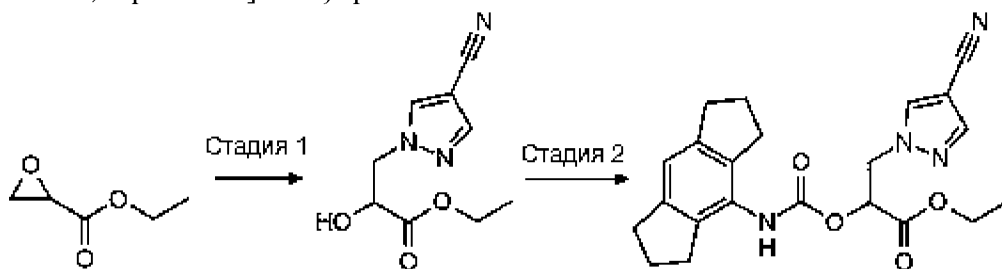
[0560] Стадия 2: этил-2-[(циклогексилкарбамоил)окси]-3-(1H-пиразол-1-ил)пропаноат. К раствору циклогексилизоцианата (0,067 г, 0,54 ммоль) в DMF (1,5 мл) при комнатной температуре добавляли этил-2-гидрокси-3-(1H-пиразол-1-ил)пропаноат (0,1 г, 0,54 ммоль) и хлорид меди (I) (0,058 г, 5,90 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Реакционную смесь вливали в воду (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Объединенные органические фазы промывали холодной водой (5×30 мл), а затем соевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенное вещество очищали методом FCC (20% этилацетат в гексане) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветной жидкости. Y=55%. MS ES<sup>+</sup>: 310,2. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,73-7,72 (м, 1H), 7,44-7,41 (м, 2H), 6,25 (т, J=4 Гц, 1H), 5,16 (т, J=5 Гц, 1H), 4,57-4,51 (м, 2H), 4,10-4,05 (м, 2H), 3,20-3,15 (м, 1H), 1,73-1,51 (м, 5H), 1,28-1,19 (м, 8H).

Пример 50. Этил-2-[(циклопентилкарбамоил)окси]-3-(1H-пиразол-1-ил)пропаноат



[0561] Синтезировали с использованием пути синтеза, аналогичного описанному для Примера 49. MS ES<sup>+</sup>: 296,2. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,72 (д, J=2 Гц, 1H), 7,50-7,44 (м, 2H), 6,25 (т, J=2 Гц, 1H), 5,16 (т, J=5 Гц, 1H), 4,56-4,51 (м, 2H), 4,12-4,06 (м, 2H), 3,74-3,69 (м, 1H), 1,77-1,71 (м, 2H), 1,69-1,58 (м, 2H), 1,48-1,38 (м, 4H), 1,30-1,26 (м, 3H).

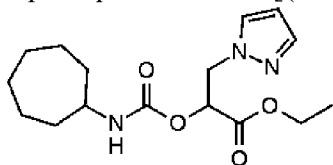
Пример 51. Этил-3-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-2-[[[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси}пропаноат



[0562] Стадия 1: этил-3-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-2-гидроксипропаноат. К раствору этил-2,3-эпоксипропаноата (0,75 г, 6,45 ммоль) в безводном EtOH (5 мл) добавляли 4-цианопиразол (0,30 г, 3,22 ммоль). РМ нагревали при 90°C в герметизированной пробирке в течение 16 ч. РМ упаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде желтой жидкости, которую использовали без дополнительной очистки. MS ES<sup>+</sup>: 210,1

[0563] Стадия 2: этил-3-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-2-[[[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси}пропаноат. Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой В, используя этил-3-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-2-гидроксипропаноат и промежуточное соединение А в качестве исходных веществ. Неочищенный продукт очищали методом FCC (0-30% EtOAc в гексане). Y=10%. MS ES<sup>+</sup>: 409,2. <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,17 (с, 1H), 8,68-8,61 (м, 1H), 8,10 (с, 1H), 6,96 (с, 1H), 5,35 (ушир. с, 1H), 4,71 (ушир. с, 2H), 4,14 (кв, J=7 Гц, 2H), 2,89-2,79 (м, 4H), 2,73-2,58 (м, 4H), 2,03-1,89 (м, 4H), 1,19 (т, J=7 Гц, 3H).

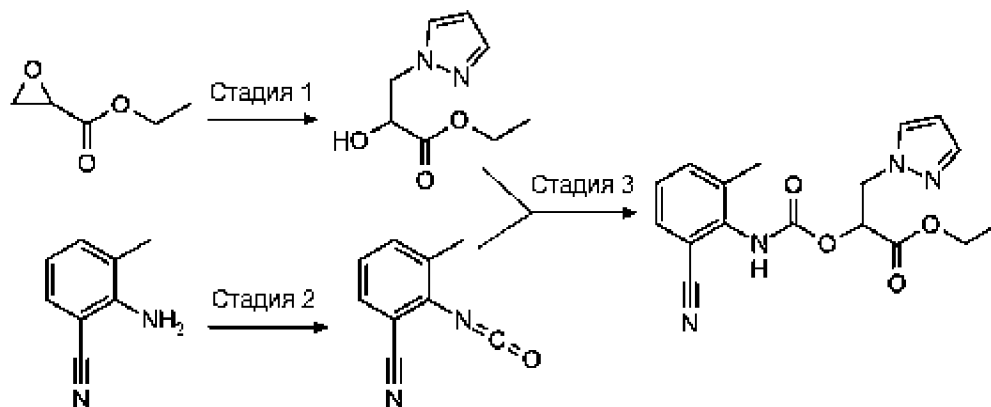
Пример 52. Этил-2-[(циклогептилкарбамоил)окси]-3-(1H-пиразол-1-ил)пропаноат



[0564] Синтезировали с использованием пути синтеза, аналогичного описанному для Примера 49. MS ES<sup>+</sup>: 324,3. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,72 (д, J=2 Гц, 1H), 7,46-7,44 (м, 2H), 6,25 (т, J=2 Гц, 1H), 5,15 (т, J=5 Гц, 1H), 4,52-4,51 (м, 2H), 4,11-4,06 (м, 2H), 3,42-3,39 (м, 1H), 1,74-1,72 (м, 2H), 1,59-1,24 (м, 9H), 1,17-1,13 (м, 3H).

Пример 53. Этил-2-[[[(2-циано-6-метилфенил)карбамоил]окси]-3-(1H-пиразол-1-

ил)пропаноат

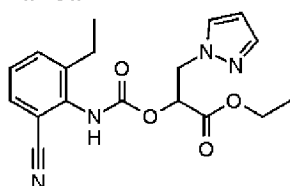


[0565] Стадия 1: этил-2-гидрокси-3-(1H-пиразол-1-ил)пропаноат. К раствору этил-2,3-эпоксипропаноата (11 г, 94,7 ммоль) в безводном EtOH (190 мл) добавляли пиразол (16,1 г, 236 ммоль). RM нагревали при 90°C в герметизированном реакторе в течение 3 суток. RM упаривали. Неочищенное вещество очищали методом FCC (0-100% DCM в гексане, затем 0-30% EtOAc в DCM), а затем упаривали (55°C, <4 мбар) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. Y=31%. <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,66 (дд, J=2, 1 Гц, 1H), 7,43 (дд, J=2, 1 Гц, 1H), 6,21 (т, J=2 Гц, 1H), 5,82 (д, J=6 Гц, 1H), 4,45-4,20 (м, 3H), 4,10 (кв, J=7 Гц, 2H), 1,18 (т, J=7 Гц, 3H).

[0566] Стадия 2: 2-изоцианато-3-метилбензонитрил. К раствору 2-амино-3-метилбензонитрила (0,85 г, 6,4 ммоль) в THF (17 мл) добавляли триэтиламин (0,99 мл, 7,1 ммоль), а затем фосген (20% в толуоле, 3,41 мл, 6,4 ммоль). RM нагревали с обратным холодильником в течение 4 ч, а затем оставляли охлаждаться до к.т. В условиях вакуума выпаривали THF, и осаждали остаток холодным пентаном. Полученную смесь фильтровали, и упаривали фильтрат с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. Y=74%. MS ES<sup>+</sup>: 232,0 (соединение анализировали в диэтиламине с получением диэтилмочевины).

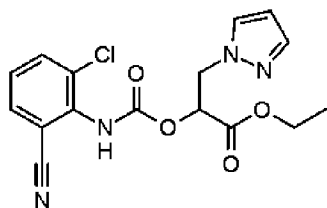
[0567] Стадия 3: этил-2-([(2-циано-6-метилфенил)карбамоил]окси)-3-(1H-пиразол-1-ил)пропаноат. Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой А, используя этил-2-гидрокси-3-(1H-пиразол-1-ил)пропаноат и 2-изоцианато-3-метилбензонитрил в качестве исходных веществ. Неочищенный продукт очищали методом FCC (0-60% EtOAc в гексане), а затем препаративной HPLC. Y=14%. MS ES<sup>+</sup>: 343. <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,58-7,46 (м, 4H), 7,33 (д, J=8 Гц, 1H), 6,93 (с, 1H), 6,28 (с, 1H), 5,53-5,45 (м, 1H), 4,69 (с, 2H), 4,28 (кв, J=7 Гц, 2H), 2,32 (с, 3H), 1,31 (т, J=7 Гц, 3H).

Пример 54. Этил-2-([(2-циано-6-этилфенил)карбамоил]окси)-3-(1H-пиразол-1-ил)пропаноат



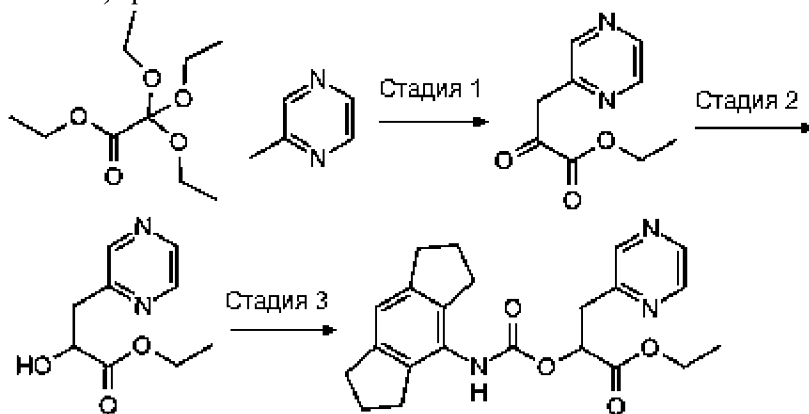
[0568] Синтезировали с использованием пути синтеза, аналогичного описанному для Примера 53. MS ES<sup>+</sup>: 357

Пример 55. Этил-2-{[(2-хлор-6-цианофенил)карбамоил]окси}-3-(1Н-пиразол-1-ил)пропаноат



[0569] Синтезировали с использованием пути синтеза, аналогичного описанному для Примера 53. MS ES<sup>+</sup>: 363,0. <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,69 (дд, J=8, 1 Гц, 1H), 7,64 (дд, J=8, 1 Гц, 1H), 7,55 (д, J=2 Гц, 1H), 7,49-7,45 (м, 1H), 7,34 (т, J=8 Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 6,31-6,24 (м, 1H), 5,52 (дд, J=6, 5 Гц, 1H), 4,76-4,71 (м, 2H), 4,36-4,19 (м, 2H), 1,73 (с, 1H), 1,30 (т, J=7 Гц, 3H).

Пример 56. Этил-2-{[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси}-3-(пиразин-2-ил)пропаноат



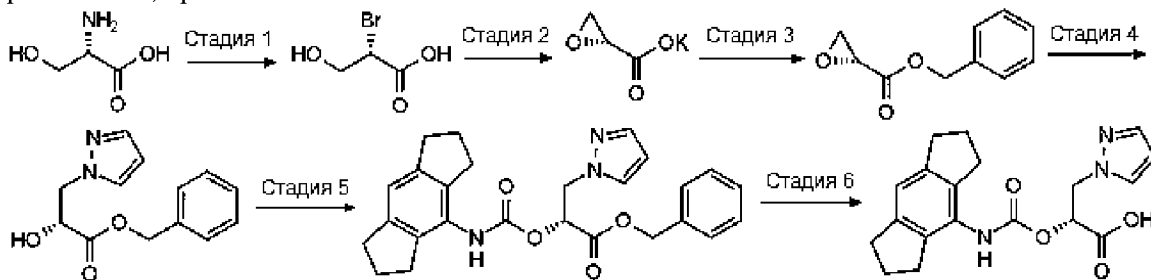
[0570] Стадия 1: этил-2-оксо-3-(пиразин-2-ил)пропаноат. К раствору 2 М LDA в смеси THF/гексан/этилбензол (4,3 мл, 8,60 ммоль) в безводном THF (5 мл), охлажденному до -78°C, в инертной атмосфере добавляли метилпиразин (0,40 г, 4,25 ммоль). RM перемешивали в течение 15 мин, а затем добавляли этил-2,2,2-триэтоксиацетат (1,03 мл, 4,68 ммоль). Раствор оставляли нагреваться до к.т. и перемешивали в течение 16 ч. RM вливали в 1 М HCl и перемешивали в течение 1 ч. Смесь нейтрализовали добавлением раствора NaHCO<sub>3</sub> и трижды экстрагировали DCM. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали. Неочищенное вещество очищали методом FCC (0-90% EtOAc в DCM) с получением указанного в заголовке соединения в виде оранжевого твердого вещества. Y=87%. <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 13,01 (с, 1H), 8,60 (д, J=2 Гц, 1H), 8,49 (д, J=3 Гц, 1H), 8,45-8,41 (м, 1H), 6,66 (с, 1H), 4,40 (кв, J=7 Гц, 2H), 1,42 (т, J=7 Гц, 3H)

[0571] Стадия 2: этил-2-гидрокси-3-(пиразин-2-ил)пропаноат. Раствор этил-2-оксо-3-(пиразин-2-ил)пропаноата (0,20 г, 1,03 ммоль) в EtOH (40 мл) охлаждали до -78°C и обрабатывали NaBH<sub>4</sub> (0,16 г, 4,1 ммоль). RM перемешивали в течение 1 ч при -78°C затем

оставляли нагреваться до к.т. и дополнительно перемешивали в течение 1 ч. RM выливали на лед, подкисляли до pH 2 добавлением 1 М HCl и экстрагировали DCM. Органическую фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенное вещество очищали методом FCC (EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. Y=30%. MS ES<sup>+</sup>: 197.

[0572] Стадия 3: этил-2-[[[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси]-3-(пиразин-2-ил)пропаноат. Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой А, используя этил-2-гидрокси-3-(пиразин-2-ил)пропаноат и промежуточное соединение А в качестве исходных веществ. Неочищенный продукт очищали методом FCC (0-60% EtOAc в гексане), а затем препаративной HPLC. Y=7%. MS ES<sup>+</sup>: 396,1. <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, ацетонитрил-d<sub>3</sub>) δ 8,60-8,48 (м, 3H), 7,00 (с, 1H), 5,36 (дд, J=8, 5 Гц, 1H), 4,20 (кв, J=7 Гц, 2H), 3,40-3,30 (ушир. с, 2H), 2,87 (т, J=7 Гц, 4H), 2,74-2,63 (м, 4H), 2,09-2,01 (м, 4H), 1,24 (т, J=7 Гц, 3H).

Пример 57. (2R)-2-[[[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси]-3-(1H-пиразол-1-ил)пропановая кислота



[0573] Стадия 1: (2S)-2-бром-3-гидроксипропановая кислота. L-серин (52,5 г, 0,50 моль) и бромид калия (202 г, 1,70 моль) растворяли в воде (400 мл). Добавляли бромистоводородную кислоту (48%, 123 мл, 1,0 моль), и охлаждали RM до -13°C в атмосфере Ar. Порциями (~5 г каждые 15 мин) медленно добавляли нитрит натрия (43 г, 0,63 моль). После каждого добавления, RM становилась коричневой, затем цвет медленно тускнел, но раствор полностью не обесцвечивался. После завершения добавления (приблизительно 2,5 ч), раствор нагревали до 0°C, продувку Ar останавливали, и перемешивали RM в течение 6 ч. Избыток оксидов азота удаляли путем барботирования смеси Ar в течение 1 ч. Раствор экстрагировали диэтиловым эфиром (6×300 мл). Объединенные органические слои концентрировали до 0,5 л в условиях вакуума, сушили над безводным MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали досуха с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого масла, которое использовали без дополнительной очистки. Y=88%. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4,25-4,22, (дд, J=8, 6 Гц, 1H), 3,82-3,76 (м, 1H), 3,70-3,64 (дд, J=11, 6 Гц, 1H).

[0574] Стадия 2: (2R)-оксиран-2-карбоксилат калия. (2S)-2-бром-3-гидроксипропановую кислоту (74,5 г, 0,45 моль) растворяли в абсолютном этаноле (300 мл) и охлаждали до -20°C в атмосфере азота. Медленно добавляли фильтрованный раствор KOH (50 г, 0,89 моль) в абсолютном этаноле (300 мл). Спустя 2 ч, смесь оставляли нагреваться до 0°C и перемешивали при этой температуре в течение 14 ч. Раствор

фильтровали, и дополнительно концентрировали фильтрат приблизительно до половины объема. Смесь снова фильтровали. Объединенные отфильтрованные твердые вещества сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.  $Y=95\%$ .  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  3,34-3,33 (дд,  $J=5$ , 3 Гц, 1H), 2,93-2,90 (дд,  $J=6$ , 5 Гц, 1H), 2,76-2,74 (дд,  $J=6$ , 3 Гц, 1H).

[0575] Стадия 3: бензил-(2R)-оксиран-2-карбоксилат. Суспензию (2R)-оксиран-2-карбоксилата калия (4,0 г, 32 ммоль), хлорида бензилтриэтиламмония (7,3 г, 32 ммоль) и бензилбромида (11,4 мл, 96 ммоль) в дихлорметане (230 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч. Растворитель удаляли в условиях вакуума. Полученное твердое вещество трижды растирали с диэтиловым эфиром. Объединенные эфирные экстракты фильтровали, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) и упаривали в условиях вакуума. Неочищенное вещество очищали методом FCC (10-50% EtOAc/петрол. эфир) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.  $Y=46\%$ .  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,43-7,32 (м, 5H), 5,28-5,18 (м, 2H), 3,49-3,48 (дд,  $J=4$ , 2 Гц, 1H), 3,02-2,92 (м, 2H).

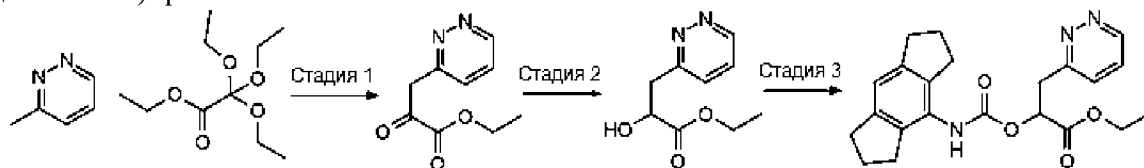
[0576] Стадия 4: бензил-(2R)-2-гидрокси-3-(1H-пиразол-1-ил)пропаноат. Бензил-(2R)-оксиран-2-карбоксилат (3,00 г, 16,8 ммоль) растворяли в абсолютном этаноле (32 мл), и обрабатывали полученный раствор пиразолом (2,87 г, 42 ммоль). РМ перемешивали при  $90^\circ\text{C}$  в течение 16 ч, а затем концентрировали в условиях вакуума. Неочищенное вещество очищали методом FCC (0-70% EtOAc в гексане), а затем сушили в условиях высокого вакуума ( $<3$  мбар,  $63^\circ\text{C}$ ) для удаления остаточного пиразола. Указанное в заголовке соединение получали в виде желтого масла.  $Y=60\%$ .  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7,65 (д,  $J=2$  Гц, 1H), 7,46-7,42 (м, 1H), 7,39-7,32 (м, 5H), 6,21 (д,  $J=2$  Гц, 1H), 5,92 (д,  $J=6$  Гц, 1H), 5,17-5,10 (м, 2H), 4,51-4,46 (м, 1H), 4,43-4,39 (м, 1H), 4,34-4,28 (м, 1H).

[0577] Стадия 5: бензил-(2R)-2-[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси}-3-(1H-пиразол-1-ил)пропаноат. Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой А, используя бензил-(2R)-2-гидрокси-3-(1H-пиразол-1-ил)пропаноат и промежуточное соединение А в качестве исходных веществ. Неочищенный продукт очищали методом FCC (0-50% EtOAc в гексане).  $Y=78\%$ .  $^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9,17 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,35 (с, 5H), 6,93 (с, 1H), 6,28 (с, 1H), 5,38 (с, 1H), 5,19-5,10 (м, 2H), 4,66 (с, 2H), 2,78 (т,  $J=7$  Гц, 4H), 2,66-2,52 (м, 4H), 2,01-1,84 (м, 4H).

[0578] Стадия 6: (2R)-2-[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси}-3-(1H-пиразол-1-ил)пропановая кислота. Смесь бензил-(2R)-2-[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси}-3-(1H-пиразол-1-ил)пропаноат (1,4 г, 3,14 ммоль), 10% Pd/C (163 мг, 0,14 ммоль) и THF (3 мл) продували, а затем перемешивали в атмосфере водорода в течение 16 ч. Раствор фильтровали через слой Quadrasil. Фильтрованные твердые вещества экстрагировали последовательными промывками ацетонитрилом, этанолом и гексаном. Объединенные фильтраты упаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.  $Y=99\%$ . MS  $\text{ES}^+$ : 356,2.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9,10 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,46 (с, 1H), 6,93 (с, 1H), 6,27 (с, 1H), 5,22

(с, 1H), 4,59 (с, 2H), 2,79 (т, J=7 Гц, 4H), 2,65 (д, 4H), 1,97-1,90 (м, 4H).

Пример 58. Этил-2-[[[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси]-3-(пиридазин-3-ил)пропаноат

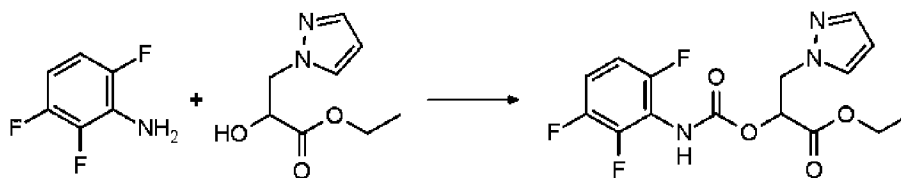


[0579] Стадия 1: этил-2-оксо-3-(пиридазин-3-ил)пропаноат. К раствору 2 М LDA в смеси THF/гексан/этилбензол (2,2 мл, 4,4 ммоль) в безводном THF (2,5 мл), охлажденному до  $-78^{\circ}\text{C}$ , в инертной атмосфере добавляли 2-метилпиридазин (0,20 г, 2,1 ммоль). RM перемешивали в течение 15 мин, а затем добавляли этил-2,2,2-триэтоксиацетат (0,51 мл, 2,3 ммоль). Раствор оставляли нагреваться до к.т. и перемешивали в течение 16 ч. RM вливали в 1 М HCl и перемешивали в течение 1 ч. Смесь нейтрализовали добавлением раствора  $\text{NaHCO}_3$  и трижды экстрагировали DCM. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и упаривали. Неочищенное вещество очищали методом FCC (0-90% EtOAc в DCM) с получением указанного в заголовке соединения в виде зеленого твердого вещества. Y=51%.  $^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  15,03 (с, 1H), 8,60 (дд, J=4, 2 Гц, 1H), 7,42-7,31 (м, 2H), 6,33 (с, 1H), 4,38 (кв, J=7 Гц, 2H), 1,42 (т, J=7 Гц, 3H).

[0580] Стадия 2: этил-2-гидрокси-3-(пиридазин-3-ил)пропаноат. Раствор этил-2-оксо-3-(пиридазин-3-ил)пропаноата (0,22 г, 1,12 ммоль) в EtOH (40 мл) охлаждали до  $-78^{\circ}\text{C}$  и обрабатывали  $\text{NaBH}_4$  (0,17 г, 4,48 ммоль). RM перемешивали в течение 1 ч при  $-78^{\circ}\text{C}$ , затем оставляли нагреваться до к.т. и перемешивали дополнительно в течение 1,5 ч. RM выливали на лед, подкисляли до pH 2 добавлением 1 М HCl и экстрагировали DCM. Органическую фазу сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенное вещество очищали методом FCC (MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. Y=11%. MS ES<sup>+</sup>: 197

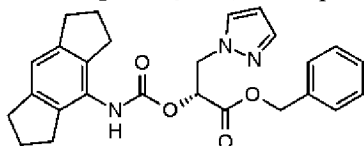
[0581] Стадия 3: этил-2-[[[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси]-3-(пиридазин-3-ил)пропаноат. Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой А, используя этил-2-гидрокси-3-(пиридазин-3-ил)пропаноат и промежуточное соединение А в качестве исходных веществ. Неочищенный продукт очищали методом препаративной HPLC. Y=10%. MS ES<sup>+</sup>: 396,1.  $^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  9,13 (с, 1H), 7,59-7,36 (м, 1H), 7,02 (с, 1H), 6,54-6,19 (м, 1H), 5,65-5,47 (м, 1H), 4,26 (кв, J=7 Гц, 2H), 3,79-3,46 (м, 2H), 2,89 (т, J=7 Гц, 4H), 2,80-2,66 (м, 4H), 2,11-2,00 (м, 4H), 1,29 (т, J=7 Гц, 3H).

Пример 59. Этил-3-(1H-пиразол-1-ил)-2-[[[(2,3,6-трифторфенил)карбамоил]окси]-пропаноат



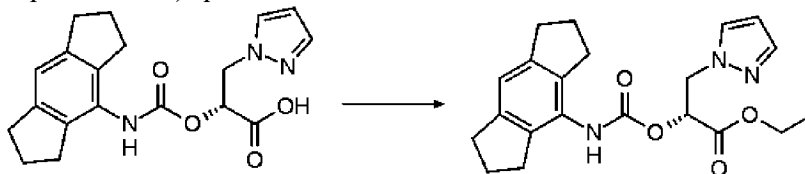
[0582] 2,3-6-трифторфениланилин (0,072 мл, 0,68 ммоль) и этил-2-гидрокси-3-(1H-пиразол-1-ил)пропаноат (0,15 г, 0,82 ммоль) (для синтеза см. Пример 49) растворяли в THF (8 мл) и обрабатывали триэтиламиноом (0,11 мл, 0,82 ммоль). Раствор обрабатывали трифосгеном, и перемешивали полученную смесь при 60°C в течение 4 ч. RM упаривали, затем трижды соупаривали с DCM. Неочищенное вещество очищали методом FCC (0-5% MeOH в DCM), а затем препаративной HPLC с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Y=24%. MS ES<sup>+</sup>: 358,4. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,78 (с, 1H), 7,85-7,62 (м, 1H), 7,53-7,38 (м, 2H), 7,28-7,16 (м, 1H), 6,26 (с, 1H), 5,31 (т, J=6 Гц, 1H), 4,62 (д, J=4 Гц, 2H), 4,17-4,09 (м, 2H), 1,18 (т, J=7 Гц, 3H).

Пример 60. Бензил-(2R)-2-[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси}-3-(1H-пиразол-1-ил)пропаноат



[0583] Указанное в заголовке соединение синтезировали, следуя методикам описанным для Примера 57.

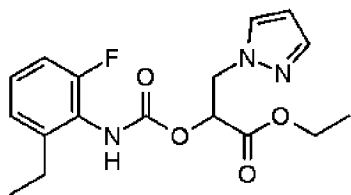
Пример 61. Этил-(2R)-2-[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси}-3-(1H-пиразол-1-ил)пропаноат



[0584] (2R)-2-[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси}-3-(1H-пиразол-1-ил)пропановую кислоту (0,20 г, 0,56 ммоль) (для синтеза см. Пример 57) растворяли в EtOH (5 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли тионилхлорид (82 мкл, 1,13 ммоль) и перемешивали RM при к.т. в течение 16 ч. RM концентрировали в условиях вакуума, полученный остаток разбавляли нас. раствором NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали DCM. Органическую фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в условиях вакуума. Полученное твердое вещество суспендировали в гексане, фильтровали, тщательно промывали гексаном и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Y=66%. MS ES<sup>+</sup>: 384,3. <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,55 (с, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,03 (с, 1H), 6,43 (с, 1H), 6,28 (с, 1H), 5,45 (с, 1H), 4,66 (с, 2H), 4,27 (кв, J=7 Гц, 2H), 2,90 (т, J=8 Гц, 4H), 2,79 (т, J=7 Гц, 4H), 2,18-1,98 (м, 4H), 1,31 (т, J=7 Гц, 3H)

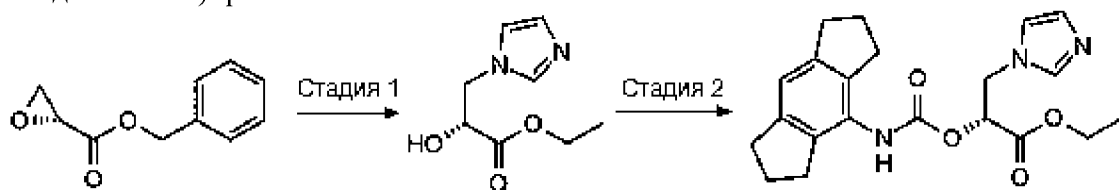
Пример 62. Этил-2-[(2-этил-6-фторфенил)карбамоил]окси}-3-(1H-пиразол-1-

ил)пропаноат



[0585] Синтезировали с использованием пути синтеза, аналогичного описанному для Примера 53. Y=63%. MS ES<sup>+</sup>: 350. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,19 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,32-7,20 (м, 1H), 7,13-7,06 (м, 2H), 6,29 (с, 1H), 5,35-5,25 (м, 1H), 4,69-4,57 (м, 2H), 4,17-4,06 (м, 2H), 2,62-2,52 (м, 2H), 1,17 (т, J=7 Гц, 3H), 1,09 (т, J=7 Гц, 3H).

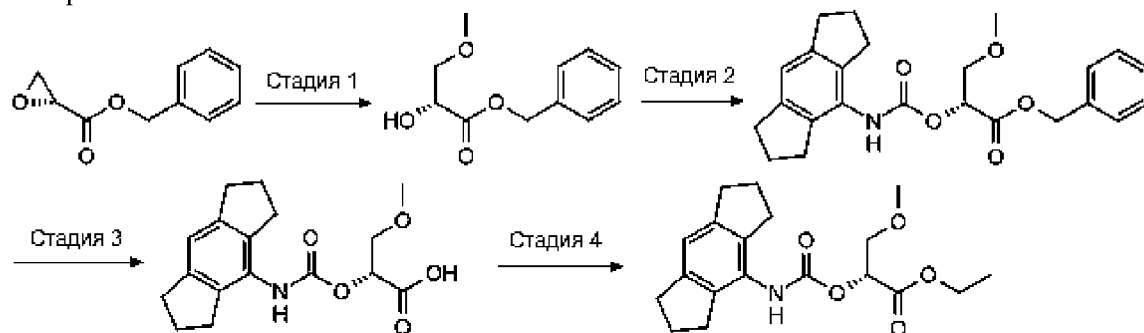
Пример 63. Этил-(2R)-2-[[[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси]-3-(1H-имидазол-1-ил)пропаноат



[0586] Стадия 1: этил-(2R)-2-гидрокси-3-(1H-имидазол-1-ил)пропаноат. Смесь бензил-(2R)-оксиран-2-карбоксилата (3,00 г, 16,8 ммоль) (для синтеза см. Пример 5AJ), имидазола (2,87 г, 42,1 ммоль) и этанола (32 мл) нагревали при 90°C в течение 16 ч. RM концентрировали в условиях вакуума и очищали методом FCC (0-10% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. Y=31%. MS ES<sup>+</sup>: 185.

[0587] Стадия 2: этил-(2R)-2-[[[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси]-3-(1H-имидазол-1-ил)пропаноат. Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой А, используя этил-(2R)-2-гидрокси-3-(1H-имидазол-1-ил)пропаноат и промежуточное соединение А в качестве исходных веществ. Неочищенный продукт очищали методом FCC (0-100% (95:5 EtOAc/EtOH) в гексане). Y=32%. MS ES<sup>+</sup>: 384,3. <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,55 (с, 1H), 7,22-6,85 (м, 3H), 6,57 (с, 1H), 5,35 (с, 1H), 4,47 (с, 2H), 4,25 (кв, J=7 Гц, 2H), 2,91 (т, J=7 Гц, 4H), 2,81 (т, J=7 Гц, 4H), 2,16-2,02 (м, 4H), 1,29 (т, J=7 Гц, 3H)

Пример 64. Этил-(2R)-2-[[[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси]-3-метоксипропаноат



[0588] Стадия 1: бензил-(2R)-2-гидрокси-3-метоксипропаноат. Смесь бензил-(2R)-

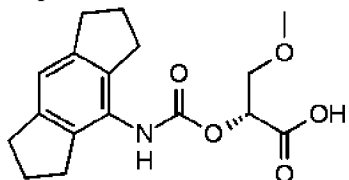
оксиран-2-карбоксилата (1,36 г, 7,6 ммоль) (для синтеза см. Пример 5AJ), перхлората магния (0,43 г, 1,9 ммоль) и метанола (0,37 мл, 9,2 ммоль) перемешивали при -10°C в течение 10 мин, а затем нагревали при 45°C в течение 20 ч. RM очищали методом FCC (20-50% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла. Y=60%. <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,43-7,35 (м, 5H), 5,36-5,21 (м, 2H), 4,41-4,33 (м, 1H), 3,72 (дд, J=3, 2 Гц, 2H), 3,38 (с, 3H), 3,06 (д, J=3, 2 Гц, 1H)

[0589] Стадия 2: бензил-(2R)-2-[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси}-3-метоксипропаноат. Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой В, используя бензил-(2R)-2-гидрокси-3-метоксипропаноат и промежуточное соединение А в качестве исходных веществ. Неочищенный продукт очищали методом FCC (0-20% EtOAc в гексане). Y=64%. MS ES<sup>+</sup>: 410,1.

[0590] Стадия 3: (2R)-2-[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси}-3-метоксипропановая кислота. Смесь бензил-(2R)-2-[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси}-3-метоксипропаноата (0,89 г, 2,17 ммоль), 10% Pd/C (0,1 г) и THF (50 мл) продували, а затем перемешивали в атмосфере водорода в течение 16 ч. Раствор фильтровали через Celite и концентрировали. Неочищенный остаток разбавляли EtOAc и экстрагировали 1 М NaOH. Водную фазу подкисляли до pH 5 и экстрагировали EtOAc. Органическую фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали с получением указанного в заголовке соединения. Y=63%. MS ES<sup>+</sup>: 342,1 [M+Na]<sup>+</sup>.

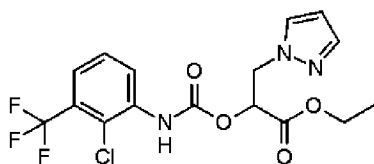
[0591] Стадия 4: этил-(2R)-2-[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси}-3-метоксипропаноат. Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой Е, используя (2R)-2-[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси}-3-метоксипропановую кислоту и этанол в качестве исходных веществ. Неочищенный продукт очищали методом FCC (0-20% EtOAc в гексане). Y=71%. MS ES<sup>+</sup>: 348,2. <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,03 (с, 1H), 6,46 (с, 1H), 5,32-5,27 (м, 1H), 4,35-4,23 (м, 2H), 3,97-3,88 (м, 1H), 3,87-3,77 (м, 1H), 3,45 (с, 3H), 2,94-2,82 (м, 8H), 2,15-2,03 (м, 4H), 1,33 (т, J=7 Гц, 3H)

Пример 65. (2R)-2-[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси}-3-метоксипропановая кислота



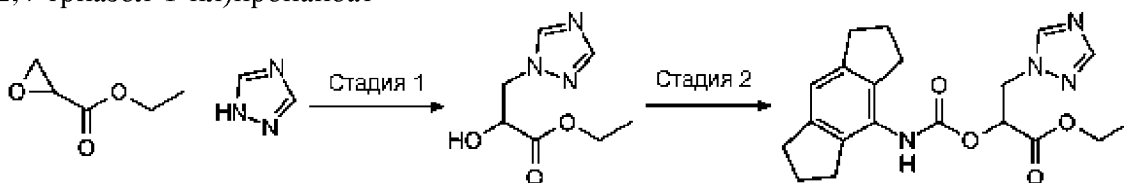
[0592] Указанное в заголовке соединение синтезировали, следуя методикам, описанным для Примера 64.

Пример 66. Этил-2-([2-хлор-3-(трифторметил)фенил]карбамоил}окси)-3-(1H-пиразол-1-ил)пропаноат



[0593] Синтезировали с использованием пути синтеза, аналогичного описанному для Примера 59.  $Y=45\%$ . MS ES<sup>+</sup>: 406,0. <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  9,75 (с, 1H), 7,79-7,68 (м, 3H), 7,58-7,50 (м, 1H), 7,49-7,46 (м, 1H), 6,27 (т, J=2 Гц, 1H), 5,35 (т, J=5 Гц, 1H), 4,63 (д, J=5 Гц, 2H), 4,14 (кв, J=7 Гц, 2H), 1,19 (т, J=7 Гц, 3H).

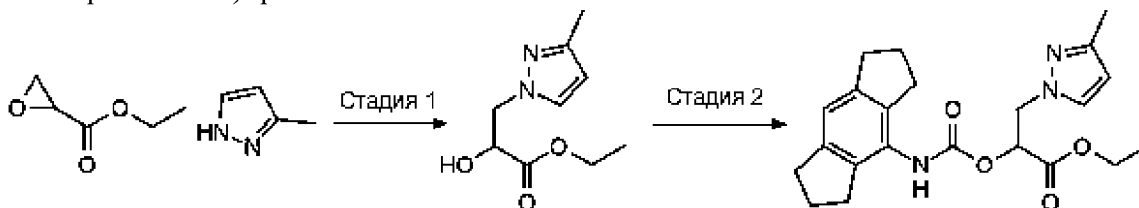
Пример 67. Этил-2-[[[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси]-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропаноат



[0594] Стадия 1: этил-2-гидрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропаноат. Раствор 1,2,4-триазола (0,10 г, 1,45 ммоль) в безводном DMF (1 мл) обрабатывали NaN (60% в минеральном масле, 58 мг, 1,45 ммоль). К раствору добавляли раствор этилоксиран-2-карбоксилата в DMF (1 мл). RM перемешивали при 60°C в течение 4 ч. Полученную смесь разбавляли EtOAc с получением раствора, промывали нас. раствором NH<sub>4</sub>Cl, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали досуха. Неочищенное вещество очищали методом FCC (0-5% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения в виде оранжевого масла.  $Y=30\%$ . MS ES<sup>+</sup>: 185,8. <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8,44 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 5,97-5,92 (м, 1H), 4,49-4,35 (м, 3H), 4,12 (кв, J=7 Гц, 2H), 1,20 (т, J=7 Гц, 3H).

[0595] Стадия 2: этил-2-[[[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси]-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропаноат. Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой В, используя этил-2-гидрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропаноат и промежуточное соединение А в качестве исходных веществ. Неочищенный продукт очищали методом препаративной HPLC.  $Y=41\%$ . MS ES<sup>+</sup>: 385,2. <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  9,19 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 5,32 (с, 1H), 4,73 (с, 2H), 4,14 (кв, J=7 Гц, 2H), 2,80 (т, J=7 Гц, 4H), 2,71-2,59 (м, 4H), 1,90-1,80 (м, 4H), 1,19 (т, J=7 Гц, 3H).

Пример 68. Этил-2-[[[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси]-3-(3-метил-1H-пиразол-1-ил)пропаноат

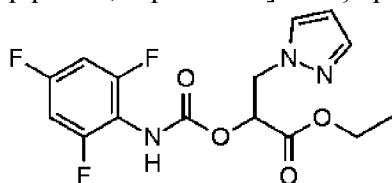


[0596] Стадия 1: этил-2-гидрокси-3-(3-метил-1H-пиразол-1-ил)пропаноат. В герметизируемую пробирку загружали 3-метил-1H-пиразол (0,50 г, 6,09 ммоль),

этилоксиран-2-карбоксилат (1,41 г, 12,2 ммоль) и безводный этанол (6 мл). RM нагревали при 90°C в течение 16 ч, а затем концентрировали в условиях вакуума. Неочищенное вещество очищали методом FCC (0-100% DCM в гексане) с получением целевого продукта в соотношении 2:1 с этил-2-гидрокси-3-(5-метил-1H-пиразол-1-ил)пропаноатом. Смесь использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Y=98%. MS ES<sup>+</sup>: 199,4

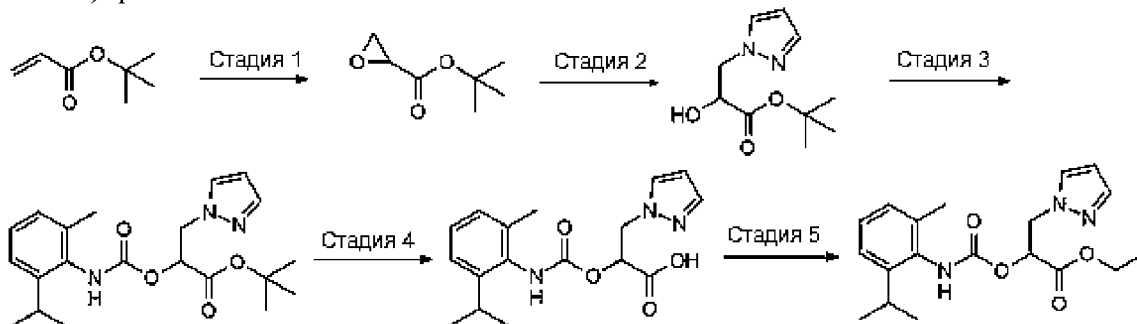
[0597] Стадия 2: этил-2-{[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси}-3-(3-метил-1H-пиразол-1-ил)пропаноат. Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой В, используя этил-2-гидрокси-3-(3-метил-1H-пиразол-1-ил)пропаноат и промежуточное соединение А в качестве исходных веществ. Неочищенный продукт очищали методом препаративной HPLC, а затем кристаллизации (гексан и диэтиловый эфир). Y=13%. MS ES<sup>+</sup>: 398,1. <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,03 (с, 1H), 6,40 (с, 1H), 6,03 (с, 1H), 5,42 (с, 1H), 4,68-4,42 (м, 2H), 4,33-4,20 (м, 2H), 2,90 (т, J=8 Гц, 4H), 2,79 (т, J=7 Гц, 4H), 2,28 (с, 3H), 2,15-2,00 (м, 4H), 1,36-1,26 (м, 3H)

Пример 69. Этил-3-(1H-пиразол-1-ил)-2-{[(2,4,6-трифторфенил)карбамоил]окси}пропаноат



[0598] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой В, используя этил-2-гидрокси-3-(1H-пиразол-1-ил)пропаноат и 1,3,5-трифтор-2-изоцианатобензол в качестве исходных веществ. Неочищенный продукт очищали методом FCC (0-5% MeOH в DCM), а затем препаративной HPLC. Y=2%. MS ES<sup>+</sup>: 358,1. <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,52 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,34-7,24 (м, 2H), 6,28 (с, 1H), 5,30 (с, 1H), 4,67-4,57 (м, 2H), 4,12 (кв, J=7 Гц, 2H), 1,17 (т, J=7 Гц, 3H).

Пример 70. Этил-2-({[2-метил-6-(пропан-2-ил)фенил]карбамоил}окси)-3-(1H-пиразол-1-ил)пропаноат



[0599] Стадия 1: *трет*-бутилоксиран-2-карбоксилат. *трет*-Бутилакрилат (34,3 мл, 234 ммоль) растворяли в DCM (300 мл). Добавляли раствор mCPBA (50,5 г, 293 ммоль) в DCM (420 мл), и нагревали RM с обратным холодильником в течение 2 суток. Дополнительно добавляли mCPBA (67 г, 375 ммоль), и нагревали RM с обратным холодильником дополнительно в течение 4 суток. RM фильтровали, и охлаждали

фильтрат до 0°C. По каплям добавляли нас.  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ , а затем разделяли слои. Органическую фазу фильтровали, промывали нас. раствором бикарбоната натрия, фильтровали, промывали солевым раствором, фильтровали, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях вакуума. Остаток растирали с холодными гексанами, фильтровали и упаривали фильтрат досуха с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.  $Y=47\%$ .  $^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  3,34 (дд,  $J=4$ , 3 Гц, 1H), 2,95-2,87 (м, 2H), 1,52 (с, 9H).

[0600] Стадия 2: *трет*-бутил-2-гидрокси-3-(1H-пиразол-1-ил)пропаноат. К раствору *трет*-бутилоксиран-2-карбоксилата (4,80 г, 33 ммоль) в абсолютном EtOH (100 мл) добавляли пиразол (5,67 г, 83 ммоль). RM нагревали при 80°C в течение 18 ч, концентрировали и соупаривали с толуолом. Неочищенное вещество очищали методом FCC (0-30% EtOAc в гексане), а затем обращенно-фазовой FCC (5-40% MeCN в  $\text{H}_2\text{O}$ ) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.  $Y=64\%$ .  $^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7,66 (дд,  $J=2$ , 1 Гц, 1H), 7,43 (дд,  $J=2$ , 1 Гц, 1H), 6,21 (т,  $J=2$  Гц, 1H), 5,72-5,61 (м, 1H), 4,37-4,16 (м, 3H), 1,39 (с, 9H)

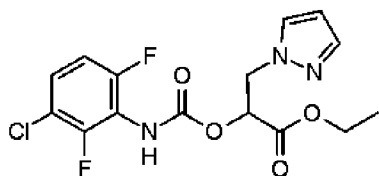
[0601] Стадия 3: *трет*-бутил-2-([2-метил-6-(пропан-2-ил)фенил]карбамоил}окси)-3-(1H-пиразол-1-ил)пропаноат. Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой А, используя *трет*-бутил-2-гидрокси-3-(1H-пиразол-1-ил)пропаноат и 2-изоцианато-1-метил-3-(пропан-2-ил)бензол в качестве исходных веществ. Неочищенный продукт очищали методом FCC (0-50% EtOAc в гексане).  $Y=78\%$ . MS  $\text{ES}^+$ : 388,3

[0602] Стадия 4: 2-([2-метил-6-(пропан-2-ил)фенил]карбамоил}окси)-3-(1H-пиразол-1-ил)пропановая кислота. *трет*-Бутил-2-([2-метил-6-(пропан-2-ил)фенил]карбамоил}окси)-3-(1H-пиразол-1-ил)пропаноат (0,36 г, 0,92 ммоль) растворяли в смеси TFA/DCM (1:4, 10 мл) и перемешивали при к.т. в течение 18 ч. RM концентрировали и соупаривали с гексаном. Неочищенный продукт суспендировали в воде, подщелачивали добавлением  $\text{NaHCO}_3$  и промывали EtOAc. Водную фазу подкисляли до pH 5 добавлением 1 М HCl и экстрагировали EtOAc. Органическую фазу сушили над сульфатом натрия и упаривали. Неочищенное вещество очищали методом FCC (0-20% EtOAc в (гексан+1% AcOH)), а затем препаративной HPLC с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.  $Y=23\%$ . MS  $\text{ES}^+$ : 332,3

[0603] Стадия 5: этил-2-([2-метил-6-(пропан-2-ил)фенил]карбамоил}окси)-3-(1H-пиразол-1-ил)пропаноат. Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой Е, используя 2-([2-метил-6-(пропан-2-ил)фенил]карбамоил}окси)-3-(1H-пиразол-1-ил)пропановую кислоту и этанол в качестве исходных веществ. Неочищенный продукт очищали методом препаративной HPLC.  $Y=18\%$ . MS  $\text{ES}^+$ : 360,0.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  7,54 (с, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,27-7,18 (м, 2H), 7,14-7,02 (м, 1H), 6,53 (с, 1H), 6,26 (с, 1H), 5,40-5,30 (м, 1H), 4,72-4,56 (м, 2H), 1,47 (с, 9H)

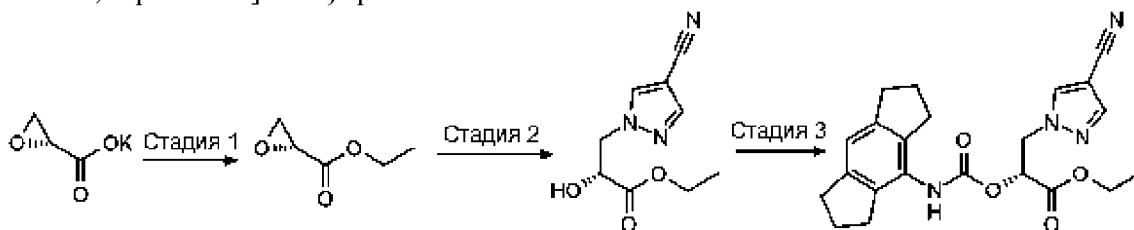
Пример 71. Этил-2-[(3-хлор-2,6-дифторфенил)карбамоил]окси}-3-(1H-пиразол-1-

ил)пропаноат



[0604] Синтезировали с использованием пути синтеза, аналогичного описанному для Примера 59.  $Y=2\%$ . MS ES<sup>+</sup>: 373,9. <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, метанол-d<sub>4</sub>)  $\delta$  7,77-7,66 (м, 1H), 7,57-7,51 (м, 1H), 7,49-7,39 (м, 1H), 7,12-7,03 (м, 1H), 6,38-6,28 (м, 1H), 5,38 (т, J=5 Гц, 1H), 4,69 (д, J=5 Гц, 2H), 4,22 (кв, J=7 Гц, 2H), 1,27 (т, J=7 Гц, 3H).

Пример 72. Этил-(2R)-3-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-2-[[1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси}пропаноат



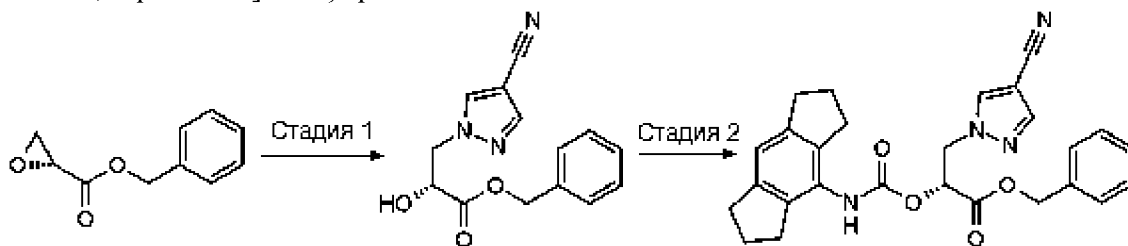
[0605] Стадия 1: этил-(2R)-оксиран-2-карбоксилат. К смеси (2R)-оксиран-2-карбоксилата калия (50,0 г, 396 ммоль) (для синтеза см. Пример 5AJ) в дихлорметане (250 мл) добавляли при 25°C в атмосфере N<sub>2</sub> одной порцией бромэтан (172 г, 1,59 моль) и хлорид бензил(триэтил)аммония (90,2 г, 396 ммоль). Смесь перемешивали при 45°C в течение 16 ч. Смесь охлаждали до к.т. Остаток вливали в H<sub>2</sub>O (300 мл) и перемешивали в течение 5 мин. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (150 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенное вещество очищали методом FCC (0-50% EtOAc в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.  $Y=9\%$ . <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  4,23-4,28 (м, 2H), 3,42-3,44 (м, 1H), 2,93-2,98 (м, 2H), 1,31 (т, J=7 Гц, 3H)

[0606] Стадия 2: этил-(2R)-3-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-2-гидроксипропаноат. В герметизированной пробирке 1H-пиразол-4-карбонитрил (2,00 г, 21,5 ммоль) и этил-(2R)-оксиран-2-карбоксилат (1,00 г, 8,61 ммоль) растворяли в EtOH (7 мл). RM нагревали с использованием микроволнового излучения при 100°C в течение 180 мин. RM концентрировали в условиях пониженного давления и очищали методом препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Luna C18 250×50 мм, 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% TFA) - ACN]; В%: 10%-40%, 20 мин) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.  $Y=42\%$ . <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7,95 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 4,50-4,54 (м, 3H), 4,25-4,30 (м, 2H), 1,31 (т, J=7 Гц, 3H)

[0607] Стадия 3: этил-(2R)-3-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-2-[[1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси}пропаноат. Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой А, используя этил-(2R)-3-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-2-гидроксипропаноат и промежуточное соединение А в качестве исходных веществ.

Неочищенный продукт очищали методом препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Luna C18 250×50 мм, 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% TFA) - ACN]; B%: 50%-80%, 20 мин) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Y=18%. MS ES<sup>+</sup>: 409,2. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,17 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 5,34 (с, 1H), 4,71 (с, 2H), 4,05-4,16 (м, 2H), 2,65-2,80 (м, 8H), 1,94-1,99 (м, 4H), 1,18 (т, J=7 Гц, 3H).

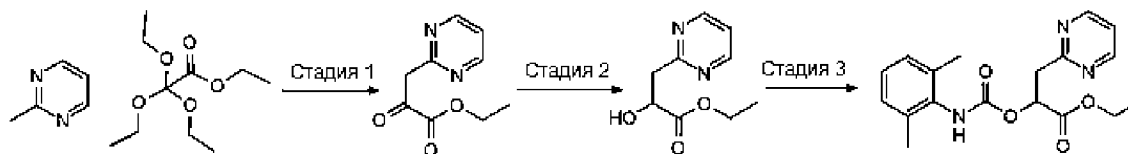
Пример 73. Бензил-(2R)-3-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-2-[[1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил]карбамоил]окси}пропаноат



[0608] Стадия 1: бензил-(2R)-3-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-2-гидроксипропаноат. В герметизированной пробирке смесь бензил-(2R)-оксиран-2-карбоксилата (0,50 г, 2,81 ммоль) и 4-цианопиразола (0,52 г, 5,62 ммоль) в EtOH (1 мл) нагревали в условиях микроволнового облучения при 120°C в течение 1 ч. RM концентрировали и очищали методом FCC (EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения. Y=20%. MS ES<sup>+</sup>: 272,2

[0609] Стадия 2: бензил-(2R)-3-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-2-[[1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил]карбамоил]окси}пропаноат. Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой В, используя бензил-(2R)-3-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-2-гидроксипропаноат и промежуточное соединение А в качестве исходных веществ. Неочищенный продукт очищали методом FCC с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Y=50%. MS ES<sup>+</sup>: 471. <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,78 (с, 2H), 7,44-7,33 (м, 5H), 7,06 (с, 1H), 6,37 (с, 1H), 5,55 (с, 1H), 5,30-5,16 (м, 2H), 4,69 (с, 2H), 2,99-2,86 (м, 4H), 2,80-2,68 (м, 4H), 2,12-2,02 (м, 4H)

Пример 74. Этил-2-[[1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил]карбамоил]окси}-3-(пиридин-2-ил)пропаноат



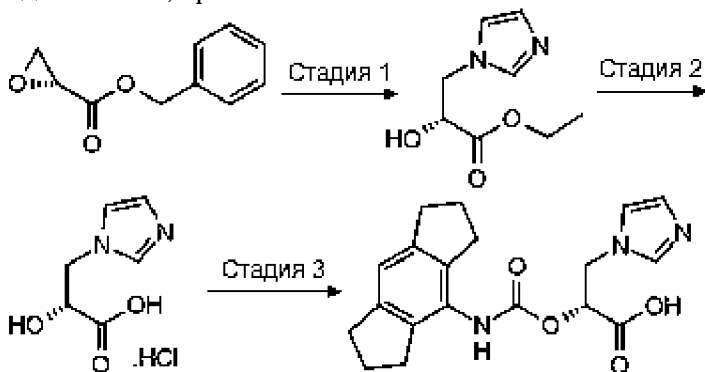
[0610] Стадия 1: этил-2-оксо-3-(пиридин-2-ил)пропаноат. К раствору 2 M LDA в смеси THF/гексан/этилбензол (6,4 мл, 12,8 ммоль) в безводном THF (15 мл), охлажденному до -78°C, в инертной атмосфере добавляли 2-метилпиридин (0,60 г, 6,4 ммоль). RM перемешивали в течение 1 ч, а затем добавляли этил-2,2,2-триэтоксиацетат (1,31 мл, 7,0 ммоль). Раствор оставляли нагреваться до к.т. и перемешивали в течение 3 суток. RM вливали в 1 M HCl и перемешивали в течение 1 ч. Смесь нейтрализовали добавлением NaHCO<sub>3</sub> и трижды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои

промывали соевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и упаривали. Неочищенное вещество очищали методом FCC (0-50%  $\text{EtOAc}$  в гексане) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.  $Y=35\%$ .  $^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  13,63 (с, 1H), 8,89 (д,  $J=5$  Гц, 2H), 7,43 (т,  $J=5$  Гц, 1H), 6,52 (с, 1H), 4,29 (кв,  $J=7$  Гц, 2H), 1,30 (т,  $J=7$  Гц, 3H).

[0611] Стадия 2: этил-2-гидрокси-3-(пиримидин-2-ил)пропаноат. Раствор этил-2-оксо-3-(пиримидин-2-ил)пропаноата (0,42 г, 2,16 ммоль) в  $\text{EtOH}$  (20 мл) охлаждали до  $-78^\circ\text{C}$  и обрабатывали  $\text{NaBH}_4$  (0,33 г, 8,65 ммоль). РМ перемешивали в течение 1 ч при  $-78^\circ\text{C}$ , затем оставляли нагреваться до к.т. и перемешивали дополнительно в течение 1,5 ч. РМ выливали на лед, подкисляли до pH 2 добавлением 1 М  $\text{HCl}$  и последовательно экстрагировали  $\text{EtOAc}$ ,  $n\text{BuOH}$  и  $i\text{PrOH}/\text{DCM}$  (4/1). Объединенные органические фазы сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.  $Y=41\%$ . MS  $\text{ES}^+$ : 197,0

[0612] Стадия 3: этил-2-{[(2,6-диметилфенил)карбамоил]-окси}-3-(пиримидин-2-ил)пропаноат. Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой В, используя этил-2-гидрокси-3-(пиримидин-2-ил)пропаноат и 2,6-диметилфенилизоцианат в качестве исходных веществ. Неочищенный продукт очищали методом FCC (0-20%  $\text{MeOH}$  в  $\text{DCM}$ ) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.  $Y=2\%$ . MS  $\text{ES}^+$ : 344,0.  $^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,78 (д,  $J=5$  Гц, 2H), 8,74-8,61 (м, 1H), 7,41 (т,  $J=5$  Гц, 1H), 7,13-7,01 (м, 3H), 5,73-5,63 (м, 1H), 4,24 (кв,  $J=7$  Гц, 2H), 3,63-3,44 (м, 2H), 2,20 (с, 6H), 1,28 (т,  $J=7$  Гц, 3H)

Пример 75. (2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)карбамоил]окси}-3-(1H-имидазол-1-ил)пропановая кислота



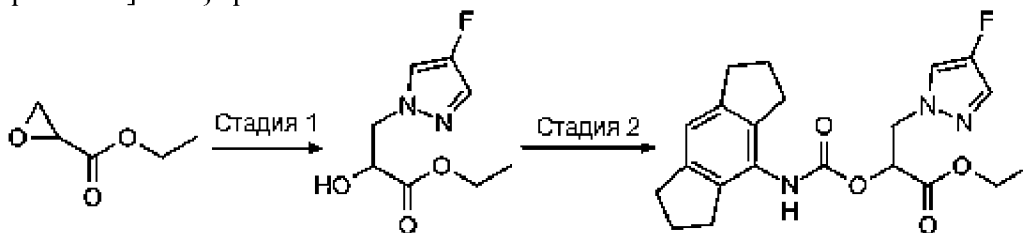
[0613] Стадия 1: этил-(2R)-2-гидрокси-3-(1H-имидазол-1-ил)пропаноат. Бензил-(2R)-оксиран-2-карбоксилат (3,00 г, 16,8 ммоль) (для синтеза см. Пример 5AJ) растворяли в  $\text{EtOH}$  (32 мл). Добавляли имидазол (2,87 г, 42,1 ммоль), и нагревали РМ в герметизированной пробирке при  $90^\circ\text{C}$  в течение 16 ч. РМ концентрировали и очищали методом FCC (0-10%  $\text{MeOH}$  в  $\text{DCM}$ ) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.  $Y=31\%$ .  $^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,56 (д,  $J=1$  Гц, 1H), 7,12 (т,  $J=1$  Гц, 1H), 6,85 (т,  $J=1$  Гц, 1H), 5,96 (д,  $J=5$  Гц, 1H), 4,40-4,30 (м, 1H), 4,29-4,05 (м, 4H), 1,19 (т,  $J=7$  Гц, 3H).

[0614] Стадия 2: гидрохлорид (2R)-2-гидрокси-3-(1H-имидазол-1-ил)пропановой

кислоты. Этил-(2R)-2-гидрокси-3-(1H-имидазол-1-ил)пропаноат (0,97 г, 5,3 ммоль) растворяли в смеси THF/вода (1/1, 20 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли моногидрат гидроксида лития (0,23 г, 5,5 ммоль) и перемешивали RM при 0°C в течение 30 мин, затем при к.т. в течение 1 ч. В условиях вакуума удаляли THF, и подкисляли RM до pH~3 добавлением 2 М HCl. Раствор промывали EtOAc, а затем лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Y=93%. MS ES<sup>+</sup>: 157.

[0615] Стадия 3: (2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси}-3-(1H-имидазол-1-ил)пропановая кислота. Раствор гидрохлорида (2R)-2-гидрокси-3-(1H-имидазол-1-ил)пропановой кислоты (96 мг, 0,50 ммоль), триэтиламина (0,154 мл, 0,11 ммоль) и DMSO (3 мл) обрабатывали промежуточным соединением А (0,10 г, 0,50 ммоль), и перемешивали в течение 16 ч. Неочищенное вещество очищали методом препаративной HPLC с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Y=17%. MS ES<sup>+</sup>: 356. <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,38 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,24 (с, 1H), 6,96 (с, 1H), 6,91 (с, 1H), 5,22-5,12 (м, 1H), 4,56-4,35 (м, 2H), 2,81 (т, J=7 Гц, 4H), 2,69 (т, J=8 Гц, 4H), 2,02-1,89 (м, 4H).

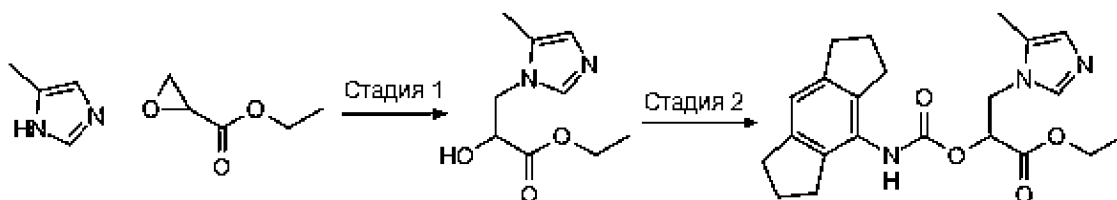
Пример 76. Этил-3-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)-2-{[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси}пропаноат



[0616] Стадия 1: этил-3-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)-2-гидроксипропаноат. Этилоксиран-2-карбоксилат (0,15 г, 1,3 ммоль) растворяли в EtOH (3 мл). Добавляли пиразол (0,28 г, 3,2 ммоль), и нагревали RM в герметизированной пробирке при 90°C в течение 16 ч. RM упаривали в условиях низкого давления для удаления избытка пиразола с получением указанного в заголовке соединения. MS ES<sup>+</sup>: 203,1.

[0617] Стадия 2: этил-3-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)-2-{[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси}пропаноат. Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой В, используя этил-3-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)-2-гидроксипропаноат и промежуточное соединение А в качестве исходных веществ. Неочищенный продукт очищали методом препаративной HPLC с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Y=34%. MS ES<sup>+</sup>: 402. <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,19 (с, 1H) 7,94 (с, 1H), 7,56-7,45 (м, 1H), 6,96 (с, 1H), 5,32-5,21 (м, 1H), 4,54 (с, 2H), 4,13 (кв, J=7 Гц, 2H), 2,81 (т, J=7 Гц, 4H), 2,73-2,59 (м, 4H), 2,01-1,91 (м, 4H), 1,19 (т, J=7 Гц, 3H).

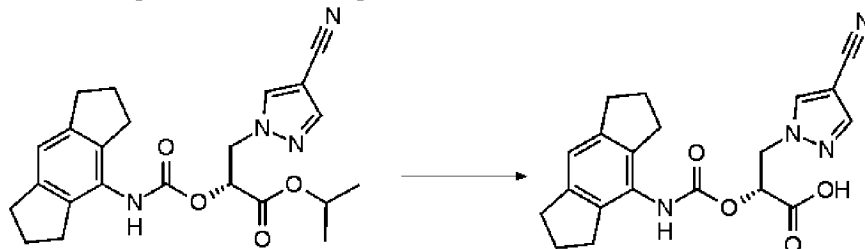
Пример 77. Этил-2-{[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси}-3-(5-метил-1H-имидазол-1-ил)пропаноат



[0618] Стадия 1: этил-2-гидрокси-3-(5-метил-1Н-имидазол-1-ил)пропаноат. Этилоксиран-2-карбоксилат (0,10 г, 0,86 ммоль) растворяли в EtOH (1 мл). Добавляли 5-метил-1Н-имидазол (71 мг, 0,86 ммоль), и нагревали RM в микроволновом реакторе при 120°C в течение 1 ч. RM упаривали досуха и распределяли между EtOAc и водой. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали. Неочищенное вещество очищали методом FCC (0-7% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла. Y=52%. MS ES<sup>+</sup>: 199.

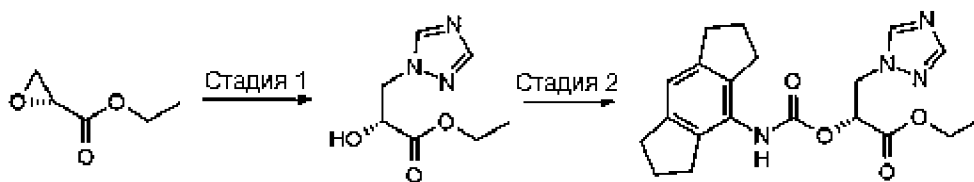
[0619] Стадия 2: этил-2-[[[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси]-3-(5-метил-1Н-имидазол-1-ил)пропаноат. Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой А, используя этил-2-гидрокси-3-(5-метил-1Н-имидазол-1-ил)пропаноат и промежуточное соединение А в качестве исходных веществ. Неочищенный продукт очищали методом FCC (0-7% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Y=23%. MS ES<sup>+</sup>: 398,1. <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,22 (с, 1H) 7,08 (с, 1H), 6,96 (с, 1H), 6,79-6,63 (м, 1H), 5,33-5,13 (м, 1H), 4,38 (с, 2H), 4,18-4,09 (м, 2H), 2,81 (т, J=6 Гц, 4H), 2,75-2,59 (м, 4H), 2,33 (с, 3H), 2,01-1,91 (м, 4H), 1,19 (т, J=7 Гц, 3H).

Пример 78. (2R)-3-(4-циано-1Н-пиразол-1-ил)-2-[[[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси]пропановая кислота



[0620] К смеси пропан-2-ил-(2R)-3-(4-циано-1Н-пиразол-1-ил)-2-[[[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси]пропаноата (400 мг, 0,95 ммоль) (для синтеза см. Пример 5CI) в диоксане (5 мл) при 20°C одной порцией добавляли 6 М HCl (5 мл). Смесь перемешивали при 20°C в течение 48 ч. RM концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом препаративной HPLC: (колонка: Phenomenex Luna C18 250×50 мм, 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% TFA) - ACN]; B%: 45%-80%, 20 мин) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Y=28%. MS ES<sup>+</sup>: 381,0. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,40 (с, 1H), 9,09 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 5,28 (с, 1H), 4,69 (с, 2H), 2,80-2,64 (м, 8H), 1,98-1,91 (м, 4H).

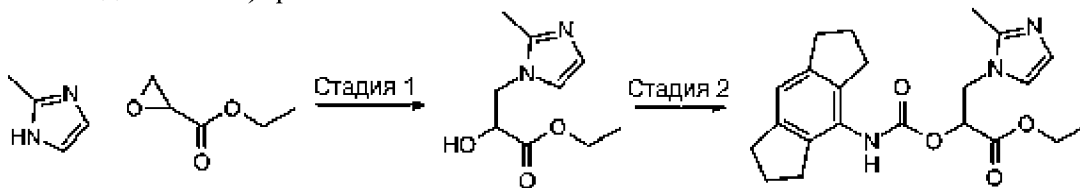
Пример 79. Этил-(2R)-2-[[[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси]-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропаноат



[0621] Стадия 1: этил-(2R)-2-гидрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропаноат. В герметизированной пробирке этил-(2R)-оксиран-2-карбоксилат (1,00 г, 8,61 ммоль) (для синтеза см. Пример 5AY) и 1,2,4-триазол (1,49 г, 21,5 ммоль) растворяли в EtOH (10 мл). RM нагревали в микроволновом реакторе при 100°C в течение 3 ч. RM концентрировали в условиях вакуума и очищали методом препаративной HPLC (колонка: Agela Innoval ODS-2 250×80 мм; подвижная фаза: [вода (0,1% TFA) - ACN]; B%: 0%-20%, 20 мин) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. Y=27%. MS ES<sup>+</sup>: 186,1. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,66 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 4,62-4,54 (м, 3H), 4,25-4,20 (м, 2H), 1,28 (т, J=7 Гц, 3H).

[0622] Стадия 2: этил-(2R)-2-[[1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси]-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропаноат. Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой А, используя этил-(2R)-2-гидрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропаноат и промежуточное соединение А в качестве исходных веществ. Неочищенный продукт очищали методом препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Luna C18 250×50 мм, 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% TFA) - ACN]; B%: 25-55%, 20 мин) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Y=26%. MS ES<sup>+</sup>: 385,3. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,66 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 6,96 (с, 1H), 5,42 (с, 1H), 4,86-4,81 (м, 2H), 4,26-4,21 (м, 2H), 2,87-2,72 (м, 8H), 2,07-1,99 (м, 4H), 1,28 (т, J=7 Гц, 3H).

Пример 80. Этил-2-[[1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси]-3-(2-метил-1H-имидазол-1-ил)пропаноат

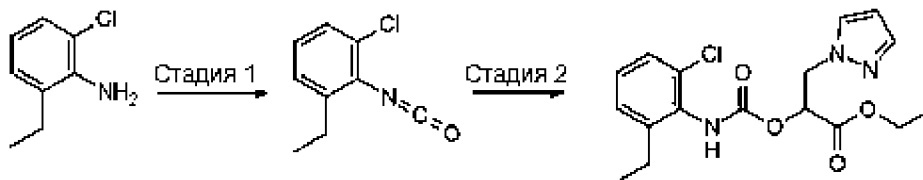


[0623] Стадия 1: этил-2-гидрокси-3-(2-метил-1H-имидазол-1-ил)пропаноат. В герметизированной пробирке этилоксиран-2-карбоксилат (212 мг, 1,83 ммоль) и 2-метилимидазол (150 мг, 1,83 ммоль) растворяли в EtOH (1 мл). RM нагревали в микроволновом реакторе при 120°C в течение 1 ч. RM концентрировали в условиях вакуума и очищали методом FCC (0-10% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения в виде оранжевого масла. Y=58%. MS ES<sup>+</sup>: 199,2.

[0624] Стадия 2: этил-2-[[1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси]-3-(2-метил-1H-имидазол-1-ил)пропаноат. Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой В, используя этил-2-гидрокси-3-(2-метил-1H-имидазол-1-ил)пропаноат и промежуточное соединение А в качестве исходных веществ. Неочищенный продукт очищали методом FCC (0-10% MeOH в DCM), а затем

дополнительно очищали методом препаративной HPLC с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. MS ES<sup>+</sup>: 398,6. <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,21 (с, 1H), 7,08 (с, 1H), 6,97 (с, 1H), 6,74 (с, 1H), 5,34-5,21 (м, 1H), 4,49-4,26 (м, 2H), 4,19-4,10 (м, 2H), 2,81 (т, J=7 Гц, 4H), 2,75-2,55 (м, 4H), 2,33 (с, 3H), 2,01-1,91 (м, 4H), 1,19 (т, J=7 Гц, 3H).

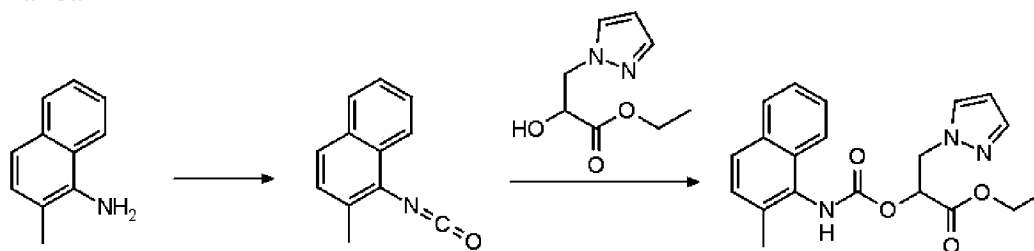
Пример 81. Этил-2-[[2-хлор-6-этилфенил]карбамоил]окси}-3-(1H-пиразол-1-ил)пропаноат



[0625] Стадия 1: 1-хлор-3-этил-2-изоцианатобензол. К раствору 2-хлор-6-этиланилина (0,25 г, 1,61 ммоль) в THF (10 мл) добавляли триэтиламин (0,246 мл, 1,77 ммоль), а затем фосген (20% в толуоле, 0,85 мл, 1,61 ммоль). RM нагревали при 60°C в течение 4 ч, а затем оставляли охлаждаться до к.т. В условиях вакуума выпаривали THF, и осаждали остаток добавлением холодного пентана. Полученную смесь фильтровали, и упаривали фильтрат с получением указанного в заголовке соединения в виде красного масла. Y=93%. MS ES<sup>+</sup>: 227 (соединение анализировали в диэтиламине с получением диэтилмочевины).

[0626] Стадия 2: этил-2-[[2-хлор-6-этилфенил]карбамоил]-окси}-3-(1H-пиразол-1-ил)пропаноат. Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой В, используя этил-2-гидрокси-3-(1H-пиразол-1-ил)пропаноат (для синтеза см. Пример 49) и 1-хлор-3-этил-2-изоцианатобензол в качестве исходных веществ. Неочищенный продукт очищали методом FCC (0-10% MeOH в DCM), а затем дополнительно очищали методом препаративной TLC с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества. MS ES<sup>+</sup>: 366. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,33 (с, 1H), 7,79 (д, J=2 Гц, 1H), 7,48 (д, J=2 Гц, 1H), 7,36-7,33 (м, 1H), 7,29-7,21 (м, 2H), 6,29 (т, J=2 Гц, 1H), 5,31 (т, J=6 Гц, 1H), 4,66-4,62 (м, 2H), 4,17-4,05 (м, 2H), 2,58-2,52 (м, 2H), 1,18 (т, J=7 Гц, 3H), 1,09 (т, J=8 Гц, 3H).

Пример 82. Этил-2-[[2-метилнафталин-1-ил]карбамоил]окси}-3-(1H-пиразол-1-ил)пропаноат

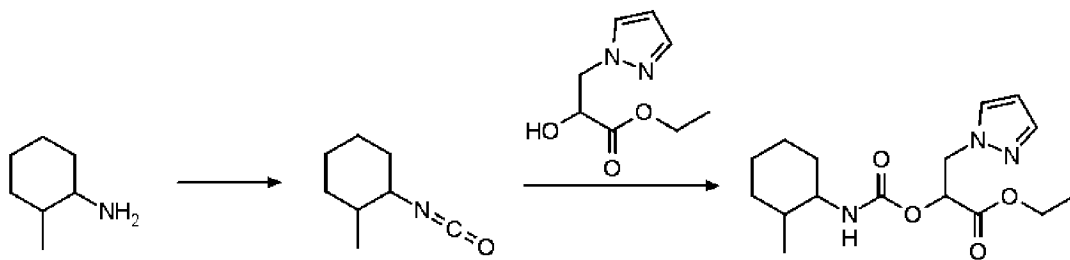


[0627] Стадия 1: 1-изоцианато-2-метилнафталин. К смеси 1-амино-2-метилнафталина (0,5 г, 3,18 ммоль) и триэтиламина (0,353 г, 3,49 ммоль) в THF (6 мл) при к.т. по каплям добавляли трифосген (0,47 г, 1,59 ммоль). Смесь нагревали до температуры

возгонки в течение 4 ч. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до к.т., упаривали досуха, полученный остаток фильтровали и промывали пентаном (25 мл). Фильтрат упаривали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде желтой жидкости. Это вещество сразу использовали без какой-либо дополнительной очистки.  $Y=89\%$ .  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,08 (д,  $J=8$  Гц, 1H) 7,83 (д,  $J=8$  Гц, 1H), 7,65 (д,  $J=8$  Гц, 1H), 7,58-7,56 (м, 1H), 7,52-7,50 (м, 1H), 7,34 (д,  $J=8$  Гц, 1H), 2,55 (с, 3H).

[0628] Стадия 2: этил-2-{[(2-метилнафталин-1-ил)карбамоил]-окси}-3-(1H-пиразол-1-ил)пропаноат. Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой В, используя этил-2-гидрокси-3-(1H-пиразол-1-ил)пропаноат (для синтеза см. Пример 49) и 1-изоцианато-2-метилнафталин в качестве исходных веществ. Неочищенный продукт очищали методом FCC (0-30% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла. MS  $\text{ES}^+$ : 368,2.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9,53 (с, 1H), 7,91-7,78 (м, 4H), 7,52-7,40 (м, 4H), 6,34 (с, 1H), 5,35 (т,  $J=6$  Гц, 1H), 4,69 (д,  $J=6$  Гц, 2H), 4,16-4,14 (м, 2H), 2,46-2,31 (м, 3H), 1,22-1,18 (м, 3H).

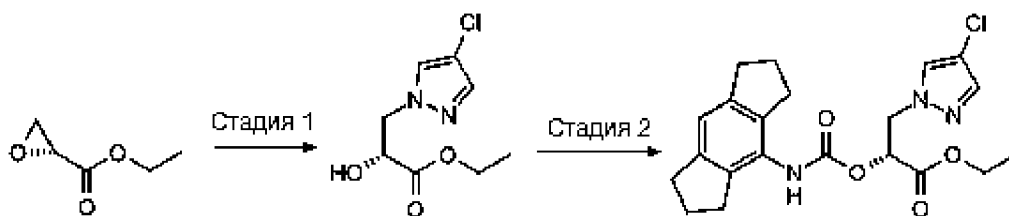
Пример 83. Этил-2-{[(2-метилциклогексил)карбамоил]окси}-3-(1H-пиразол-1-ил)пропаноат



[0629] Стадия 1: 1-изоцианато-2-метилциклогексан. К раствору 2-метилциклогексан-1-амин (0,2 г, 1,77 ммоль) в толуоле (3 мл) в атмосфере  $\text{N}_2$  при  $0^\circ\text{C}$  добавляли 20% фосген в толуоле (1 мл, 2,12 ммоль). Реакционную смесь нагревали при  $80^\circ\text{C}$  в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали непосредственно на следующей стадии.  $Y=100\%$ .

[0630] Стадия 2: этил-2-{[(2-метилциклогексил)карбамоил]-окси}-3-(1H-пиразол-1-ил)пропаноат. Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой В, используя этил-2-гидрокси-3-(1H-пиразол-1-ил)пропаноат (для синтеза см. Пример 49) и 1-изоцианато-2-метилциклогексан в качестве исходных веществ. Неочищенный продукт очищали методом FCC (0-25% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.  $Y=10\%$ . MS  $\text{ES}^+$ : 324,1.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,72-7,71 (м, 1H), 7,45-7,43 (м, 1H), 7,35-7,31 (м, 1H), 6,26-6,24 (м, 1H), 5,18-5,15 (м, 1H), 4,54-4,56 (м, 2H), 4,11-4,05 (м, 2H), 2,92-2,80 (м, 1H), 1,67-1,55 (м, 4H), 1,45-1,09 (м, 8H), 0,98-0,81 (м, 3H).

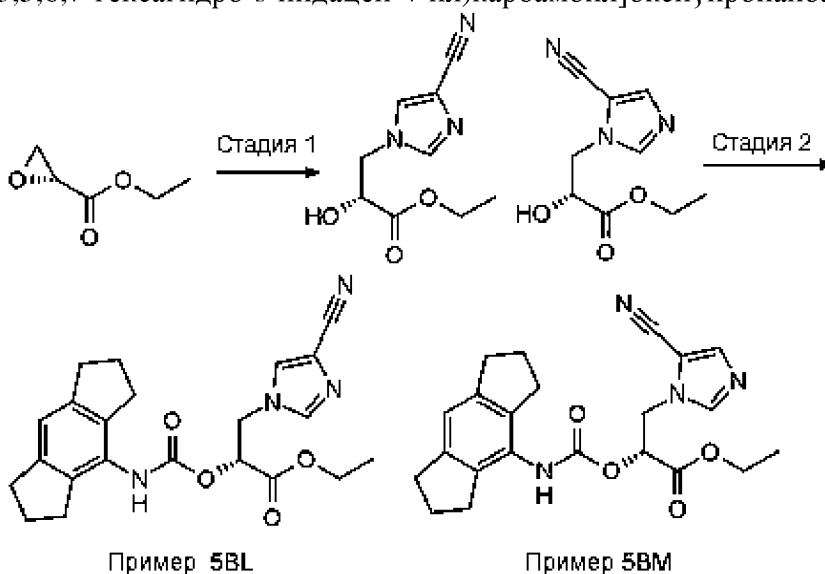
Пример 84. Этил-(2R)-3-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)-2-{[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси}пропаноат



[0631] Стадия 1: этил-(2R)-3-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)-2-гидроксипропаноат. К раствору этил-(2R)-оксиран-2-карбоксилата (0,5 г, 4,31 ммоль) (для синтеза см. Пример 5AY) в EtOH (5 мл) при 80°C в атмосфере N<sub>2</sub> одной порцией добавляли 4-хлор-1H-пиразол (1,10 г, 10,77 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч, затем фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления с получением остатка. Остаток очищали методом FCC (30% EtOAc в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла. Y=21%. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 7,71 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,49 (с, 1H), 4,51-4,43 (м, 1H), 4,41 (д, J=4 Гц, 1H), 4,36-4,28 (м, 1H), 4,22-4,15 (м, 2H), 1,28-1,22 (м, 3H).

[0632] Стадия 2: этил-(2R)-3-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)-2-([(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси)пропаноат. Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой В, используя этил-(2R)-3-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)-2-гидроксипропаноат и промежуточное соединение А в качестве исходных веществ. Неочищенный продукт очищали методом препаративной TLC (1/2 EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Y=18%. MS ES<sup>+</sup>: 418,1. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,52-7,38 (м, 1H), 7,02 (с, 1H), 6,41 (с, 1H), 5,43 (ушир. с, 1H), 4,58 (с, 2H), 4,25 (кв, J=7 Гц, 2H), 2,99-2,65 (м, 8H), 2,10-2,03 (м, 4H), 1,29 (т, J=7 Гц, 3H).

Пример 85. Этил-(2R)-3-(4-циано-1H-имидазол-1-ил)-2-([(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси)-пропаноат и этил-(2R)-3-(5-циано-1H-имидазол-1-ил)-2-([(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси)пропаноат



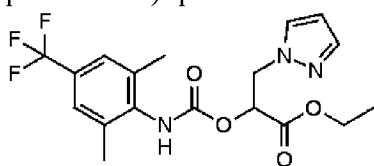
[0633] Стадия 1: смесь этил-(2R)-3-(4-циано-1H-имидазол-1-ил)-2-гидроксипропаноата и этил-(2R)-3-(5-циано-1H-имидазол-1-ил)-2-гидроксипропаноата. К

раствору 4Н-имидазол-5-карбонитрила (2,00 г, 21,53 ммоль) в EtOH (10 мл) в атмосфере N<sub>2</sub> порциями добавляли этил-(2R)-оксиран-2-карбоксилат (1 г, 8,61 ммоль) (для синтеза см. Пример 5AY). Смесь перемешивали при 95°C в течение 0,5 ч, а затем концентрировали в условиях пониженного давления с получением остатка. Остаток очищали методом FCC (1/2 EtOAc/петролейный эфир) с получением смеси (R)-этил-3-(4-циано-1Н-имидазол-1-ил)-2-гидроксипропаноата (выход 28%) и (R)-этил-3-(5-циано-1Н-имидазол-1-ил)-2-гидроксипропаноата (выход 28%) в виде желтого масла.

[0634] Стадия 2: этил-(2R)-3-(4-циано-1Н-имидазол-1-ил)-2-[[1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси}-пропаноат и этил-(2R)-3-(5-циано-1Н-имидазол-1-ил)-2-[[1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси}-пропаноат.

Смесь этил-(2S)-3-(4-цианоимидазол-1-ил)-2-гидроксипропаноата и этил-(2R)-3-(5-цианоимидазол-1-ил)-2-гидроксипропаноата (200 мг, 0,96 ммоль) растворяли в безводном THF (2 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли CuCl (47 мг, 478 мкмоль), смесь перемешивали в течение 30 мин, а затем медленно добавляли 4-изоцианато-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен (200 мг, 1,00 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до к.т., и продолжали перемешивание в течение 10 ч. Реакционную смесь разбавляли H<sub>2</sub>O (5 мл) и экстрагировали EtOAc (3×5 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления с получением остатка. Остаток очищали методом препаративной TLC (1/2 EtOAc/петролейный эфир) с получением целевых продуктов в виде белого твердого вещества. Эту смесь дополнительно разделяли методом SFC (колонка: OD (250 мм×30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: EtOH; В%: 35%, 12 мин). Получали этил-(2R)-3-(5-цианоимидазол-1-ил)-2-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоилокси)пропаноат (5 мг, 2% выход) и этил-(2R)-3-(4-цианоимидазол-1-ил)-2-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоилокси)пропаноат (5 мг, 2% выход) в виде белых твердых веществ. Результаты анализа этил-(2R)-3-(4-циано-1Н-имидазол-1-ил)-2-[[1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси}пропаноата: MS ES<sup>+</sup>: 409,1. <sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d<sub>3</sub>) δ 7,81 (с, 1Н), 7,67 (с, 1Н), 7,53 (с, 1Н), 7,00 (с, 1Н), 5,30 (с, 1Н), 4,51 (с, 2Н), 4,20-4,15 (м, 2Н), 2,87 (с, 4Н), 2,73 (с, 4Н), 2,04-1,93 (м, 4Н), 1,22 (т, J=7 Гц, 3Н). Результаты анализа этил-(2R)-3-(5-циано-1Н-имидазол-1-ил)-2-[[1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси}пропаноата: MS ES<sup>+</sup>: 409,1. <sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d<sub>3</sub>) δ 7,85 (с, 1Н), 7,66 (с, 1Н), 7,46 (с, 1Н), 7,00 (с, 1Н), 5,32 (с, 1Н), 4,59 (с, 2Н), 4,25-4,18 (м, 2Н), 2,86 (с, 4Н), 2,72 (с, 4Н), 2,06-1,98 (м, 4Н), 1,25 (т, J=7 Гц, 3Н).

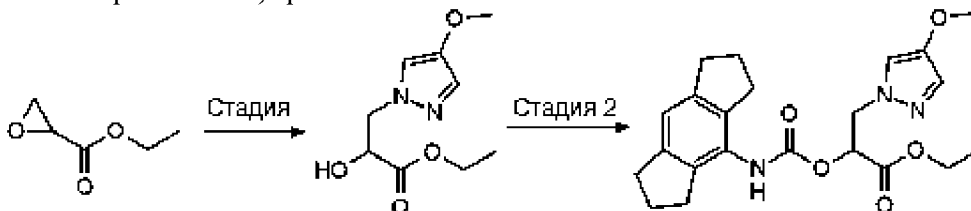
Пример 86. Этил-2-([2,6-диметил-4-(трифторметил)фенил]-карбамоил)окси-3-(1Н-пиразол-1-ил)пропаноат



[0635] Синтезировали с использованием пути синтеза, аналогичного описанному

для Примера 59, используя 2,6-диметил-4-(трифторметил)анилин и этил-2-гидрокси-3-(1Н-пиразол-1-ил)пропаноат (для синтеза см. Пример 49). Y=26%. MS ES<sup>+</sup>: 400,0. <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,33 (с, 1Н), 7,80 (с, 1Н), 7,52-7,31 (м, 3Н), 6,29 (с, 1Н), 5,38-5,15 (м, 1Н), 4,70-4,32 (м, 2Н), 4,14 (кв, J=7 Гц, 2Н), 2,27-2,03 (м, 6Н), 1,18 (т, J=7 Гц, 3Н).

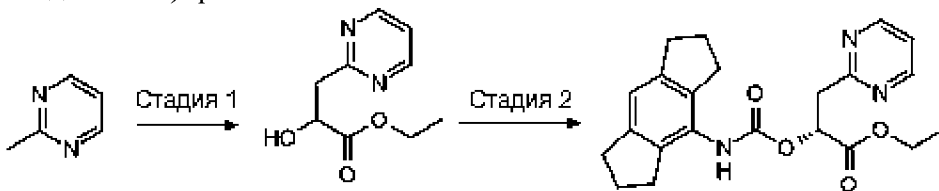
Пример 87. Этил-2-{[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси}-3-(4-метокси-1Н-пиразол-1-ил)пропаноат



[0636] Стадия 1: этил-2-гидрокси-3-(4-метокси-1Н-пиразол-1-ил)пропаноат. В герметизированной пробирке смесь 4-метокси-1Н-пиразола (0,150 г, 1,53 ммоль) и этилоксиран-2-карбоксилата (0,178 г, 1,53 ммоль) в EtOH (1 мл) нагревали в микроволновом реакторе при 120°C в течение 1 ч. Дополнительно добавляли эквивалент этилоксиран-2-карбоксилата (0,178 г, 1,53 ммоль), и нагревали RM в микроволновом реакторе при 120°C в течение 1 ч. RM упаривали досуха и очищали методом FCC (0-10% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. Y=96%. <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,41 (д, J=1 Гц, 1Н), 7,19 (д, J=1 Гц, 1Н), 5,82 (д, J=6 Гц, 1Н), 4,40-4,33 (м, 1Н), 4,18-4,05 (м, 4Н), 3,64 (с, 3Н), 1,18 (т, J=7 Гц, 3Н).

[0637] Стадия 2: этил-2-{[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси}-3-(4-метокси-1Н-пиразол-1-ил)пропаноат. Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой В, используя этил-2-гидрокси-3-(4-метокси-1Н-пиразол-1-ил)пропаноат и промежуточное соединение А в качестве исходных веществ. Неочищенный продукт очищали методом FCC (EtOAc/гексан), а затем дополнительно очищали методом препаративной HPLC с получением указанного в заголовке соединения. Y=1%. MS ES<sup>+</sup>: 414,5. <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,14 (с, 1Н), 7,03 (с, 1Н), 6,42 (с, 1Н), 5,43 (с, 1Н), 4,53 (с, 2Н), 4,27 (кв, J=7 Гц, 2Н), 3,74 (с, 3Н), 2,90 (т, J=7 Гц, 4Н), 2,81 (т, J=7 Гц, 4Н), 2,14-2,04 (м, 4Н), 1,31 (т, J=7 Гц, 3Н).

Пример 88. Этил-(2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси}-3-(пиримидин-2-ил)пропаноат

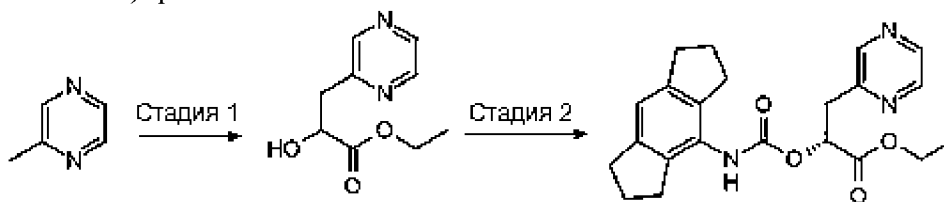


[0638] Стадия 1: этил-2-гидрокси-3-(пиримидин-2-ил)пропаноат. К раствору 2-метилпиримидина (42,0 г, 446 ммоль) и этил-2-оксоацетата (118 г, 580 ммоль) в 1,4-диоксане (290 мл) при 10-20°C одной порцией добавляли диацетоксиферро (3,88 г, 22 ммоль). Смесь нагревали до 101°C и перемешивали в течение 48 ч. RM фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Полученный остаток очищали методом FCC (0-50%

EtOAc в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.  $Y=74\%$ .  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  8,70 (д,  $J=5$  Гц, 2H), 7,22 (т,  $J=5$  Гц, 1H), 5,77-5,44 (м, 1H), 4,80-4,69 (м, 1H), 4,26 (кв,  $J=7$  Гц, 2H), 3,47-3,56 (м, 1H), 3,36-3,46 (м, 1H), 1,24 (т,  $J=7$  Гц, 3H).

[0639] Стадия 2: этил-(2R)-2-[[1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)карбамоил]окси]-3-(пиримидин-2-ил)пропаноат. Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой В, используя этил-2-гидроксипропаноат и промежуточное соединение А в качестве исходных веществ. Неочищенный продукт очищали методом FCC (0-60% EtOAc в гексане) с получением рацемического продукта в виде белого твердого вещества. Этот продукт разделяли методом хиральной SFC (колонок: DAICEL CHIRALPAK IC (250 мм×30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: EtOH; В%: 22%, 3,9 мин). Пик 1 содержал указанное в заголовке соединение.  $Y=9\%$ . MS ES<sup>+</sup>: 396,1.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  8,70 (д,  $J=5$  Гц, 2H), 7,21-7,17 (м, 1H), 6,98 (с, 1H), 6,27 (ушир. с, 1H), 5,80-5,75 (м, 1H), 4,26 (кв,  $J=7$  Гц, 2H), 3,65-3,49 (м, 2H), 2,89-2,83 (м, 4H), 2,79-2,74 (м, 4H), 2,09-1,99 (м, 4H), 1,28 (т,  $J=7$  Гц, 3H).

Пример 89. Этил-(2R)-2-[[1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)карбамоил]окси]-3-(пиразин-2-ил)пропаноат

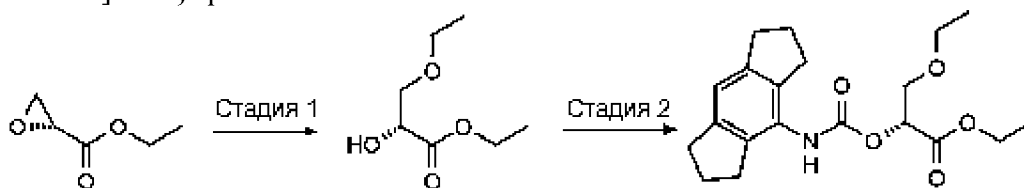


[0640] Стадия 1: этил-2-гидроксипропаноат. К раствору 2-метилпиразина (20,0 г, 212 ммоль) в 1,4-диоксане (140 мл) в атмосфере  $\text{N}_2$  добавляли этил-2-оксоацетат (56,4 г, 276 ммоль) и диацетоксиферо (0,99 г, 6,4 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 140°C в течение 48 ч. Смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом FCC (0-10% EtOAc в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения.  $Y=30\%$ .  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  8,54-8,48 (м, 3H), 4,70-4,64 (м, 1H), 4,26 (кв,  $J=8$  Гц, 2H), 3,38-3,33 (м, 1H), 3,25-3,19 (м, 1H), 1,26 (т,  $J=7$  Гц, 3H).

[0641] Стадия 2: этил-(2R)-2-[[1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)карбамоил]окси]-3-(пиразин-2-ил)пропаноат. Указанное в заголовке соединение (в виде рацемической смеси) получали в соответствии с общей методикой В, используя этил-2-гидроксипропаноат и промежуточное соединение А в качестве исходных веществ. Неочищенную смесь очищали методом FCC (0-50% EtOAc в гексане) с получением рацемического продукта в виде белого твердого вещества. Это вещество разделяли методом хиральной SFC (колонок: Daicel Chiralpak AD-H (250 мм×30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: EtOH; В%: 24%, 5,5 мин). Пик 2 содержал указанное в заголовке соединение.  $Y=34\%$ . MS ES<sup>+</sup>: 396,1.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,22-9,15 (ушир. с, 1H), 8,68-8,55 (м, 3H), 6,93 (с, 1H), 5,40-5,32 (м, 1H), 4,13 (кв,  $J=7$  Гц, 2H), 3,41-3,29 (м,

2H), 2,82-2,74 (м, 4H), 2,69-2,55 (м, 4H), 1,98-1,88 (м, 4H), 1,16 (т, J=7 Гц, 3H).

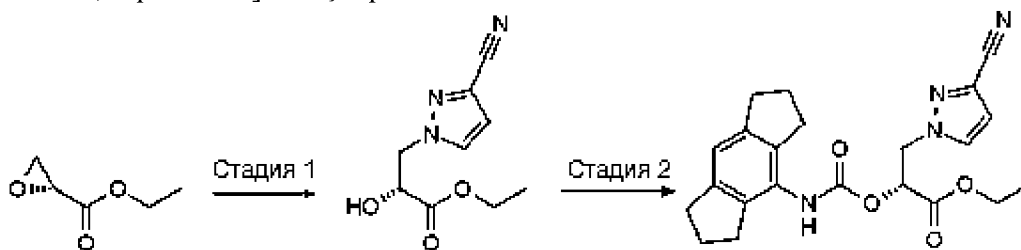
Пример 90. Этил-(2R)-3-этокси-2-[[[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси}пропаноат



[0642] Стадия 1: этил-(2R)-3-этокси-2-гидроксипропаноат. К раствору этил-(2R)-оксиран-2-карбоксилата (100 мг, 0,86 ммоль) (для синтеза см. Пример 5AY) в EtOAc (1 мл) добавляли этанол (0,35 мл, 6,0 ммоль), затем трифторметансульфонат магния (444 мг, 1,38 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 24 ч. Остаток очищали методом FCC (5-20% EtOAc в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла. Y=72%. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 4,36-4,20 (м, 3H), 3,73 (д, J=4 Гц, 2H), 3,64-3,46 (м, 2H), 3,05 (д, J=6 Гц, 1H), 1,31 (т, J=7 Гц, 3H), 1,19 (т, J=7 Гц, 3H).

[0643] Стадия 2: этил-(2R)-3-этокси-2-[[[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси}пропаноат. Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой В, используя этил-(2R)-3-этокси-2-гидроксипропаноат и промежуточное соединение А в качестве исходных веществ. Неочищенную смесь очищали методом препаративной TLC (25% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Y=10%. MS ES<sup>+</sup>: 362,1. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,01 (с, 1H), 6,48 (с, 1H), 5,28 (с, 1H), 4,43-4,13 (м, 2H), 4,01-3,84 (м, 2H), 3,70-3,45 (м, 2H), 3,01-2,76 (м, 8H), 2,17-1,98 (м, 4H), 1,31 (т, J=7 Гц, 3H), 1,27-1,19 (м, 3H).

Пример 91. Этил-(2R)-3-(3-циано-1H-пиразол-1-ил)-2-[[[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси}-пропаноат

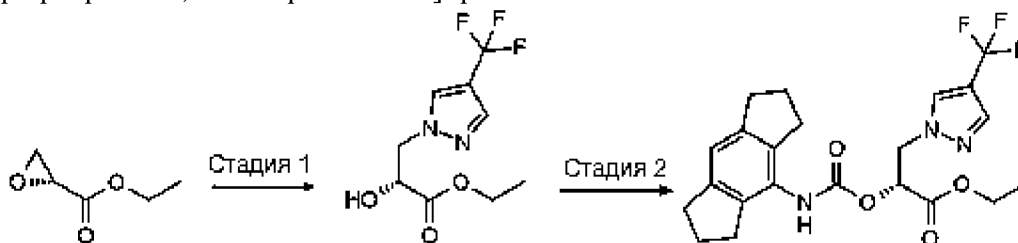


[0644] Стадия 1: этил-(2R)-3-(3-циано-1H-пиразол-1-ил)-2-гидроксипропаноат. К раствору 1H-пиразол-3-карбонитрила (2,00 г, 21,5 ммоль) в EtOH (3 мл) порциями добавляли этил-(2R)-оксиран-2-карбоксилат (1,0 г, 8,61 ммоль) (для синтеза см. Пример 5AY). Затем, смесь перемешивали при 90°C в течение 0,5 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления с получением остатка. Остаток очищали методом FCC (1/2 EtOAc/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла. Y=14%. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,59 (д, J=3 Гц, 1H), 6,65 (д, J=3 Гц, 1H), 4,56-4,47 (м, 3H), 4,33-4,25 (м, 2H), 1,35-1,29 (м,

3H).

[0645] Стадия 2: этил-(2R)-3-(3-циано-1H-пиразол-1-ил)-2-[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси]-пропаноат. Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой В, используя этил-(2R)-3-(3-циано-1H-пиразол-1-ил)-2-гидроксипропаноат и промежуточное соединение А в качестве исходных веществ. Неочищенную смесь очищали методом препаративной TLC (33% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Y=10%. MS ES<sup>+</sup>: 409,2. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,19 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,04 (с, 1H), 6,96 (с, 1H), 5,38 (с, 1H), 4,77 (с, 2H), 4,18-4,12 (м, 2H), 2,87-2,74 (м, 4H), 2,73-2,62 (м, 4H), 2,02-1,89 (м, 4H), 1,19 (т, J=7 Гц, 3H).

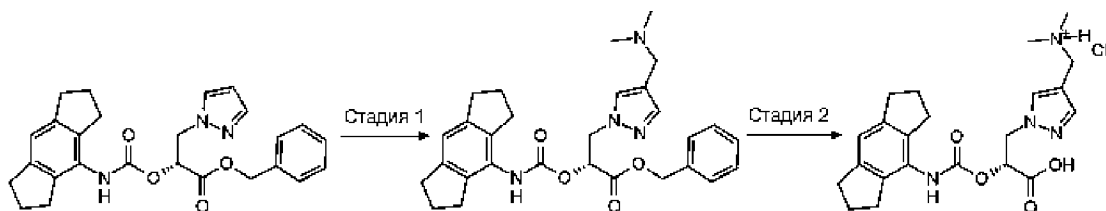
Пример 92. Этил-(2R)-2-[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси]-3-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]пропаноат



[0646] Стадия 1: этил-(2R)-2-гидрокси-3-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]пропаноат. К раствору этил-(2R)-оксиран-2-карбоксилата (0,20 г, 1,72 ммоль) (для синтеза см. Пример 5AY) в EtOH (2 мл) добавляли 4-трифторметилпиразол (586 мг, 4,31 ммоль). Раствор перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали, разбавляли H<sub>2</sub>O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (3×15 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления с получением остатка. Остаток очищали методом FCC (0-9% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. Y=58%. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,65-13,55 (ушир. с, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 5,94 (д, J=6 Гц, 1H), 4,46-4,40 (м, 2H), 4,13-4,08 (м, 2H), 1,17 (т, J=7 Гц, 3H).

[0647] Стадия 2: этил-(2R)-2-[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси]-3-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]пропаноат. Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой В, используя этил-(2R)-2-гидрокси-3-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]пропаноат и промежуточное соединение А в качестве исходных веществ. Неочищенную смесь очищали методом препаративной TLC (33% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Y=12%. MS ES<sup>+</sup>: 452,2. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,80-7,70 (м, 2H), 7,00 (с, 1H), 6,42 (с, 1H), 5,48 (с, 1H), 4,72-4,62 (м, 2H), 4,29-4,18 (м, 2H), 2,93-2,85 (м, 4H), 2,82-2,72 (м, 4H), 2,11-2,03 (м, 4H), 1,30 (м, 3H).

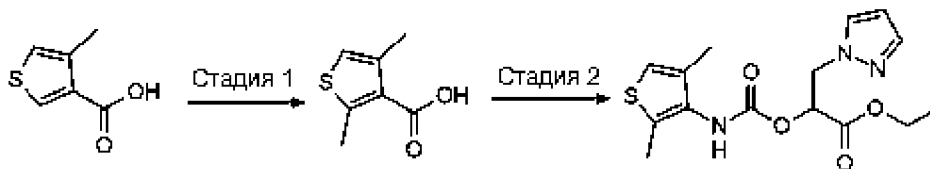
Пример 93. гидрохлорид (2R)-3-{4-[(диметиламино)метил]-1H-пиразол-1-ил}-2-[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси]пропановой кислоты



[0648] Стадия 1: бензил-(2R)-3-{4-[(диметиламино)метил]-1H-пиразол-1-ил}-2-[[[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)карбамоил]окси]пропаноат. К раствору бензил-(2R)-2-[[[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)карбамоил]окси]-3-(1H-пиразол-1-ил)пропаноата (0,20 г, 0,45 ммоль) (для синтеза см. Пример 5AM) в ацетонитриле (2 мл) и DMF (1 мл) добавляли *N,N*-диметилметилендиаммония йодид (0,33 г, 1,80 ммоль). RM продували аргоном и герметизировали в пробирке. RM нагревали при 90°C в течение 16 ч, а затем концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали методом FCC (40% EtOAc в гексане, затем 0-10% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения в виде зеленого твердого вещества. Y=20%. MS ES<sup>+</sup>: 504.

[0649] Стадия 2: гидрохлорид (2R)-3-{4-[(диметиламино)метил]-1H-пиразол-1-ил}-2-[[[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)карбамоил]окси]пропановой кислоты. Бензил-(2R)-3-{4-[(диметиламино)метил]-1H-пиразол-1-ил}-2-[[[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)карбамоил]окси]-пропаноат (31 мг, 0,06 ммоль) растворяли в MeOH (5 мл) в реакторе Парра. Добавляли 1,1,2-трихлорэтан (6 мкл, 0,07 ммоль) и палладированный уголь (10%, 0,05 г). RM перемешивали в атмосфере водорода в течение 16 ч. RM фильтровали через Celite, промывали MeOH и концентрировали фильтрат в условиях вакуума. Полученный остаток растворяли в минимальном объеме MeOH, осаждали диэтиловым эфиром, и отфильтровывали полученное твердое вещество с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS ES<sup>+</sup>: 413. <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,88 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,76-7,70 (м, 1H), 7,38 (с, 1H), 6,91 (с, 1H), 5,11-5,05 (м, 1H), 4,65-4,55 (м, 1H), 4,42-4,32 (м, 1H), 2,87-2,76 (м, 4H), 2,74-2,62 (м, 4H), 2,24 (с, 6H), 2,00-1,86 (м, 4H).

Пример 94. Этил-2-[[[(2,4-диметилтиофен-3-ил)карбамоил]-окси]-3-(1H-пиразол-1-ил)пропаноат

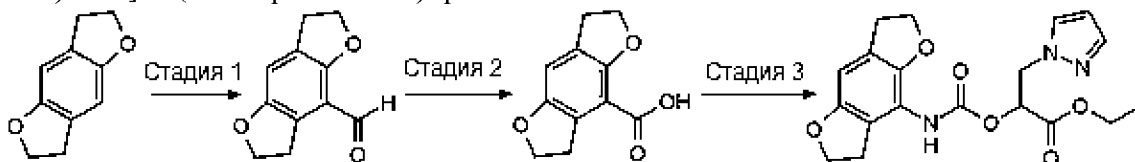


[0650] Стадия 1: 2,4-диметилтиофен-3-карбоновая кислота. К раствору 4-метилтиофен-3-карбоновой кислоты (0,5 г, 3,5 ммоль) в THF (20 мл) при -78°C в атмосфере N<sub>2</sub> по каплям добавляли *n*-бутиллитий (1,6 М в гексанах, 5 мл, 8,0 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин. К реакционной смеси по каплям добавляли раствор йодметана (0,24 мл, 3,8 ммоль) в THF (20 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин, а затем оставляли нагреваться до комнатной температуры. Реакционную смесь вливали в

насыщенный хлорид аммония (50 мл), и концентрировали полученный раствор/суспензию в условиях вакуума. Водный слой экстрагировали DCM (70 мл) и фильтровали в условиях пониженного давления. Фильтрат концентрировали в условиях вакуума. Неочищенное вещество очищали путем растирания с диэтиловым эфиром (2×20 мл), а затем концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества. Y=74%.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,64 (с, 1H), 6,93 (д, J=1 Гц, 1H), 2,58 (с, 3H), 2,28 (с, 3H).

[0651] Стадия 2: этил-2-[(2,4-диметилтиофен-3-ил)карбамоил]окси-3-(1H-пиразол-1-ил)пропаноат. К раствору 2,4-диметилтиофен-3-карбоновой кислоты (0,2 г, 1,28 ммоль) в толуоле (10 мл) при 0°C в атмосфере  $\text{N}_2$  добавляли дифенилфосфорилазид (0,38 г, 1,41 ммоль), а затем N, N-диизопропилэтиламин (0,20 г, 1,53 ммоль). RM перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, и добавляли этил-2-гидрокси-3-(1H-пиразол-1-ил)пропаноат (0,20 г, 1,28 ммоль) (для синтеза см. Пример 49) в толуоле (5 мл). При 0°C добавляли 1-(изоцианатометил)-2-метилбензол (0,94 г, 5,12 ммоль), RM нагревали при 120°C в течение 5 ч, а затем оставляли охлаждаться до к.т. RM концентрировали в условиях вакуума, растирали с диэтиловым эфиром (2×20 мл), и фильтровали полученное твердое вещество. Это вещество дополнительно очищали методом препаративной HPLC с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. Y=9%. MS ES<sup>+</sup>: 338,1.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,98 (с, 1H), 7,78 (д, J=2 Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 6,86 (с, 1H), 6,28 (с, 1H), 5,32-5,24 (м, 1H), 4,62 (д, J=6 Гц, 2H), 4,11 (т, J=7 Гц, 2H), 2,12 (с, 3H), 1,96 (с, 3H), 1,15 (т, J=7 Гц, 3H).

Пример 95. Этил-2-[(4,10-диоксатрицикло[7.3.0.0<sup>3,7</sup>]додека-1(9),2,7-триен-2-ил)-карбамоил]окси-3-(1H-пиразол-1-ил)пропаноат



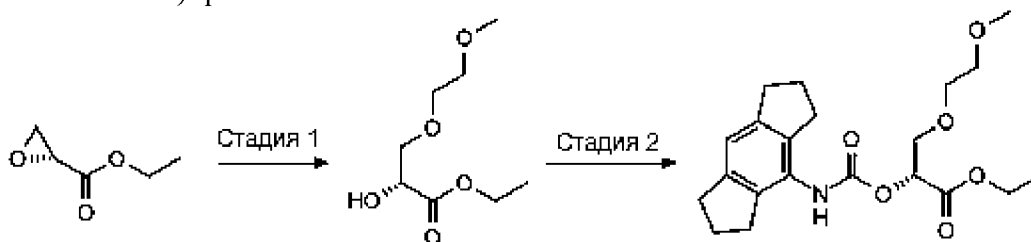
[0652] Стадия 1: 4,10-диоксатрицикло[7.3.0.0<sup>3,7</sup>]додека-1(9),2,7-триен-2-карбальдегид. К перемешанному раствору 4,10-диоксатрицикло[7.3.0.0<sup>3,7</sup>]додека-1,3(7),8-триена (0,55 г, 3,39 ммоль) в безводном DCM (11,5 мл) добавляли хлорид олова (IV) (1,11 г, 4,27 ммоль), и перемешивали RM в течение 5 мин. В атмосфере  $\text{N}_2$  при 0°C добавляли дихлорметилметилловый эфир (0,39 г, 3,39 ммоль) в DCM (0,6 мл). RM перемешивали в течение 15 мин при 0°C, а затем вливали в воду (25 мл). Водный слой экстрагировали DCM (2×30 мл), и промывали объединенные органические слои 3 M HCl (15 мл). Органическую фазу сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и упаривали в условиях пониженного давления. Неочищенный продукт очищали методом FCC (0,5% этилацетат в гексане) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. Y=49%.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  10,31 (с, 1H), 6,89 (с, 1H), 4,70 (т, J=9 Гц, 2H), 4,61 (т, J=9 Гц, 2H), 3,50-3,45 (м, 2H), 3,22-3,17 (м, 2H).

[0653] Стадия 2: 4,10-диоксатрицикло[7.3.0.0<sup>3,7</sup>]додека-1(9),2,7-триен-2-карбоновая

кислота. К перемешанному раствору 4,10-диоксатрицикло[7.3.0.0<sup>3,7</sup>]додека-1(9),2,7-триен-2-карбальдегида (0,32 г, 1,68 ммоль) в ацетоне (3 мл) при 0°C добавляли сульфамовую кислоту (0,245 г, 2,52 ммоль). По каплям добавляли раствор хлорита натрия (0,196 г, 2,17 ммоль) в воде (0,5 мл), и перемешивали РМ при 0°C в течение 30 мин. РМ вливали в холодную воду (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Полученный неочищенный продукт растирали с пентаном (3×30 мл), фильтровали и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества. Y=77%. MS ES<sup>+</sup>: 207,0.

[0654] Стадия 3: этил-2-[(4,10-диоксатрицикло[7.3.0.0<sup>3,7</sup>]додека-1(9),2,7-триен-2-ил}карбамоил)-окси]-3-(1H-пиразол-1-ил)пропаноат. К перемешанному раствору 4,10-диоксатрицикло[7.3.0.0<sup>3,7</sup>]додека-1(9),2,7-триен-2-карбоновой кислоты (0,280 г, 1,35 ммоль) в толуоле (5 мл) добавляли триэтиламин (0,50 мл, 4,07 ммоль) и этил-2-гидрокси-3-(1H-пиразол-1-ил)пропаноат (0,250 г, 1,35 ммоль) (для синтеза см. Пример 49). После перемешивания в течение 5 мин, добавляли дифенилфосфорилазид (1,11 г, 4,07 ммоль), и нагревали РМ в микроволновом реакторе при 100°C в течение. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, вливали в холодную воду (25 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенное вещество очищали методом FCC (50% этилацетат в гексане) и дополнительно очищали методом препаративной HPLC с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества. Y=2%. MS ES<sup>+</sup>: 388,2. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,88-7,82 (м, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,14-7,13 (м, 1H), 6,27 (с, 1H), 5,21 (с, 1H), 4,58 (с, 2H), 4,48-4,41 (м, 2H), 4,11-4,09 (м, 2H), 3,14-3,06 (м, 2H), 2,95-2,86 (м, 2H), 1,23-1,15 (м, 3H). 2H заслонен пиком растворителя.

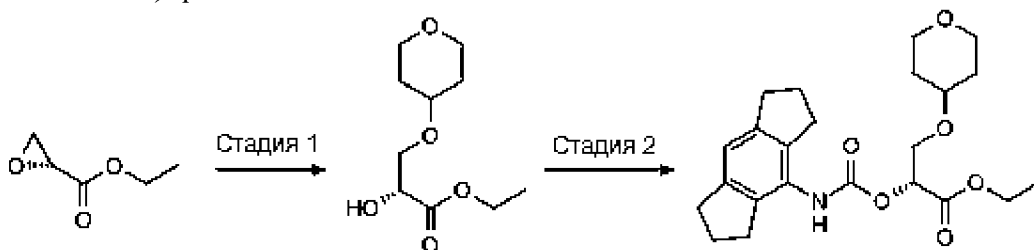
Пример 96. Этил-(2R)-2-[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси]-3-(2-метоксиэтокси)пропаноат



[0655] Стадия 1: этил-(2R)-2-гидрокси-3-(2-метоксиэтокси)пропаноат. К раствору этил-(2R)-оксиран-2-карбоксилата (100 мг, 0,86 ммоль) (для синтеза см. Пример 5AY) в EtOAc (1 мл) добавляли 2-метоксиэтанол (475 мкл, 6,0 ммоль) и трифторметансульфонат магния (444 мг, 1,38 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 12 ч. Остаток очищали методом FCC (9-25% EtOAc в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла. Y=42%. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 4,32 (т, J=4 Гц, 1H), 4,27 (т, J=7 Гц, 2H), 3,82 (д, J=4 Гц, 2H), 3,73-3,66 (м, 2H), 3,58-3,51 (м, 2H), 3,38 (с, 3H), 1,31 (т, J=7 Гц, 3H).

[0656] Стадия 2: этил-(2R)-2-[[1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)карбамоил]окси]-3-(2-метоксиэтокси)пропаноат. Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой В, используя этил-(2R)-2-гидрокси-3-(2-метоксиэтокси)-пропаноат и промежуточное соединение А в качестве исходных веществ. Неочищенную смесь очищали методом препаративной TLC (33% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Y=17%. MS ES<sup>+</sup>: 392,1. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,01 (с, 1H), 6,50-6,42 (ушир. с, 1H), 5,28 (с, 1H), 4,34-4,20 (м, 2H), 4,06-3,89 (м, 2H), 3,78-3,51 (м, 4H), 3,38 (с, 3H), 2,95-2,81 (м, 8H), 2,08 (м, 4H), 1,31 (т, J=7 Гц, 3H).

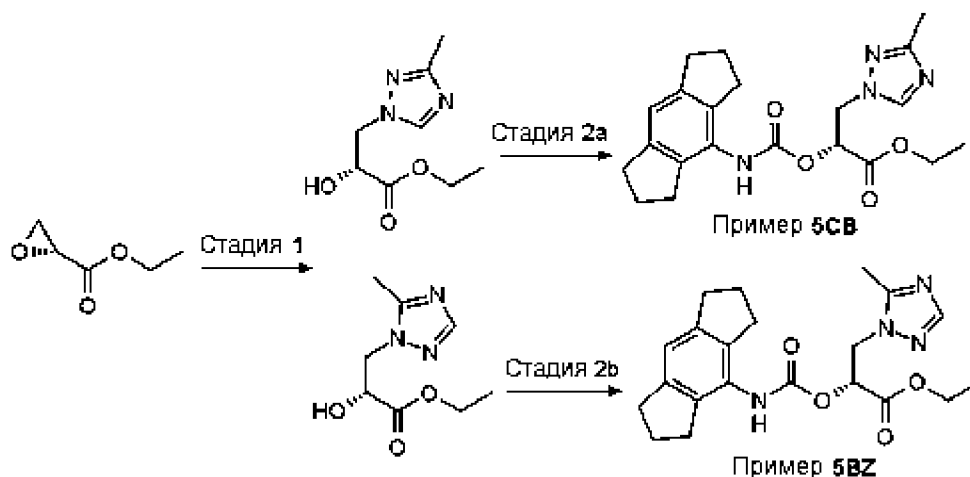
Пример 97. Этил-(2R)-2-[[1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)карбамоил]окси]-3-(оксан-4-илокси)пропаноат



[0657] Стадия 1: этил-(2R)-2-гидрокси-3-(оксан-4-илокси)пропаноат. К раствору этил-(2R)-оксиран-2-карбоксилата (150 мг, 1,29 ммоль) (для синтеза см. Пример 5AY) в EtOAc (1 мл) добавляли тетрагидропиран-4-ол (155 мкл, 1,55 ммоль) и трифторметансульфонат магния (666 мг, 2,07 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 36 ч. Остаток очищали методом FCC (5-10% EtOAc в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла. Y=14%. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 4,34-4,18 (м, 3H), 3,96-3,83 (м, 2H), 3,81-3,71 (м, 2H), 3,59-3,49 (м, 1H), 3,48-3,37 (м, 2H), 3,05 (д, J=7 Гц, 1H), 1,93-1,81 (м, 2H), 1,62-1,52 (м, 2H), 1,30 (т, J=7 Гц, 3H).

[0658] Стадия 2: этил-(2R)-2-[[1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)карбамоил]окси]-3-(оксан-4-илокси)пропаноат. Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой В, используя этил-(2R)-2-гидрокси-3-(оксан-4-илокси)пропаноат и промежуточное соединение А в качестве исходных веществ. Неочищенную смесь очищали методом препаративной TLC (50% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Y=10%. MS ES<sup>+</sup>: 418,3. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,01 (с, 1H), 6,50-6,46 (ушир. с, 1H), 5,28 (с, 1H), 4,32-4,20 (м, 2H), 4,02-3,83 (м, 4H), 3,65-3,33 (м, 3H), 2,93-2,80 (м, 8H), 2,13-2,02 (м, 4H), 1,93-1,75 (м, 2H), 1,70-1,50 (м, 2H), 1,31 (т, J=7 Гц, 3H).

Пример 98. Этил-(2R)-2-[[1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)карбамоил]окси]-3-(5-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропаноат и этил-(2R)-2-[[1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)карбамоил]окси]-3-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропаноат



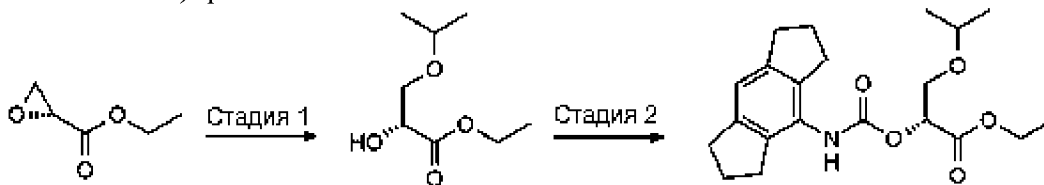
[0659] Стадия 1: этил-(2R)-2-гидрокси-3-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропаноат и этил-(2R)-2-гидрокси-3-(5-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропаноат. К раствору этил-(2R)-оксиран-2-карбоксилата (1,50 г, 12,9 ммоль) (для синтеза см. Пример 5AY) в EtOH (15 мл) добавляли 5-метил-1H-1,2,4-триазол (2,68 г, 32,3 ммоль) и DIPEA (5,40 мл, 31,00 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч, а затем концентрировали. Неочищенное вещество очищали методом препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Luna C18 250×50 мм, 10 мкм; подвижная фаза: [A - TFA/H<sub>2</sub>O=0,075% об./об.; B - ACN] B%: 1%-20%, 20 мин) с получением этил-(2R)-2-гидрокси-3-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропаноата (выход 12%) в виде желтого масла и этил-(2R)-2-гидрокси-3-(5-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропаноата (выход 10%) в виде желтого масла. Результаты анализа этил-(2R)-2-гидрокси-3-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропаноата: <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,57 (с, 1H), 5,70-5,30 (ушир. с, 1H), 4,43-4,31 (м, 3H), 4,13 (кв, J=7 Гц, 2H), 2,27 (с, 3H), 1,19 (т, J=7 Гц, 3H). Результаты анализа этил-(2R)-2-гидрокси-3-(5-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропаноата: <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,11 (с, 1H), 6,45-6,10 (ушир. с, 1H), 4,45-4,31 (м, 3H), 4,11 (кв, J=7 Гц, 2H), 2,46 (с, 3H), 1,19 (т, J=7 Гц, 3H).

[0660] Стадия 2а: этил-(2R)-2-[[[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси]-3-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропаноат. Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой В, используя этил-(2R)-2-гидрокси-3-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропаноат и промежуточное соединение А в качестве исходных веществ. Неочищенную смесь очищали методом FCC (0-17% EtOAc в гексане), а затем препаративной HPLC (колонка: Agela Durashell C18 150×25 мм, 5 мкм; подвижная фаза: [A - 10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> в H<sub>2</sub>O; B - ACN] B%: 39%-69%, 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Y=1%. MS ES<sup>+</sup>: 399,2. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,26 (с, 1H), 7,03 (с, 1H), 6,47 (с, 1H), 5,46 (с, 1H), 4,65 (с, 2H), 4,28 (кв, J=7 Гц, 2H), 2,93-2,85 (м, 4H), 2,83-2,74 (м, 4H), 2,43 (с, 3H), 2,11-2,04 (м, 4H), 1,32 (т, J=7 Гц, 3H).

[0661] Стадия 2б: этил-(2R)-2-[[[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси]-3-(5-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропаноат. Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой В, используя этил-(2R)-2-гидрокси-3-(5-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропаноат и промежуточное соединение А в

качестве исходных веществ. Неочищенную смесь очищали методом препаративной TLC (9% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества.  $Y=1\%$ . MS ES<sup>+</sup>: 399,2. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7,73 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,33 (с, 1H), 5,41 (с, 1H), 4,53 (с, 2H), 4,19-4,12 (м, 2H), 2,86-2,75 (м, 4H), 2,73-2,63 (ушир. с, 4H), 2,02-1,95 (м, 4H), 1,51 (с, 3H), 1,25 (т, J=7 Гц, 3H).

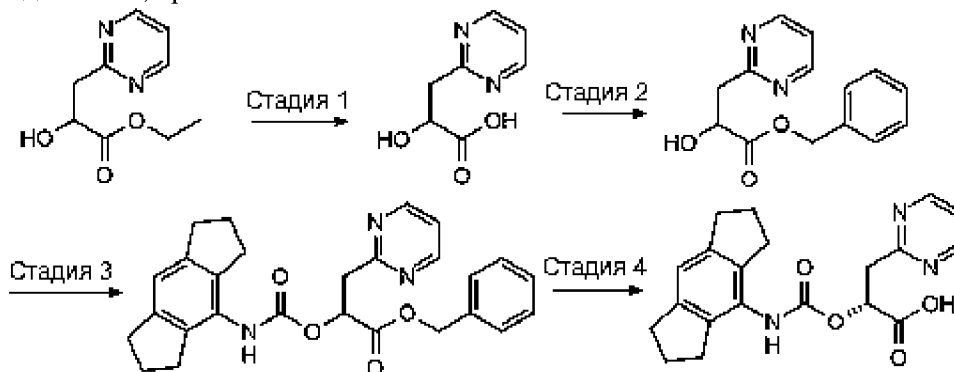
Пример 99. Этил-(2R)-2-[[[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси]-3-(пропан-2-илокси)пропаноат



[0662] Стадия 1: этил-(2R)-2-гидрокси-3-(пропан-2-илокси)пропаноат. К раствору этил-(2R)-оксиран-2-карбоксилата (100 мг, 0,86 ммоль) (для синтеза см. Пример 5AY) в EtOAc (1 мл) добавляли пропан-2-ол (462 мкл, 6,03 ммоль) и трифторметансульфонат магния (444 мг, 1,38 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 24 ч. Остаток очищали методом FCC (5-17% EtOAc в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.  $Y=69\%$ . <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  4,35-4,16 (м, 3H), 3,77-3,65 (м, 2H), 3,61-3,57 (м, 1H), 1,29 (т, J=7 Гц, 3H), 1,18-1,06 (м, 6H).

[0663] Стадия 2: этил-(2R)-2-[[[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси]-3-(пропан-2-илокси)пропаноат. Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой В, используя этил-(2R)-2-гидрокси-3-(пропан-2-илокси)пропаноат и промежуточное соединение А в качестве исходных веществ. Неочищенную смесь очищали методом препаративной TLC (25% EtOAc в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.  $Y=10\%$ . MS ES<sup>+</sup>: 376,3. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7,00 (с, 1H), 6,50-6,42 (ушир. с, 1H), 5,26 (с, 1H), 4,34-4,16 (м, 2H), 3,87 (с, 2H), 3,65 (с, 1H), 2,91-2,81 (м, 8H), 2,12-2,01 (м, 4H), 1,31 (т, J=7 Гц, 3H), 1,21-1,12 (ушир. с, 6H).

Пример 100. (2R)-2-[[[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси]-3-(пиримидин-2-ил)пропановая кислота



[0664] Стадия 1: 2-гидрокси-3-(пиримидин-2-ил)пропановая кислота. К смеси этил-2-гидрокси-3-(пиримидин-2-ил)пропаноата (26,0 г, 133 ммоль) (для синтеза см. Пример

5BP) в THF (180 мл) и H<sub>2</sub>O (180 мл) при 10-20°C одной порцией добавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (7,31 г, 174 ммоль). RM перемешивали при температуре от 10 до 20°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали в условиях вакуума для удаления THF с получением водного раствора. Этот раствор промывали EtOAc (3×40 мл). Водный слой подкисляли до pH~3 добавлением 1 М HCl, а затем концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. Y=количественный. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,70 (д, J=6 Гц, 2H), 7,32 (т, J=5 Гц, 1H), 4,44-4,35 (м, 1H), 3,31 (дд, J=14, 4 Гц, 1H), 2,90 (дд, J=14, 10 Гц, 1H). Взаимозаменяемых протонов не наблюдалось.

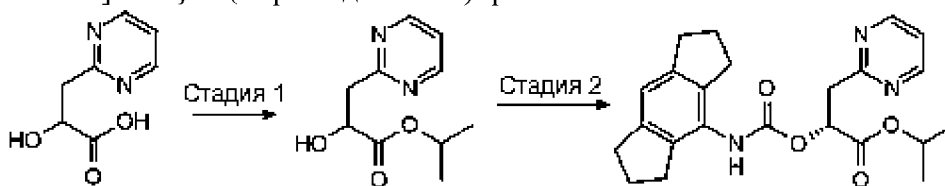
[0665] Стадия 2: бензил-2-гидрокси-3-(пиримидин-2-ил)пропаноат. К смеси 2-гидрокси-3-(пиримидин-2-ил)пропановой кислоты (10,0 г, 59 ммоль) и бензилового спирта (70 мл) при температуре от 10 до 20°C одной порцией добавляли H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (317 мкл, 5,9 ммоль). RM нагревали до 45°C и перемешивали в течение 16 ч. Смесь концентрировали и очищали методом FCC (0-60% этилацетат в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Y=19%. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,62 (д, J=5 Гц, 2H), 7,36-7,28 (м, 4H), 7,15 (т, J=5 Гц, 1H), 5,20 (с, 2H), 4,83-4,76 (м, 1H), 4,42 (с, 1H), 3,58-3,51 (м, 1H), 3,50-3,43 (м, 1H).

[0666] Стадия 3: бензил-2-[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси}-3-(пиримидин-2-ил)пропаноат. Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой В, используя бензил-2-гидрокси-3-(пиримидин-2-ил)пропаноат и промежуточное соединение А в качестве исходных веществ. Неочищенную смесь очищали методом FCC (0-60% EtOAc в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Y=27%. MS ES<sup>+</sup>: 458,1. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,64 (д, J=4 Гц, 2H), 7,34 (с, 4H), 7,15 (т, J=5 Гц, 1H), 6,98 (с, 1H), 6,25 (с, 1H), 5,85 (т, J=6 Гц, 1H), 5,30-5,17 (м, 2H), 3,63-3,55 (м, 2H), 2,90-2,81 (м, 4H), 2,75-2,65 (м, 4H), 2,11-1,93 (м, 4H).

[0667] Стадия 4: (2R)-2-[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси}-3-(пиримидин-2-ил)пропановая кислота. К раствору бензил-2-[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси}-3-(пиримидин-2-ил)пропаноата (790 мг, 1,73 ммоль) в MeOH (20 мл) в атмосфере N<sub>2</sub> добавляли 10% Pd/C (1,73 ммоль). Смесь перемешивали в атмосфере H<sub>2</sub> (15 фунт/кв.дюйм) при 15°C в течение 2 ч. Смесь фильтровали через Celite и концентрировали в условиях вакуума с получением остатка. Остаток очищали методом обращенно-фазовой хроматографии (колонка: Waters Xbridge 150×25, 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) - ACN]; B%: 14%-44%, 12 мин) с получением рацемического продукта. Этот продукт разделяли методом хиральной SFC (колонка: Daicel Chiralpak IC (250 мм×30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O в EtOH]; B%: 45%, 6 мин) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Целевому (R)-энантиомеру соответствовал пик 1. Y=15%. MS ES<sup>+</sup>: 368,1. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,85 (с, 1H), 8,75 (д, J=5 Гц, 2H), 7,38 (т, J=5 Гц, 1H), 6,89 (с, 1H), 5,52-5,45 (м, 1H), 3,58-3,38 (м, 2H), 2,82-2,72 (м, 4H), 2,69-2,53 (м, 4H), 1,97-1,85 (м,

4H). Пик протона CO<sub>2</sub>H не наблюдался.

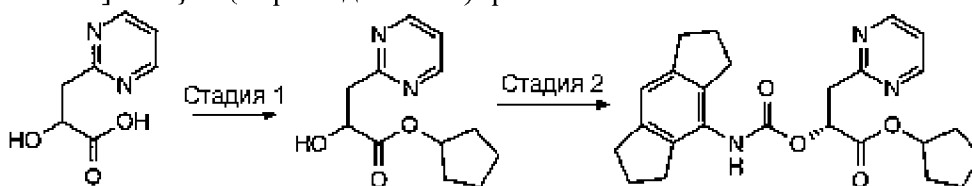
Пример 101. Пропан-2-ил-(2R)-2-[[[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси]-3-(пиримидин-2-ил)пропаноат



[0668] Стадия 1: пропан-2-ил-2-гидрокси-3-(пиримидин-2-ил)пропаноат. К смеси 2-гидрокси-3-(пиримидин-2-ил)пропановой кислоты (10,0 г, 59,5 ммоль) (для синтеза см. Пример 5CC) в изопропанол (70 мл) добавляли H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (317 мкл, 5,95 ммоль) одной порцией при температуре от 10 до 20°C. RM нагревали при 45°C в течение 16 ч. RM подщелачивали до pH~8 добавлением водн. NaHCO<sub>3</sub>, а затем концентрировали в условиях вакуума. Полученный водный раствор/суспензию экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические фазы концентрировали в условиях вакуума с получением остатка. Остаток очищали методом FCC (0-50% EtOAc в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Y=23%. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) 8,68 (д, J=5 Гц, 2H), 7,20 (т, J=5 Гц, 1H), 5,14-5,03 (м, 1H), 4,71 (ушир. с, 1H), 4,27 (ушир. с, 1H), 3,55-3,48 (м, 1H), 3,46-3,38 (м, 1H), 1,25 (д, J=6 Гц, 3H), 1,19 (д, J=6 Гц, 3H).

[0669] Стадия 2: пропан-2-ил-(2R)-2-[[[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси]-3-(пиримидин-2-ил)пропаноат. Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой В, используя пропан-2-ил-2-гидрокси-3-(пиримидин-2-ил)пропаноат и промежуточное соединение А в качестве исходных веществ. Неочищенную смесь очищали методом FCC (0-60% EtOAc в петролейном эфире) с получением рацемической смеси продуктов в виде белого твердого вещества. Энантиомеры разделяли методом хиральной SFC (колонка: Daicel Chiralpak AY-H (250 мм×30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: EtOH; В%: 45%, 8 мин) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Целевому (R)-энантиомеру соответствовал пик 1. Y=8%. MS ES<sup>+</sup>: 410,2. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) 8,70 (с, 2H), 7,19 (с, 1H), 6,98 (с, 1H), 6,26 (ушир. с, 1H), 5,78-5,70 (м, 1H), 5,18-5,06 (м, 1H), 3,56 (ушир. с, 2H), 2,91-2,81 (м, 4H), 2,80-2,70 (м, 4H), 2,10-1,98 (м, 4H), 1,27 (д, J=6 Гц, 3H), 1,24 (д, J=6 Гц, 3H).

Пример 102. Циклопентил-(2R)-2-[[[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси]-3-(пиримидин-2-ил)пропаноат

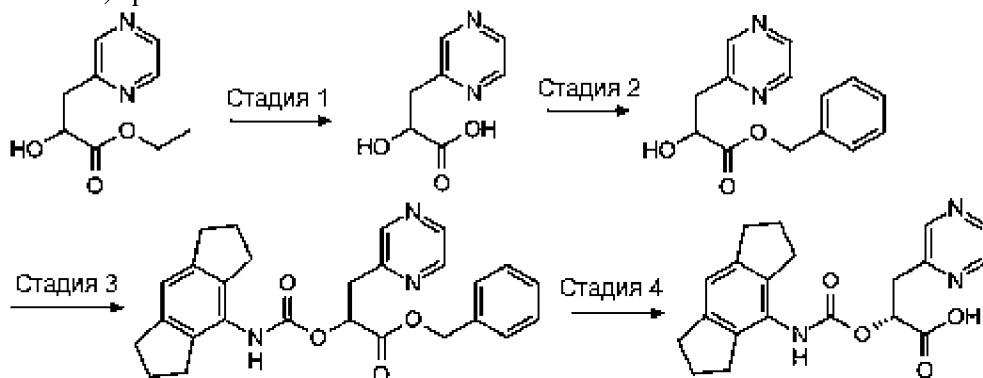


[0670] Стадия 1: циклопентил-2-гидрокси-3-(пиримидин-2-ил)пропаноат. К смеси 2-гидрокси-3-(пиримидин-2-ил)пропановой кислоты (10,0 г, 59,5 ммоль) (для синтеза см.

Пример 5CC) в цикlopentаноле (70 мл) при температуре от 10 до 20°C одной порцией добавляли  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (317 мкл, 5,95 ммоль). RM нагревали при 45°C в течение 16 ч. RM подщелачивали до pH~8 добавлением водн.  $\text{NaHCO}_3$ , а затем концентрировали в условиях вакуума. Полученный водный раствор/суспензию экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические фазы концентрировали в условиях вакуума с получением остатка. Остаток очищали методом FCC (0-60% EtOAc в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Y=15%.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) 8,67 (д, J=5 Гц, 2H), 7,19 (т, J=5 Гц, 1H), 5,26-5,19 (м, 1H), 4,72-4,66 (м, 1H), 4,41-4,11 (м, 1H), 3,53-3,44 (м, 1H), 3,43-3,35 (м, 1H), 1,89-1,73 (м, 2H), 1,73-1,46 (м, 6H).

[0671] Стадия 2: цикlopентил-(2R)-2-[[1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси}-3-(пиримидин-2-ил)пропаноат. Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой В, используя цикlopентил-2-гидрокси-3-(пиримидин-2-ил)пропаноат и промежуточное соединение А в качестве исходных веществ. Неочищенную смесь очищали методом FCC (0-60% EtOAc в петролейном эфире) с получением рацемической смеси продуктов в виде белого твердого вещества. Энантиомеры разделяли методом хиральной SFC (колонка: Daicel Chiralpak AY-H (250 мм×30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: IPA; В%: 45%, 20 мин) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Целевому (R)-энантиомеру соответствовал пик 1. Y=5%. MS  $\text{ES}^+$ : 436,2.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,07 (ушир. с, 1H), 8,77 (д, J=4 Гц, 2H), 7,41 (т, J=5 Гц, 1H), 6,91 (с, 1H), 5,54-5,44 (м, 1H), 5,15-5,10 (м, 1H), 3,40 (ушир. с, 2H), 2,82-2,72 (м, 4H), 2,62 (ушир. с, 4H), 1,93 (ушир. с, 4H), 1,85-1,69 (м, 2H), 1,66-1,44 (м, 6H).

Пример 103. (2R)-2-[[1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси}-3-(пиразин-2-ил)пропановая кислота



[0672] Стадия 1: 2-гидрокси-3-(пиразин-2-ил)пропановая кислота. К раствору этил-2-гидрокси-3-(пиразин-2-ил)пропаноата (6,00 г, 30,5 ммоль) (для синтеза см. Пример 5BQ) в EtOH (42 мл) добавляли 2 М NaOH (18,3 мл, 36,6 ммоль), и перемешивали смесь при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях вакуума с получением водного раствора. Этот раствор промывали этилацетатом (2×20 мл), водную фазу корректировали до pH~2 и концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества, которое использовали без

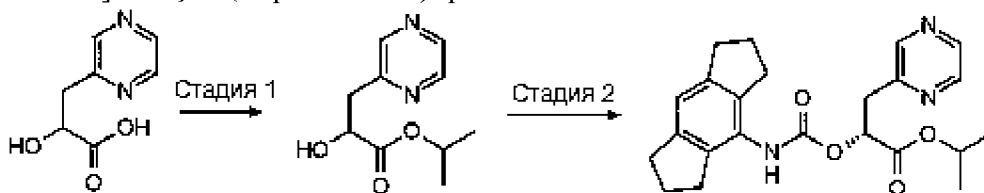
очистки.  $Y$ =количественный.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8,54-8,53 (м, 2H), 8,47 (д,  $J=2$  Гц, 1H), 4,50-4,44 (м, 1H), 3,33-3,26 (м, 1H), 3,17-3,09 (м, 1H). Взаимозаменяемых протонов не наблюдалось.

[0673] Стадия 2: бензил-2-гидрокси-3-(пиразин-2-ил)пропаноат. К смеси 2-гидрокси-3-(пиразин-2-ил)пропановой кислоты (10,0 г, 59 ммоль) и бензилового спирта (70 мл) при температуре от 10 до 20°C одной порцией добавляли  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (317 мкл, 5,9 ммоль). РМ нагревали до 45°C и перемешивали в течение 16 ч. Смесь концентрировали и очищали методом FCC (0-60% этилацетат в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

[0674] Стадия 3: бензил-2-[[[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)карбамоил]окси]-3-(пиразин-2-ил)пропаноат. Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой В, используя бензил-2-гидрокси-3-(пиразин-2-ил)пропаноат и промежуточное соединение А в качестве исходных веществ. Неочищенную смесь очищали методом FCC (0-50% EtOAc в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.  $Y=22\%$ . MS ES<sup>+</sup>: 458,1.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  8,50-8,42 (м, 3H), 7,35 (с, 5H), 7,00 (с, 1H), 5,62 (ушир. с, 1H), 5,29-5,16 (м, 2H), 3,42 (ушир. с, 2H), 2,90-2,84 (м, 4H), 2,75-2,65 (м, 3H), 2,09-2,00 (м, 4H). Пик NH не наблюдался.

[0675] Стадия 4: (2R)-2-[[[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)карбамоил]окси]-3-(пиразин-2-ил)пропановая кислота. К раствору бензил-2-[[[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)карбамоил]окси]-3-(пиразин-2-ил)пропаноата (400 мг, 0,87 ммоль) в MeOH (8 мл) в атмосфере  $\text{N}_2$  добавляли 10% Pd/C (0,87 ммоль). Смесь перемешивали в атмосфере  $\text{H}_2$  при к.т. в течение 25 мин. Смесь фильтровали через Celite и концентрировали в условиях вакуума с получением рацемического продукта. Этот продукт разделяли методом хиральной SFC (колонок: Daicel Chiralpak IC (250 мм×30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1%  $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$  в EtOH]; В%: 35%, 8 мин) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Целевому (R)-энантиомеру соответствовал пик 2.  $Y=45\%$ . MS ES<sup>+</sup>: 368,1.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8,88 (ушир. с, 1H), 8,65-8,50 (м, 3H), 6,89 (с, 1H), 5,27-5,19 (м, 1H), 3,34-3,21 (м, 2H), 2,81-2,73 (м, 4H), 2,65-2,52 (м, 4H), 1,97-1,82 (м, 4H).

Пример 104. Пропан-2-ил-(2R)-2-[[[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)карбамоил]окси]-3-(пиразин-2-ил)пропаноат

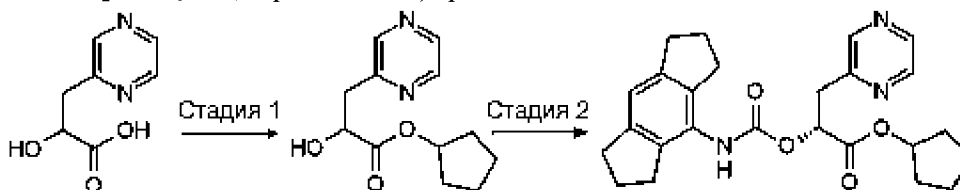


[0676] Стадия 1: пропан-2-ил-2-гидрокси-3-(пиразин-2-ил)пропаноат. К раствору 2-гидрокси-3-(пиразин-2-ил)пропановой кислоты (4,00 г, 23,8 ммоль, 1,0 экв.) (для синтеза см. Пример 5CF) в изопропанол (28 мл) добавляли 4-(диметиламино)пиридин (290 мг, 2,38 ммоль), а затем по каплям оксалилхлорид (2,29 мл, 26,2 ммоль). РМ перемешивали

при к.т. в течение 12 ч, а затем концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом FCC (0-15% EtOAc в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла.  $Y=24\%$ .  $^1H$ -ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  8,53-8,49 (м, 2H), 8,46 (д,  $J=2$  Гц, 1H), 5,14-5,02 (м, 1H), 4,64-4,58 (м, 1H), 3,38-3,28 (м, 1H), 3,22-3,16 (м, 1H), 1,27-1,20 (м, 6H).

[0677] Стадия 2: пропан-2-ил-(2R)-2-[[[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)карбамоил]окси]-3-(пиразин-2-ил)пропаноат. Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой В, используя пропан-2-ил-2-гидрокси-3-(пиразин-2-ил)пропаноат и промежуточное соединение А в качестве исходных веществ. Неочищенную смесь очищали методом FCC (0-50% EtOAc в петролейном эфире) с получением рацемической смеси продуктов в виде белого твердого вещества. Энантиомеры разделяли методом хиральной SFC (колонка: Daicel Chiralpak AD-H (250 мм×30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: EtOH; В%: 30%, 6 мин) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Целевому (R)-энантиомеру соответствовал пик 1.  $Y=31\%$ . MS ES<sup>+</sup>: 410,2.  $^1H$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,12 (ушир. с, 1H), 8,72-8,51 (м, 3H), 6,92 (с, 1H), 5,34-5,26 (м, 1H), 4,98-4,85 (м, 1H), 3,33-3,30 (м, 2H), 2,82-2,74 (м, 4H), 2,69-2,56 (м, 4H), 1,98-1,88 (м, 4H), 1,16 (д,  $J=6$  Гц, 3H), 1,12 (д,  $J=6$  Гц, 3H).

Пример 105. Циклопентил-(2R)-2-[[[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)карбамоил]окси]-3-(пиразин-2-ил)пропаноат

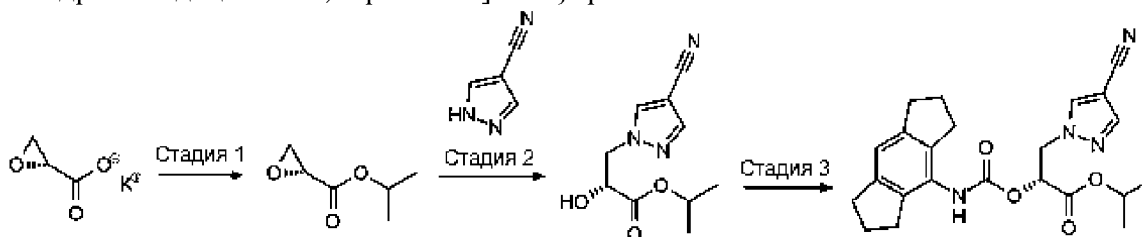


[0678] Стадия 1: циклопентил-2-гидрокси-3-(пиразин-2-ил)пропаноат. К раствору 2-гидрокси-3-(пиразин-2-ил)пропановой кислоты (4,00 г, 23,7 ммоль) (для синтеза см. Пример 5CF) в цикlopentanолe (28 мл) по каплям добавляли DMAP (290 мг, 2,38 ммоль), а затем оксалилхлорид (2,29 мл, 26,1 ммоль). РМ перемешивали при к.т. в течение 12 ч, а затем концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом FCC (0-15% EtOAc в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла.  $Y=28\%$ .  $^1H$ -ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  8,52-8,50 (м, 2H), 8,47 (д,  $J=2$  Гц, 1H), 5,30-5,23 (м, 1H), 4,64-4,59 (м, 1H), 3,39-3,26 (м, 1H), 3,24-3,15 (м, 1H), 1,90-1,55 (м, 8H).

[0679] Стадия 2: циклопентил-(2R)-2-[[[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)карбамоил]окси]-3-(пиразин-2-ил)пропаноат. Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой В, используя циклопентил-2-гидрокси-3-(пиразин-2-ил)пропаноат и промежуточное соединение А в качестве исходных веществ. Неочищенную смесь очищали методом FCC (0-50% EtOAc в петролейном эфире) с получением рацемической смеси продуктов в виде белого твердого вещества. Энантиомеры разделяли методом хиральной SFC (колонка: Daicel Chiralpak AD-H (250

мм×30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1%  $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ ]; В%: 26%, 20 мин) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Целевому (R)-энантиомеру соответствовал пик 2.  $Y=35\%$ . MS  $\text{ES}^+$ : 436,2.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9,14-9,06 (ушир. с, 1H), 8,73-8,66 (ушир. с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 6,92 (с, 1H), 5,34-5,26 (м, 1H), 5,14-5,05 (м, 1H), 3,40-3,28 (м, 2H), 2,82-2,76 (м, 4H), 2,66-2,59 (м, 4H), 2,00-1,88 (м, 4H), 1,86-1,71 (м, 2H), 1,58-1,51 (м, 6H).

Пример 108. Пропан-2-ил-(2R)-3-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-2-{[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси}пропаноат



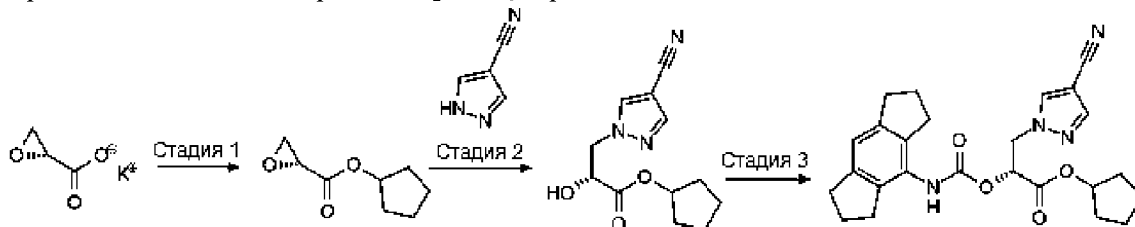
[0680] Стадия 1: пропан-2-ил-(2R)-оксиран-2-карбоксилат. К смеси (2R)-оксиран-2-карбоксилата калия (30,0 г, 237 ммоль) (для синтеза см. Пример 5AJ) в DCM (150 мл) при к.т. в атмосфере  $\text{N}_2$  одной порцией добавляли хлорид бензилтриэтиламмония (54,2 г, 238 ммоль) и 2-бромпропан (117 г, 951 ммоль). Смесь перемешивали при  $45^\circ\text{C}$  в течение 16 ч. RM оставляли охлаждаться, вливали в  $\text{H}_2\text{O}$  (500 мл) и перемешивали в течение 5 мин. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (100 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором (200 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали методом FCC (0-50% EtOAc в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  5,16-5,04 (м, 1H), 3,39-3,37 (м, 1H), 2,96-2,89 (м, 2H), 1,30-1,24 (м, 6H).

[0681] Стадия 2: пропан-2-ил-(2R)-3-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-2-гидроксипропаноат. В пробирке для микроволновой обработки пропан-2-ил-(2R)-оксиран-2-карбоксилат (2,00 г, 15,4 ммоль) и 4-цианопиразол (3,58 г, 38,4 ммоль) растворяли в изопропанол (10 мл). RM нагревали в микроволновом реакторе при  $100^\circ\text{C}$  в течение 3 ч. RM концентрировали в условиях вакуума, а затем очищали методом препаративной HPLC: (колонок: Agela Innoval ODS-2 100 мм×350 мм; подвижная фаза: [вода (0,1% TFA) - ACN]; В%: 5%-25%, 20 мин) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. MS  $\text{ES}^+$ : 224,2.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7,94 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 5,13-5,06 (м, 1H), 4,51-4,48 (м, 2H), 3,72 (с, 1H), 1,32-1,26 (м, 6H).

[0682] Стадия 3: пропан-2-ил-(2R)-3-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-2-{[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси}-пропаноат. Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой А, используя пропан-2-ил-(2R)-3-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-2-гидроксипропаноат и промежуточное соединение А в качестве исходных веществ. Неочищенный продукт очищали методом препаративной HPLC (колонок: Phenomenex Luna C18 250×50 мм, 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% TFA) - ACN]; В%: 50%-80%, 20 мин) с получением указанного в заголовке соединения в

виде белого твердого вещества. Y=26%. MS ES<sup>+</sup>: 423,3. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,16 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 5,29 (с, 1H), 4,98-4,88 (м, 2H), 4,70 (с, 2H), 2,85-2,77 (м, 4H), 2,74-2,60 (м, 4H), 1,99-1,92 (м, 4H), 1,23-1,16 (м, 6H).

Пример 109. Циклопентил-(2R)-3-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-2-{[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси}-пропаноат



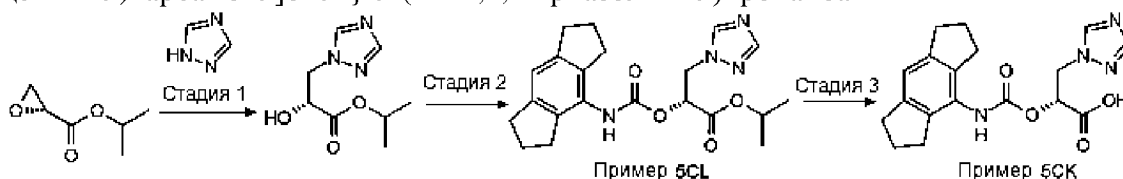
[0683] Стадия 1: циклопентил-(2R)-оксиран-2-карбоксилат. К смеси (2R)-оксиран-2-карбоксилата калия (50,0 г, 396 ммоль) (для синтеза см. Пример 5AJ) и циклопропилбромид (236 г, 1,59 моль) в дихлорметане (250 мл) при к.т. в атмосфере N<sub>2</sub> одной порцией добавляли хлорид бензилтриэтиламмония (90,3 г, 396 ммоль). Смесь перемешивали при 45°C в течение 16 ч. Смесь оставляли охлаждаться, вливали в воду (1500 мл) и перемешивали в течение 5 мин. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (200 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором (200 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали методом FCC (0-50% EtOAc в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. Y=22%. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 5,29-5,22 (м, 1H), 3,40-3,34 (м, 1H), 2,95-2,85 (м, 2H), 1,89 -1,58 (м, 8H).

[0684] Стадия 2: циклопентил-(2R)-3-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-2-гидроксипропаноат. В пробирке для микроволновой обработки циклопентил-(2R)-оксиран-2-карбоксилат (1,50 г, 9,60 ммоль) и 4-цианопиразол (2,24 г, 24,0 ммоль) растворяли в цикlopentаноле (10 мл). RM нагревали в микроволновом реакторе при 100°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом препаративной HPLC (колонка: Agela Innoval ODS-2 250×80 мм; подвижная фаза: [вода (0,1% TFA) - ACN]; B%: 12%-42%, 30 мин) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. MS ES<sup>+</sup>: 250,2. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,93 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 5,30-5,24 (м, 1H), 4,51-4,48 (м, 2H), 3,79-3,73 (м, 1H), 1,95-1,55 (м, 8H).

[0685] Стадия 3: циклопентил-(2R)-3-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-2-{[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси}-пропаноат. Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой А, используя циклопентил-(2R)-3-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-2-гидроксипропаноат и промежуточное соединение А в качестве исходных веществ. Неочищенный продукт очищали методом препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Luna C18 250×50 мм, 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% TFA) - ACN]; B%: 50%-80%, 20 мин) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Y=5%. MS ES<sup>+</sup>: 449,4. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,17 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 5,29 (с, 1H), 5,13-5,08 (м, 2H), 4,73-4,67 (м,

2H), 2,90-2,77 (м, 4H), 2,73-2,62 (м, 4H), 1,99-1,94 (м, 4H), 1,77-1,54 (м, 8H).

Пример 110. (2R)-2-[[[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси]-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропановая кислота и пропан-2-ил-(2R)-2-[[[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси]-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропаноат



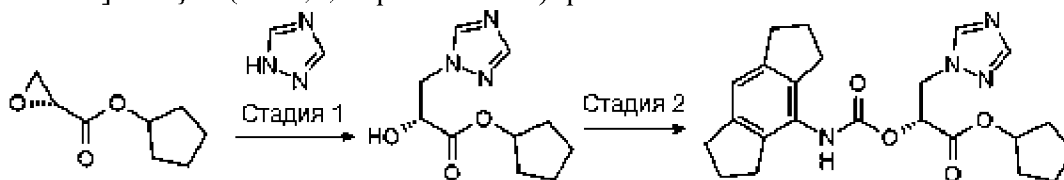
[0686] Стадия 1: пропан-2-ил-(2R)-2-гидрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропаноат. В пробирке для микроволновой обработки пропан-2-ил-(2R)-оксиран-2-карбоксилат (2,00 г, 15,4 ммоль) (для синтеза см. Пример 5CI) и 1H-1,2,4-триазол (2,65 г, 38,4 ммоль) растворяли в изопропанол (10 мл). RM нагревали в микроволновом реакторе при 100°C в течение 3 ч. Смесь концентрировали в условиях вакуума, и очищали полученный остаток методом препаративной HPLC: (колонка: Agela Innoval ODS-2 250×80 мм; подвижная фаза: [вода (0,1% TFA) - ACN]; В%: 0%-21%, 30 мин) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. MS ES<sup>+</sup>: 200,1. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,58 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 5,10-5,05 (м, 1H), 4,62-4,51 (м, 3H), 1,29-1,23 (м, 6H).

[0687] Стадия 2: пропан-2-ил-(2R)-2-[[[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси]-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропаноат. Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой А, используя пропан-2-ил-(2R)-2-гидрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропаноат и промежуточное соединение А в качестве исходных веществ. Неочищенный продукт очищали методом препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Luna C18 250×50 мм, 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% TFA) - ACN]; В%: 45%-75%, 20 мин) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Y=25%. MS ES<sup>+</sup>: 399,3. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,19 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 5,32-5,24 (м, 1H), 4,99-4,90 (м, 1H), 4,72-4,66 (м, 2H), 2,85-2,80 (м, 4H), 2,70-2,61 (м, 4H), 2,00-1,90 (м, 4H), 1,24-1,17 (м, 6H).

[0688] Стадия 3: (2R)-2-[[[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси]-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропановая кислота. К смеси пропан-2-ил-(2R)-2-[[[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси]-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропаноата (400 мг, 1,00 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) при к.т. одной порцией добавляли 4 М HCl (5 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 48 ч. RM концентрировали в условиях пониженного давления и очищали методом препаративной HPLC: (колонка: Phenomenex Luna C18 200×40 мм, 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% TFA) - ACN]; В%: 20%-55%, 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Y=28%. MS ES<sup>+</sup>: 357,0. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,46-13,28 (ушир. с, 1H), 9,11 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 6,94 (с, 1H), 5,26 (с, 1H), 4,74-4,66 (м, 2H), 2,90-2,84 (м, 4H), 2,82-2,78 (м, 4H), 1,98-1,92 (м, 4H).

Пример 111. Циклопентил-(2R)-2-[[[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-

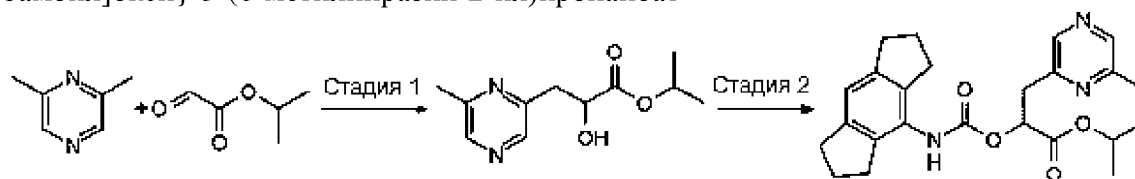
ил)карбамоил]окси}-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропаноат



[0689] Стадия 1: цикlopентил-(2R)-2-гидрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропаноат. В пробирке для микроволновой обработки цикlopентил-(2R)-оксиран-2-карбоксилат (1,00 г, 6,40 ммоль) (для синтеза см. Пример 5CJ) и 1H-1,2,4-триазол (1,11 г, 16,0 ммоль) растворяли в цикlopентаноле (7 мл). RM нагревали в микроволновом реакторе при 100°C в течение 3 ч. RM концентрировали в условиях пониженного давления с получением остатка. Остаток очищали методом препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Luna C18 250×50 мм, 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% TFA) - ACN]; B%: 10%-40%, 20 мин) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла. Y=46%. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,68 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 5,25-5,21 (м, 1H), 4,62-4,49 (м, 3H), 1,89-1,61 (м, 8H).

[0690] Стадия 2: цикlopентил-(2R)-2-[[1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси}-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропаноат. Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой А, используя цикlopентил-(2R)-2-гидрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропаноат и промежуточное соединение А в качестве исходных веществ. Неочищенный продукт очищали методом препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Luna C18 250×50 мм, 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% TFA) - ACN]; B%: 50%-80%, 20 мин) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Y=5%. MS ES<sup>+</sup>: 425,1. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,62 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 6,96 (с, 1H), 5,36 (с, 1H), 5,25-5,20 (м, 1H), 4,83-4,75 (м, 2H), 2,90-2,82 (м, 4H), 2,80-2,71 (м, 4H), 2,06-2,00 (м, 4H), 1,87-1,61 (м, 8H).

Пример 112. Пропан-2-ил-2-[[1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси}-3-(6-метилпирозин-2-ил)пропаноат

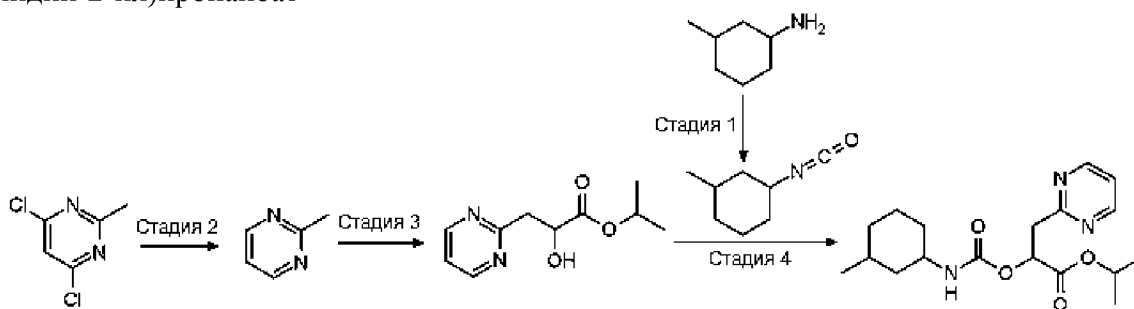


[0691] Стадия 1: пропан-2-ил-2-гидрокси-3-(6-метилпирозин-2-ил)пропаноат. К раствору изопропил-2-оксоацетата (1,13 г, 9,71 ммоль) в диоксане (8 мл) в атмосфере N<sub>2</sub> добавляли 2,6-диметилпирозин (1,0 г, 9,25 ммоль) и диацетоксижелезо (80 мг, 462 мкмоль). RM нагревали при 120°C в течение 42 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях вакуума, и очищали полученный остаток методом FCC (0-10% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла. Y=9%. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,34 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 5,18-4,99 (м, 1H), 4,67-4,52 (м, 1H), 3,82 (д, J=6 Гц, 1H), 3,33-3,23 (м, 1H), 3,20-3,11 (м, 1H), 2,54 (с, 3H), 1,27-1,24 (м, 6H).

[0692] Стадия 2: пропан-2-ил-2-[[1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-

ил)карбамоил]окси}-3-(6-метилпиразин-2-ил)пропаноат. Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой В, используя пропан-2-ил-2-гидрокси-3-(6-метилпиразин-2-ил)пропаноат и промежуточное соединение А в качестве исходных веществ. Неочищенную смесь очищали методом препаративной TLC (50% EtOAc в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Y=14%. MS ES<sup>+</sup>: 424,4. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,38-8,30 (ушир. с, 2H), 7,00 (с, 1H), 6,29-6,19 (ушир. с, 1H), 5,53-5,45 (м, 1H), 5,15-5,06 (м, 1H), 3,39-3,29 (м, 2H), 2,87 (т, J=7 Гц, 4H), 2,80-2,70 (т, J=7 Гц, 4H), 2,55 (с, 3H), 2,10-1,99 (м, 4H), 1,29-1,25 (м, 6H).

Пример 113. Пропан-2-ил-2-[[3-(3-метилциклогексил)карбамоил]-окси}-3-(пиримидин-2-ил)пропаноат



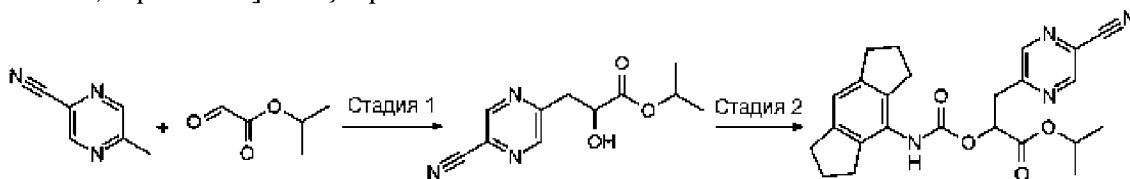
[0693] Стадия 1: 1-изоцианато-3-метилциклогексан. К раствору трифосгена (655 мг, 2,21 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли 3-метилциклогексанамина (250 мг, 2,21 ммоль) и триэтиламин (655 мкл, 4,64 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч, затем концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. Это соединение использовали непосредственно на следующей стадии.

[0694] Стадия 2: 2-метилпиримидин. К раствору 4,6-дихлор-2-метилпиримидина (240 г, 1,47 моль) в метаноле (1,32 л) и H<sub>2</sub>O (1,10 л) добавляли 10% Pd/C (240 г) и MgO (240 г, 5,95 моль). RM перемешивали при к.т. в атмосфере H<sub>2</sub> (30 фунт/кв. дюйм) в течение 1 ч. Смесь фильтровали через Celite. Фильтрат экстрагировали DCM (4×1 л). Объединенные органические фазы подвергали перегонке при давлении 1 атм для удаления DCM при 39°C и метанол при 65°C с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневой жидкости. Y=28%. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,66 (д, J=5 Гц, 2H), 7,29 (т, J=5 Гц, 1H), 2,65 (с, 3H).

[0695] Стадия 3: пропан-2-ил-2-гидрокси-3-(пиримидин-2-ил)пропаноат. К раствору 2-метилпиримидина (10 г, 106 ммоль) и изопропил-2-оксоацетата (24,7 г, 212 ммоль) в диоксане (100 мл) при температуре от 10 до 20°C одной порцией добавляли диацетоксижелезо (924 мг, 5,3 ммоль). Смесь нагревали при 140°C в течение 48 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях вакуума с получением остатка. Этот остаток очищали методом FCC (10 до 50% EtOAc в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. Y=22%. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,70 (д, J=5 Гц, 2H), 7,22 (т, J=5 Гц, 1H) 5,20-5,07 (м, 1H), 4,73-4,71 (м, 1H), 3,55-3,40 (м, 2H), 1,26 (д, J=6 Гц, 3H), 1,21 (д, J=6 Гц, 3H).

[0696] Стадия 4: пропан-2-ил-2-{[(3-метилциклогексил)карбамоил]окси}-3-(пиримидин-2-ил)пропаноат. Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой В, используя пропан-2-ил-2-гидрокси-3-(пиримидин-2-ил)пропаноат и 1-изоцианато-3-метилциклогексан в качестве исходных веществ. Неочищенную смесь очищали методом препаративной TLC (2/1 EtOAc/петролейный эфир,  $R_f=0,3$ ) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.  $Y=52\%$ . MS  $ES^+$ : 350,2.  $^1H$ -ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  8,69 (д,  $J=5$  Гц, 2H), 7,17 (т,  $J=5$  Гц, 1H) 5,68-5,58 (м, 1H), 5,14-5,07 (м, 1H), 4,69-4,63 (м, 1H), 3,51-3,37 (м, 2H), 2,06-1,83 (м, 2H), 1,78-1,63 (м, 2H), 1,55-1,31 (м, 2H), 1,27 (д,  $J=6$  Гц, 3H), 1,22 (д,  $J=6$  Гц, 3H), 0,94-0,89 (м, 1H), 0,88 (д,  $J=3$  Гц, 3H), 0,87-0,69 (м, 2H)

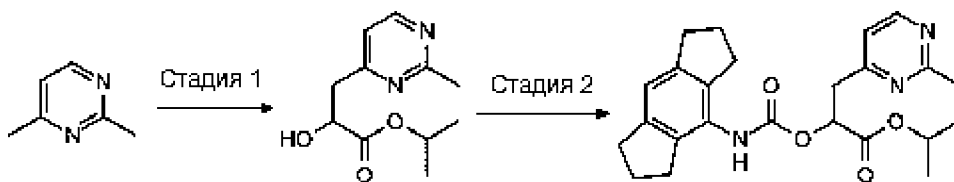
Пример 114. Пропан-2-ил-3-(5-цианопиразин-2-ил)-2-{[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)карбамоил]окси}-пропаноат



[0697] Стадия 1: пропан-2-ил-3-(5-цианопиразин-2-ил)-2-гидроксипропаноат. К раствору 5-метилпиразин-2-карбонитрила (1,0 г, 8,39 ммоль) в диоксане (7 мл) в атмосфере  $N_2$  добавляли изопропил-2-оксоацетат (1,17 г, 10,07 ммоль) и диацетоксиджелезо (73 мг, 419 мкмоль). RM нагревали при  $120^\circ C$  в течение 48 ч. Растворитель удаляли в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Luna C18 250×50 мм, 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% TFA) - ACN]; В%: 5-35, 20 мин) с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла.  $Y=23\%$ .  $^1H$ -ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  8,83 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 5,19-5,05 (м, 1H), 4,65-4,59 (м, 1H), 3,45-3,40 (м, 1H), 3,30-3,23 (м, 1H), 1,29 (т,  $J=6$  Гц, 6H).

[0698] Стадия 2: пропан-2-ил-3-(5-цианопиразин-2-ил)-2-{[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)карбамоил]окси}-пропаноат. Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой В, используя пропан-2-ил-3-(5-цианопиразин-2-ил)-2-гидроксипропаноат и промежуточное соединение А в качестве исходных веществ. Неочищенную смесь очищали методом препаративной HPLC (колонка: Nano-Micro Unisil 8-120 C18 Ultra Plus 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (10 mM  $NH_4HCO_3$ ) - ACN]; В%: 47-70, 20 мин) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.  $Y=8\%$ . MS  $ES^+$ : 435,3.  $^1H$ -ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,99 (с, 1H), 8,80 (с, 1H), 6,96 (с, 1H), 5,48-5,42 (м, 1H), 5,11-5,01 (м, 1H), 3,57-3,45 (м, 2H), 2,90-2,80 (м, 4H), 2,76-2,68 (м, 4H), 2,07-1,95 (м, 4H), 1,29-1,23 (м, 6H).

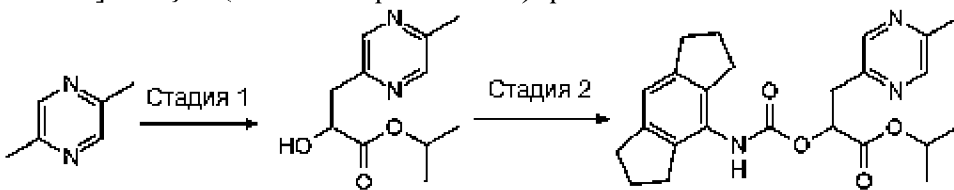
Пример 115. Пропан-2-ил-2-{[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)карбамоил]окси}-3-(2-метилпиримидин-4-ил)пропаноат



[0699] Стадия 1: пропан-2-ил-2-гидрокси-3-(2-метилпиримидин-4-ил)пропаноат. К раствору 2,4-диметилпиримидина (1,00 г, 9,25 ммоль) в диоксане (7 мл) в атмосфере азота добавляли изопропил-2-оксоацетат (1,18 г, 10,17 ммоль) и диацетоксиферро (80 мг, 0,46 ммоль). Смесь перемешивали при 120°C в течение 48 ч в атмосфере азота. Растворитель удаляли в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом FCC (33-100% EtOAc в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-коричневого масла. Y=14%. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 8,53 (д, J=5 Гц, 1H), 7,04 (д, J=5 Гц, 1H), 5,14-5,01 (м, 1H), 4,62-4,57 (м, 1H), 3,27-3,04 (м, 2H), 2,70 (с, 3H), 1,26-1,20 (м, 6H).

[0700] Стадия 2: пропан-2-ил-2-[[[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси]-3-(2-метилпиримидин-4-ил)пропаноат. Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой В, используя пропан-2-ил-2-гидрокси-3-(2-метилпиримидин-4-ил)пропаноат и промежуточное соединение А в качестве исходных веществ. Неочищенную смесь очищали методом препаративной HPLC (колонок: Xtimate C18 10 мкм, 250 мм×50 мм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) - ACN]; B%: 40-60, 25 мин) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Y=2%. MS ES<sup>+</sup>: 424,3. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,58 (ушир. с, 1H), 7,32 (ушир. с, 1H), 6,90 (с, 1H), 5,45 (ушир. с, 1H), 5,10-5,00 (м, 1H), 2,88-2,82 (м, 4H), 2,77-2,61 (м, 9H), 2,09-1,95 (м, 4H), 1,27-1,23 (м, 6H).

Пример 116. Пропан-2-ил-2-[[[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси]-3-(5-метилпиразин-2-ил)пропаноат

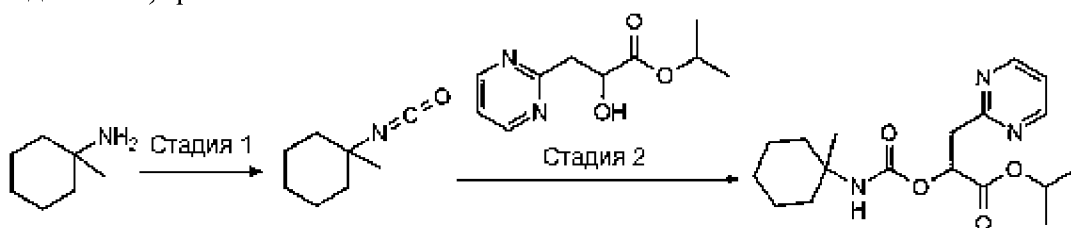


[0701] Стадия 1: пропан-2-ил-2-гидрокси-3-(5-метилпиразин-2-ил)пропаноат. К раствору изопропил-2-оксоацетата (564 мг, 4,85 ммоль) в диоксане (5 мл) в атмосфере N<sub>2</sub> добавляли 2,5-диметилпиразин (0,50 г, 4,62 ммоль) и диацетоксиферро (24 мг, 0,14 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 140°C в течение 48 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях вакуума, затем очищали методом препаративной HPLC, а затем методом FCC (9% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. Y=17%. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 8,38 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 5,14-5,04 (м, 1H), 4,61-4,56 (м, 1H), 3,67 (д, J=6 Гц, 1H), 3,35-3,09 (м, 2H), 2,55 (с, 3H), 1,27-1,24 (м, 6H).

[0702] Стадия 2: пропан-2-ил-2-[[[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси]-3-(5-метилпиразин-2-ил)пропаноат. Указанное в заголовке

соединение получали в соответствии с общей методикой В, используя пропан-2-ил-2-гидрокси-3-(5-метилпиразин-2-ил)пропаноат и промежуточное соединение А в качестве исходных веществ. Неочищенную смесь очищали методом препаративной TLC (1/1 EtOAc/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.  $Y=18\%$ . MS ES<sup>+</sup>: 424,2. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  ppm 8,43 (ушир. с, 2H), 7,00 (с, 1H), 6,27 (ушир. с, 1H) 5,50-5,42 (м, 1H), 5,15-5,06 (м, 1H), 3,40-3,25 (м, 2H), 2,91-2,83 (м, 4H), 2,75-2,62 (м, 4H), 2,57 (с, 3H), 2,14-1,94 (м, 4H), 1,28-1,24 (м, 6H).

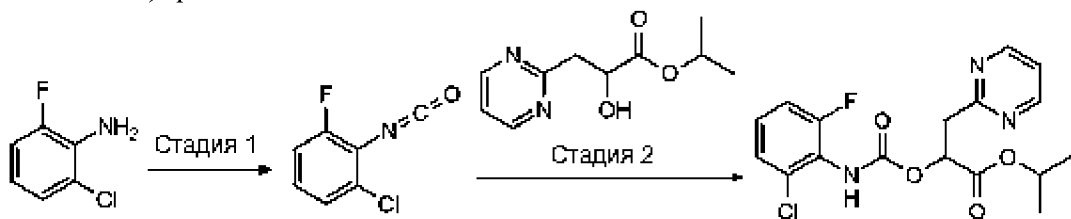
Пример 117. Пропан-2-ил-2-[[[(1-метилциклогексил)карбамоил]-окси]-3-(пиримидин-2-ил)пропаноат



[0703] Стадия 1: 1-изоцианато-1-метилциклогексан. К смеси трифосгена (393 мг, 1,33 ммоль) в DCM (2 мл), охлажденной до 0°C, в атмосфере азота добавляли 1-метилциклогексанамина (150 мг, 1,33 ммоль) и триэтиламин (369 мкл, 2,65 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Растворитель удаляли в условиях пониженного давления с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии.  $Y=100\%$ .

[0704] Стадия 2: пропан-2-ил-2-[[[(1-метилциклогексил)-карбамоил]окси]-3-(пиримидин-2-ил)пропаноат. Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой В, используя пропан-2-ил-2-гидрокси-3-(пиримидин-2-ил)пропаноат (для синтеза см. Пример 5CO) и 1-изоцианато-1-метилциклогексан в качестве исходных веществ. Неочищенную смесь очищали методом препаративной TLC (2/1 EtOAc/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветной смолы.  $Y=9\%$ . MS ES<sup>+</sup>: 350,1. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  8,69 (д, J=5 Гц, 2H), 7,17 (т, J=5 Гц, 1H), 5,63-5,57 (м, 1H), 5,14-5,07 (м, 1H), 4,68 (с, 1H), 3,49 (с, 2H), 1,95-1,78 (м, 2H), 1,52-1,33 (м, 8H), 1,29-1,25 (м, 6H), 1,22 (д, J=6 Гц, 3H).

Пример 118. Пропан-2-ил-2-[[[(2-хлор-6-фторфенил)карбамоил]-окси]-3-(пиримидин-2-ил)пропаноат

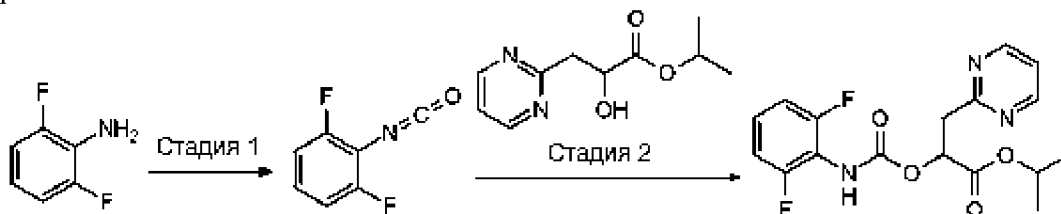


[0705] Стадия 1: 1-хлор-3-фтор-2-изоцианатобензол. К раствору трифосгена (408 мг, 1,37 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли 2-хлор-6-фторанилин (200 мг, 1,37 ммоль). RM охлаждали до 0°C и обрабатывали триэтиламином (402 мкл, 2,89 ммоль). RM

перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Растворитель удаляли в условиях пониженного давления с получением целевого продукта в виде белого твердого вещества, и использовали его на следующей стадии без дополнительной очистки. MS ES<sup>+</sup>: 204,2 (в метаноле).

[0706] Стадия 2: пропан-2-ил-2-{{(2-хлор-6-фторфенил)-карбамоил}окси}-3-(пиримидин-2-ил)пропаноат. Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой В, используя пропан-2-ил-2-гидрокси-3-(пиримидин-2-ил)пропаноат (для синтеза см. Пример 5CO) и 1-хлор-3-фтор-2-изоцианатобензол в качестве исходных веществ. Неочищенную смесь очищали методом препаративной TLC (1/1 EtOAc/петролейный эфир, R<sub>f</sub>=0,4) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветной смолы. Y=28%. MS ES<sup>+</sup>: 382,1. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,70 (д, J=5 Гц, 2H), 7,22-7,14 (м, 3H), 7,08-6,99 (м, 1H), 6,34 (с, 1H), 5,79-5,75 (м, 1H), 5,17-5,08 (м, 1H), 3,62-3,52 (м, 2H), 1,28 (д, J=6 Гц, 3H), 1,25 (д, J=6 Гц, 3H).

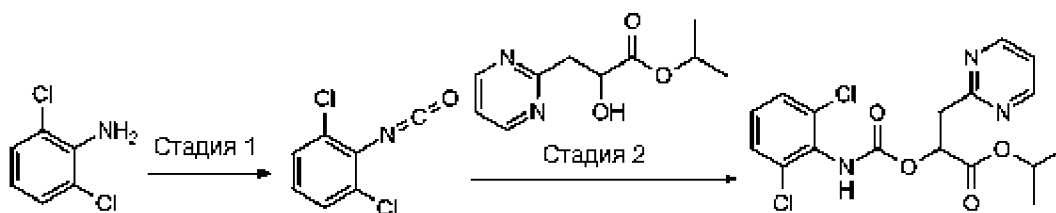
Пример 119. Пропан-2-ил-2-{{(2,6-дифторфенил)карбамоил}-окси}-3-(пиримидин-2-ил)пропаноат



[0707] Стадия 1: 1,3-дифтор-2-изоцианатобензол. К раствору трифосгена (460 мг, 1,55 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли 2,6-дифторанилин (200 мг, 1,55 ммоль). RM охлаждали до 0°C и обрабатывали триэтиламино (453 мкл, 3,25 ммоль). RM перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Растворитель удаляли в условиях пониженного давления с получением целевого продукта в виде белого твердого вещества, и использовали его на следующей стадии без дополнительной очистки. MS ES<sup>+</sup>: 188,3 (в метаноле).

[0708] Стадия 2: пропан-2-ил-2-{{(2,6-дифторфенил)-карбамоил}окси}-3-(пиримидин-2-ил)пропаноат. Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой В, используя пропан-2-ил-2-гидрокси-3-(пиримидин-2-ил)пропаноат (для синтеза см. Пример 5CO) и 1,3-дифтор-2-изоцианатобензол в качестве исходных веществ. Неочищенную смесь очищали методом препаративной TLC (1/1 EtOAc/петролейный эфир, R<sub>f</sub>=0,4) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветной смолы. Y=12%. MS ES<sup>+</sup>: 366,1. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,70 (д, J=5 Гц, 2H), 7,23-7,12 (м, 2H), 6,97-6,86 (м, 2H), 6,24 (с, 1H), 5,78-5,72 (м, 1H), 5,17-5,07 (м, 1H), 3,62-3,49 (м, 2H), 1,28 (д, J=6 Гц, 3H), 1,25 (д, J=6 Гц, 3H).

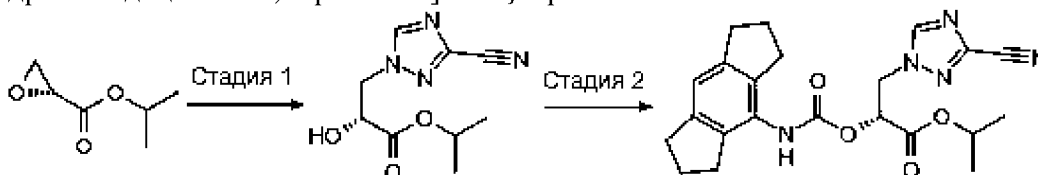
Пример 120. Пропан-2-ил-2-{{(2,6-дихлорфенил)карбамоил}-окси}-3-(пиримидин-2-ил)пропаноат



[0709] Стадия 1: 1,3-дихлор-2-изоцианатобензол. К раствору трифосгена (366 мг, 1,23 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли 2,6-дихлоранилин (200 мг, 1,23 ммоль). RM охлаждали до 0°C и обрабатывали триэтиламино (361 мкл, 2,59 ммоль). RM перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Растворитель удаляли в условиях пониженного давления с получением целевого продукта в виде белого твердого вещества, и использовали его на следующей стадии без дополнительной очистки. MS ES<sup>+</sup>: 220,2 (в метаноле).

[0710] Стадия 2: пропан-2-ил-2-{[(2,6-дихлорфенил)-карбамоил]окси}-3-(пиримидин-2-ил)пропаноат. Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой В, используя пропан-2-ил-2-гидрокси-3-(пиримидин-2-ил)пропаноат (для синтеза см. Пример 5CO) и 1,3-дихлор-2-изоцианатобензол в качестве исходных веществ. Неочищенную смесь очищали методом препаративной TLC (1/1 EtOAc/петroleumный эфир, R<sub>f</sub>=0,4) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветной смолы. Y=28%. MS ES<sup>+</sup>: 398,1. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,70 (д, J=5 Гц, 2H), 7,34 (д, J=8 Гц, 2H), 7,22-7,11 (м, 2H), 6,48-6,35 (ушир. с, 1H), 5,82-5,76 (м, 1H), 5,18-5,07 (м, 1H), 3,70-3,43 (м, 2H), 1,28 (д, J=6 Гц, 3H), 1,25 (д, J=6 Гц, 3H).

Пример 121. Пропан-2-ил-(2R)-3-(3-циано-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-2-{[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси}-пропаноат

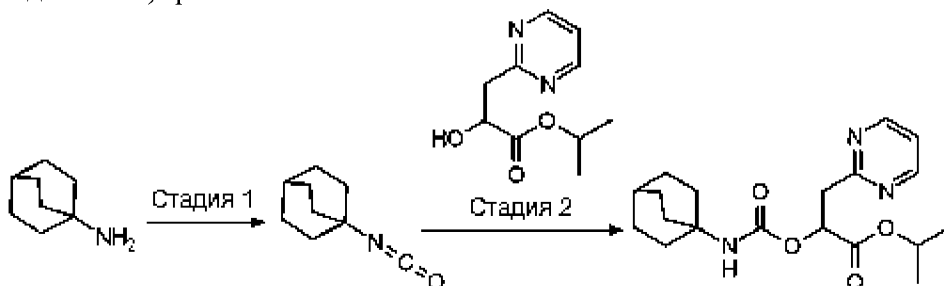


[0711] Стадия 1: пропан-2-ил-(2R)-3-(3-циано-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-2-гидроксипропаноат. К раствору изопропил-(2R)-оксиран-2-карбоксилата (0,4 г, 3,07 ммоль) (для синтеза см. Пример 5CI) в EtOH (10 мл) добавляли 1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил (723 мг, 7,68 ммоль) и DIPEA (1,28 мл, 7,38 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч, а затем концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали методом препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Luna C18 250×50 мм, 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% TFA) - ACN]; В%: 5-35, 20 мин) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Y=27%. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,60 (с, 1H), 5,11-5,03 (м, 1H), 4,68-4,50 (м, 3H), 1,36-1,26 (м, 6H).

[0712] Стадия 2: пропан-2-ил-(2R)-3-(3-циано-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-2-{[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси}пропаноат. Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой В, используя пропан-2-ил-(2R)-3-(3-циано-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-2-гидроксипропаноат и промежуточное

соединение А в качестве исходных веществ. Неочищенный продукт очищали методом препаративной HPLC (колонка: Waters Xbridge 150×50 мм, 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% TFA) - ACN]; В%: 47-67, 12 мин) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Y=8%. MS ES<sup>+</sup>: 424,1. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,25 (с, 1H), 7,04 (с, 1H), 6,42 (с, 1H), 5,46 (с, 1H), 5,16-5,10 (м, 1H), 4,80 (с, 1H), 2,98-2,82 (м, 4H), 2,80-2,70 (м, 4H), 2,12-2,04 (м, 4H), 1,29 (т, J=6 Гц, 6H).

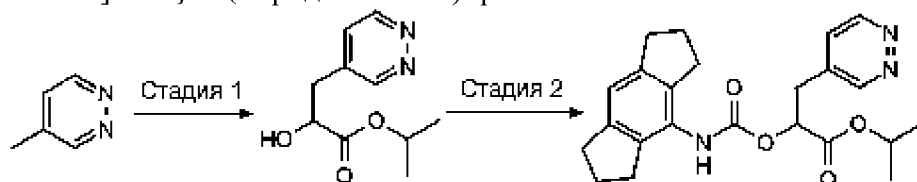
Пример 122. Пропан-2-ил-2-[({бицикло[2.2.2]октан-1-ил}карбамоил)окси]-3-(пиримидин-2-ил)пропаноат



[0713] Стадия 1: 1-изоцианатобицикло[2.2.2]октан. К раствору трифосгена (119 мг, 399 мкмоль) в DCM (2 мл), охлажденному до 0°C, добавляли бицикло[2.2.2]октан-4-амин (50 мг, 399 мкмоль), а затем Et<sub>3</sub>N (0,167 мл, 1,20 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч, затем удаляли растворитель в условиях пониженного давления с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Продукт использовали непосредственно на следующей стадии. Y=99%. MS ES<sup>+</sup>: 184,1 (в метаноле).

[0714] Стадия 2: пропан-2-ил-2-[({бицикло[2.2.2]октан-1-ил}карбамоил)окси]-3-(пиримидин-2-ил)пропаноат. Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой В, используя пропан-2-ил-2-гидрокси-3-(пиримидин-2-ил)пропаноат (для синтеза см. Пример 5C0) и 1-изоцианатобицикло[2.2.2]октан в качестве исходных веществ. Неочищенную смесь очищали методом препаративной TLC (1/1 EtOAc/петролейный эфир, R<sub>f</sub>=0,35) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Y=19%. MS ES<sup>+</sup>: 362,2. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>+D<sub>2</sub>O) δ 8,72 (д, J=5 Гц, 2H), 7,36 (т, J=5 Гц, 1H), 5,40-5,32 (м, 1H), 5,06-4,99 (м, 1H), 3,47-3,35 (м, 2H), 1,76-1,50 (м, 13H), 1,26-1,17 (м, 6H).

Пример 123. Пропан-2-ил-2-[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси]-3-(пиридазин-4-ил)пропаноат

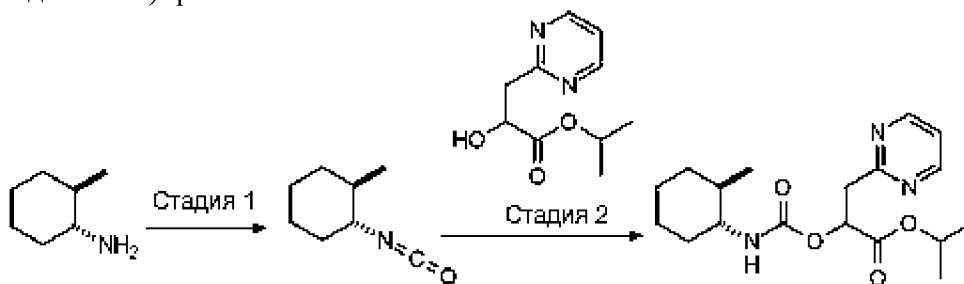


[0715] Стадия 1: пропан-2-ил-2-гидрокси-3-(пиридазин-4-ил)пропаноат. К раствору 4-метилпиридазина (500 мг, 5,31 ммоль) в диоксане (5 мл) в атмосфере N<sub>2</sub> добавляли изопропил-2-оксоацетат (1,23 г, 10,62 ммоль) и диацетоксиферро (46 мг, 0,27 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 24 ч. Реакционную смесь

фильтровали, и сразу очищали фильтрат методом препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Luna C18 250×50 мм, 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% TFA) - ACN]; В%: 1-20, 20 мин) с получением указанного в заголовке соединения в виде розового масла. Y=38%.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  9,28-9,20 (м, 2H), 7,78-7,72 (м, 1H), 5,16-5,06 (м, 1H), 4,49-4,46 (м, 1H), 3,30-3,24 (м, 1H), 3,09-3,01 (м, 1H), 1,31-1,28 (м, 6H).

[0716] Стадия 2: пропан-2-ил-2-[[[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)карбамоил]окси]-3-(пиридазин-4-ил)пропаноат. Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой В, используя пропан-2-ил-2-гидрокси-3-(пиридазин-4-ил)пропаноат и промежуточное соединение А в качестве исходных веществ. Неочищенный продукт очищали методом препаративной HPLC (колонка: Nano-micro Kromasil C18 100×30 мм, 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% TFA) - ACN]; В%: 40-55, 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества. Y=1%. MS ES<sup>+</sup>: 410,2.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  9,24-9,12 (м, 2H), 7,47 (с, 1H), 7,05-6,95 (м, 1H), 6,34 (с, 1H), 5,40-5,30 (м, 1H), 5,08-5,02 (м, 1H), 3,35-3,10 (м, 2H), 2,95-2,48 (м, 8H), 2,07-2,00 (м, 4H), 1,95-1,12 (м, 6H).

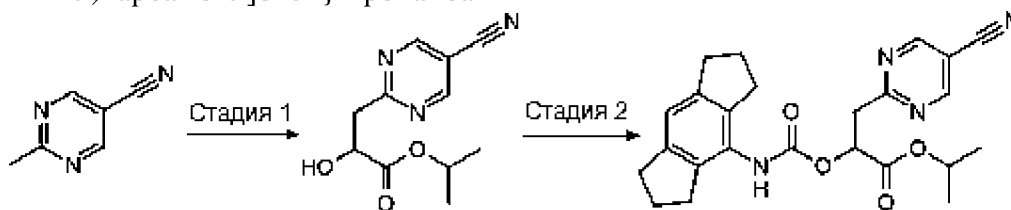
Пример 124. Пропан-2-ил-2-[[*(транс*-2-метилциклогексил)-карбамоил]окси]-3-(пиримидин-2-ил)пропаноат



[0717] Стадия 1: *транс*-1-изоцианато-2-метилциклогексан. К смеси трифосгена (131 мг, 0,44 ммоль) в DCM (1 мл) при 0°C в атмосфере N<sub>2</sub> порциями добавляли *транс*-2-метилциклогексанамина (50 мг, 0,44 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (89 мг, 0,88 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Растворитель удаляли в условиях пониженного давления с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Y=100%.

[0718] Стадия 2: пропан-2-ил-2-[[*(транс*-2-метилциклогексил)карбамоил]окси]-3-(пиримидин-2-ил)пропаноат. Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой В, используя пропан-2-ил-2-гидрокси-3-(пиримидин-2-ил)пропаноат (для синтеза см. Пример 5CO) и *транс*-1-изоцианато-2-метилциклогексан в качестве исходных веществ. Неочищенную смесь очищали методом препаративной HPLC (колонка: Waters Xbridge 150×50 мм, 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% TFA) - ACN]; В%: 30-60, 12 мин) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Y=5%. MS ES<sup>+</sup>: 350,2.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  8,70 (д, J=5 Гц, 2H), 7,20-7,17 (м, 1H), 5,66-5,60 (м, 1H), 5,15-5,01 (м, 1H), 4,58 (д, J=9 Гц, 1H), 3,53-3,44 (м, 2H), 3,14-3,10 (м, 1H), 2,00-1,88 (м, 2H), 1,65-1,62 (м, 2H), 1,28-1,20 (м, 6H), 1,21-1,02 (м, 5H), 0,99-0,88 (м, 3H).

Пример 125. Пропан-2-ил-3-(5-цианопиримидин-2-ил)-2-[[[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси]-пропаноат



[0719] Стадия 1: пропан-2-ил-3-(5-цианопиримидин-2-ил)-2-гидроксипропаноат. К смеси 2-метилпиримидин-5-карбонитрила (200 мг, 1,68 ммоль) и изопропил-2-оксоацетата (585 мг, 5,04 ммоль) в диоксане (3 мл) в атмосфере  $N_2$  одной порцией добавляли диацетоксиферо (29 мг, 0,17 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 48 ч. Смесь вливали в  $H_2O$  (25 мл), и экстрагировали полученную смесь этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали методом FCC (0-100% EtOAc в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.  $Y=30\%$ .  $^1H$ -ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  9,24 (с, 1H), 5,66 (д,  $J=6$  Гц, 1H), 4,95-4,85 (м, 1H), 4,64-4,55 (м, 1H), 3,38-3,32 (м, 1H), 3,29-3,20 (м, 1H), 1,21-1,10 (м, 6H).

[0720] Стадия 2: пропан-2-ил-3-(5-цианопиримидин-2-ил)-2-[[[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]окси]-пропаноат. Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой В, используя пропан-2-ил-3-(5-цианопиримидин-2-ил)-2-гидроксипропаноат и промежуточное соединение А в качестве исходных веществ. Неочищенный продукт очищали методом препаративной TLC ( $SiO_2$ , 1/1 EtOAc/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.  $Y=34\%$ . MS  $ES^+$ : 435,2  $^1H$ -ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  8,95 (с, 2H), 7,00 (с, 1H), 6,27-6,17 (ушир. с, 1H), 5,79-5,71 (м, 1H), 5,20-5,05 (м, 1H), 3,71-3,61 (м, 2H), 2,93-2,83 (м, 4H), 2,82-2,70 (м, 4H), 2,11-1,98 (м, 4H), 1,30-1,21 (м, 6H).

[0721] Биологическую активность соединений согласно настоящему изобретению определяли с использованием метода анализа, описанного в настоящем документе.

Метод анализа для определения  $IC_{50}$  PBMC

[0722] Соединения согласно настоящему изобретению тестировали на их ингибирующую активность в отношении высвобождения IL-1 $\beta$  после активации NLRP3 в мононуклеарных клетках периферической крови (PBMC).

[0723] PBMC выделяли из лейкоцитарной пленки посредством центрифугирования в градиенте плотности на Histopaque-1077 (Sigma, кат. № 10771). Выделенные клетки высевали в лунки 96-луночного планшета и инкубировали в течение 3 часов вместе с липополисахаридом (LPS). После замены среды добавляли соединения согласно настоящему изобретению (одно соединение на лунку), и инкубировали клетки в течение 30 минут. Затем, клетки стимулировали либо АТФ (5 мМ), либо нигерицином (10 мкМ) в течение 1 часа, и собирали культуральную среду из лунок для дополнительного анализа.

[0724] Высвобождение IL-1 $\beta$  в среду определяли посредством количественного определения IL-1 $\beta$  в среде с использованием твердофазного иммуноферментного анализа IL-1 $\beta$  (ELISA) Ready-SET-Go!, eBioscience кат. № 88-7261-88. Вкратце, на первом этапе на планшеты с высокой аффинностью связывания (Corning, Costar 9018 или NUNC Maxisorp кат. № 44-2404) при температуре 4°C на ночь наносили специфическое иммобилизованное антитело, включенное в состав набора (анти-человеческий IL-1 $\beta$  ref. 14-7018-68). Затем планшеты блокировали блокирующим буфером в течение 1 часа при комнатной температуре (к.т.), и после промывания буфером (PBS с 0,05% Tween-20) инкубировали со стандартом белка и культуральной средой. После 2 часов инкубирования при к.т., планшеты промывали и инкубировали с биотинилированными детекторными антителами, включенными в состав набора (анти-человеческий IL-1 $\beta$  Biotin ref. 33-7110-68), в течение 1 часа при к.т. Планшеты промывали, инкубировали вместе с HRP-стрептавидином в течение 30 минут при к.т. и снова промывали. Сигнал развивался после добавления 3,3',5,5'-тетраметилбензидинпероксидазы (TMB) и до проявления окрашивания и остановки реакции добавлением 2 М H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Для определения сигналов при 450 нм использовали спектрофотометр для микропланшетов (BioTek). Спектр определения IL-1 $\beta$  ELISA составлял 2-150 нг/мл.

[0725] Определение значений IC<sub>50</sub> осуществляли с использованием программного обеспечения GraphPad Prism, и измеренные значения IC<sub>50</sub> для соединений согласно настоящему изобретению представлены ниже в Таблице 2 («А» означает IC<sub>50</sub> <10 нМ; «В» означает IC<sub>50</sub> в диапазоне от 10 нМ до 100 нМ; «С» означает IC<sub>50</sub> в диапазоне от 100 нМ до 1 мкМ; «D» означает IC<sub>50</sub> в диапазоне от >1 мкМ до 10 мкМ; «Е» означает IC<sub>50</sub> >10 мкМ). Эти результаты демонстрируют, что соединения согласно настоящему изобретению способны ингибировать высвобождение IL-1 $\beta$  после активирования инфламмосомы.

Таблица 2

| Соединение<br>№ | РВМС<br>IC <sub>50</sub> (μM) | Соединение<br>№ | РВМС<br>IC <sub>50</sub> (μM) | Соединение<br>№ | РВМС IC <sub>50</sub> (μM) |
|-----------------|-------------------------------|-----------------|-------------------------------|-----------------|----------------------------|
| 1               | C                             | 45              | E                             | 89              | C                          |
| 2               | D                             | 46              | C                             | 90              | D                          |
| 3               | C                             | 47              | C                             | 91              | D                          |
| 4               | D                             | 48              | C                             | 92              | C                          |
| 5               | E                             | 49              | C                             | 93              | A                          |
| 6               | B                             | 50              | C                             | 94              | A                          |
| 7               | D                             | 51              | D                             | 95              | C                          |
| 8               | C                             | 52              | D                             | 96              | C                          |
| 9               | C                             | 53              | D                             | 97              | C                          |
| 10              | D                             | 54              | D                             | 98              | D                          |
| 11              | D                             | 55              | A                             | 99              | C                          |

|    |   |  |    |   |  |     |                          |
|----|---|--|----|---|--|-----|--------------------------|
| 12 | B |  | 56 | E |  | 100 | D                        |
| 13 | D |  | 57 | E |  | 101 | C                        |
| 14 | D |  | 58 | D |  | 102 | C                        |
| 15 | D |  | 59 | E |  | 103 | B                        |
| 16 | C |  | 60 | B |  | 104 | D                        |
| 17 | C |  | 61 | C |  | 105 | B                        |
| 18 | C |  | 62 | C |  | 106 | C                        |
| 19 | D |  | 63 | C |  | 107 | A                        |
| 20 | C |  | 64 | C |  | 108 | A                        |
| 21 | C |  | 65 | C |  | 109 | C                        |
| 22 | C |  | 66 | C |  | 110 | A                        |
| 23 | C |  | 67 | C |  | 111 | A                        |
| 24 | C |  | 68 | D |  | 112 | A                        |
| 25 | C |  | 69 | C |  | 113 | A                        |
| 26 | C |  | 70 | D |  | 114 | C                        |
| 27 | D |  | 71 | B |  | 115 | A                        |
| 28 | D |  | 72 | B |  | 116 | A                        |
| 29 | D |  | 73 | C |  | 117 | A                        |
| 30 | C |  | 74 | C |  | 118 | D                        |
| 31 | B |  | 75 | C |  | 119 | A                        |
| 32 | C |  | 76 | A |  | 120 | B                        |
| 33 | C |  | 77 | B |  | 121 | B                        |
| 34 | D |  | 78 | C |  | 122 | E (60%<br>ингибирование) |
| 35 | E |  | 79 | D |  | 123 | C                        |
| 36 | D |  | 80 | B |  | 124 | C                        |
| 37 | C |  | 81 | D |  | 125 | D                        |
| 38 | D |  | 82 | B |  | 126 | B                        |
| 39 | D |  | 83 | A |  | 127 | D                        |
| 40 | C |  | 84 | D |  | 128 | C                        |
| 41 | B |  | 85 | B |  | 129 | D                        |
| 42 | C |  | 86 | B |  | 130 | B                        |
| 43 | C |  | 87 | D |  |     |                          |
| 44 | C |  | 88 | B |  |     |                          |

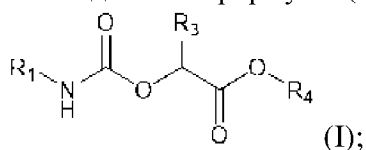
## ЭКВИВАЛЕНТЫ

[0726] Подробности одного или нескольких вариантов изобретения в настоящем описании изложены выше в прилагаемом описании. Хотя любые способы и вещества, сходные с описанными в настоящем документе или эквивалентные им, могут быть использованы в практике применения или тестирования настоящего изобретения, в данном документе описаны предпочтительные способы и вещества. Другие характерные черты, цели и преимущества настоящего изобретения станут очевидны из настоящего описания и формулы изобретения. В настоящем описании и прилагаемой формуле изобретения, формы единственного числа включают формы множественного числа, если контекстом прямо не определено иное. Если не указано иное, то все технические и научные термины, использованные в настоящем документе, имеют те же значения, что и обычно понимаемые средним специалистом в области техники, к которой принадлежит настоящее изобретение. Все патенты и публикации, процитированные в настоящем описании, включены в него посредством ссылки.

[0727] Предшествующее описание было представлено исключительно с иллюстративными целями и предназначено для ограничения изобретения не точной раскрытой формой, а прилагаемой к ней формулой изобретения.

# ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



или его пролекарство, гидрат, сольват или фармацевтически приемлемая соль, где:

R<sub>1</sub> представляет собой моноциклический C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>циклоалкил, полициклический циклоалкил, C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>арил, 8-12-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероарил, где моноциклический C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>циклоалкил, полициклический циклоалкил, 8-12-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероарил необязательно замещен одним или несколькими R<sub>6</sub>;

R<sub>3</sub> представляет собой H или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил, необязательно замещенный одним или несколькими R<sub>7</sub>;

R<sub>4</sub> представляет собой H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил) или -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>арил;

R<sub>6</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкил, галоген, оксо, -OH, -CN, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), -N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub> или -CF<sub>3</sub>;

R<sub>7</sub> представляет собой -OR<sub>8</sub>, C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>арил или 5-10-членный гетероарил, где C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>арил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или несколькими R<sub>7S</sub>, где каждый R<sub>7S</sub> независимо представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, 5-10-членный гетероарил, галоген, -OH, -CN, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub> или -CF<sub>3</sub>; и

R<sub>8</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил или 5-7-членный гетероциклоалкил, где C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил или 5-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или несколькими R<sub>7S</sub>.

2. Соединение по п. 1, где R<sub>1</sub> представляет собой моноциклический C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>циклоалкил, полициклический циклоалкил или C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>арил, где моноциклический C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>циклоалкил, полициклический циклоалкил или C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>арил необязательно замещен одним или несколькими R<sub>6</sub>.

3. Соединение по п. 1 или п. 2, где R<sub>1</sub> представляет собой моноциклический C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими R<sub>6</sub>.

4. Соединение по любому из пп. 1-3, где R<sub>1</sub> представляет собой цикlopентил, циклогексил или циклогептил, где цикlopентил, циклогексил или циклогептил необязательно замещен одним или несколькими R<sub>6</sub>.

5. Соединение по п. 1 или п. 2, где R<sub>1</sub> представляет собой полициклический C<sub>8</sub>-C<sub>16</sub>циклоалкил, замещенный одним или несколькими R<sub>6</sub>.

6. Соединение по любому из пп. 1-2 и 5, где R<sub>1</sub> представляет собой адамантил, норборнил или бицикло[2.2.2]октанил, где адамантил, норборнил или бицикло[2.2.2]октанил необязательно замещен одним или несколькими R<sub>6</sub>.

7. Соединение по любому из пп. 1-2 и 5, где R<sub>1</sub> представляет собой трициклический

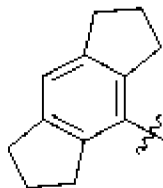
насыщенный  $C_{12}$ - $C_{16}$ циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими  $R_6$ .

8. Соединение по любому из пп. 1-2, 5 и 7, где  $R_1$  представляет собой гексагидроиндаценил, необязательно замещенный одним или несколькими  $R_6$ .

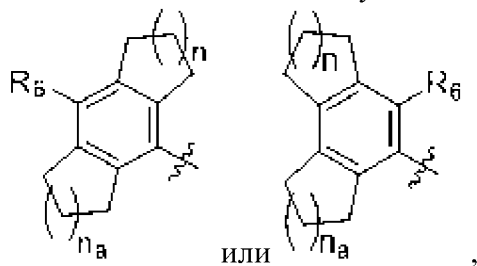
9. Соединение по любому из пп. 1-2, 5 и 7-8, где  $R_1$  представляет собой гексагидроиндаценил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо выбранными из  $C_1$ - $C_4$ алкила,  $C_1$ - $C_6$ алкокси, галогена, оксо, -ОН и  $-CF_3$ .

10. Соединение по любому из пп. 1-2, 5 и 7-9, где  $R_1$  представляет собой гексагидроиндаценил.

11. Соединение по любому из пп. 1-2, 5 и 7-10, где  $R_1$  представляет собой



12. Соединение по любому из пп. 1-2, 5 и 7-9, где  $R_1$  представляет собой



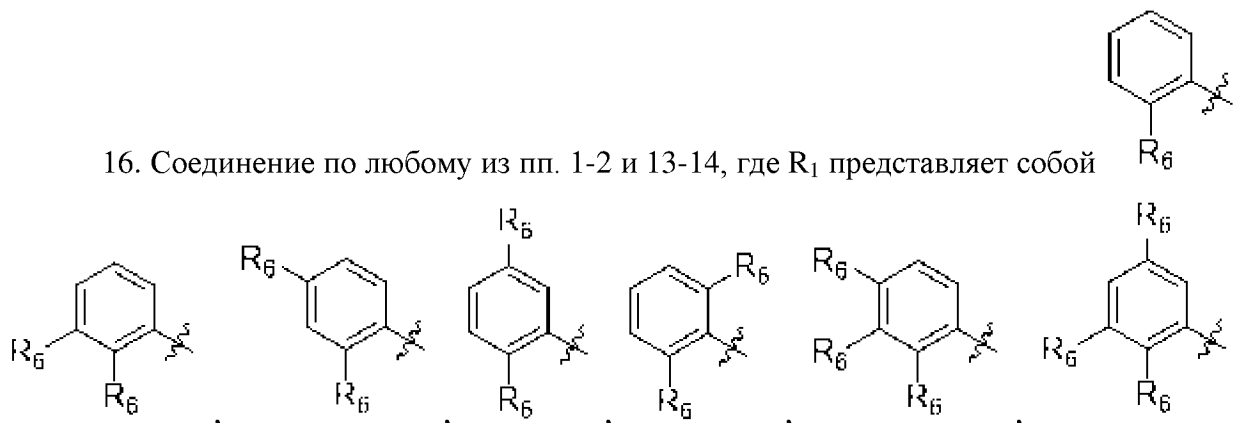
где каждый  $n$  и  $n_a$  независимо равен 0, 1, 2 или 3.

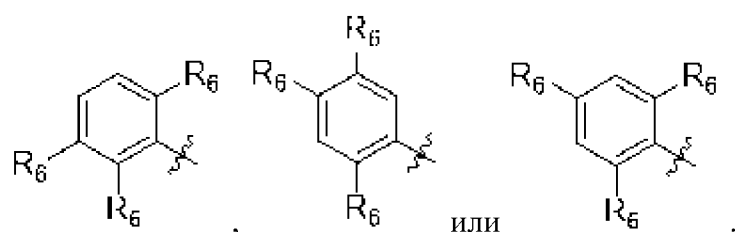
13. Соединение по п. 1 или п. 2, где  $R_1$  представляет собой  $C_5$ - $C_{10}$ арил, необязательно замещенный одним или несколькими  $R_6$ .

14. Соединение по любому из пп. 1-2 и 13, где  $R_1$  представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими  $R_6$ .

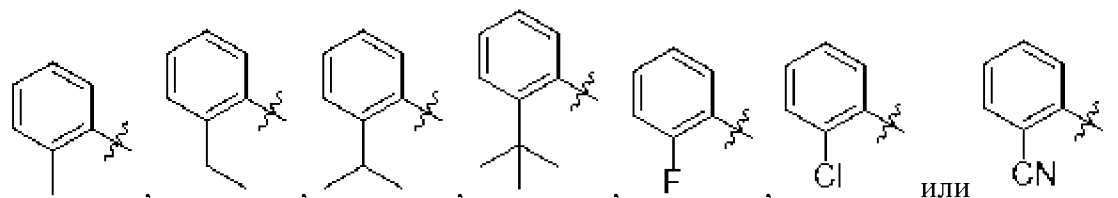
15. Соединение по любому из пп. 1-2 и 13-14, где фенил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из  $C_1$ - $C_4$ алкила, галогена,  $-CN$  и  $-CF_3$ ; необязательно, один, два или три заместителя независимо выбраны из Cl и F.

16. Соединение по любому из пп. 1-2 и 13-14, где  $R_1$  представляет собой

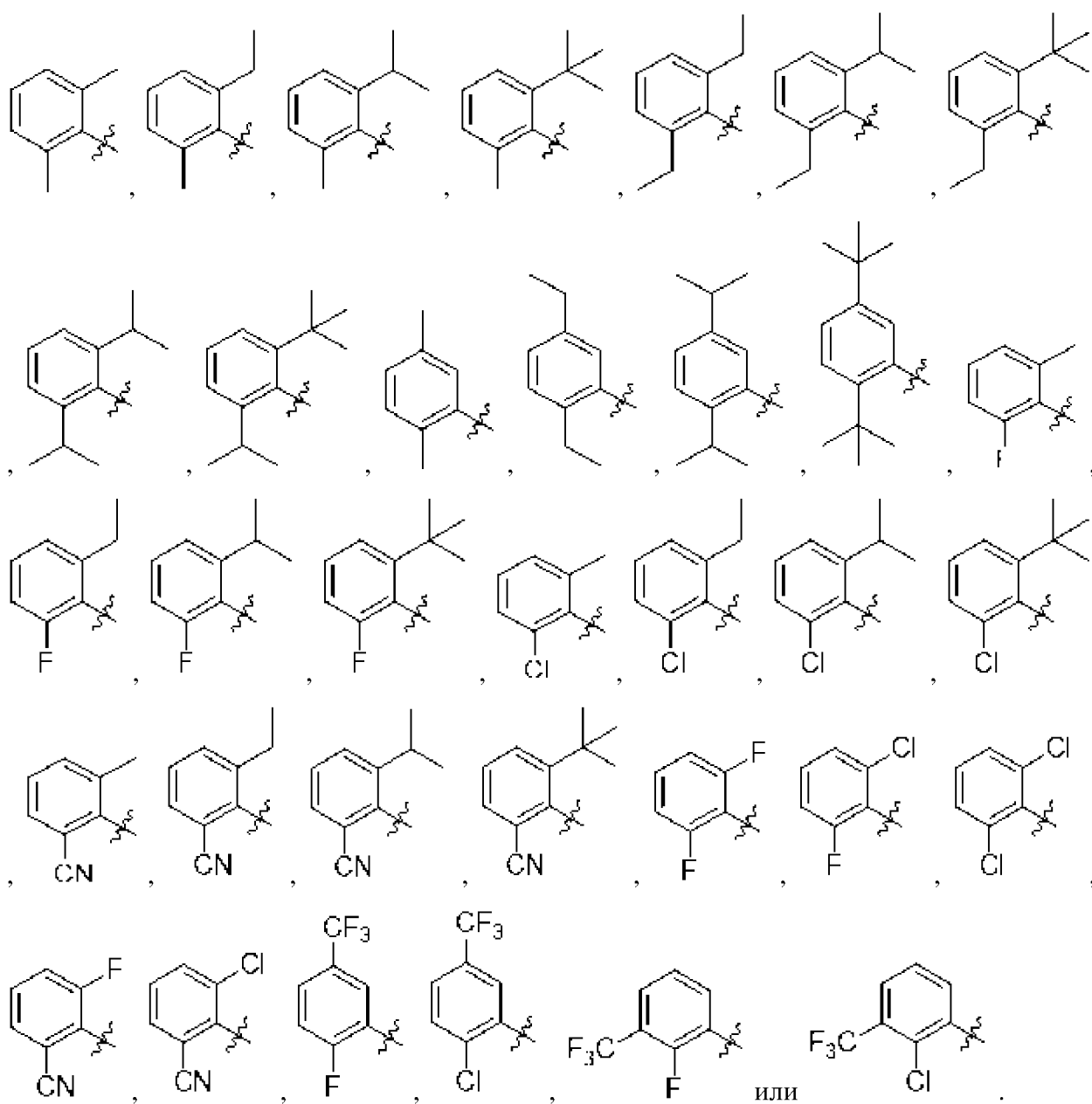




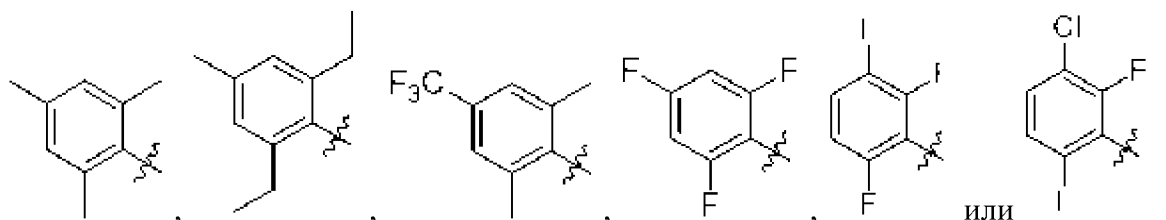
17. Соединение по любому из пп. 1-2, 13-14 и 16, где  $R_1$  представляет собой



18. Соединение по любому из пп. 1-2, 13-14, и 16, где  $R_1$  представляет собой

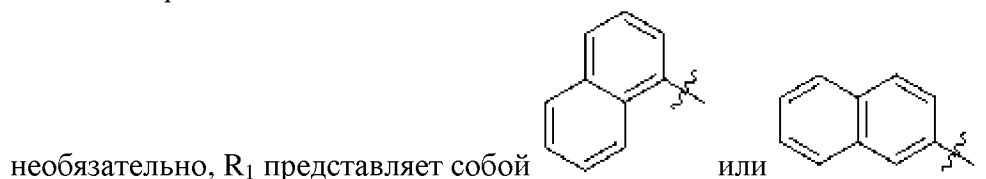


19. Соединение по любому из пп. 1-2, 13-14 и 16, где  $R_1$  представляет собой



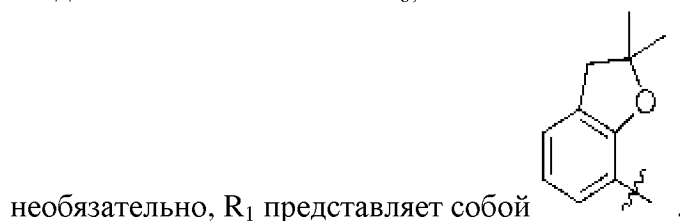
20. Соединение по любому из пп. 1-2 и 13, где  $R_1$  представляет собой нафталинил, необязательно замещенный одним или несколькими  $R_6$ .

21. Соединение по любому из пп. 1-2, 13 и 20, где  $R_1$  представляет собой незамещенный нафталинил;

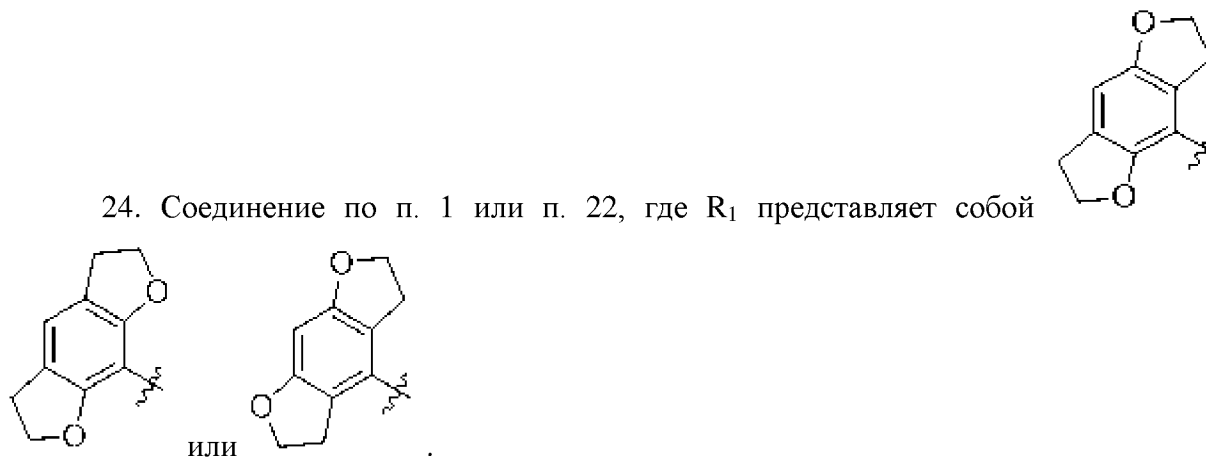


22. Соединение по п. 1, где  $R_1$  представляет собой 8-12-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими  $R_6$ .

23. Соединение по п. 1 или п. 22, где  $R_1$  представляет собой бензофуранил или дигидробензофуранил, где бензофуранил или дигидробензофуранил необязательно замещен одним или несколькими  $R_6$ ;

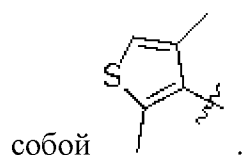


24. Соединение по п. 1 или п. 22, где  $R_1$  представляет собой



25. Соединение по п. 1, где  $R_1$  представляет собой 5-6-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими  $R_6$ .

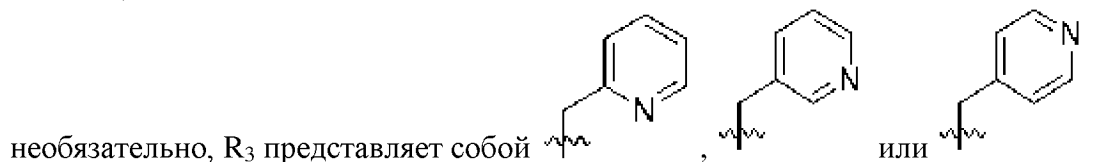
26. Соединение по п. 1 или п. 25, где  $R_1$  представляет собой тиофенил, необязательно замещенный одним или несколькими  $R_6$ ; необязательно,  $R_1$  представляет



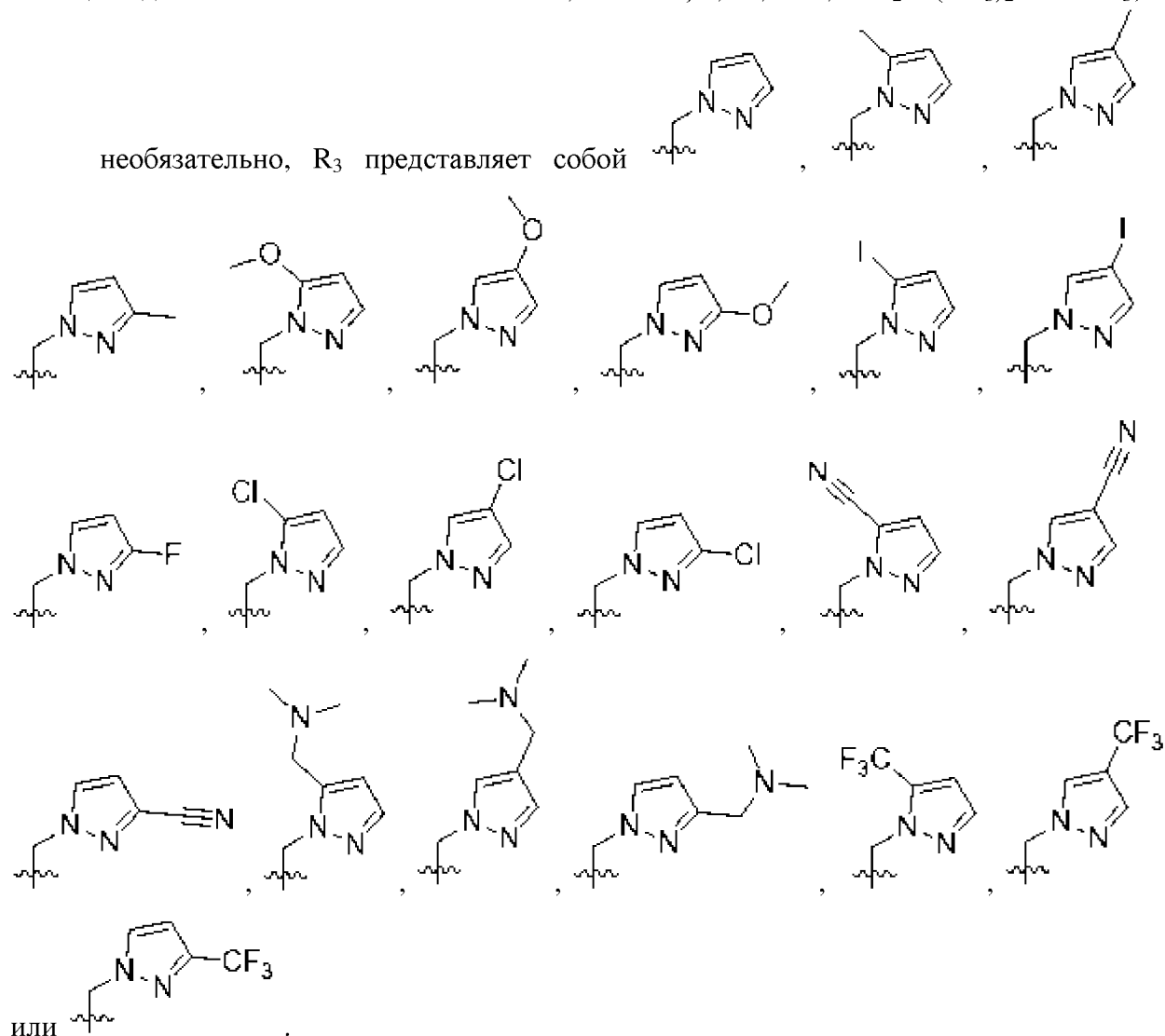


гетероарил необязательно замещен одним или несколькими  $C_1$ - $C_6$ алкилами,  $C_1$ - $C_6$ алкокси, галогенами,  $-CN$ ,  $-(CH_2)_{0-3}-N(C_1-C_6\text{алкил})_2$  или  $-CF_3$ .

35. Соединение по любому из пп. 1-26, 28, 30 и 34, где  $R_3$  представляет собой метил, замещенный одним или несколькими пиридилами, где пиридинил необязательно замещен одним или несколькими  $C_1$ - $C_6$ алкилами,  $C_1$ - $C_6$ алкокси, галогенами,  $-CN$ ,  $-(CH_2)_{0-3}-N(C_1-C_6\text{алкил})_2$  или  $-CF_3$ ;

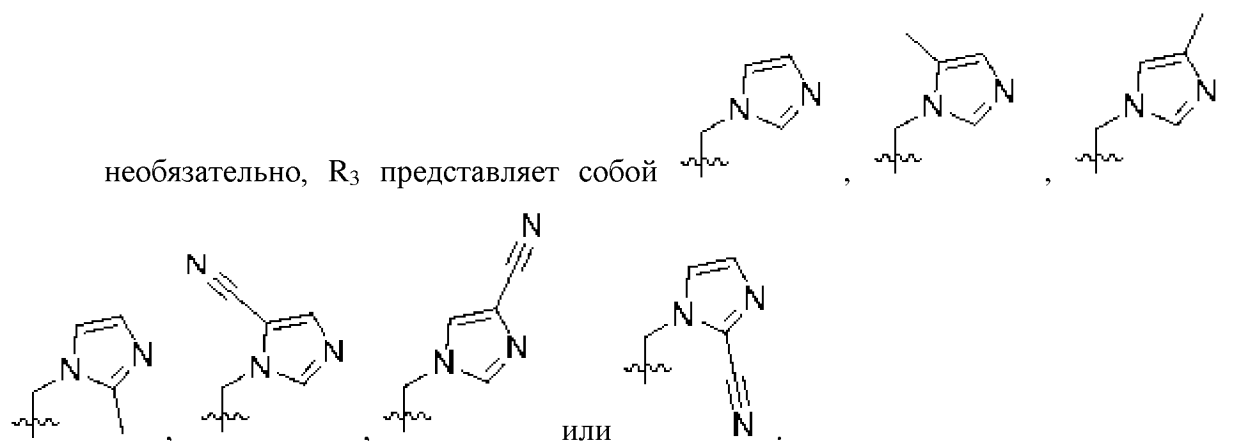


36. Соединение по любому из пп. 1-26, 28, 30 и 34, где  $R_3$  представляет собой метил, замещенный одним или несколькими пиразолилами, где пиразолил необязательно замещен одним или несколькими метилами, метокси, F, Cl,  $-CN$ ,  $-CH_2-N(CH_3)_2$  или  $-CF_3$ ;



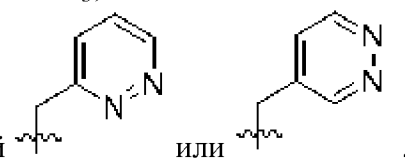
37. Соединение по любому из пп. 1-26, 28, 30 и 34, где  $R_3$  представляет собой метил, замещенный одним или несколькими имидазолилами, где имидазолил необязательно замещен одним или несколькими  $C_1$ - $C_6$ алкилами,  $C_1$ - $C_6$ алкокси, галогенами,  $-CN$ ,  $-(CH_2)_{0-3}-N(C_1-C_6\text{алкил})_2$  или  $-CF_3$ ;

необязательно,  $R_3$  представляет собой



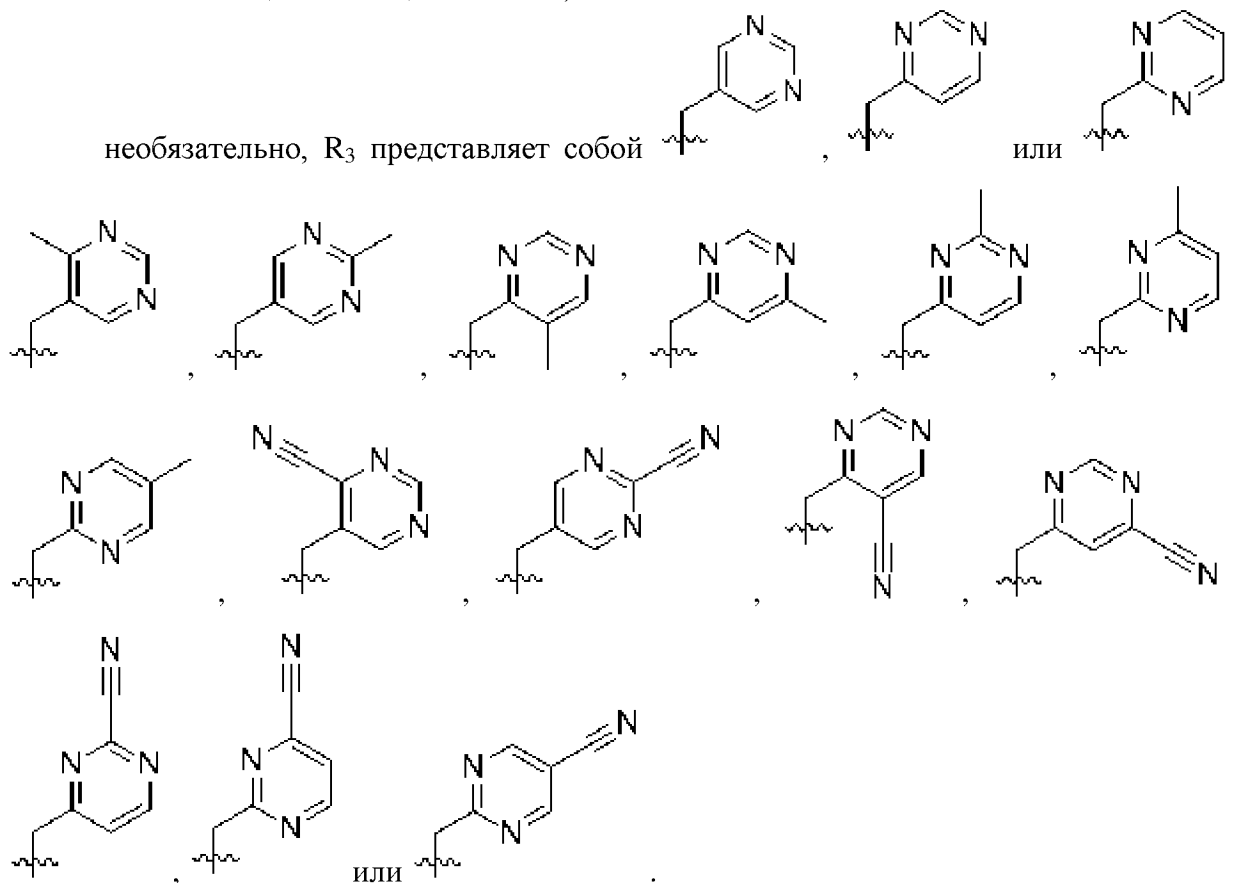
38. Соединение по любому из пп. 1-26, 28, 30 и 34, где  $R_3$  представляет собой метил, замещенный одним или несколькими пиридазинилами, где пиридазинил необязательно замещен одним или несколькими  $C_1$ - $C_6$ алкилами,  $C_1$ - $C_6$ алкокси, галогенами,  $-CN$ ,  $-(CH_2)_{0-3}-N(C_1-C_6\text{алкил})_2$  или  $-CF_3$ ;

необязательно,  $R_3$  представляет собой

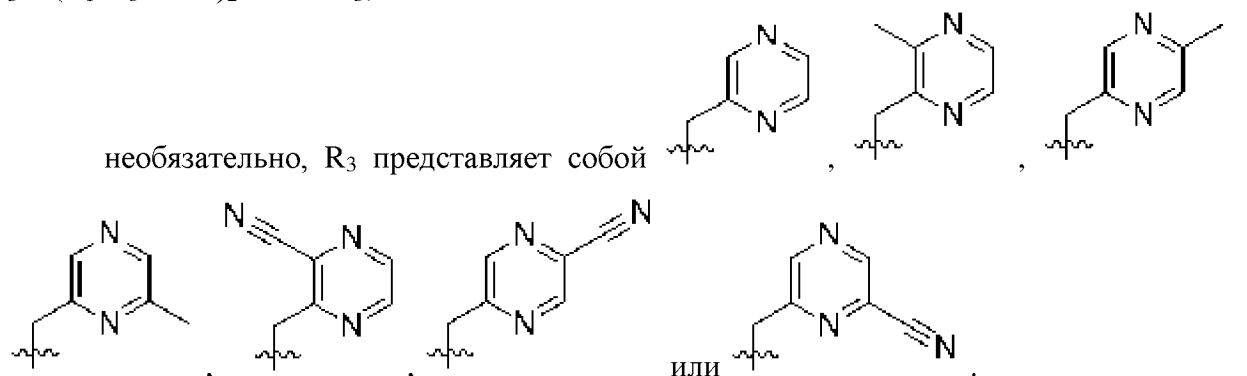


39. Соединение по любому из пп. 1-26, 28, 30 и 34, где  $R_3$  представляет собой метил, замещенный одним или несколькими пиримидинилами, где пиримидинил необязательно замещен одним или несколькими  $C_1$ - $C_6$ алкилами,  $C_1$ - $C_6$ алкокси, галогенами,  $-CN$ ,  $-(CH_2)_{0-3}-N(C_1-C_6\text{алкил})_2$  или  $-CF_3$ ;

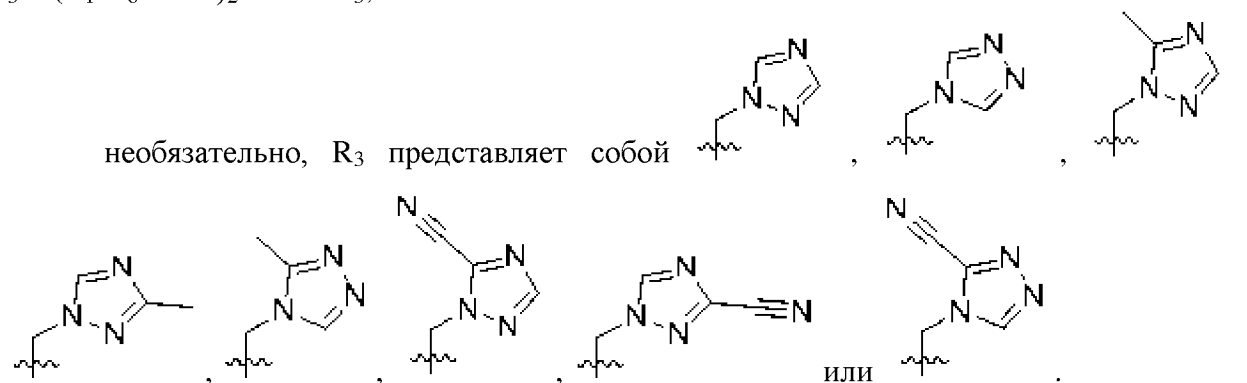
необязательно,  $R_3$  представляет собой



40. Соединение по любому из пп. 1-26, 28, 30 и 34, где  $R_3$  представляет собой метил, замещенный одним или несколькими пиразинилами, где пиразинил необязательно замещен одним или несколькими  $C_1$ - $C_6$ алкилами,  $C_1$ - $C_6$ алкокси, галогенами,  $-CN$ ,  $-(CH_2)_{0-3}-N(C_1-C_6\text{алкил})_2$  или  $-CF_3$ ;



41. Соединение по любому из пп. 1-26, 28, 30 и 34, где  $R_3$  представляет собой метил, замещенный одним или несколькими триазиолилами, где триазиолил необязательно замещен одним или несколькими  $C_1$ - $C_6$ алкилами,  $C_1$ - $C_6$ алкокси, галогенами,  $-CN$ ,  $-(CH_2)_{0-3}-N(C_1-C_6\text{алкил})_2$  или  $-CF_3$ ;



42. Соединение по любому из пп. 1-26, 28 и 30, где  $R_3$  представляет собой этил, замещенный одним или несколькими  $C_5$ - $C_{10}$ арилами;

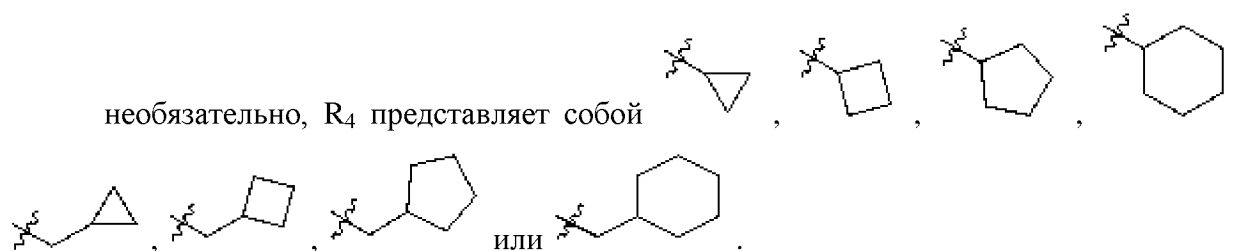


43. Соединение по любому из пп. 1-42, где  $R_4$  представляет собой  $H$ .

44. Соединение по любому из пп. 1-42, где  $R_4$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $-(CH_2)_{0-3}-(C_3-C_6\text{циклоалкил})$  или  $-(CH_2)_{0-3}-C_5-C_6$  арил.

45. Соединение по любому из пп. 1-42 и 44, где  $R_4$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ алкил; необязательно,  $R_4$  представляет собой метил, этил, пропил или бутил.

46. Соединение по любому из пп. 1-42 и 44, где  $R_4$  представляет собой  $-(CH_2)_{0-3}-(C_3-C_6\text{циклоалкил})$ ;



47. Соединение по любому из пп. 1-42 и 44, где согласно некоторым вариантам осуществления,  $R_4$  представляет собой  $-(CH_2)_{0-3}-C_5-C_6$  арил;



48. Соединение по любому из пп. 1-47, где по меньшей мере один  $R_6$  представляет собой  $C_1-C_6$ алкил,  $C_2-C_6$ алкенил,  $C_1-C_6$ алкокси или  $C_3-C_8$ циклоалкил.

49. Соединение по любому из пп. 1-47, где по меньшей мере один  $R_6$  представляет собой галоген, оксо,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_1-C_6$ алкил),  $-N(C_1-C_6$ алкил) $_2$ ,  $-CH_2F$ ,  $-CHF_2$  или  $-CF_3$ .

50. Соединение по любому из пп. 1-49, где по меньшей мере один  $R_7$  представляет собой  $-OR_8$ ;

необязательно, по меньшей мере один  $R_7$  представляет собой  $C_1-C_6$ алкокси, необязательно замещенный одним или несколькими  $R_{7S}$ ; или по меньшей мере один  $R_7$  представляет собой  $-O-(5-7$ -членный гетероциклоалкил), необязательно замещенный одним или несколькими  $R_{7S}$ .

51. Соединение по любому из пп. 1-49, где по меньшей мере один  $R_7$  представляет собой  $C_5-C_{10}$ арил, необязательно замещенный одним или несколькими  $R_{7S}$ .

52. Соединение по любому из пп. 1-49, где по меньшей мере один  $R_7$  представляет собой 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими  $R_{7S}$ .

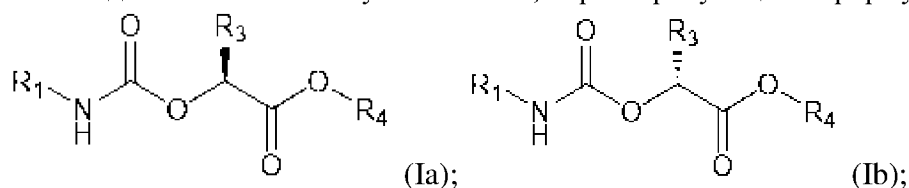
53. Соединение по любому из пп. 1-52, где по меньшей мере один  $R_{7S}$  представляет собой  $C_1-C_6$ алкил,  $C_1-C_6$ алкокси или 5-10-членный гетероарил.

54. Соединение по любому из пп. 1-52, где по меньшей мере один  $R_{7S}$  представляет собой галоген,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-(CH_2)_{0-3}-NH_2$ ,  $-(CH_2)_{0-3}-NH(C_1-C_6$ алкил),  $-(CH_2)_{0-3}-N(C_1-C_6$ алкил) $_2$ ,  $-CH_2F$ ,  $-CHF_2$  или  $-CF_3$ .

55. Соединение по любому из пп. 1-54, где  $R_8$  представляет собой  $C_1-C_6$ алкил, необязательно замещенный одним или несколькими  $R_{7S}$ .

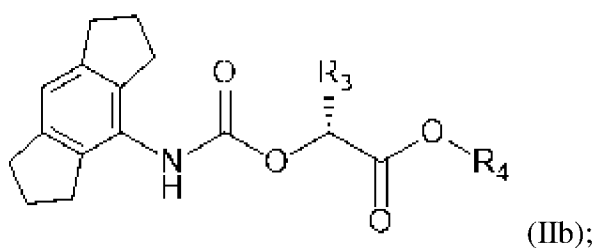
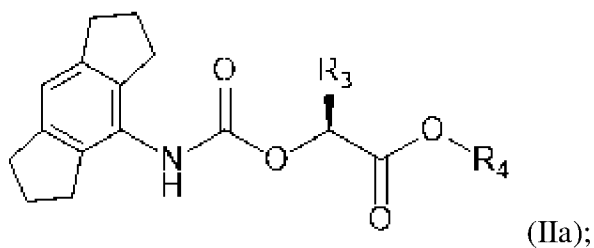
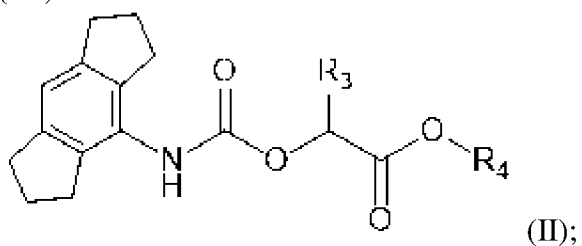
56. Соединение по любому из пп. 1-54, где  $R_8$  представляет собой 5-7-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими  $R_{7S}$ .

57. Соединение по любому из пп. 1-56, характеризующееся формулой (Ia) или (Ib):



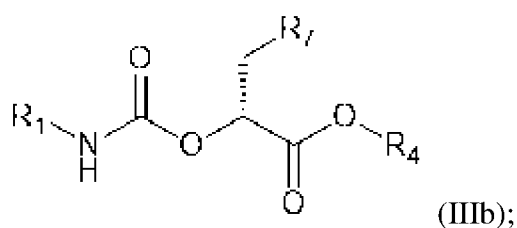
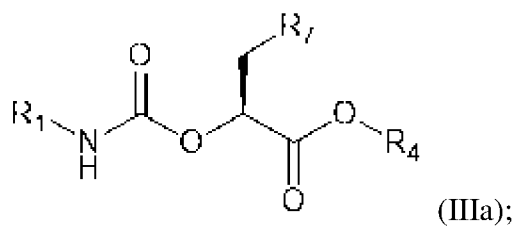
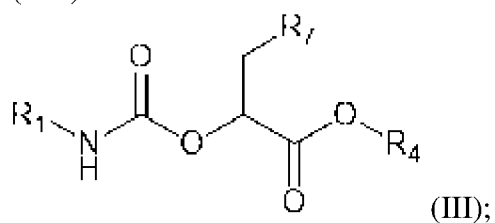
или его пролекарство, гидрат, сольват или фармацевтически приемлемая соль.

58. Соединение по любому из пп. 1-56, характеризующееся любой из формул (II), (IIa) и (IIb):



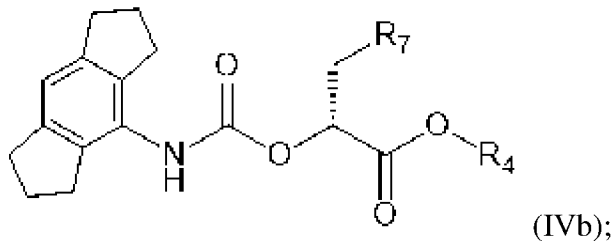
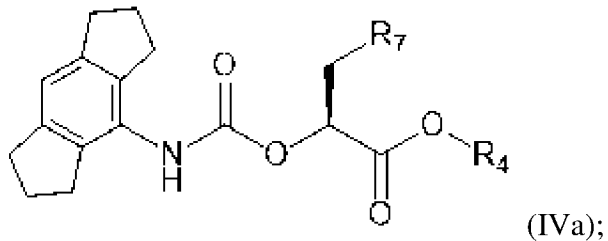
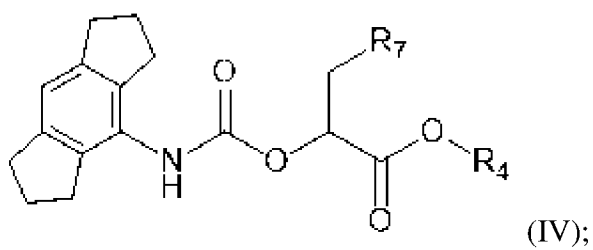
или его пролекарство, гидрат, сольват или фармацевтически приемлемая соль.

59. Соединение по любому из пп. 1-56, характеризующееся любой из формул (III), (IIIa) и (IIIb):



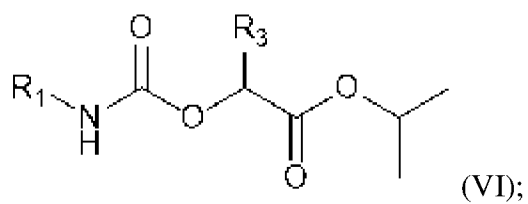
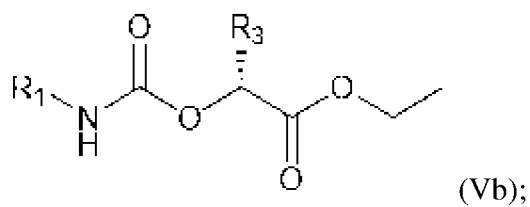
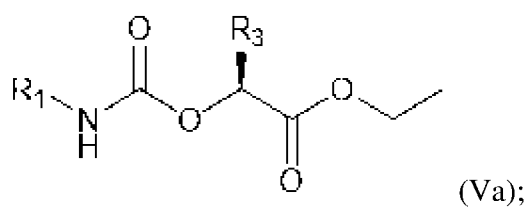
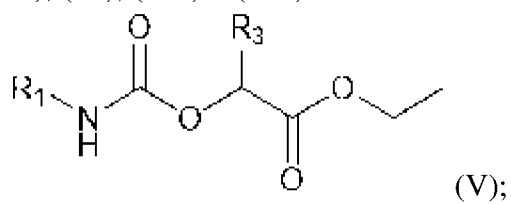
или его пролекарство, гидрат, сольват или фармацевтически приемлемая соль.

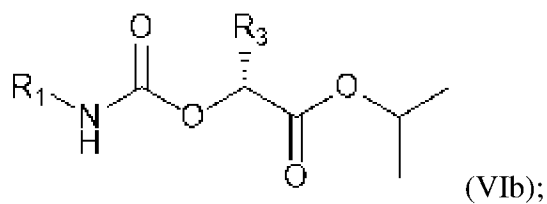
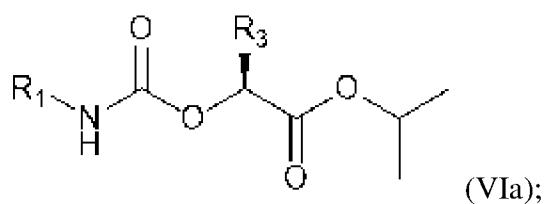
60. Соединение по любому из пп. 1-56 и 58-59, характеризующееся любой из формул (IV), (IVa) и (IVb):



или его пролекарство, гидрат, сольват или фармацевтически приемлемая соль.

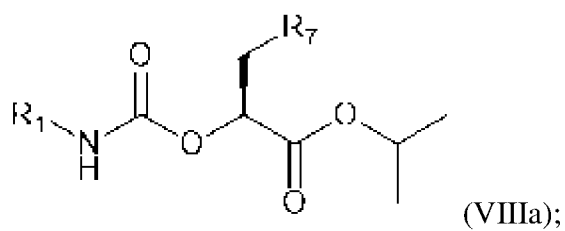
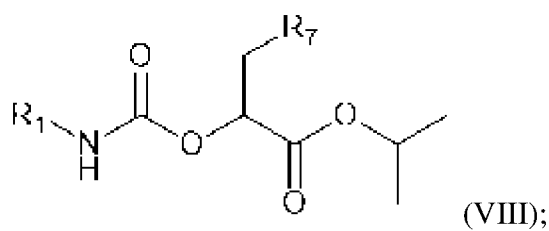
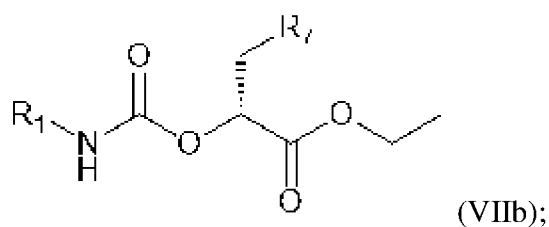
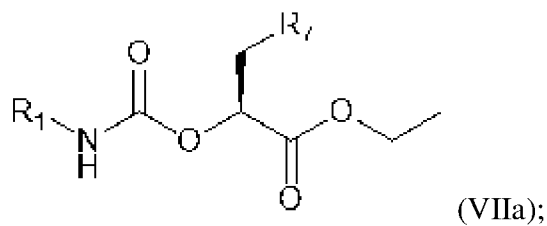
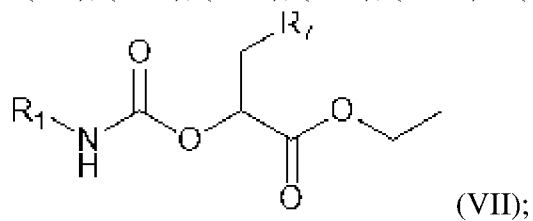
61. Соединение по любому из пп. 1-56, характеризующееся любой из формул (V), (Va), (Vb), (VI), (VIa) и (VIb):

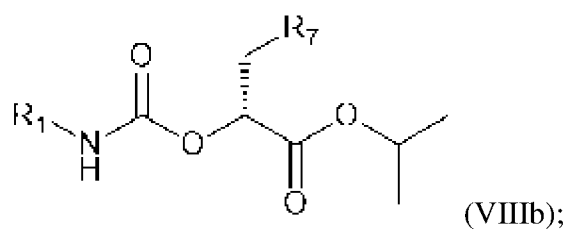




или его пролекарство, гидрат, сольват или фармацевтически приемлемая соль.

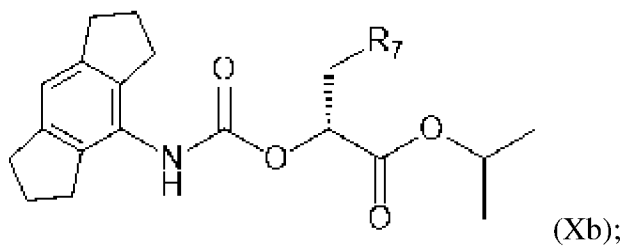
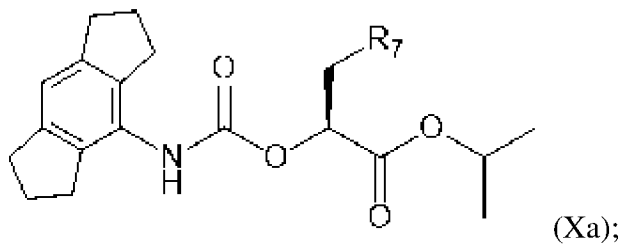
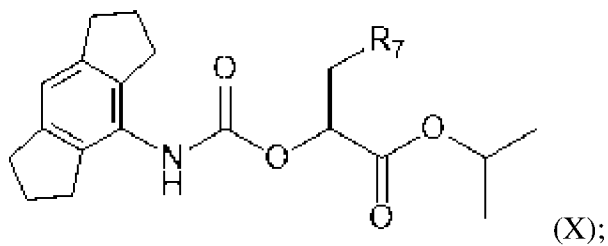
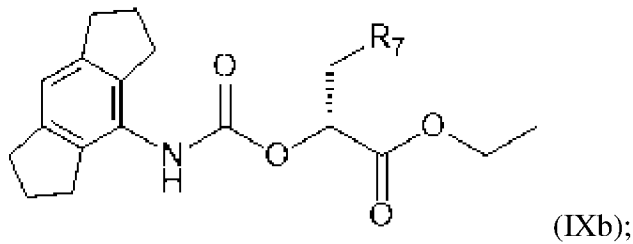
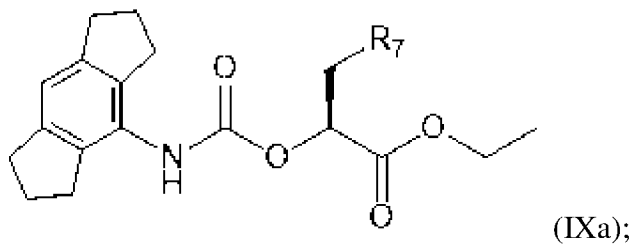
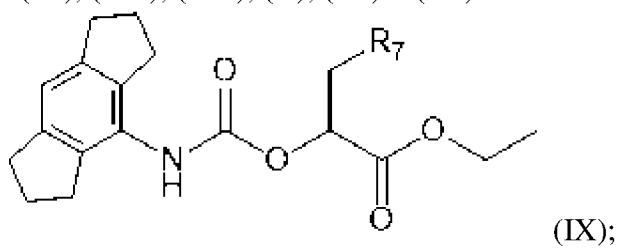
62. Соединение по любому из пп. 1-56, 59, и 61, характеризующееся любой из формул (VII), (VIIa), (VIIb), (VIII), (VIIIa) и (VIIIb):





или его пролекарство, гидрат, сольват или фармацевтически приемлемая соль.

63. Соединение по любому из пп. 1-56 и 58-62, характеризующееся любой из формул (IX), (IXa), (IXb), (X), (Xa) и (Xb):



или его пролекарство, гидрат, сольват или фармацевтически приемлемая соль.

64. Соединение по любому из пп. 1-63, выбранное из соединений №№ 1-130 и их пролекарств и фармацевтически приемлемых солей.

65. Соединение по любому из пп. 1-64, выбранное из соединений №№ 1-130 и их фармацевтически приемлемых солей.

66. Соединение по любому из пп. 1-65, выбранное из соединений №№ 1-130.

67. Соединение, представляющее собой меченое изотопом производное соединение по любому из пп. 1-66.

68. Соединение по п. 67, представляющее собой меченое дейтерием соединение.

69. Соединение по п. 68, представляющее собой меченое дейтерием соединение любого из соединений №№ 1-130 и их пролекарств и фармацевтически приемлемых солей.

70. Соединение по п. 69, представляющее собой меченое дейтерием соединение любого из соединений №№ 1-130

71. Соединение, получаемое или полученное способом, описанным в настоящем документе;

необязательно, способ включает одну или несколько стадий, описанных на Схемах 1-5.

72. Соединение в виде промежуточного соединения, полученное способом получения соединения по любому из пп. 1-70;

необязательно, промежуточное соединение выбирают из промежуточных соединений, описанных в Примерах 1-126.

73. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-72 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.

74. Фармацевтическая композиция по п. 73, где соединение выбрано из соединений №№ 1-130.

75. Способ ингибирования активности инфламмасом, включающий приведение клетки в контакт с эффективным количеством соединения по любому из пп. 1-72 или его фармацевтически приемлемой соли;

необязательно, инфламмасома представляет собой инфламмасому NLRP3, и активность представляет собой активность *in vitro* или *in vivo*.

76. Способ лечения или профилактики заболевания или нарушения у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-72 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по п. 73 или п. 74.

77. Способ по п. 76, где заболевание или нарушение ассоциировано с активностью вовлеченных инфламмасом;

необязательно, заболевание или нарушение представляет собой заболевание или нарушение, в которое вовлечена активность инфламмасом.

78. Способ по п. 76 или п. 77, где заболевание или нарушение представляет собой аутовоспалительное нарушение, аутоиммунное нарушение, нейродегенеративное заболевание или злокачественную опухоль.

79. Способ по любому из пп. 76-78, где заболевание или нарушение представляет собой аутовоспалительное нарушение или аутоиммунное нарушение;

необязательно, заболевание или нарушение выбирают из криопирин-ассоциированного периодического синдрома (CAPS, например, семейного холодового аутовоспалительного синдрома (FCAS)), синдрома Макла-Уэлса (MWS), хронического младенческого неврологического кожно-артикулярного синдрома (CINCA), мультисистемного воспалительного заболевания неонатального возраста (NOMID), семейной средиземноморской лихорадки и неалкогольного жирового заболевания печени (NAFLD), неалкогольного стеатогепатита (NASH), подагры, ревматоидного артрита, остеоартрита, болезни Крона, хронической обструктивной болезни легких (COPD), хронической болезни почек (CKD), фиброза, ожирения, диабета 2 типа, рассеянного склероза и нейровоспаления, возникающего при заболеваниях с нарушенным фолдингом белка (например, при прионных заболеваниях).

80. Способ по любому из пп. 76-78, где заболевание или нарушение представляет собой нейродегенеративное заболевание;

необязательно, заболевание или нарушение представляет собой болезнь Паркинсона или болезнь Альцгеймера.

81. Способ по любому из пп. 76-78, где заболевание или нарушение представляет собой злокачественную опухоль;

необязательно, злокачественная опухоль представляет собой метастазирующую злокачественную опухоль, злокачественную опухоль желудочно-кишечного тракта, злокачественную опухоль кожи, немелкоклеточную карциному легких или колоректальную аденокарциному.

82. Соединение по любому из пп. 1-72 или фармацевтическая композиция по п. 69 или п. 70, для применения при ингибировании активности инфламмасом;

необязательно, инфламмасома представляет собой инфламмасому NLRP3, и активность представляет собой активность *in vitro* или *in vivo*.

83. Соединение по любому из пп. 1-72 или фармацевтическая композиция по п. 69 или п. 70, для применения при лечении или профилактике заболевания или нарушения.

84. Соединение или фармацевтическая композиция по п. 83, где заболевание или нарушение ассоциировано с активностью вовлеченных инфламмасом;

необязательно, заболевание или нарушение представляет собой заболевание или нарушение, в которое вовлечена активность инфламмасом.

85. Соединение или фармацевтическая композиция по п. 83 или п. 84, где заболевание или нарушение представляет собой аутовоспалительное нарушение, аутоиммунное нарушение, нейродегенеративное заболевание или злокачественную опухоль.

86. Соединение или фармацевтическая композиция по любому из пп. 83-85, где заболевание или нарушение представляет собой аутовоспалительное нарушение или аутоиммунное нарушение;

необязательно, заболевание или нарушение выбирают из криопирин-ассоциированного периодического синдрома (CAPS, например, семейного холодового аутовоспалительного синдрома (FCAS)), синдрома Макла-Уэлса (MWS), хронического младенческого неврологического кожно-артикулярного синдрома (CINCA), мультисистемного воспалительного заболевания неонатального возраста (NOMID), семейной средиземноморской лихорадки и неалкогольного жирового заболевания печени (NAFLD), неалкогольного стеатогепатита (NASH), подагры, ревматоидного артрита, остеоартрита, болезни Крона, хронической обструктивной болезни легких (COPD), хронической болезни почек (CKD), фиброза, ожирения, диабета 2 типа, рассеянного склероза и нейровоспаления, возникающего при заболеваниях с нарушенным фолдингом белка (например, при прионных заболеваниях).

87. Соединение или фармацевтическая композиция по любому из пп. 83-85, где заболевание или нарушение представляет собой нейродегенеративное заболевание;

необязательно, заболевание или нарушение представляет собой болезнь Паркинсона или болезнь Альцгеймера.

88. Соединение или фармацевтическая композиция по любому из пп. 83-85, где заболевание или нарушение представляет собой злокачественную опухоль;

необязательно, злокачественная опухоль представляет собой метастазирующую злокачественную опухоль, злокачественную опухоль желудочно-кишечного тракта, злокачественную опухоль кожи, немелкоклеточную карциному легких или колоректальную аденокарциному.

89. Применение соединения по любому из пп. 1-72 или его фармацевтической соли при производстве лекарственного средства для ингибирования активности инфламмасом;

необязательно, инфламмасома представляет собой инфламмасому NLRP3, и активность представляет собой активность *in vitro* или *in vivo*.

90. Применение соединения по любому из пп. 1-72 или его фармацевтической соли при производстве лекарственного средства для лечения или профилактики заболевания или нарушения.

91. Применение по п. 90, где заболевание или нарушение ассоциировано с активностью вовлеченных инфламмасом;

необязательно, заболевание или нарушение представляет собой заболевание или нарушение, в которое вовлечена активность инфламмасом.

92. Применение по п. 90 или п. 91, где заболевание или нарушение представляет собой аутовоспалительное нарушение, аутоиммунное нарушение, нейродегенеративное заболевание или злокачественную опухоль.

93. Применение по любому из пп. 90-92, где заболевание или нарушение представляет собой аутовоспалительное нарушение или аутоиммунное нарушение;

необязательно, заболевание или нарушение выбирают из криопирин-ассоциированного периодического синдрома (CAPS, например, семейного холодового аутовоспалительного синдрома (FCAS)), синдрома Макла-Уэлса (MWS), хронического младенческого неврологического кожно-артикулярного синдрома (CINCA), мультисистемного воспалительного заболевания неонатального возраста (NOMID), семейной средиземноморской лихорадки и неалкогольного жирового заболевания печени (NAFLD), неалкогольного стеатогепатита (NASH), подагры, ревматоидного артрита, остеоартрита, болезни Крона, хронической обструктивной болезни легких (COPD), хронической болезни почек (CKD), фиброза, ожирения, диабета 2 типа, рассеянного склероза и нейровоспаления, возникающего при заболеваниях с нарушенным фолдингом белка (например, при прионных заболеваниях).

94. Применение по любому из пп. 90-92, где заболевание или нарушение представляет собой нейродегенеративное заболевание;

необязательно, заболевание или нарушение представляет собой болезнь Паркинсона или болезнь Альцгеймера.

95. Применение по любому из пп. 90-92, где заболевание или нарушение представляет собой злокачественную опухоль;

необязательно, злокачественная опухоль представляет собой метастазирующую злокачественную опухоль, злокачественную опухоль желудочно-кишечного тракта, злокачественную опухоль кожи, немелкоклеточную карциному легких или колоректальную аденокарциному.

По доверенности