

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202091512** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.11.10

(22) Дата подачи заявки
2018.12.18

(51) Int. Cl. **C07D 405/14** (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 407/12 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 453/02 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61K 31/4155 (2006.01)

**(54) ПРОИЗВОДНЫЕ СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИНЫ В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ NLRP3
ИНФЛАММАСОМЫ**

(31) **1721185.5**

(32) **2017.12.18**

(33) **GB**

(86) **PCT/EP2018/085511**

(87) **WO 2019/121691 2019.06.27**

(71) Заявитель:
НОДТЕРА ЛИМИТЕД (GB)

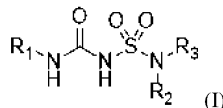
(72) Изобретатель:

**Харрисон Дэвид, Уотт Алан Пол (GB),
Бок Марк Г. (US)**

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I)



и к их фармацевтически приемлемым солям, фармацевтическим композициям, способам их применения и способам их получения. Соединения, раскрытые в настоящем изобретении, применимы для ингибирования созревания цитокинов семейства IL-1 путем ингибирования инфламماسомы и их можно использовать для лечения нарушений, в котором участвует активность инфламماسомы, таких как воспалительные, аутовоспалительные и аутоиммунные заболевания и рак.

202091512

A1

A1

202091512

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-563408EA/55

ПРОИЗВОДНЫЕ СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИНЫ В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ NLRP3 ИНФЛАММАСОМЫ

РОДСТВЕННАЯ ЗАЯВКА

[001] По настоящей заявке испрашивается приоритет по заявке Соединенного Королевства № 1721185.5, поданной 18 декабря 2017 г., полное содержание которой включено в настоящее изобретение в качестве ссылки

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

[002] Настоящее изобретение относится к производным сульфонилмочевины, их пролекарствам и фармацевтически приемлемым солям, которые могут обладать ингибирующей инфламмасому активностью и соответственно применимы в способах лечения организма человека или животного. Настоящее изобретение также относится к способам получения этих соединений, к включающим их фармацевтическим композициям и к их применению для лечения нарушений, в котором участвует активность инфламмасы, таких как воспалительные, аутовоспалительные и аутоиммунные и онкологические заболевания.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[003] Аутоиммунные заболевания связаны со сверхпродуцированием провоспалительных факторов. Одним из них является интерлейкин-1 (IL-1), продуцируемый активированными макрофагами, моноцитами, фибробластами и другими компонентами врожденной иммунной системы, такими как дендритные клетки. IL-1 участвует в разной активности клеток, включая пролиферацию, дифференциацию и апоптоз клеток (Seth L. al. Rev. Immunol. 2009. 27:621-68).

[004] У людей 22 белка NLR разделяются на четыре подсемейства NLR в соответствии с их N-концевыми 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 связаны с образованием инфламмасы.

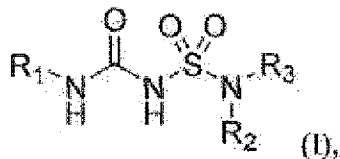
[005] Хотя активация инфламмасы, видимо, участвует в качестве важного компонента иммунитета хозяина к патогенам, инфламмоса NLRP3 является уникальной по ее способности активироваться в ответ на эндогенные стерильные сигналы опасности. Многие такие стерильные сигналы исследованы и их образование связано с конкретными патологическими состояниями. Например, кристаллы мочевой кислоты, обнаруживаемые у пациентов с подагрой, являются эффективными триггерами активации NLRP3. Аналогичным образом, кристаллы холестерина, обнаруживаемые у пациентов с атеросклерозом также могут промотировать активацию NLRP3. Определение роли стерильных сигналов опасности, как активаторов NLRP3, привело к заключению о том, что IL-1 и IL-18 участвует в самых различных патофизиологических проявлениях, включая метаболические, физиологические, воспалительные, гематологические и

иммунологические нарушения.

[006] Настоящее изобретение обусловлено необходимостью получение дополнительных соединений для специфической модуляции зависимых от NLRP3 клеточных процессов. В частности, желательны конкретные соединения с улучшенными физико-химическими, фармакологическими и фармацевтическими характеристиками по сравнению с известными соединениями.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[007] В некоторых объектах, настоящее изобретение относится, в частности, к соединению формулы (I):



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

R₁ означает C₃-C₁₆ циклоалкил или C₅-C₁₀ арил, где C₃-C₈ моноциклический циклоалкил, полициклический циклоалкил или C₅-C₆ арил необязательно замещен одним или большим количеством R_{1S}; где каждый R_{1S} независимо означает C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкоксигруппу, C₁-C₆ галогеналкоксигруппу или галоген;

R₂ означает -(CX₂X₂)_n-R_{2S}, где n равно 0, 1 или 2, и каждый X₂ независимо означает H, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил, где C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил необязательно замещен одним или большим количеством следующих: галоген, -CN, -OH, -O(C₁-C₆ алкил), -NH₂, -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂ или оксогруппа;

R_{2S} означает 4-8-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₁-C₆ галогеналкил, галоген, -CN, -OH, -O(C₁-C₆ алкил), -NH₂, -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂ или оксогруппа; и

R₃ означает 7-12-членный гетероциклоалкил или 5- или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или большим количеством R_{3S}, где каждый R_{3S} независимо означает C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₃-C₈ циклоалкил, галоген или C₃-C₈ гетероциклоалкил, где C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₃-C₈ циклоалкил или C₃-C₈ гетероциклоалкил необязательно замещен группой -O(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, галоген или -CN.

[008] В некоторых объектах, настоящее изобретение относится к соединению, получаемому или полученному способом получения соединения, описанной в настоящем изобретении (например, методике, включающей одну или большее количество стадий, описанных на схемах 1-2).

[009] В некоторых объектах, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.

[010] В некоторых объектах, настоящее изобретение относится к промежуточному продукту, описанному в настоящем изобретении, подходящему для применения в способе получения соединения, описанном в настоящем изобретении (например, промежуточный продукт выбран из числа промежуточных продуктов, описанных в примерах 1-166).

[011] В некоторых объектах, настоящее изобретение относится к способу ингибирования активности инфламмасомы (например, NLRP3 инфламмасомы) (например, *in vitro* или *in vivo*), включающему взаимодействие клетки с эффективным количеством соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли.

[012] В некоторых объектах, настоящее изобретение относится к способу лечения или предупреждения заболевания или нарушения, раскрытого в настоящем изобретении, у нуждающегося в нем субъекта, включающему введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении.

[013] В некоторых объектах, настоящее изобретение относится к соединению, предлагаемому в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли для применения для ингибирования активности инфламмасомы (например, NLRP3 инфламмасомы) (например, *in vitro* или *in vivo*).

[014] В некоторых объектах, настоящее изобретение относится к соединению, предлагаемому в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли для применения для лечения или предупреждения заболевания или нарушения, раскрытого в настоящем изобретении.

[015] В некоторых объектах, настоящее изобретение относится к применению соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли для приготовления лекарственного средства для ингибирования активности инфламмасомы (например, NLRP3 инфламмасомы) (например, *in vitro* или *in vivo*).

В некоторых объектах, настоящее изобретение относится к применению соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли для приготовления лекарственного средства для лечения или предупреждения заболевания или нарушения, раскрытого в настоящем изобретении.

[016] В некоторых объектах, настоящее изобретение относится к способу получения соединения, предлагаемого в настоящем изобретении.

[017] В некоторых объектах, настоящее изобретение относится к способу получения соединения, включающему одну или большее количество стадий, описанных в настоящем изобретении.

[018] Если не приведено другое определение, все технические и научные термины, используемые в настоящем изобретении, обладают таким же значением, как обычно понимает специалист с общей подготовкой в области техники, к которой относится

настоящее изобретение. В описании формы единственного числа также включают формы множественного числа, если из контекста ясно не следует иное. Хотя любые способы и материалы, аналогичные или эквивалентные описанным в настоящем изобретении можно использовать при практическом осуществлении или тестировании настоящего изобретения, подходящие способы и материалы описаны ниже. Все публикации, заявки на патенты, патенты и другие ссылки на литературу, указанные в настоящем изобретении, включены в настоящее изобретение в качестве ссылки. Публикации, цитированные в настоящем изобретении не считаются предшествующим уровнем техники для заявленного изобретения. В случае противоречия определяющим является настоящее описание, включая определения. Кроме того, материалы, способы и примеры являются только иллюстративными и не предназначены для ограничения. В случае противоречия между химическими структурами и названиями соединений, раскрытых в настоящем изобретении, определяющими являются химические структуры.

[019] Другие особенности и преимущества настоящего изобретения должны быть очевидны из последующего подробного описания и формулы изобретения.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[020] Аутоиммунные заболевания связаны со сверхпродуцированием провоспалительных факторов. Одним из них является интерлейкин-1 (IL-1), продуцируемый активированными макрофагами, моноцитами, фибробластами и другими компонентами врожденной иммунной системы, такими как дендритные клетки. IL-1 участвует в разной активности клеток, включая пролиферацию, дифференциацию и апоптоз клеток (Seth L. al. Rev. Immunol. 2009. 27:621-68).

[021] Аутоиммунные заболевания связаны со сверхпродуцированием провоспалительных факторов. Одним из них является интерлейкин-1 (IL-1), продуцируемый активированными макрофагами, моноцитами, фибробластами и другими компонентами врожденной иммунной системы, такими как дендритные клетки. IL-1 участвует в разной активности клеток, включая пролиферацию, дифференциацию и апоптоз клеток (Seth L. al. Rev. Immunol. 2009. 27:621-68).

[022] Цитокины семейства IL-1 являются высокоактивными и, как важные медиаторы воспаления, в основном связаны с острым и хроническим воспалением (Sims J. et al. Nature Reviews Immunology 10, 89-102 (February 2010)). Сверхпродуцирование IL-1 считается медиатором некоторых аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний. Аутовоспалительные заболевания характеризуются рецидивирующим и неспровоцированным воспалением при отсутствии аутоантител, инфекции или антиген-специфических Т лимфоцитов.

[023] Провоспалительные цитокины надсемейства IL-1 включают IL-1 α , IL-1 β , IL-18 и IL-36 α , β , λ и продуцируются в ответ на патогены и другие клеточные стрессоры в качестве части врожденного иммунного ответа хозяина. В отличие от многих других систем, секретирующих цитокины, которые подвергаются процессингу и высвобождаются посредством стандартного секреторного аппарата клетки, состоящего из

эндоплазматического ретикулума и аппарата Гольджи, у представителей семейства IL-1 отсутствуют лидерные последовательности, необходимые для входа эндоплазматического ретикулума, и таким образом после трансляции они сохраняются внутриклеточно. Кроме того, IL-1 β , IL-18 и IL-36 α , β , λ синтезированы, как процитокины, для которых необходима протеолитическая активация для того, чтобы они стали оптимальными лигандами для связывания с родственными им рецепторами клеток-мишеней.

[024] В случае IL-1 α , IL-1 β и IL-18 в настоящее время принято, что мультимерный белковый комплекс, известный, как инфламмасома, ответственен за активацию протоформ IL-1 β и IL-18 и за внеклеточное высвобождение этих цитокинов. Комплекс инфламмасы обычно состоит из сенсорной молекулы, такой как NLR (рецептор типа домена олигомеризации нуклеотидов (NOD)), адапторной молекулы ASC (апоптоз-ассоциированный Speck-подобный белок, содержащий CARD (домен рекрутирования каспазы)) и прокаспазы-1. В ответ на множество "сигналов опасности", включая патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (PAMPs) и ассоциированные с опасностью молекулярные паттерны (DAMPs), субъединицы инфламмасы олигомеризуются с образованием в клетке надмолекулярной структуры. PAMPs включают молекулы, такие как пептидогликан, вирусные DNA или RNA и бактериальные DNA или RNA. С другой стороны, DAMPs состоят из самых различных эндогенных или экзогенных стерильных триггеров, включая кристаллы моноватриурата, диоксид кремния, алюминиевые квасцы, асбест, жирные кислоты, церамиды, кристаллы холестерина и агрегаты бета-амилоидного пептида. Сборка платформы инфламмасы облегчает аутокатализ прокаспазы-1 дает высокоактивную цистеинпротеазу, ответственную за активацию и высвобождение pro-IL-1 β и pro-IL-18. Таким образом, высвобождение этих высоковоспалительных цитокинов обеспечивается только в ответ на детектирование сенсорами инфламмасы и в ответ на специфические молекулярные сигналы опасности.

[025] У людей 22 белка NLR разделяются на четыре подсемейства NLR в соответствии с их N-концевыми 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 связаны с образованием инфламмасы, включая NLRP1, NLRP3, NLRP6, NLRP7, NLRP12 и NLRC4 (IPAF).

[026] Две других структурно отличающиеся структуры инфламмасы, содержащие домен PYHIN (домен пирина и HIN, содержащий белок), отсутствующие в меланоме 2 (AIM2) и IFN λ -индуцируемом белке 16 (IFI16) (Latz et al., Nat Rev Immunol. 2013 13(6) 397-311), выступают в качестве внутриклеточных сенсоров DNA. Пирин (кодируемый геном MEFV) представляет собой другой тип платформы инфламмасы, связанный с активацией proIL-1 β (Chae et al., Immunity 34, 755-768, 2011).

[027] Требование сборки платформы инфламмасы для проведения активации и высвобождения IL-1 β и IL-18 из моноцитов и макрофагов, обеспечивающее их продуцирование, осторожно регулируется с помощью 2-стадийного процесса. Сначала

клетка должна встретиться с примиряющим лигандом (таким как лиганд LPS рецептора TLR4 или воспалительным цитокином, таким как TNF α), что приводит к зависимой от NFkB транскрипции NLRP3, pro-IL-1 β и pro-IL-18. Это вновь транслированные протоциткины остаются внутриклеточными и неактивными, если продуцирующие клетки не получают второй сигнал, приводящий к активации структуры инфламмосомы и созреванию протокаспазы-1.

[028] В дополнение к протеолитической активации pro-IL-1 β и pro-IL-18, активная каспаза-1 также запускает форму гибели воспалительных клеток, известную, как пироптоз, путем расщепления гасдермина-D. Пироптоз позволяет вывести наружу зрелые формы IL-1 β и IL-18 вместе с высвобождением молекул алармина (соединения, которое промотирует воспаление и активирует врожденный и адаптивный иммунитет), таких как высокомолекулярный белок box 1 (HMGB1), IL-33, и IL-1 α .

[029] Хотя активация инфламмосомы, видимо, участвует в качестве важного компонента иммунитета хозяина к патогенам, инфламмосома NLRP3 является уникальной по ее способности активироваться в ответ на эндогенные и экзогенные стерильные сигналы опасности. Многие такие стерильные сигналы исследованы и их образование связано с конкретными патологическими состояниями. Например, кристаллы мочевой кислоты, обнаруживаемые у пациентов с подагрой, являются эффективными триггерами активации NLRP3. Аналогичным образом, кристаллы холестерина, обнаруживаемые у пациентов с атеросклерозом также могут промотировать активацию NLRP3. Определение роли стерильных сигналов опасности, как активаторов NLRP3, привело к заключению о том, что IL-1 и IL-18 участвует в самых различных патофизиологических проявлениях, включая метаболические, физиологические, воспалительные, гематологические и иммунологические нарушения.

[030] Лучшим примером связи с заболеванием человека является обнаружение того, что мутации гена NLRP3, которые приводят к приобретению функции, охватывающей диапазон аутовоспалительных патологических состояний, совместно называемых, как криопирин-ассоциированные периодические синдромы (CAPS), включая семейный холодовой аутовоспалительный синдром (FCAS), синдром Маки-Веллса (MWS) и младенческое мультисистемное воспалительное заболевание (NOMID) (Hoffman et al., Nat Genet. 29(3) (2001) 301-305). Аналогичным образом, стерильная индуцированная медиатором активация NLRP3 участвовала в широком диапазоне нарушений включая дегенерацию сустава (подагра, ревматоидный артрит, остеоартрит), кардиометаболическое заболевание (диабет типа 2, атеросклероз, гипертензия), заболевание центральной нервной системы (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз), желудочно-кишечное (болезнь Крона, язвенный колит), заболевание легких (хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), астму, идиопатический фиброз легких) и печени (фиброз, неалкогольная жировая инфильтрация печени, неалкогольный стеатогепатит (NASH)). Также предполагается, что активация NLRP3 промотирует воспаление почки и тем самым вносит вклад в хроническое заболевание

почек (CKD).

[031] Современные процедуры лечения заболеваний, в которых участвует IL-1 в качестве способствующего патогенезу фактора, включают антагонист рецептора IL-1 анакинра, Fc-содержащая конструкция слияния внеклеточных доменов рецептора IL-1 и аксессуарного белка рецептора IL-1 (рилонацепт) и моноклональные антитела к IL-1β канакинумаб. Например, канакинумаб получил лицензию для лечения CAPS, периодического синдрома, ассоциированного с рецептором фактора некроза опухоли (TRAPS), синдрома гипериммуноглобулинемии D (HIDS)/дефицита мевалонаткиназы (MKD), семейной средиземноморской лихорадки (FMF) и подагры.

[032] Сообщали, что некоторые малые молекулы ингибируют функцию NLRP3 инфламмасомы. Например, глибурид является специфическим ингибитором активации NLRP3, хотя и при микромолярных концентрациях, которые вряд ли возможны *in vivo*. Сообщали, что неспецифические средства, такие как партенолид, Bay 11-7082 и 3,4-метилendioкси-β-нитростирол, уменьшают активацию NLRP3, но предположительно обладают ограниченным терапевтическим применением вследствие сходства с общей структурной системой, содержащей олефин, активированный путем замещения электроноакцепторной группой; это может привести к нежелательному образованию ковалентных аддуктов с содержащими белок тиольными группами. Также сообщали, что ряд натуральных продуктов, например, β-гидроксипропанат, сульфорафан, кверцетин и сальвианоловая кислота, подавляют активацию NLRP3. Аналогичным образом, сообщали, что многочисленные эффекторы/модуляторы других молекулярных мишеней нарушают активацию NLRP3, в том числе агонисты связанного с белком G-рецептора TGR5, ингибитор совместного переноса натрия и глюкозы эпиглифлозин, антагонист допаминового рецептора A-68930, ингибитор повторного всасывания серотонина флуоксетин, фенататные нестероидные противовоспалительные лекарственные средства, и блокатор β-адренергического рецептора небиволол. Применимость этих молекул в качестве терапевтических средств для длительного лечения зависимых от NLRP3 воспалительных нарушений остается неустановленной. Группу содержащих сульфонилмочевину молекул ранее идентифицировали в качестве активных и селективных ингибиторов посттрансляционного процессинга pro-IL-1β (Perregaux et al., J Pharmacol. Exp. Ther. 299, 187-197, 2001). Типичная молекула CP-456.773, приведенная в этой публикации, 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 специфической модуляции зависимых от NLRP3 клеточных процессов. В частности, желательны соединения с улучшенными физико-химическими, фармакологическими и фармацевтическими характеристиками по сравнению с известными модулирующими NLRP3 соединениями.

Определения

[034] Если не указано иное, приведенным ниже термины, использующиеся в

описании и формуле изобретения, обладают указанными ниже значениями.

[035] Следует понимать, что указание на "лечение" включает указание на облегчение установленных симптомов патологического состояния. "Лечение" состояния, нарушения или патологического состояния поэтому включает: (1) предупреждение или задержку появления клинических симптомов состояния, нарушения или патологического состояния, развивающихся у человека, который может быть поражен или предрасположен к состоянию, нарушению или патологическому состоянию, но у которого не ощущаются или не проявляются клинические или субклинические симптомы состояния, нарушения или патологического состояния, (2) подавление состояния, нарушения или патологического состояния, т. е. остановку, ослабление или задержку развития заболевания или его рецидива (в случае поддерживающего лечения) или по меньшей мере одного его клинического или субклинического симптома, или (3) облегчение протекания или ослабление заболевания, т. е. обеспечение регрессии состояния, нарушения или патологического состояния или по меньшей мере одного из его клинических или субклинических симптомов.

[036] "Терапевтически эффективное количество" означает количество соединения которое при введении млекопитающему для лечения заболевания, достаточно для обеспечения эффективного лечения заболевания. "Терапевтически эффективное количество" меняется в зависимости от соединения, заболевания и его тяжести, и возраста, массы тела и т. п. млекопитающего, подвергающегося лечению.

[037] При использовании в настоящем изобретении "алкил", "C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ или C₆ алкил" или "C₁-C₆ алкил" включает C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ или C₆ обладающие линейной цепью (линейные) насыщенные алифатические углеводородные группы и C₃, C₄, C₅ или C₆ разветвленные насыщенные алифатические углеводородные группы. Например, C₁-C₆ алкил включает C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ и C₆ алкильные группы. Примеры алкила включают, фрагменты, содержащие от 1 до 6 атомов углерода, такие как, но не ограничиваясь только ими, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, сим-бутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил или н-гексил. В некоторых вариантах осуществления линейный или разветвленный алкил содержит 6 или менее атомов углерода (например, C₁-C₆ в случае линейной цепи, C₃-C₆ в случае разветвленной цепи) и в другом варианте осуществления линейный или разветвленный алкил содержит 4 или менее атомов углерода.

[038] При использовании в настоящем изобретении термин "необязательно замещенный алкил" означает незамещенный алкил или алкил, содержащий указанные заместители, замещающие один или большее количество атомов водорода у одного или большего количества атомов углерода углеводородной основной цепи. Такие заместители могут включать, например, алкил, алкенил, алкинил, галоген, гидроксигруппу, алкилкарбонилксигруппу, арилкарбонилксигруппу, алкоксикарбонилксигруппу, арилоксикарбонилксигруппу, карбоксилатную группу, алкилкарбонил, арилкарбонил, алкоксикарбонил, аминокарбонил, алкиламинокарбонил, диалкиламинокарбонил, алкилтиокарбонил, алкоксил, фосфатную группу, фосфонатную группу, фосфинатную

группу, аминогруппу (включая алкиламиногруппу, диалкиламиногруппу, ариламиногруппу, диариламиногруппу и алкилариламиногруппу), ациламиногруппу (включая алкилкарбониламиногруппу, арилкарбониламиногруппу, карбамоильную и уреидную группу), амидиновую группу, иминогруппу, сульфгидрильную группу, алкилтиогруппу, арилтиогруппу, тиокарбоксилатную группу, сульфаты, алкилсульфинил, сульфонатную группу, сульфоамильную, сульфонамидную группу, нитрогруппу, трифторметил, цианогруппу, азидную группу, гетероцикл, алкиларил или ароматический или гетероароматический фрагмент.

[039] При использовании в настоящем изобретении термин "алкенил" включает ненасыщенные алифатические группы, аналогичные по длине и возможному замещению алкилам, описанным выше, но которые содержат по меньшей мере одну двойную связь. Например, термин "алкенил" включает линейные алкенильные группы (например, этенил, пропенил, бутенил, пентенил, гексенил, гептенил, октенил, ноненил, деценил) и разветвленные алкенильные группы. В некоторых вариантах осуществления линейная или разветвленная алкенильная группа содержит 6 или менее атомов углерода в своей основной цепи (например, C₂-C₆ в случае линейной цепи, C₃-C₆ в случае разветвленной цепи). Термин "C₂-C₆" включает алкенильные группы, содержащие от 2 до 6 атомов углерода. Термин "C₃-C₆" включает алкенильные группы, содержащие от 3 до 6 атомов углерода.

[040] При использовании в настоящем изобретении термин "необязательно замещенный алкенил" означает незамещенный алкенил или алкенил, содержащий указанные заместители, замещающие один или большее количество атомов водорода у одного или большего количества атомов углерода углеводородной основной цепи. Такие заместители могут включать, например, алкил, алкенил, алкинил, галоген, гидроксигруппу, алкилкарбонилксигруппу, арилкарбонилксигруппу, алкоксикарбонилксигруппу, арилоксикарбонилксигруппу, карбоксилатную группу, алкилкарбонил, арилкарбонил, алкоксикарбонил, аминокарбонил, алкиламинокарбонил, диалкиламинокарбонил, алкилтиокарбонил, алкоксил, фосфатную группу, фосфонатную группу, фосфинатную группу, аминогруппу (включая алкиламиногруппу, диалкиламиногруппу, ариламиногруппу, диариламиногруппу и алкилариламиногруппу), ациламиногруппу (включая алкилкарбониламиногруппу, арилкарбониламиногруппу, карбамоильную и уреидную группу), амидиновую группу, иминогруппу, сульфгидрильную группу, алкилтиогруппу, арилтиогруппу, тиокарбоксилатную группу, сульфаты, алкилсульфинил, сульфонатную группу, сульфоамидную, сульфонамидную группу, нитрогруппу, трифторметил, цианогруппу, гетероцикл, алкиларил или ароматический или гетероароматический фрагмент.

[041] При использовании в настоящем изобретении термин "алкинил" включает ненасыщенные алифатические группы, аналогичные по длине и возможному замещению алкилам, описанным выше, но которые содержат по меньшей мере одну тройную связь. Например, "алкинил" включает линейные алкинильные группы (например, этинил,

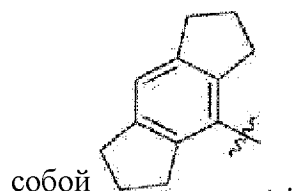
пропинил, бутинил, пентинил, гексинил, гептинил, октинил, нонинил, децинил) и разветвленные алкинильные группы. В некоторых вариантах осуществления линейная или разветвленная алкинильная группа содержит 6 или менее атомов углерода в своей основной цепи (например, C₂-C₆ в случае линейной цепи, C₃-C₆ в случае разветвленной цепи). Термин "C₂-C₆" включает алкинильные группы, содержащие от 2 до 6 атомов углерода. Термин "C₃-C₆" включает алкинильные группы, содержащие от 3 до 6 атомов углерода. При использовании в настоящем изобретении "C₂-C₆ алкениленовый мостик" или "C₂-C₆ алкиниленовый мостик" включает C₂, C₃, C₄, C₅ или C₆ цепочечные (линейные или разветвленные) двухвалентные ненасыщенные алифатические углеводородные группы. Например, C₂-C₆ алкениленовый мостик включает C₂, C₃, C₄, C₅ и C₆ алкениленовые мостиковые группы.

[042] При использовании в настоящем изобретении термин "необязательно замещенный алкинил" означает незамещенный алкинил или алкинил, содержащий указанные заместители, замещающие один или большее количество атомов водорода у одного или большего количества атомов углерода углеводородной основной цепи. Такие заместители могут включать, например, алкил, алкенил, алкинил, галоген, гидроксигруппу, алкилкарбонилксигруппу, арилкарбонилксигруппу, алкоксикарбонилксигруппу, арилоксикарбонилксигруппу, карбоксилатную группу, алкилкарбонил, арилкарбонил, алкоксикарбонил, аминокарбонил, алкиламинокарбонил, диалкиламинокарбонил, алкилтиокарбонил, алкоксил, фосфатную группу, фосфонатную группу, фосфинатную группу, аминогруппу (включая алкиламиногруппу, диалкиламиногруппу, ариламиногруппу, диариламиногруппу и алкилариламиногруппу), ациламиногруппу (включая алкилкарбониламиногруппу, арилкарбониламиногруппу, карбамоильную и уреидную группу), амидиновую группу, иминогруппу, сульфгидрильную группу, алкилтиогруппу, арилтиогруппу, тиокарбоксилатную группу, сульфаты, алкилсульфинил, сульфонатную группу, сульфоамильную, сульфонамидную группу, нитрогруппу, трифторметил, цианогруппу, азидную группу, гетероцикл, алкиларил или ароматический или гетероароматический фрагмент.

[043] Другие необязательно замещенные фрагменты (такие как необязательно замещенный циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил) включают незамещенные фрагменты и фрагменты, содержащие один или большее количество указанных заместителей. Например, замещенный гетероциклоалкил включает замещенные одной или большим количеством алкильных групп, такие как 2,2,6,6-тетраметилпиперидинил и 2,2,6,6-тетраметил-1,2,3,6-тетрагидропиридинил.

[044] При использовании в настоящем изобретении термин "циклоалкил" означает насыщенную или частично ненасыщенную углеводородную моноциклическую или полициклическую (например, конденсированную, мостиковую или спиросочлененную) систему, содержащую от 3 до 30 атомов углерода (например, C₃-C₁₂, C₃-C₁₀ или C₃-C₈). Примеры циклоалкила включают, но не ограничиваются только ими, циклопропил,

циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил, 1,2,3,4-тетрагидронафталинил и адамантил. В случае полициклического циклоалкила только одно из колец циклоалкила должно быть неароматическим. В некоторых вариантах осуществления циклоалкилом является гексагидроиндаценил. В некоторых вариантах осуществления циклоалкил представляет



[045] При использовании в настоящем изобретении термин "гетероциклоалкил" означает насыщенную или частично ненасыщенную 3- 8-членную моноциклическую, 7-12-членную бициклическую (конденсированную, мостиковую или спиросочлененную) или 11-14-членную трициклическую кольцевую систему (конденсированную, мостиковую или спиросочлененную), содержащую один или большее количество 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, включающей азот, кислород и серу, если не указано иное. Примеры гетероциклоалкильных групп включают, но не ограничиваются только ими, пиперидинил, пиперазинил, пирролидинил, диоксанил, тетрагидрофуранил, изоиндолинил, индолинил, имидазолидинил, пиазолидинил, оксазолидинил, изоксазолидинил, триазолидинил, оксиранил, азетидинил, оксетанил, тиетанил, 1,2,3,6-тетрагидропиридинил, тетрагидропиранил, дигидропиранил, пиранил, морфолинил, тетрагидротиопиранил, 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'-Н-спиро[циклогексан-1,1'-изобензофуран]-ил, 7'-Н-спиро[циклогексан-1,5'-фуоро[3,4-b]пиридин]-ил, 3'-Н-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]пиазолил, 3,4,5,6,7,8-гексагидропиридо[4,3-d]пиримидинил, 4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиазоло[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-окса-азаспиро[3.4]октанил, 2-окса-азаспиро[3.4]октан-6-ил и т. п. В случае полициклического гетероциклоалкила только одно из колец гетероциклоалкила должно быть неароматическим (например, 4,5,6,7-тетрагидробензо[с]изоксазолил).

[046] При использовании в настоящем изобретении термин "арил" включает группы, обладающие ароматичностью, включая "сопряженные" или полициклические системы с одним или большим количеством ароматических колец и не содержат какой-

либо гетероатом в кольцевой структуре. Термин арил включает одновалентные системы и двухвалентные системы. Примеры арильных групп включают, но не ограничиваются только ими, фенил, бифенил, нафтил и т. п. Предпочтительно, если арилом является фенил.

[047] При использовании в настоящем изобретении 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 большего количества 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, включающей азот, кислород и серу. Атом азота может быть замещенным или незамещенным (т. е. N или NR, где R означает H или другие заместители, которые определены). Гетероатомы азота и серы необязательно могут быть окислены (т. е. N→O и S(O)_p, где p=1 или 2). Следует отметить, что полное количество атомов S и O в ароматическом гетероцикле не больше 1. Примеры гетероарильных групп включают пиррол, фуран, тиафен, тиазол, изотиазол, имидазол, триазол, тетразол, пиразол, оксазол, изоксазол, пиридин, пиазин, пиридазин, пиримидин и т. п. Гетероарильные группы также можно сконденсировать или образовать мостик с алициклическими или гетероциклическими кольцами, которые не являются ароматическими, и образовать полициклическую систему (например, 4,5,6,7-тетрагидробензо[с]изоксазол).

[048] Кроме того, термины "арил" и "гетероарил" включают полициклические арильные и гетероарильные группы, например, трициклические, бициклические, например, нафталин, бензоксазол, бензодиоксазол, бензотиазол, бензимидазол, бензотиафен, хинолин, изохинолин, нафтиридин, индол, бензофуран, пурин, бензофуран, деазапурин, индолизин.

[049] Циклоалкильное, гетероциклоалкильное, арильное или гетероарильное кольцо может быть замещено по одному или большему количеству положений кольца (например, по образующему кольцо атому углерода или гетероатому, такому как N) заместителями, описанными выше, такими как алкил, алкенил, алкинил, галоген, гидроксигруппа, алкоксигруппа, алкилкарбонилксигруппа, арилкарбонилксигруппа, алкоксикарбонилксигруппа, арилоксикарбонилксигруппа, карбоксилатная группа, алкилкарбонил, алкиламинокарбонил, арилалкиламинокарбонил, алкениламинокарбонил, алкилкарбонил, арилкарбонил, арилалкилкарбонил, алкенилкарбонил, алкоксикарбонил, аминокарбонил, алкилтиокарбонил, фосфат, фосфонатная группа, фосфинатная группа, аминогруппа (включая алкиламиногруппу, диалкиламиногруппу, ариламиногруппу, диариламиногруппу и алкилариламиногруппу), ациламиногруппа (включая алкилкарбониламиногруппу, арилкарбониламиногруппу, карбамоильную и уреидную группу), амидиновая группа, иминогруппа, сульфгидрил, алкилтиогруппа, арилтиогруппа, тиокарбоксилатная группа, сульфаты, алкилсульфинил, сульфонатная группа, сульфоамид, сульфонамидная группа, нитрогруппа, трифторметил, цианогруппа, азидная

группа, гетероцикл, алкиларил или ароматический или гетероароматический фрагмент. Арильные и гетероарильные группы также можно сконденсировать или образовать мостик с алициклическими или гетероциклическими кольцами, которые не являются ароматическими, и образовать полициклическую систему (например, тетралин, метилendiоксифенил, такой как бензо[d][1,3]диоксол-5-ил).

При использовании в настоящем изобретении термин "замещенный", означает, что любой один или большее количество атомов водорода у данного атома заменен с выбором из указанных групп при условии, что не превышена нормальная валентность указанного атома и что замещение дает стабильное соединение. Если заместителем является оксогруппа или кетогруппа (т. е. =O), то заменяются атома 2 водорода у этого атома. Кето-заместители не содержатся в ароматических фрагментах. Кольцевые двойные связи при использовании в настоящем изобретении представляют собой двойные связи, которые образованы между двумя соседними кольцевыми атомами (например, C=C, C=N или N=N). "Стабильное соединение" и "стабильная структура" указывают на соединение, которое достаточно прочно, чтобы выдержать выделение до значительной степени чистоты из реакционной смеси и переработку в эффективное терапевтическое средство.

[050] Если показано, что связь с заместителем пересекает связь, соединяющую два атома в кольце, то такой заместитель может быть связан с любым атомом в кольце. Если заместитель указан без указания атома, через который такой заместитель связан с остальной частью соединения данной формулы, то такой заместитель может быть связан через любой атом в такой формуле. Комбинации заместителей и/или переменных допустимы, но только если такие комбинации дают стабильные соединения.

[051] Если любая переменная (например, R) встречается в любом компоненте или формуле соединения более одного раза, ее определение в каждом случае не зависит от ее определения в каждом другом случае. Так, например, если указано, что группа замещена 0-2 R фрагментами, то группа необязательно может быть замещена с помощью до двух фрагментов R и R в каждом случае выбран независимо от определения R. Кроме того, комбинации заместителей и/или переменных допустимы, но только если такие комбинации дают стабильные соединения.

[052] При использовании в настоящем изобретении термин "гидроксигруппа" или "гидроксил" включает группы, содержащие -ОН или -O⁺.

[053] При использовании в настоящем изобретении термин "галоген" или "галоген" означает фтор, хлор, бром и йод.

[054] Термин "галогеналкил" или "галогеналкоксил" означает алкил или алкоксил, замещенный одним или большим количеством атомов галогенов.

[055] При использовании в настоящем изобретении термин "необязательно замещенный галогеналкил" означает незамещенный галогеналкил, содержащий указанные заместители, замещающие один или большее количество атомов водорода у одного или большего количества атомов углерода углеводородной основной цепи. Такие заместители могут включать, например, алкил, алкенил, алкинил, галоген, гидроксигруппу,

алкилкарбонилокси группу, арилкарбонилокси группу, алкоксикарбонилокси группу, арилоксикарбонилокси группу, карбоксилатную группу, алкилкарбонил, арилкарбонил, алкоксикарбонил, аминокарбонил, алкиламинокарбонил, диалкиламинокарбонил, алкилтиокарбонил, алкоксил, фосфатную группу, фосфонатную группу, фосфинатную группу, аминогруппу (включая алкиламиногруппу, диалкиламиногруппу, ариламиногруппу, диариламиногруппу и алкилариламиногруппу), ациламиногруппу (включая алкилкарбониламиногруппу, арилкарбониламиногруппу, карбамоильную и уреидную группу), амидиновую группу, иминогруппу, сульфгидрильную группу, алкилтиогруппу, арилтиогруппу, тиокарбоксилатную группу, сульфаты, алкилсульфинил, сульфонатную группу, сульфоамильную, сульфонамидную группу, нитрогруппу, трифторметил, цианогруппу, азидную группу, гетероцикл, алкиларил или ароматический или гетероароматический фрагмент.

[056] При использовании в настоящем изобретении термин "алкоксигруппа" или "алкоксил" включает замещенные и незамещенные алкильные, алкенильные и алкинильные группы, ковалентно связанные с атомом кислорода. Примеры алкоксигрупп или алкоксильных радикалов включают, но не ограничиваются только ими, метоксигруппу, этоксигруппу, изопропилоксигруппу, пропоксигруппу, бутоксигруппу и пентоксигруппу. Примеры замещенных алкоксигрупп включают галогенированные алкоксигруппы. Алкоксигруппы могут быть замещены группами, включая следующие: алкенил, алкинил, галоген, гидроксигруппу, алкилкарбонилокси группу, арилкарбонилокси группу, алкоксикарбонилокси группу, арилоксикарбонилокси группу, карбоксилатную группу, алкилкарбонил, арилкарбонил, алкоксикарбонил, аминокарбонил, алкиламинокарбонил, диалкиламинокарбонил, алкилтиокарбонил, алкоксил, фосфатную группу, фосфонатную группу, фосфинатную группу, аминогруппу (включая алкиламиногруппу, диалкиламиногруппу, ариламиногруппу, диариламиногруппу и алкилариламиногруппу), ациламиногруппу (включая алкилкарбониламиногруппу, арилкарбониламиногруппу, карбамоильную и уреидную группу), амидиновую группу, иминогруппу, сульфгидрильную группу, алкилтиогруппу, арилтиогруппу, тиокарбоксилатную группу, сульфаты, алкилсульфинил, сульфонатную группу, сульфоамильную, сульфонамидную группу, нитрогруппу, трифторметил, цианогруппу, азидную группу, гетероцикл, алкиларил или ароматические или гетероароматические фрагменты. Примеры галогензамещенных алкоксигрупп включают, но не ограничиваются только ими, фторметоксигруппу, дифторметоксигруппу, трифторметоксигруппу, хлорметоксигруппу, дихлорметоксигруппу и трихлорметоксигруппу.

[057] При использовании в настоящем изобретении выражения "один или большее количество из А, В или С", "один или большее количество А, В или С", "один или большее количество из А, В и С", "один или большее количество А, В и С", "выбранных из группы, включающей А, В и С", "выбранные из группы, включающей А, В и С" и т. п. используются взаимозаменяемым образом и все означают выбор из группы, включающей

А, В и/или С, т. е. один или большее количество А, один или большее количество В, один или большее количество С или любую их комбинацию, если не указано иное.

[058] Следует понимать, что настоящее изобретение относится к способам синтеза соединений любой из формул, описанных в настоящем изобретении. Настоящее изобретение также относится к подробно описанным способам синтеза разных раскрытых соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, по следующим схемам, а также приведенным в примерах.

[059] Следует понимать, что в настоящем описании, если композиции описаны, как имеющие, включающие или содержащие конкретные компоненты, подразумевается, что композиции также в основном состоят из или состоят из указанных компонентов. Аналогичным образом, если способы или процессы описаны, как имеющие, включающие или содержащие конкретные стадии способа, способы также в основном состоят из или состоят из указанных стадий способа. Кроме того, следует понимать, что порядок стадий или порядок проведения некоторых действий несущественен, если настоящее изобретение продолжает действовать. Кроме того, две или большее количество стадий или действий можно проводить одновременно.

[060] Следует понимать, что способы синтеза, предлагаемые в настоящем изобретении, можно проводить для большого количества функциональных групп, поэтому можно использовать разные замещенные исходные вещества. Способы обычно дают желательное конечное соединение после завершения или вблизи от завершения всей процедуры, хотя в некоторых случаях может быть желательно последующее превращение соединения в его фармацевтически приемлемую соль.

[061] Следует понимать, что соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно получить разными путями с использованием имеющихся в продаже исходных веществ, соединений, известных из литературы, или из легко получаемых промежуточных продуктов путем использования стандартных методик и процедур синтеза, известных специалистам в данной области техники, или которые очевидны для специалиста в данной области техники с учетом данных, приведенных в настоящем изобретении. Стандартные методики и процедуры синтеза для получения органических молекул и превращений функциональных групп и операций с ними приведены в соответствующей научной литературе или в стандартных пособиях для этой области техники. Не ограничиваясь любым одним или несколькими источниками, классические публикации, такие как Smith, M. B., March, J., *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms u Structure*, 5th edition, John Wiley & Sons: New York, 2001; Greene, T.W., Wuts, P.G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, John Wiley & Sons: New York, 1999; R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); и L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995), включенные в настоящее изобретение в качестве ссылки, являются применимыми и известными эталонными пособиями по органическому синтезу, известными специалистам в данной

области техники

[062] Специалист с общей подготовкой в данной области техники должен понимать, что в последовательностях реакции и схемах синтеза, описанных в настоящем изобретении, порядок проведения некоторых стадий может быть изменен, таких как введение и удаление защитных групп. Специалист с общей подготовкой в данной области техники должен понимать, что для некоторых групп при условиях проведения реакции может потребоваться защита с помощью защитных групп. Защитные группы также можно использовать для различения сходных функциональных групп в молекулах. Перечень защитных групп и методики введения и удаления этих групп приведены в публикации Greene, T.W., Wuts, P.G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, John Wiley & Sons: New York, 1999.

[063] Следует понимать, что если не указано иное, любое описание способа лечения включает применение соединений и обеспечение такого лечения или профилактики, как описанное в настоящем изобретении, а также применения соединений для приготовления лекарственного средства для лечения или предупреждения такого патологического состояния. Лечение включает лечение человека или не являющихся людьми животных, включая грызунов, и другие модели заболевания.

[064] При использовании в настоящем изобретении термин "субъект" используется взаимозаменяемым образом с термином "нуждающийся в нем субъект", оба означают субъекта, у которого имеется заболевание или имеется повышенный риск развития заболевания. "Субъект" включает млекопитающего. Млекопитающим может быть, например, человек или подходящее млекопитающее не являющееся человеком, такое как примат, мышь, крыса, собака, кошка, корова, лошадь, коза, верблюд, овца или свинья. Субъектом также может быть птица или домашняя птица. В одном варианте осуществления млекопитающим является человек. Нуждающийся в нем субъект может быть тем, у которого ранее диагностировано или для которого установлено, что у него имеется заболевание или нарушение, раскрытое в настоящем изобретении. Нуждающимся в нем субъектом также может быть тот, у которого имеется заболевание или нарушение (например, он страдает от заболевания или нарушения, раскрытого в настоящем изобретении). Альтернативно, нуждающимся в нем субъектом также может быть тот, у которого имеется повышенный риск развития такого заболевания или нарушения по сравнению с популяцией в целом (т. е. субъект который предрасположен к развитию такого нарушения по сравнению с популяцией в целом). Нуждающийся в нем субъект может иметь устойчивое или резистентное заболевание или нарушение, раскрытое в настоящем изобретении (т. е. заболевание или нарушение, раскрытое в настоящем изобретении, которое не реагирует или еще не реагирует на лечение). Субъект может быть устойчивым в начале лечения или может стать устойчивым во время лечения. В некоторых вариантах осуществления нуждающийся в нем субъект принимал и неудачно принимал все известные эффективные средства лечения заболевания или нарушения, раскрытого в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления

нуждающийся в нем субъект принимал по меньшей мере одно предшествующее средство для лечения.

[065] При использовании в настоящем изобретении термин "лечение" или "лечить" описывает лечение и уход за пациентом для борьбы с заболеванием, патологическим состоянием или нарушением и включает введение соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли, полиморфа или сольвата, для облегчения симптомов или осложнений заболевания, нарушения или патологического состояния или для устранения заболевания, патологического состояния или нарушения. Термин "лечение" также может включать обработку клетки *in vitro* или в модели на животных.

[066] Следует понимать, что соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемую соль, полиморф, или сольват также можно использовать для предупреждения соответствующего заболевания, патологического состояния или нарушения, или использовать для выявления подходящих кандидатов для таких целей.

[067] При использовании в настоящем изобретении термин "предупреждение", "предупреждать" или "защищать от" описывает ослабление или исключение начала проявления симптомов или осложнений такого заболевания, патологического состояния или нарушения.

[068] Следует понимать, что специалист в данной области техники может обратиться к общим публикациям за подробным описанием известных методик, рассмотренных в настоящем изобретении или эквивалентных методик. Эти публикации включают Ausubel et al., *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley and Sons, Inc. (2005); Sambrook et al., *Molecular Cloning, A Laboratory Manual* (3rd 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, 18th edition (1990). На эти публикации, разумеется, можно сослаться при реализации или использовании объекта настоящего изобретения.

[069] Следует понимать, что настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, включающим любое соединение, описанное в настоящем изобретении, в комбинации по меньшей мере с одним фармацевтически приемлемым инертным наполнителем или носителем.

[070] При использовании в настоящем изобретении термин "фармацевтическая композиция" означает препарат, содержащий соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, в форме, подходящей для введения субъекту. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция находится в объемной или в разовой дозированной форме. Разовая дозированная форма представляет собой любую из множества форм, включая, например, капсулу, мешок для внутривенного (IV) введения,

таблетку, единичный насос в аэрозольном ингаляторе или сосуде. Количество активного ингредиента (например, в препарате раскрытого соединения или его соли, гидрата, сольвата или изомера) в разовой дозе композиции представляет собой эффективное количество и меняется в зависимости от конкретного проводимого лечения. Специалист в данной области техники должен понимать, что иногда необходимо проводить стандартные изменения дозы в зависимости от возраста и состояния пациента. Доза также зависит от пути введения. Подразумеваются разные пути, включая пероральный, пульмональный, ректальный, парентеральный, чрескожный, подкожный, внутривенный, внутримышечный, внутрибрюшинный, ингаляционный, буккальный, сублингвальный, интраплевральный, интратекальный, интраназальный и т. п. Дозированные формы для местного или чрескожного введения соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, включают порошки, спреи, мази, пасты, кремы, примочки, гели, растворы, пластыри и средства для ингаляции. В одном варианте осуществления активное соединение смешивают при стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и с любыми консервантами, буферами или пропеллентами, которые требуются.

[071] При использовании в настоящем изобретении термин "фармацевтически приемлемый" означает такие соединения, анионы, катионы, материалы, композиции, носители и/или дозированные формы, которые по результатам тщательной медицинской клинической оценки пригодны для применения в контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других затруднений или осложнений при разумном соотношении польза/риск.

[072] При использовании в настоящем изобретении термин "фармацевтически приемлемый инертный наполнитель" означает инертный наполнитель, который применим для приготовления фармацевтической композиции, который обычно безопасный, нетоксичный и не является биологически или в другом отношении нежелательным и включает инертный наполнитель, который приемлем для использования в ветеринарии, а также в медицине. "Фармацевтически приемлемый инертный наполнитель" при использовании в описании и формуле изобретения включает один и больше, чем один такой инертный наполнитель.

[073] Следует понимать, что фармацевтическую композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, готовят, чтобы она была совместима с назначенным путем введения. Примеры путей введения включают парентеральный, например, внутривенный, внутрикожный, подкожный, пероральный (например, путем проглатывания), ингаляционный, чрескожный (местный) и трансмукозальный. Растворы или суспензии, используемые для парентерального, внутрикожного или подкожного применения, могут включать следующие компоненты: стерильный разбавитель, такой как вода для инъекции, физиологический раствор, нелетучие масла, полиэтиленгликоли, глицерин, пропиленгликоль или другие синтетические растворители; бактерицидные агенты, такие как бензиловый спирт или метилпарабены; антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота или бисульфит натрия; хелатные агенты, такие как этилендиаминтетрауксусная

кислота; буферы, такие как ацетаты, цитраты или фосфаты, и агенты для регулирования тоничности, такие как хлорид натрия или декстроза. рН можно регулировать кислотами или основаниями, такими как хлористоводородная кислота или гидроксид натрия. Парентеральный препарат можно поместить в ампулы, одноразовые шприцы или флаконы с несколькими дозами, изготовленные из стекла или пластмассы.

[074] Следует понимать, что соединение или фармацевтическую композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, можно вводить субъекту по многим хорошо известным методикам, в настоящее время использующимся для химиотерапевтического лечения. Например, соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, можно путем инъекции ввести в кровоток или полости организма или принять перорально или ввести через кожу с помощью пластырей. Выбранная доза должна быть достаточной для обеспечения эффективного лечения, но не столь большой, чтобы вызвать неприемлемые побочные эффекты. За состоянием заболевания, патологического состояния (например, заболевания или нарушения, раскрытого в настоящем изобретении) и здоровья пациента предпочтительно необходимо тщательно следить во время и в течение разумного периода после лечения.

[075] При использовании в настоящем изобретении термин "терапевтически эффективное количество", означает количество фармацевтического средства для лечения, улучшения протекания или предупреждения выявленного заболевания или патологического состояния, или для оказания обнаруживаемого терапевтического или ингибирующего воздействия. Воздействие можно обнаружить по любой методике анализа, известной в данной области техники. Точное эффективное количество для субъекта зависит от массы тела субъекта, размера и состояния здоровья; природы и тяжести патологического состояния; и терапевтического средства или комбинации терапевтических средств, выбранных для введения. Терапевтически эффективные количества для данной ситуации можно определить с помощью стандартных экспериментов, которые находятся в пределах компетенции и решения клинициста.

[076] Следует понимать, что для любого соединения терапевтически эффективное количество можно заранее оценить с помощью анализов с использованием клеточных культур, например, опухолевых клеток, или на моделях на животных, обычно крысах, мышах, кроликах, собаках или свиньях. Модель на животных также можно использовать для определения подходящего диапазона концентрации и пути введения. Затем такую информацию можно использовать для определения применимых доз и путей введения людям. Терапевтическую/профилактическую эффективность и токсичность можно определить по стандартным фармацевтическим процедурам с использованием клеточных культур или экспериментальных животных, например, ED_{50} (доза, терапевтически для 50% популяции) и LD_{50} (доза, летальная для 50% популяции). Отношение доз, обеспечивающих токсический и терапевтический эффекты представляет собой терапевтический индекс и его можно представить в виде отношения LD_{50}/ED_{50} . Фармацевтические композиции, которые обладают большими терапевтическими

индексами, являются предпочтительными. Доза может меняться в этом диапазоне в зависимости от используемой дозированной формы, чувствительности пациента и пути введения.

[077] Дозу и введение регулируют для обеспечения достаточных содержаний активного средства (средств) или для поддержания необходимого воздействия. Факторы, которые можно учитывать, включают тяжесть патологического состояния, общее состояние здоровья субъекта, возраст, массу тела и пол субъекта, диету, время частоту введения, комбинацию (комбинации) лекарственных средств, чувствительности реакции и переносимость/ответ на терапию. Фармацевтические композиции длительного действия можно вводить каждые 3-4 дня, раз в неделю или раз в 2 недели в зависимости от периода полувыведения и скорости выведения конкретного препарата.

[078] Фармацевтические композиции, содержащие активные соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно приготовить общеизвестным образом, например, с помощью обычных методик смешивания, растворения, гранулирования, дражжирования, растирания в порошок, эмульгирования, капсулирования, включения или лиофилизации. Фармацевтические композиции можно приготовить обычным образом с использованием одного или большего количества фармацевтически приемлемых носителей, включающих инертные наполнители и/или вспомогательных веществ, которые облегчают переработку активных соединений в препараты, которые можно использовать фармацевтически. Разумеется, подходящий препарат зависит от выбранного пути введения.

[079] Фармацевтические композиции, пригодные для инъекции включают стерильные водные растворы (если вещество растворимо в воде) или дисперсии и стерильные порошки для получения стерильных растворов или дисперсий для инъекции предназначенных для немедленного использования. Для внутривенного введения подходящие носители включают физиологический раствор, бактериостатическую воду, кремофор EL™ (BASF, Parsippany, N.J.) или забуференный фосфатом физиологический раствор (PBS). Во всех случаях композиция должна быть стерильной и жидкой в такой степени, чтобы легко вводиться шприцем. Она должна быть стабильной при условиях приготовления и хранения и должна быть защищена от загрязняющего воздействия микроорганизмов, таких как бактерии и грибы. Носителем может быть растворитель или диспергирующая среда, содержащая, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль и т. п.), подходящие их смеси. Надлежащую сыпучесть можно поддерживать, например, путем использования покрытия, такого как лецитин, путем поддержания необходимого размера частиц в случае дисперсии путем использования поверхностно-активных веществ. Предупреждение загрязняющего воздействия микроорганизмов можно обеспечить с помощью различных антибактериальных и фунгицидных агентов, например, парабенов, хлорбутанола, фенола, аскорбиновой кислоты, тимеросала и т. п. Во многих случаях в композицию предпочтительно включать изотонические агенты, например, сахара, многоатомные

спирты, такие как маннит и сорбит, и хлорид натрия. Пролонгированное всасывание композиций для инъекции можно обеспечить включением в композицию агента, который задерживает всасывание, например, моностеарата алюминия и желатина.

[080] Стерильные растворы для инъекции можно получить путем включения активного соединения в необходимом количестве в подходящем растворителе при необходимости с одним или комбинацией ингредиентов, перечисленных выше, с последующей стерилизацией фильтрованием. Обычно дисперсии получают путем включения активного соединения в стерильный разбавитель, который содержит основную диспергирующую среду и другие необходимые ингредиенты из числа перечисленных выше. В случае стерильных порошков для получения стерильных растворов для инъекции методиками получения являются вакуумная сушка и сушка вымораживанием, которая дает порошок активного ингредиента с добавлением любого дополнительного желательного ингредиента из полученного ранее стерилизацией фильтрованием раствора.

[081] Пероральные композиции обычно включают инертный разбавитель или пищевой фармацевтически приемлемый носитель. Их можно включить в желатиновые капсулы или спрессовать в таблетки. Для перорального терапевтического введения активное соединение можно включить в инертные наполнители и использовать в виде таблеток, пастилок или капсул. Пероральные композиции также можно получить с использованием жидкого носителя для применения в качестве жидкости для полоскания рта, где соединение в жидком носителе водят перорально и полощут и сплевывают или проглатывают. Фармацевтически совместимые связующие агенты и/или вспомогательные вещества можно включить в качестве части композиции. Таблетки, пилюли, капсулы, пастилки и т. п. могут содержать любой из следующих ингредиентов или соединений сходной природы: связующее, такое как микрокристаллическая целлюлоза, трагакантовая камедь или желатин; инертный наполнитель, такой как крахмал или лактоза, разрыхляющий агент, такой как альгиновая кислота, Primogel или кукурузный крахмал; смазывающее вещество, такое как стеарат магния или Sterotes; агент, придающий скользкость, такой как коллоидный диоксид кремния; подсластитель, такой как сахароза или сахарин; или вкусовое вещество, такое как добавка со вкусом мяты, метилсалицилат или добавка со вкусом апельсина.

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

[083] Системное введение также можно провести трансмукозальными или чрескожными средствами. Для трансмукозального или чрескожного введения в препарате используют средства, обеспечивающие проницаемость, соответствующие барьеру, через который нужно пройти. Такие средства, обеспечивающие проницаемость, обычно известны в данной области техники и включают, например, для трансмукозального введения, дезинфицирующее средства, соли желчных кислот и производные фузидовой кислоты. Трансмуккозальное введение можно проводить с использованием назальных

спреев или суппозиториев. Для чрескожного введения активные соединения готовят в виде мазей, бальзамов, гелей или кремов, как это обычно известно в данной области техники.

[084] Активные соединения можно приготовить с фармацевтически приемлемыми носителями, которые защищают соединение от быстрого выведения из организма, например, препарат регулируемого высвобождения, включая имплантаты и микрокапсулированные системы доставки. Можно использовать биоразлагающиеся, биосовместимые полимеры, такие как этиленвинилацетат, полиангидриды, полигликолевая кислота, коллаген, сложные полиортоэфиры и полимолочная кислота. Методики получения таких препаратов должны быть очевидны для специалистов в данной области техники. Материалы также можно приобрести у фирмы Alza Corporation и Nova Pharmaceuticals, Inc. Липосомные суспензии (включая липосомы, направленные на инфицированные клетки, с моноклональными антителами против вирусных антигенов) также можно использовать в качестве фармацевтически приемлемых носителей. Их можно получить по методикам, известным специалистам в данной области техники, например, как описано в патенте U.S. № 4522811.

[085] Особенно предпочтительно готовить пероральные или парентеральные композиции в разовой дозированной форме для легкости введения и равномерности дозы. Разовая дозированная форма при использовании в настоящем изобретении означает отдельную порцию, пригодную для использования в качестве разовых доз для субъекта подвергающегося лечению; каждая порция содержит заданное количество активного соединения, согласно расчету обеспечивающее желательное терапевтическое воздействие вместе с необходимым фармацевтическим носителем. Характеристики разовых дозированных форм, предлагаемых в настоящем изобретении, определяются и непосредственно зависят от уникальных характеристик активного соединения и конкретного необходимого терапевтического воздействия.

[086] Для применения в терапии дозы фармацевтических композиций, использующихся в соответствии с настоящим изобретением, наряду с другими факторами, влияющими на выбранные дозы, меняются, в зависимости от средства, возраста, массы тела и клинического состояния реципиента-пациента, и опыта и решения клинициста или практикующего врача, назначающего лечение. Обычно доза должна быть достаточна для обеспечения замедления и предпочтительно подавления симптомов заболевания или нарушения, раскрытого в настоящем изобретении и также предпочтительно быть достаточна для полного подавления заболевания или нарушения. Дозы могут находиться в диапазоне от примерно 0,01 мг/кг/сутки до примерно 5000 мг/кг/сутки. В предпочтительных объектах дозы могут находиться в диапазоне от примерно 1 мг/кг/сутки до примерно 1000 мг/кг/сутки. В одном объекте доза находится в диапазоне от примерно 0,1 мг/сутки до примерно 50 г/сутки; от примерно 0,1 мг/сутки до примерно 25 г/сутки; от примерно 0,1 мг/сутки до примерно 10 г/сутки; от примерно 0,1 мг до примерно 3 г/сутки; или от примерно 0,1 мг до примерно 1 г/сутки в одной, разделенных

или непрерывных дозах (эту дозу можно изменить в зависимости от массы тела пациента в килограммах, площади поверхности тела в m^2 и возраста в годах). Эффективное количество фармацевтического средства является таким, которое обеспечивает объективно выявляемое улучшение, которое обнаруживает клиницист или другой квалифицированный наблюдатель. Увеличение выживаемости и роста указывает на подавление. При использовании в настоящем изобретении термин "эффективным зависящим от дозы образом" означает количество активного соединения для обеспечения желательного биологического воздействия на субъекта или клетку.

[087] Следует понимать, что фармацевтические композиции можно поместить в контейнер, упаковку или дозатор вместе с инструкциями для введения.

[088] Следует понимать, что для соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, способных дополнительно образовывать соли, все эти формы также входят в объем заявленного изобретения.

[089] При использовании в настоящем изобретении термин "фармацевтически приемлемые соли" означает производные соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, где исходное соединение модифицировано путем образования его солей с кислотой или основанием. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваются только ими, соли неорганических или органических кислот с основными остатками, такими как амины, щелочи, или органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты и т. п. Фармацевтически приемлемые соли включают обычные нетоксичные соли или четвертичные аммониевые соли исходного соединения, образованные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Например, такие обычные нетоксичные соли включают, но не ограничиваются только ими, образованные из неорганических и органических кислот, выбранных из группы, включающей 2-ацетоксибензойную, 2-гидроксиэтансульфоновую, уксусную, аскорбиновую, бензолсульфоновую, бензойную, бикарбоновую, угольную, лимонную, этилендиаминтетрауксусную, этандисульфоновую, 1,2-этансульфоновую, фумаровую, глюконовую, глюкуроновую, глутаминовую, гликолевую, гликодиларсановую, гексилрезорциновую, гидрабаминавую, бромистоводородную, хлористоводородную, йодистоводородную, гидроксималеиновую, гидроксинафтойную, изетионовую, молочную, лактобионовую, лаурилсульфоновую, малеиновую, яблочную, миндальную, метансульфоновую, нафталинсульфоновую, азотную, щавелевую, памоевую, пантотеновую, фенилуксусную, фосфорную, полигалактуроновую, пропионовую, салициловую, стеариновую, надуксусную, янтарную, сульфамиловую, сульфаниловую, сертую, дубильную, винную, толуолсульфоновую и обычные аминокислоты, например, глицин, аланин, фенилаланин, аргинин и т. п.

[090] В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемой солью является натриевая соль, калиевая соль, кальциевая соль, магниевая соль, соль с диэтиламином, соль с холином, соль с меглумином, соль с бензатином, соль с трометамином, аммониевую соль, соль с аргинином или соль с лизином.

[091] Другие примеры фармацевтически приемлемых кислот включают гексановую 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, трет-бутилуксусную кислоту, муоновую кислоту и т. п. Настоящее изобретение также включает соли, образованные, когда в исходном соединении имеется кислый протон, который замещается ионом металла, например, ионом щелочного металла, ионом щелочноземельного металла или ионом алюминия; или координируется с органическим основанием, такими как этаноламин, диэтанолламин, триэтанолламин, трометамин, N-метилглюкамин и т. п. Следует понимать, что в солевой форме отношение количества соединения к количеству катиона или аниона соли может составлять 1:1 или представлять собой не отношение 1:1, а другое, например, 3:1, 2:1, 1:2 или 1:3.

[092] Следует понимать, что все указания на фармацевтически приемлемые соли включают указания на формы с присоединением растворителя (сольваты) или кристаллические формы (полиморфы), определенные в настоящем изобретении, тех же солей.

[093] Соединения или их фармацевтически приемлемую соль вводят перорально, назально, чрескожно, пульмонально, ингаляционно, буккально, сублингвально, внутривентриально, подкожно, внутримышечно, внутривенно, ректально, интраплеврально, интратекально и парентерально. В одном варианте осуществления соединения вводят перорально. Специалист в данной области техники должен понимать преимущества некоторых путей введения.

[094] Режим введения с использованием соединений выбирают с учетом разных факторов, включая тип, вид, возраст, массу тела, пол и патологическое состояние пациента; тяжесть патологического состояния подвергающегося лечению; пути введения; функцию почек и печени пациента; и конкретные используемые соединения или их соли. Врач или ветеринар с общей подготовкой может легко определить и назначить эффективное количество лекарственного средства, необходимое для предупреждения, борьбы или остановки прогрессирования патологического состояния.

[095] Методики получения препарата и введения раскрытых соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, приведены в Remington: the Science and Practice of Pharmacy, 19th edition, Mack Publishing Co., Easton, PA (1995). В одном варианте осуществления соединения, описанные в настоящем изобретении, и их фармацевтически приемлемые соли используют в фармацевтических препаратах в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем. Подходящие фармацевтически приемлемые носители включают инертные твердые наполнители или разбавители и стерильные водные или органические растворы. Соединения содержатся в таких фармацевтических композициях в количествах, достаточных для обеспечения

желательной величины дозы в диапазоне, описанном в настоящем изобретении.

[096] Все содержания, выраженные в процентах и в виде отношений, использующиеся в настоящем изобретении, если не указано иное, являются массовыми. Другие особенности и преимущества настоящего изобретения очевидны из разных примеров. Приведенные примеры иллюстрируют разные компоненты и методологии, применимые при практическом осуществлении настоящего изобретения. Примеры не ограничивают заявленное изобретение. На основании настоящего изобретения специалист в данной области техники может определить и использовать другие компоненты и методологии, применимые при практическом осуществлении настоящего изобретения.

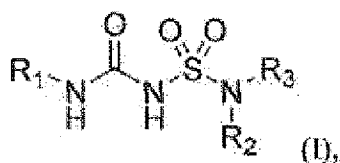
[097] На схемах синтеза, описанных в настоящем изобретении, соединения для простоты могут быть изображены в одной конкретной конфигурации. Такие конкретные конфигурации не следует считать ограничивающими настоящее изобретение одним или другим изомером, таутомером, региоизомером или стереоизомером, и не исключает смеси изомеров, таутомеров, региоизомеров или стереоизомеров; однако следует понимать, что данный изомер, таутомер, региоизомер или стереоизомер может обладать большей активностью, чем другой изомер, таутомер, региоизомер или стереоизомер может обладать большей активностью, чем другой изомер, таутомер, региоизомер или стереоизомер.

[098] Все публикации и патентные документы, цитированные в настоящем изобретении включены в настоящее изобретение в качестве ссылки, как если бы каждая публикация или документ специально и по отдельности была указана, как включенная в настоящее изобретение в качестве ссылки. Цитирование публикаций и патентных документов не означает допущение о том, что какой-либо из них является предшествующим уровнем техники и не представляет собой какое-либо допущение об их содержании или дате. Настоящее изобретение описано путем письменного описания, специалисты в данной области техники должны понимать, что настоящее изобретение на практике можно реализовать в виде множества вариантов осуществления и что приведенное выше описание и приведенные ниже примеры представлены для иллюстрации, а не ограничения приведенной ниже формулы изобретения.

[099] При использовании в настоящем изобретении выражение "соединение, предлагаемое в настоящем изобретении" означает те соединения, которые раскрыты в настоящем изобретении, в общем и специально.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении

[0100] В некоторых объектах, настоящее изобретение относится к соединению формулы (I):



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

R_1 означает C_3 - C_{16} циклоалкил или C_5 - C_{10} арил, где C_3 - C_8 моноциклический циклоалкил, полициклический циклоалкил или C_5 - C_6 арил необязательно замещен одним или большим количеством R_{1S} ; где каждый R_{1S} независимо означает C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 алкоксигруппу, C_1 - C_6 галогеналкоксигруппу или галоген;

R_2 означает $-(CX_2X_2)_n-R_{2S}$, где n равно 0, 1 или 2, и каждый X_2 независимо означает H, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил или C_2 - C_6 алкинил, где C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил или C_2 - C_6 алкинил необязательно замещен одним или большим количеством следующих: галоген, -CN, -OH, -O(C_1 - C_6 алкил), -NH₂, -NH(C_1 - C_6 алкил), -N(C_1 - C_6 алкил)₂ или оксогруппа;

R_{2S} означает 4-8-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 галогеналкил, галоген, -CN, -OH, -O(C_1 - C_6 алкил), -NH₂, -NH(C_1 - C_6 алкил), -N(C_1 - C_6 алкил)₂ или оксогруппа; и

R_3 означает 7-12-членный гетероциклоалкил или 5- или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или большим количеством R_{3S} , где каждый R_{3S} независимо означает C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_3 - C_8 циклоалкил, галоген или C_3 - C_8 гетероциклоалкил, где C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_3 - C_8 циклоалкил или C_3 - C_8 гетероциклоалкил необязательно замещен группой -O(C_1 - C_6 алкил), -N(C_1 - C_6 алкил)₂, галоген или -CN.

[0101] Следует понимать, что в соединении формулы (I) каждый R_1 , R_{1S} , R_2 , R_{2S} , R_3 и R_{3S} можно, если это применимо, выбрать из групп, описанных в настоящем изобретении, и любую группу, описанную в настоящем изобретении для любого из R_1 , R_{1S} , R_2 , R_{2S} , R_3 и R_{3S} , можно объединить, если это применимо, с любой группой, описанной в настоящем изобретении для одного или большего количества остальных R_1 , R_{1S} , R_2 , R_{2S} , R_3 и R_{3S} .

[0102] В некоторых вариантах осуществления R_1 означает C_3 - C_{16} циклоалкил или C_5 - C_{10} арил, где C_3 - C_8 моноциклический циклоалкил или C_8 - C_{16} полициклический циклоалкил необязательно замещен одним или большим количеством R_{1S} .

[0103] В некоторых вариантах осуществления R_1 означает C_3 - C_7 моноциклический циклоалкил, C_8 - C_{16} полициклический циклоалкил или C_5 - C_{10} арил, где C_3 - C_8 моноциклический циклоалкил или C_8 - C_{16} полициклический циклоалкил необязательно замещен одним или большим количеством R_{1S} .

[0104] В некоторых вариантах осуществления R_1 означает C_3 - C_7 моноциклический циклоалкил, C_9 - C_{10} бициклический циклоалкил, C_{12} - C_{16} трициклический циклоалкил или C_5 - C_{10} арил, где C_3 - C_7 моноциклический циклоалкил, C_9 - C_{10} бициклический циклоалкил или C_{12} - C_{16} трициклический циклоалкил необязательно замещен одним или большим количеством R_{1S} .

[0105] В некоторых вариантах осуществления R_1 означает C_3 - C_7 моноциклический циклоалкил, полициклический циклоалкил или C_5 - C_{10} арил, где C_3 - C_7 моноциклический циклоалкил, полициклический циклоалкил или C_5 - C_6 арил необязательно замещен одним или большим количеством R_{1S} .

[0106] В некоторых вариантах осуществления R_1 означает C_3 - C_7 моноциклический циклоалкил, C_8 - C_{16} полициклический циклоалкил или C_5 - C_{10} арил, где C_3 - C_7 моноциклический циклоалкил, C_8 - C_{16} полициклический циклоалкил или C_5 - C_6 арил необязательно замещен одним или большим количеством R_{1S} .

[0107] В некоторых вариантах осуществления R_1 означает C_3 - C_7 моноциклический циклоалкил, C_9 - C_{10} бициклический циклоалкил, C_{12} - C_{16} трициклический циклоалкил или C_5 - C_{10} арил, где C_3 - C_7 моноциклический циклоалкил, C_9 - C_{10} бициклический циклоалкил, C_{12} - C_{16} трициклический циклоалкил или C_5 - C_{10} арил необязательно замещен одним или большим количеством R_{1S} .

[0108] В некоторых вариантах осуществления R_1 означает C_3 - C_7 моноциклический циклоалкил, необязательно замещенный одним или большим количеством R_{1S} .

[0109] В некоторых вариантах осуществления R_1 означает C_3 - C_7 моноциклический насыщенный циклоалкил, необязательно замещенный одним или большим количеством R_{1S} .

[0110] В некоторых вариантах осуществления R_1 означает C_3 - C_7 моноциклический частично насыщенный циклоалкил, необязательно замещенный одним или большим количеством R_{1S} .

[0111] В некоторых вариантах осуществления R_1 означает C_9 - C_{10} бициклический циклоалкил, необязательно замещенный одним или большим количеством R_{1S} .

[0112] В некоторых вариантах осуществления R_1 означает C_9 - C_{10} бициклический насыщенный циклоалкил, необязательно замещенный одним или большим количеством R_{1S} .

[0113] В некоторых вариантах осуществления R_1 означает C_9 - C_{10} бициклический частично насыщенный циклоалкил, необязательно замещенный одним или большим количеством R_{1S} .

[0114] В некоторых вариантах осуществления R_1 означает C_{12} - C_{16} трициклический циклоалкил, необязательно замещенный одним или большим количеством R_{1S} .

[0115] В некоторых вариантах осуществления R_1 означает C_{12} - C_{16} трициклический насыщенный циклоалкил, необязательно замещенный одним или большим количеством R_{1S} .

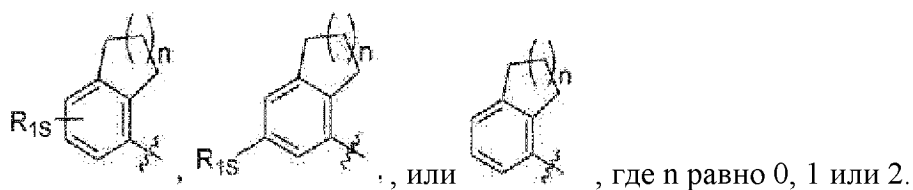
[0116] В некоторых вариантах осуществления R_1 означает C_{12} - C_{16} трициклический частично ненасыщенный циклоалкил, необязательно замещенный одним или большим количеством R_{1S} .

[0117] В некоторых вариантах осуществления R_1 означает C_8 - C_{16} полициклический циклоалкил, замещенный одним или большим количеством R_{1S} .

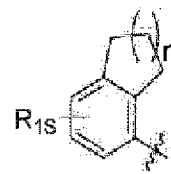
[0118] В некоторых вариантах осуществления R_1 означает 2,3-дигидро-1H-инденил, необязательно замещенный одним или большим количеством R_{1S} .

[0119] В некоторых вариантах осуществления R_1 означает 2,3-дигидро-1H-инденил.

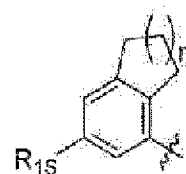
[0120] В некоторых вариантах осуществления R_1 означает



[0121] В некоторых вариантах осуществления R_1 означает , где n равно 0, 1 или 2.



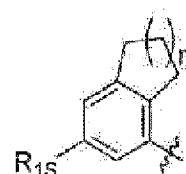
[0122] В некоторых вариантах осуществления R_1 означает , где n равно 0, 1 или 2.



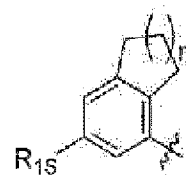
[0123] В некоторых вариантах осуществления R_1 означает , где n равно 0, 1 или 2.



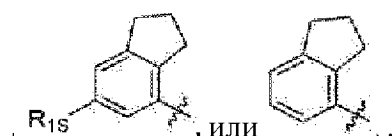
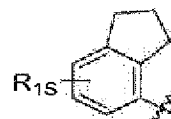
[0124] В некоторых вариантах осуществления R_1 означает , где n равно 0, 1 или 2, и где R_{1S} означает C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 алкоксигруппу, C_1 - C_6 галогеналкоксигруппу или галоген.

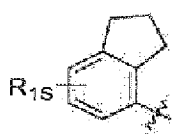


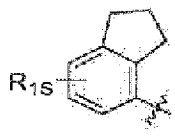
[0125] В некоторых вариантах осуществления R_1 означает , где n равно 0, 1 или 2, и где R_{1S} означает C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 алкоксигруппу, C_1 - C_6 галогеналкоксигруппу или галоген.



[0126] В некоторых вариантах осуществления R_1 означает

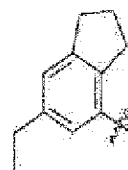
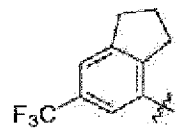
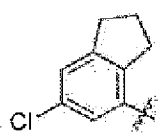
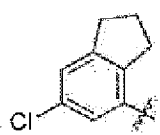


[0127] В некоторых вариантах осуществления R_1 означает , где R_{1S} означает C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкоксигруппу, C_1-C_6 галогеналкоксигруппу или галоген.

[0128] В некоторых вариантах осуществления R_1 означает , где R_{1S} означает C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкоксигруппу, C_1-C_6 галогеналкоксигруппу или галоген.

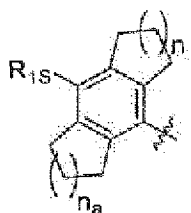
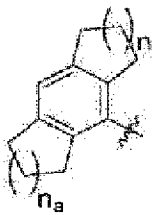
[0129] В некоторых вариантах осуществления R_1 означает 2,3-дигидро-1H-инденил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, включающей C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкоксигруппу, C_1-C_6 галогеналкоксигруппу или галоген.

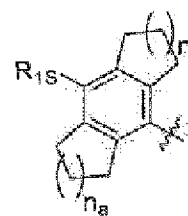
[0130] В некоторых вариантах осуществления R_1 означает незамещенный 2,3-дигидро-1H-инденил.

[0131] В некоторых вариантах осуществления R_1 означает , ,  или .

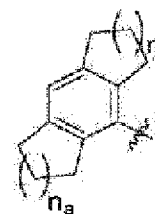
[0132] В некоторых вариантах осуществления R_1 означает гексагидроиндаценил, необязательно замещенный одним или большим количеством R_{1S} .

[0133] В некоторых вариантах осуществления R_1 означает гексагидроиндаценил.

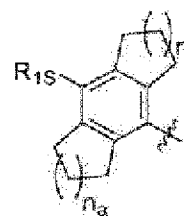
[0134] В некоторых вариантах осуществления R_1 означает  или , где n и n_a все независимо равны 0, 1, 2 или 3.



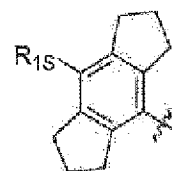
[0135] В некоторых вариантах осуществления R_1 означает , где n и n_a все независимо равны 0, 1, 2 или 3.



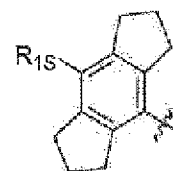
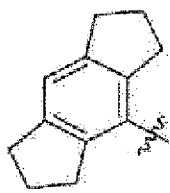
[0136] В некоторых вариантах осуществления R_1 означает , где n и n_a все независимо равны 0, 1, 2 или 3.



[0137] В некоторых вариантах осуществления R_1 означает , где n и n_a все независимо равны 0, 1, 2 или 3, и где R_{1S} означает C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 алкоксигруппу, C_1 - C_6 галогеналкоксигруппу или галоген.



[0138] В некоторых вариантах осуществления R_1 означает или

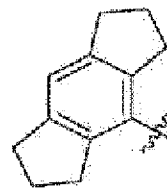


[0139] В некоторых вариантах осуществления R_1 означает , где R_{1S} означает C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 алкоксигруппу, C_1 - C_6 галогеналкоксигруппу или галоген.

[0140] В некоторых вариантах осуществления R_1 означает гексагидроиндаценил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо выбранными из группы, включающей C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6

алкоксигруппу, C_1 - C_6 галогеналкоксигруппу или галоген.

[0141] В некоторых вариантах осуществления R_1 означает незамещенный гексагидроиндаценил.



[0142] В некоторых вариантах осуществления R_1 означает

[0143] В некоторых вариантах осуществления R_1 означает C_5 - C_{10} арил, необязательно замещенный одним или большим количеством R_{1S} .

[0144] В некоторых вариантах осуществления R_1 означает C_5 - C_{10} арил, замещенный одним или большим количеством R_{1S} .

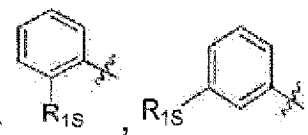
[0145] В некоторых вариантах осуществления R_1 означает C_5 - C_6 моноциклический арил, необязательно замещенный одним или большим количеством R_{1S} .

[0146] В некоторых вариантах осуществления R_1 означает C_5 - C_6 моноциклический арил, замещенный одним или большим количеством R_{1S} .

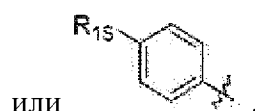
[0147] В некоторых вариантах осуществления R_1 означает фенил, необязательно замещенный одним или большим количеством R_{1S} .

[0148] В некоторых вариантах осуществления R_1 означает фенил, замещенный одним или большим количеством R_{1S} .

[0149] В некоторых вариантах осуществления R_1 означает фенил, замещенный одним R_{1S} .

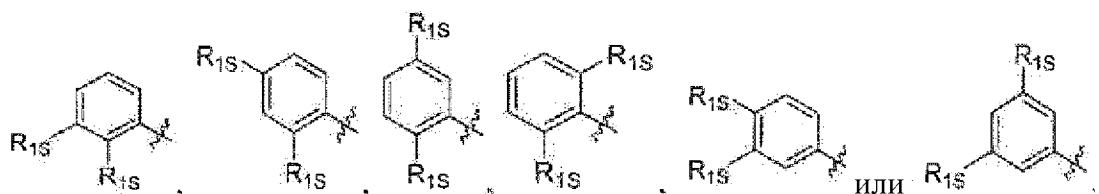


[0150] В некоторых вариантах осуществления R_1 означает



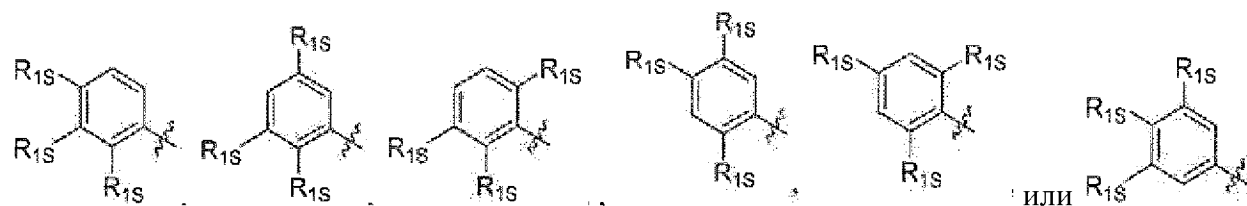
[0151] В некоторых вариантах осуществления R_1 означает фенил, замещенный двумя R_{1S} .

[0152] В некоторых вариантах осуществления R_1 означает

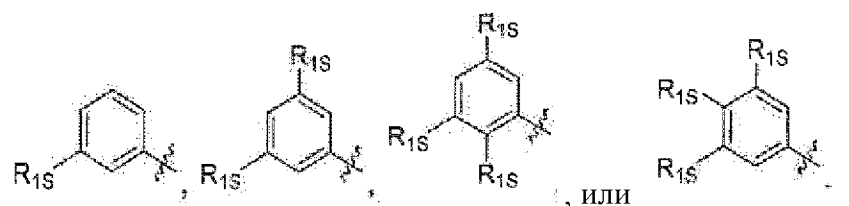


[0153] В некоторых вариантах осуществления R_1 означает фенил, замещенный тремя R_{1S} .

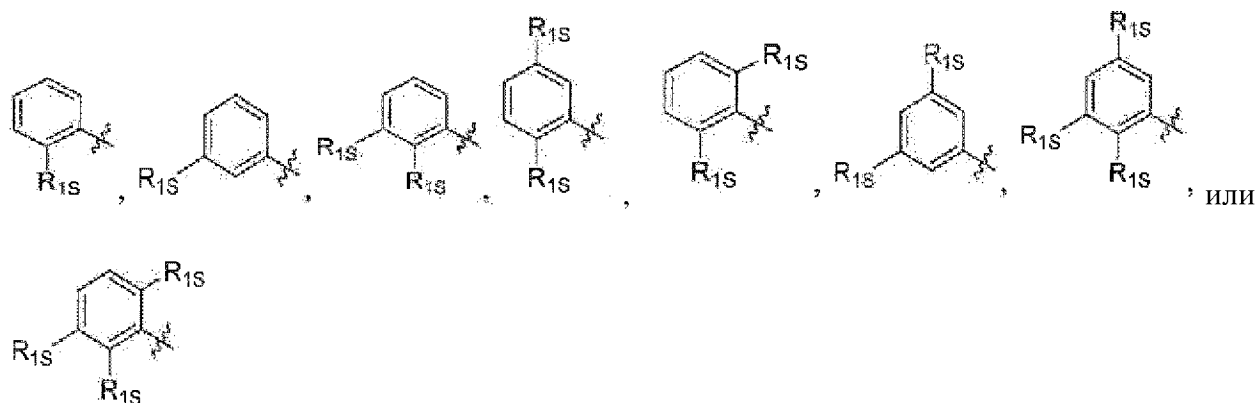
[0154] В некоторых вариантах осуществления R_1 означает



[0155] В некоторых вариантах осуществления R_1 означает



[0156] В некоторых вариантах осуществления R_1 означает



[0157] В некоторых вариантах осуществления R_1 означает фенил, замещенный одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, включающей C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_2 алкоксигруппу, C_1 - C_2 галогеналкоксигруппу, галоген и $-CF_3$.

[0158] В некоторых вариантах осуществления R_1 означает фенил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, включающей C_1 - C_4 алкил (например, линейный или разветвленный).

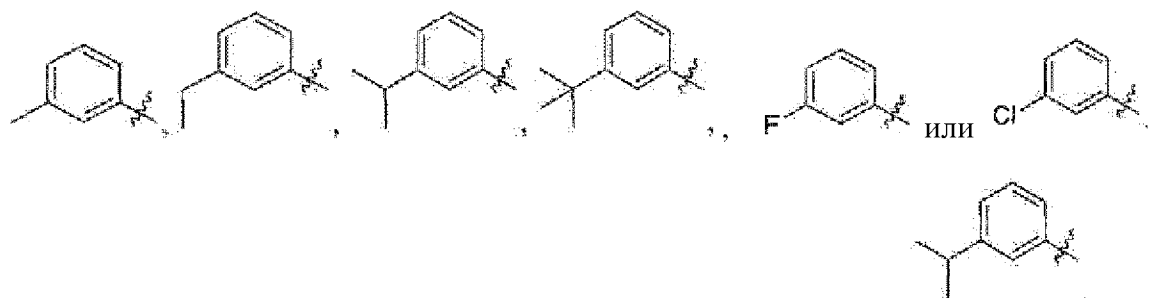
[0159] В некоторых вариантах осуществления R_1 означает фенил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, включающей Cl и F.

[0160] В некоторых вариантах осуществления R_1 означает фенил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, включающей C_1 - C_2 алкоксигруппу.

[0161] В некоторых вариантах осуществления R_1 означает фенил, необязательно

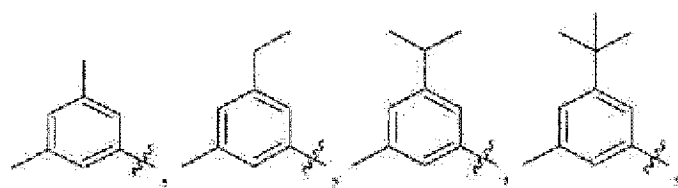
замещенный одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, включающей C_1 - C_2 галогеналкоксигруппу.

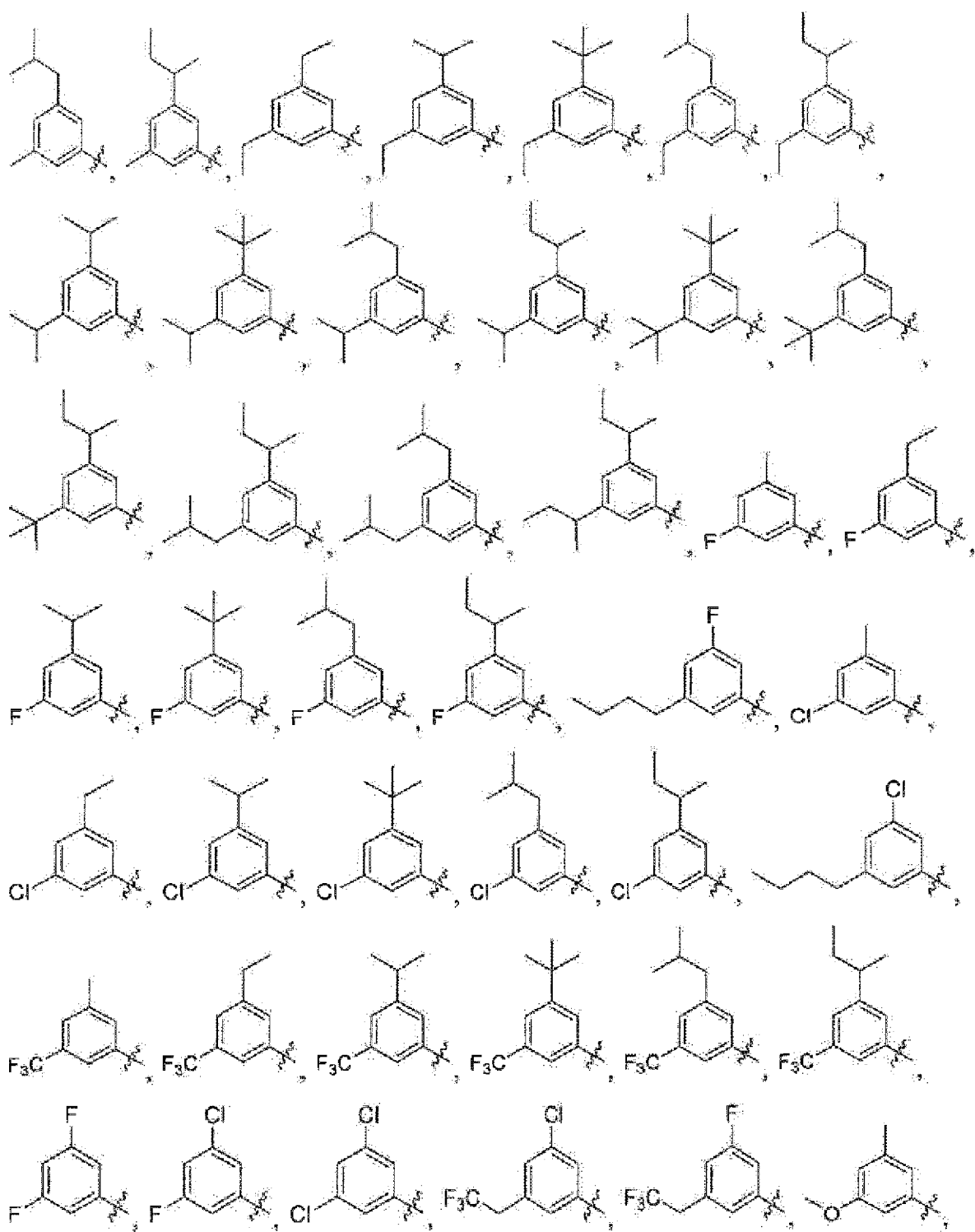
[0162] В некоторых вариантах осуществления R_1 означает

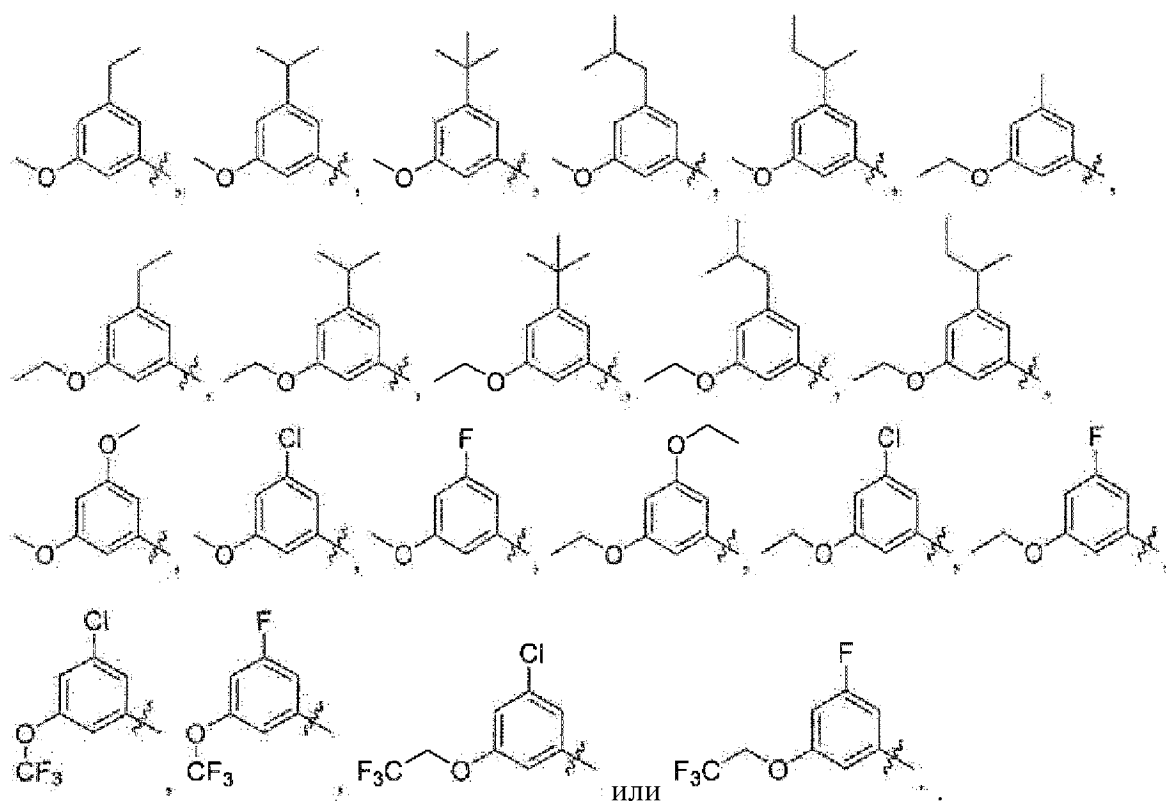


[0163] В некоторых вариантах осуществления R_1 означает

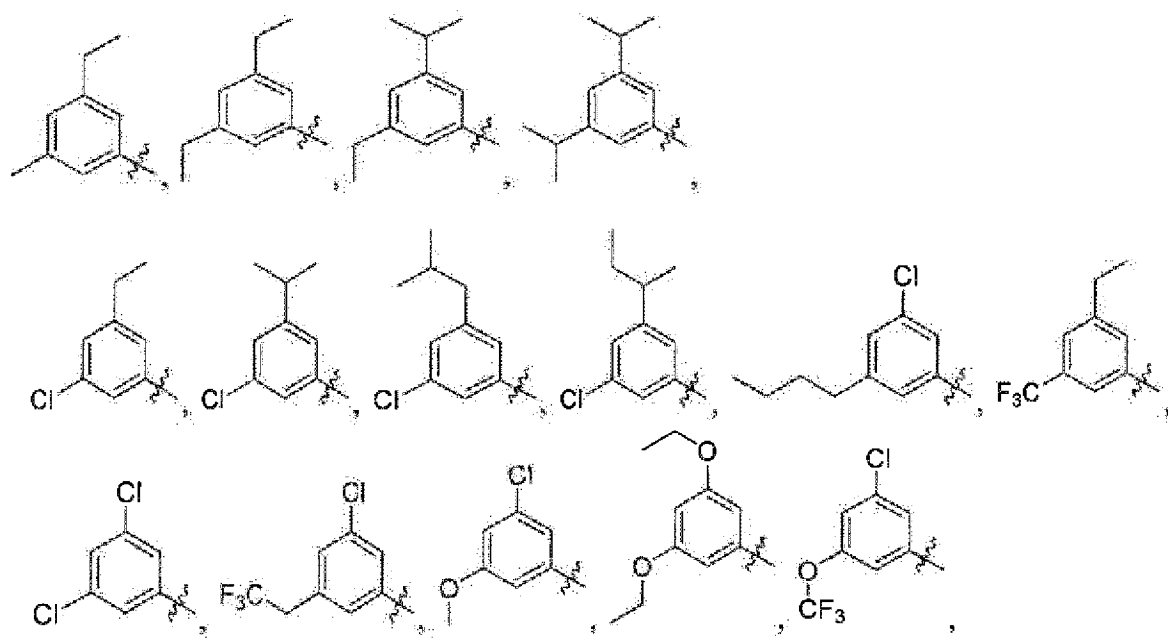
[0164] В некоторых вариантах осуществления R_1 означает



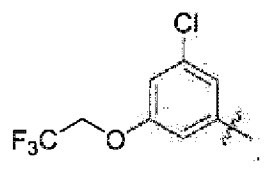




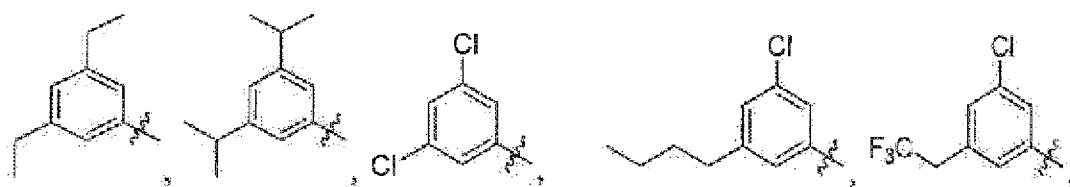
[0165] В некоторых вариантах осуществления R_1 означает



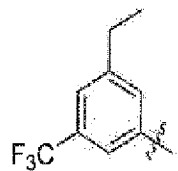
или



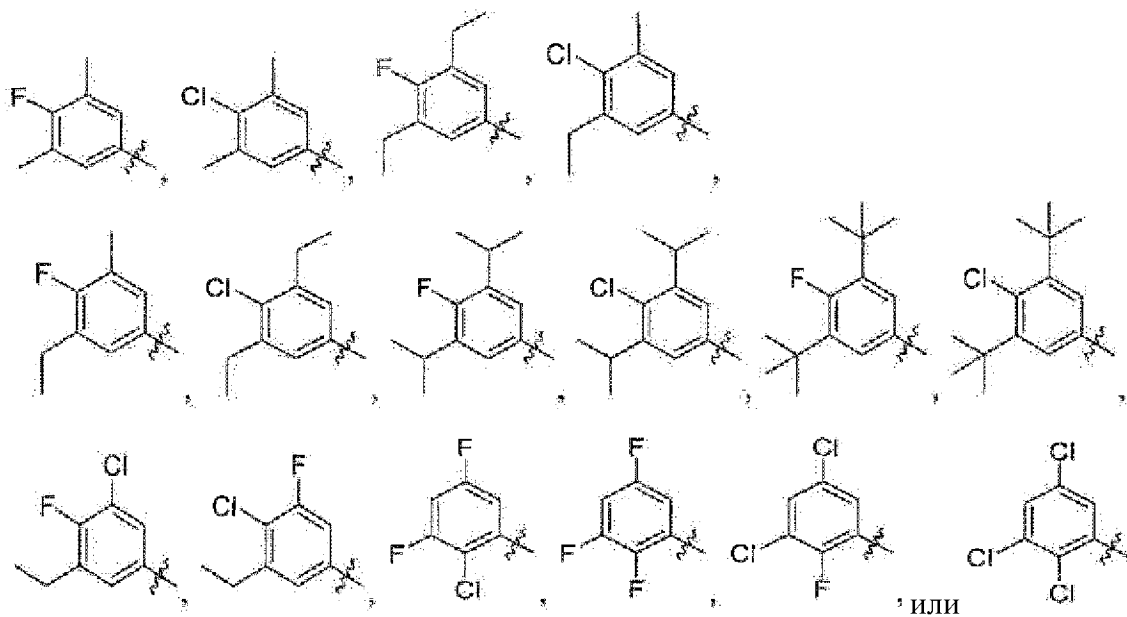
[0166] В некоторых вариантах осуществления R_1 означает



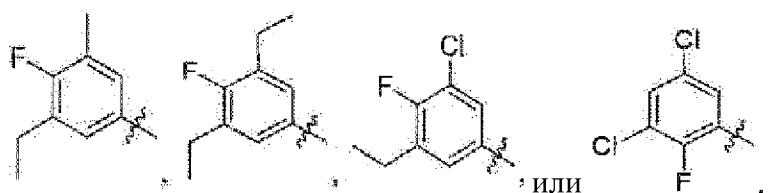
или



[0167] В некоторых вариантах осуществления R_1 означает



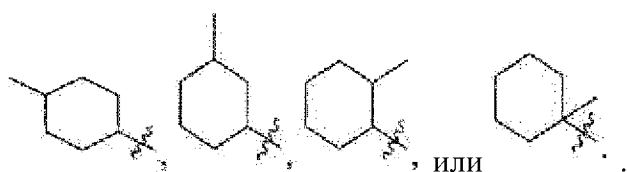
[0168] В некоторых вариантах осуществления R_1 означает



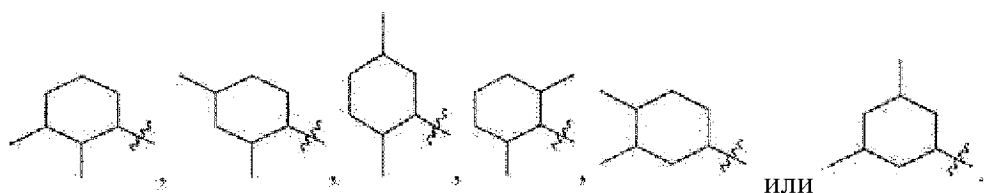
[0169] В некоторых вариантах осуществления R_1 означает цикlopентил, циклогексил или циклогептил, где цикlopентил, циклогексил или циклогептил необязательно замещен одним или большим количеством R_{1S} .

[0170] В некоторых вариантах осуществления R_1 означает цикlopентил, циклогексил или циклогептил.

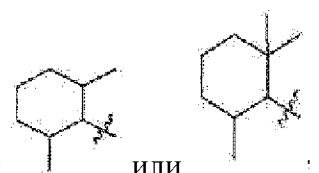
[0171] В некоторых вариантах осуществления R_1 означает



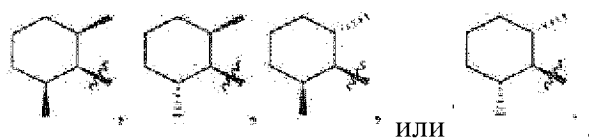
[0172] В некоторых вариантах осуществления R_1 означает



[0173] В некоторых вариантах осуществления R_1 означает



[0174] В некоторых вариантах осуществления R_1 означает



[0175] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_{1S} означает C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 алкоксигруппу, C_1 - C_6 галогеналкоксигруппу или галоген.

[0176] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_{1S} означает C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 алкоксигруппу или галоген.

[0177] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_{1S} означает C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил или галоген.

[0178] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_{1S} означает C_1 - C_6 алкил или галоген.

[0179] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_{1S} означает C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 галогеналкил.

[0180] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_{1S} означает C_1 - C_6 алкил (например, линейный или разветвленный).

[0181] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_{1S} означает метил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_{1S} означает этил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_{1S} означает пропил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_{1S} означает бутил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_{1S} означает пентил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_{1S} означает гексил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_{1S} означает изопропил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_{1S} означает изобутил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_{1S} означает изопентил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_{1S} означает изогексил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_{1S} означает втор-бутил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_{1S} означает втор-пентил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_{1S} означает втор-гексил.

[0182] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_{1S} означает C_1 - C_6 галогеналкил (например, метил, этил, пропил, бутил, пентил или гексил, замещенный одним или большим количеством галогенов).

[0183] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_{1S} означает $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$.

[0184] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_{1S} означает $-CH_2F$. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_{1S} означает $-CHF_2$. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_{1S} означает $-CF_3$.

[0185] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_{1S} означает C_1 - C_6 алкоксигруппу или C_1 - C_6 галогеналкоксигруппу.

[0186] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_{1S} означает C_1 - C_6 алкоксигруппу.

[0187] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_{1S} означает метоксигруппу. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_{1S} означает этоксигруппу. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_{1S} означает пропоксигруппу. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_{1S} означает бутоксигруппу. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_{1S} означает пентоксигруппу. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_{1S} означает гексоксигруппу.

[0188] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_{1S} означает C_1 - C_6 галогеналкоксигруппу (например, метоксигруппу, этоксигруппу, пропоксигруппу, бутоксигруппу, пентоксигруппу или гексоксигруппу, замещенную одним или большим количеством галогенов).

[0189] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_{1S} означает галогенметоксигруппу. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_{1S} означает галогенэтоксигруппу. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_{1S} означает галогенпропоксигруппу. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_{1S} означает галогенбутоксигруппу. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_{1S} означает галогенпентоксигруппу. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_{1S} означает галогенгексоксигруппу.

[0190] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_{1S} означает $-OCF_3$.

[0191] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_{1S} означает $-OCH_2CF_3$.

[0192] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_{1S} означает галоген.

[0193] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_{1S} означает F, Cl, Br или I.

[0194] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_{1S} означает F или Cl.

[0195] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_{1S} означает F.

[0196] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_{1S} означает Cl.

[0197] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_{1S} означает метил, этил, изопропил, изобутил, втор-бутил, метоксигруппу, этоксигруппу, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCH_2CF_3$, F или Cl.

[0198] В некоторых вариантах осуществления R_2 означает R_{2S} .

[0199] В некоторых вариантах осуществления R_2 означает $-(CX_2X_2)_n-R_{2S}$, где n равно 1 или 2.

[0200] В некоторых вариантах осуществления R_2 означает $-(CX_2X_2)-R_{2S}$.

[0201] В некоторых вариантах осуществления R_2 означает $-(CX_2X_2)_2-R_{2S}$.

[0202] В некоторых вариантах осуществления R_2 означает $-(CH_2)_n-R_{2S}$, где n равно 1. В некоторых вариантах осуществления R_2 означает $-(CH_2)_n-R_{2S}$, где n равно 2.

[0203] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X_2 означает H.

[0204] В некоторых вариантах осуществления каждый X_2 означает H.

[0205] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X_2 означает C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил, где C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил необязательно замещен одним или большим количеством следующих: галоген, -CN, -OH, $-O(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$ или оксогруппа.

[0206] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X_2 означает C_1-C_6 алкил (например, метил, этил, пропил, бутил, пентил или гексил), необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: галоген, -CN, -OH, $-O(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$ или оксогруппа.

[0207] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X_2 означает C_1-C_6 алкил (например, метил, этил, пропил, бутил, пентил или гексил).

[0208] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X_2 означает C_2-C_6 алкенил (например, этенил, пропенил, бутенил, пентенил или гексенил), необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: галоген, -CN, -OH, $-O(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$ или оксогруппа.

[0209] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X_2 означает C_2-C_6 алкенил (например, этенил, пропенил, бутенил, пентенил или гексенил).

[0210] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X_2 означает C_2-C_6 алкинил (например, этинил, пропирил, бутирил, пентинил или гексирил), необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: галоген, -CN, -OH, $-O(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$ или оксогруппа.

[0211] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X_2 означает C_2-C_6 алкирил (например, этирил, пропирил, бутирил, пентинил или гексирил).

[0212] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает 4-8-членный

гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 галогеналкил, галоген, $-CN$, $-OH$, $-O(C_1$ - C_6 алкил), $-NH_2$, $-NH(C_1$ - C_6 алкил), $-N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$ или оксогруппа.

[0213] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает 4-8-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 галогеналкил, галоген, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$ или оксогруппа.

[0214] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает 4-8-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 галогеналкил, галоген или оксогруппа.

[0215] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает 4-8-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил или оксогруппа.

[0216] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает 4-8-членный гетероциклоалкил.

[0217] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает 5-8-членный гетероциклоалкил.

[0218] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает 5-7-членный гетероциклоалкил.

[0219] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает 5-6-членный гетероциклоалкил.

[0220] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает 5- или 6-членный гетероциклоалкил, содержащий один или большее количество гетероатомов, выбранных из группы, включающей N и O.

[0221] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает 5- или 6-членный гетероциклоалкил, содержащий один гетероатом, выбранный из группы, включающей N и O.

[0222] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает 5- или 6-членный гетероциклоалкил, содержащий два гетероатома, выбранных из группы, включающей N или O.

[0223] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает 6-членный гетероциклоалкил.

[0224] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает 6-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 галогеналкил, галоген, $-CN$, $-OH$, $-O(C_1$ - C_6 алкил), $-NH_2$, $-NH(C_1$ - C_6 алкил), $-N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$ или оксогруппа.

[0225] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает 6-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил или оксогруппа.

[0226] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает 6-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C_1 - C_6 алкил или оксогруппа.

[0227] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает 6-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 галогеналкил.

[0228] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает 6-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C_1 - C_6 алкил.

[0229] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает тетрагидропиранил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил или оксогруппа.

[0230] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает тетрагидропиранил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C_1 - C_6 алкил или оксогруппа.

[0231] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает тетрагидропиранил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 галогеналкил.

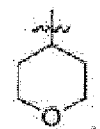
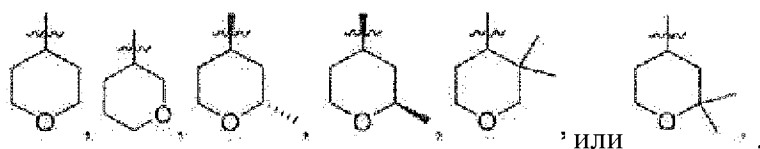
[0232] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает тетрагидропиранил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C_1 - C_6 алкил.

[0233] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает тетрагидропиранил, необязательно замещенный одним или большим количеством метилов. В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает тетрагидропиранил, необязательно замещенный одним или большим количеством этилов. В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает тетрагидропиранил, необязательно замещенный одним или большим количеством пропилов. В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает тетрагидропиранил, необязательно замещенный одним или большим количеством бутилов. В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает тетрагидропиранил, необязательно замещенный одним или большим количеством пентилов. В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает тетрагидропиранил, необязательно замещенный одним или большим количеством гексилов.

[0234] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает тетрагидропиранил, необязательно замещенный одним или большим количеством оксогрупп.

[0235] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает тетрагидропиранил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C_1 - C_6 галогеналкил (например, метил, этил, пропил, бутил, пентил или гексил, необязательно замещенный одним или большим количеством галогенов).

[0236] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает



[0237] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает

[0238] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает пиперидинил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил или оксогруппа.

[0239] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} пиперидинил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C_1 - C_6 алкил или оксогруппа.

[0240] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает пиперидинил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 галогеналкил.

[0241] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает пиперидинил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C_1 - C_6 алкил.

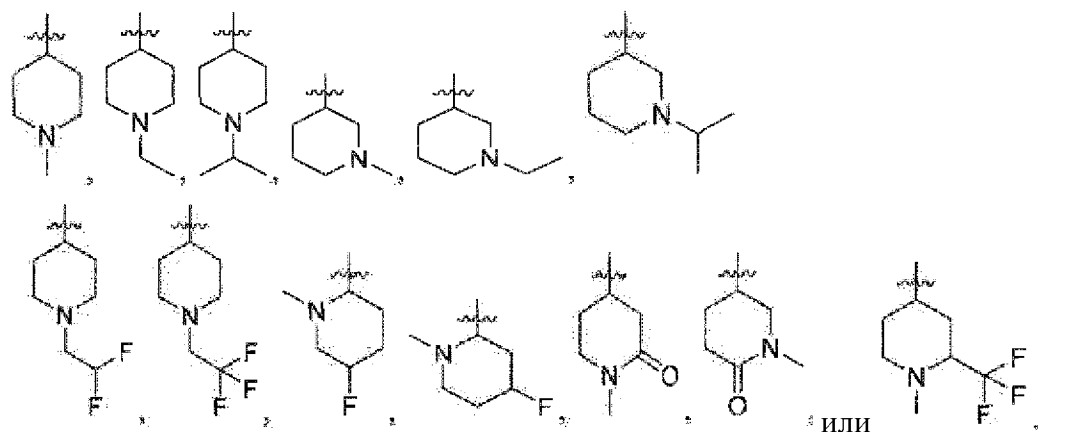
[0242] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает пиперидинил, необязательно замещенный одним или большим количеством метилов. В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает пиперидинил, необязательно замещенный одним или большим количеством этилов. В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает пиперидинил, необязательно замещенный одним или большим количеством пропилов. В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает пиперидинил, необязательно замещенный одним или большим количеством бутилов. В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает пиперидинил, необязательно замещенный одним или большим количеством пентилов. В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает пиперидинил, необязательно замещенный одним или большим количеством гексилов.

[0243] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает пиперидинил, необязательно замещенный одним или большим количеством оксогрупп.

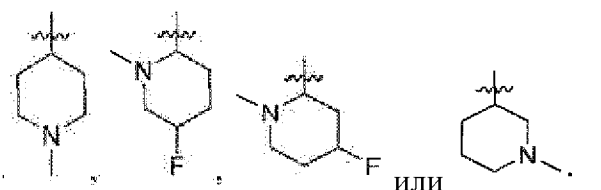
[0244] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает пиперидинил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C_1 - C_6 галогеналкил (например, метил, этил, пропил, бутил, пентил или гексил, необязательно замещенный одним или большим количеством галогенов).

[0245] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает пиперидинил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-(CH)_2CH_2F$, $-(CH)_2CHF_2$ или $-(CH)_2CF_3$.

[0246] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает



[0247] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает



[0248] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает морфолинил.

[0249] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает морфолинил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил или оксогруппа.

[0250] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} морфолинил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C_1 - C_6 алкил или оксогруппа.

[0251] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает морфолинил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 галогеналкил.

[0252] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает морфолинил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C_1 - C_6 алкил.

[0253] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает морфолинил, необязательно замещенный одним или большим количеством метилов. В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает морфолинил, необязательно замещенный одним или большим количеством этилов. В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает морфолинил, необязательно замещенный одним или большим количеством пропилов. В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает морфолинил, необязательно замещенный одним или большим количеством бутилов. В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает морфолинил, необязательно замещенный одним или большим количеством пентилов. В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает морфолинил, необязательно замещенный одним или большим количеством гексилов.

[0254] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает морфолинил, необязательно замещенный одним или большим количеством оксогрупп.

[0255] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает морфолинил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C_1 - C_6

галогеналкил (например, метил, этил, пропил, бутил, пентил или гексил, необязательно замещенный одним или большим количеством галогенов).



[0256] В некоторых вариантах осуществления R₂₈ означает  или

[0257] В некоторых вариантах осуществления R_2 означает $-(CH_2)_n-R_{2s}$, где n равно 0 и R_{2s} означает 6-членный гетероциклоалкил.

[0258] В некоторых вариантах осуществления R_2 означает $-(CH_2)_n-R_{2s}$, где n равно 0 и R_{2s} означает 6-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил или оксогруппа.

[0259] В некоторых вариантах осуществления R_2 означает $-(CH_2)_n-R_{2S}$, где n равно 0 и R_{2S} означает тетрагидропиранил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил или оксогруппа.

[0260] В некоторых вариантах осуществления R_2 означает $-(CH_2)_n-R_{2S}$, где n равно 0 и R_{2S} означает пиперидинил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил или оксогруппа.

[0261] В некоторых вариантах осуществления R_2 означает $-(CH_2)_n-R_{2S}$, где n равно 0 и R_{2S} означает морфолинил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил или оксогруппа.

[0262] В некоторых вариантах осуществления R_2 означает $-(CH_2)_n-R_{2S}$, где n равно 1 и R_{2S} означает 6-членный гетероциклоалкил.

[0263] В некоторых вариантах осуществления R_2 означает $-(CH_2)_n-R_{2s}$, где n равно 1 и R_{2s} означает 6-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил или оксогруппа.

[0264] В некоторых вариантах осуществления R_2 означает $-(CH_2)_n-R_{2S}$, где n равно 1 и R_{2S} означает тетрагидропиранил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил или оксогруппа.

[0265] В некоторых вариантах осуществления R_2 означает $-(CH_2)_n-R_{2S}$, где n равно 1 и R_{2S} означает пиперидинил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил или оксогруппа.

[0266] В некоторых вариантах осуществления R_2 означает $-(CH_2)_n-R_{2S}$, где n равно 1 и R_{2S} означает морфолинил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил или оксогруппа.

[0267] В некоторых вариантах осуществления R_2 означает $-(CH_2)_n-R_{2S}$, где n равно 2 и R_{2S} означает 6-членный гетероциклоалкил.

[0268] В некоторых вариантах осуществления R_2 означает $-(CH_2)_n-R_{2s}$, где n равно 2 и R_{2s} означает 6-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил или оксогруппа.

[0269] В некоторых вариантах осуществления R₂ означает -(CH₂)_n-R_{2s}, где n равно 2

и R_{2S} означает тетрагидропиранил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил или оксогруппа.

[0270] В некоторых вариантах осуществления R_2 означает $-(CH_2)_n-R_{2S}$, где n равно 2 и R_{2S} означает пиперидинил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил или оксогруппа.

[0271] В некоторых вариантах осуществления R_2 означает $-(CH_2)_n-R_{2S}$, где n равно 2 и R_{2S} означает морфолинил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил или оксогруппа.

[0272] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает 5-членный гетероциклоалкил.

[0273] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает 5-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 галогеналкил, галоген, $-CN$, $-OH$, $-O(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$ или оксогруппа.

[0274] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает 5-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил или оксогруппа.

[0275] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает 5-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C_1 - C_6 алкил или оксогруппа.

[0276] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает 5-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 галогеналкил.

[0277] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает 5-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C_1 - C_6 алкил.

[0278] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает тетрагидрофуранил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил или оксогруппа.

[0279] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает тетрагидрофуранил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C_1 - C_6 алкил или оксогруппа.

[0280] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает тетрагидрофуранил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 галогеналкил.

[0281] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает тетрагидрофуранил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C_1 - C_6 алкил.

[0282] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает тетрагидрофуранил, необязательно замещенный одним или большим количеством метилов. В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает тетрагидрофуранил, необязательно замещенный

одним или большим количеством этилов. В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает тетрагидрофуранил, необязательно замещенный одним или большим количеством пропилов. В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает тетрагидрофуранил, необязательно замещенный одним или большим количеством бутилов. В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает тетрагидрофуранил, необязательно замещенный одним или большим количеством пентиллов. В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает тетрагидрофуранил, необязательно замещенный одним или большим количеством гексиллов.

[0283] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает тетрагидрофуранил, необязательно замещенный одним или большим количеством оксогрупп.

[0284] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает тетрагидрофуранил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C_1 - C_6 галогеналкил (например, метил, этил, пропил, бутил, пентил или гексил, необязательно замещенный одним или большим количеством галогенов).



[0285] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает

[0286] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает пирролидинил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил или оксогруппа.

[0287] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает пирролидинил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C₁-C₆ алкил или оксогруппа.

[0288] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает пирролидинил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C₁-C₆ алкил или C₁-C₆ галогеналкил.

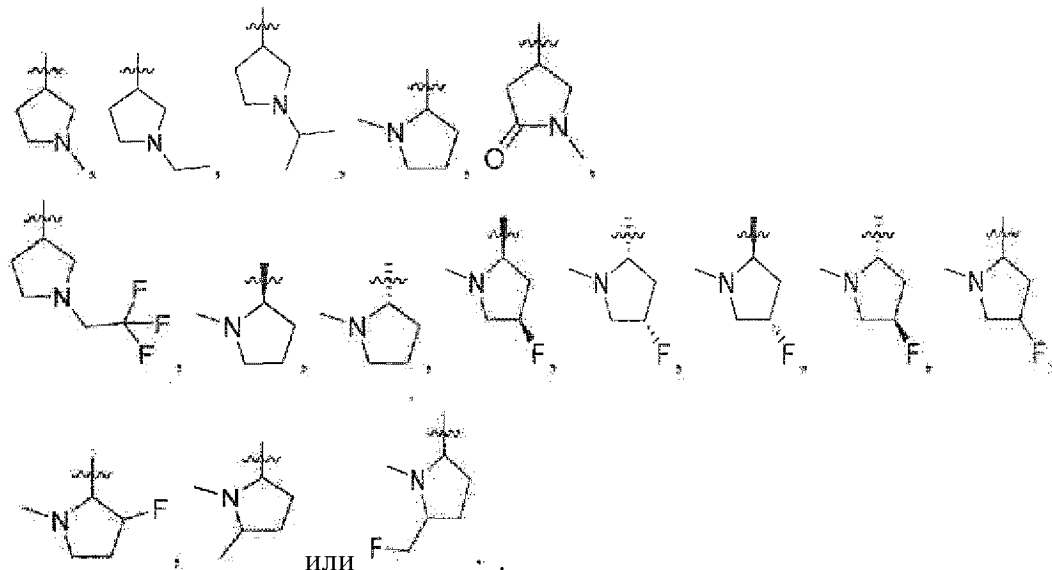
[0289] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает пирролидинил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C₁-C₆ алкил.

[0290] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает пирролидинил, необязательно замещенный одним или большим количеством метилов. В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает пирролидинил, необязательно замещенный одним или большим количеством этилов. В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает пирролидинил, необязательно замещенный одним или большим количеством пропилов. В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает пирролидинил, необязательно замещенный одним или большим количеством бутилов. В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает пирролидинил, необязательно замещенный одним или большим количеством пентилов. В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает пирролидинил, необязательно замещенный одним или большим количеством гексилов.

[0291] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает пирролидинил, необязательно замещенный одним или большим количеством оксогрупп.

[0292] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает пирролидинил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C_1 - C_6 галогеналкил (например, метил, этил, пропил, бутил, пентил или гексил, необязательно замещенный одним или большим количеством галогенов).

[0293] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает



[0294] В некоторых вариантах осуществления R_2 означает $-(CH_2)_n-R_{2S}$, где n равно 0 и R_{2S} означает 5-членный гетероциклоалкил.

[0295] В некоторых вариантах осуществления R_2 означает $-(CH_2)_n-R_{2S}$, где n равно 0 и R_{2S} означает 5-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил или оксогруппа.

[0296] В некоторых вариантах осуществления R_2 означает $-(CH_2)_n-R_{2S}$, где n равно 0 и R_{2S} означает тетрагидрофуранил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил или оксогруппа.

[0297] В некоторых вариантах осуществления R_2 означает $-(CH_2)_n-R_{2S}$, где n равно 0 и R_{2S} означает пирролидинил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил или оксогруппа.

[0298] В некоторых вариантах осуществления R_2 означает $-(CH_2)_n-R_{2S}$, где n равно 1 и R_{2S} означает 5-членный гетероциклоалкил.

[0299] В некоторых вариантах осуществления R_2 означает $-(CH_2)_n-R_{2S}$, где n равно 1 и R_{2S} означает 5-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил или оксогруппа.

[0300] В некоторых вариантах осуществления R_2 означает $-(CH_2)_n-R_{2S}$, где n равно 1 и R_{2S} означает тетрагидрофуранил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил или оксогруппа.

[0301] В некоторых вариантах осуществления R_2 означает $-(CH_2)_n-R_{2S}$, где n равно 1 и R_{2S} означает пирролидинил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил или оксогруппа.

[0302] В некоторых вариантах осуществления R_2 означает $-(CH_2)_n-R_{2S}$, где n равно 2 и R_{2S} означает 5-членный гетероциклоалкил.

[0303] В некоторых вариантах осуществления R_2 означает $-(CH_2)_n-R_{2S}$, где n равно 2 и R_{2S} означает 5-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил или оксогруппа.

[0304] В некоторых вариантах осуществления R_2 означает $-(CH_2)_n-R_{2S}$, где n равно 2 и R_{2S} означает тетрагидрофуранил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил или оксогруппа.

[0305] В некоторых вариантах осуществления R_2 означает $-(CH_2)_n-R_{2S}$, где n равно 2 и R_{2S} означает пирролидинил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил или оксогруппа.

[0306] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает 4-членный гетероциклоалкил.

[0307] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает 4-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 галогеналкил, галоген, $-CN$, $-OH$, $-O(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$ или оксогруппа.

[0308] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает 4-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил или оксогруппа.

[0309] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает 4-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C_1 - C_6 алкил или оксогруппа.

[0310] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает 4-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 галогеналкил.

[0311] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает 4-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C_1 - C_6 алкил.

[0312] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает оксетанил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил или оксогруппа.

[0313] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает оксетанил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C_1 - C_6 алкил или оксогруппа.

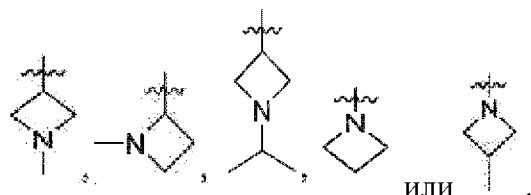
[0314] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает оксетанил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 галогеналкил.

[0315] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает оксетанил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C_1 - C_6 алкил.

[0325] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает азетидинил, необязательно замещенный одним или большим количеством оксогрупп.

[0326] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает азетидинил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C_1 - C_6 галогеналкил (например, метил, этил, пропил, бутил, пентил или гексил, необязательно замещенный одним или большим количеством галогенов).

[0327] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает



[0328] В некоторых вариантах осуществления R_2 означает $-(CH_2)_n-R_{2S}$, где n равно 0 и R_{2S} означает 4-членный гетероциклоалкил.

[0329] В некоторых вариантах осуществления R_2 означает $-(CH_2)_n-R_{2S}$, где n равно 0 и R_{2S} означает 4-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил или оксогруппа.

[0330] В некоторых вариантах осуществления R_2 означает $-(CH_2)_n-R_{2S}$, где n равно 0 и R_{2S} означает оксетанил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил или оксогруппа.

[0331] В некоторых вариантах осуществления R_2 означает $-(CH_2)_n-R_{2S}$, где n равно 0 и R_{2S} означает азетидинил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил или оксогруппа.

[0332] В некоторых вариантах осуществления R_2 означает $-(CH_2)_n-R_{2S}$, где n равно 1 и R_{2S} означает 4-членный гетероциклоалкил.

[0333] В некоторых вариантах осуществления R_2 означает $-(CH_2)_n-R_{2S}$, где n равно 1 и R_{2S} означает 4-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил или оксогруппа.

[0334] В некоторых вариантах осуществления R_2 означает $-(CH_2)_n-R_{2S}$, где n равно 1 и R_{2S} означает оксетанил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил или оксогруппа.

[0335] В некоторых вариантах осуществления R_2 означает $-(CH_2)_n-R_{2S}$, где n равно 1 и R_{2S} означает азетидинил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил или оксогруппа.

[0336] В некоторых вариантах осуществления R_2 означает $-(CH_2)_n-R_{2S}$, где n равно 2 и R_{2S} означает 4-членный гетероциклоалкил.

[0337] В некоторых вариантах осуществления R_2 означает $-(CH_2)_n-R_{2S}$, где n равно 2 и R_{2S} означает 4-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил или оксогруппа.

[0338] В некоторых вариантах осуществления R_2 означает $-(CH_2)_n-R_{2S}$, где n равно 2

и R_{2S} означает оксетанил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил или оксогруппа.

[0339] В некоторых вариантах осуществления R_2 означает $-(CH_2)_n-R_{2S}$, где n равно 2 и R_{2S} означает азетидинил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил или оксогруппа.

[0340] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает 7-членный гетероциклоалкил.

[0341] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает 7-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 галогеналкил, галоген, $-CN$, $-OH$, $-O(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$ или оксогруппа.

[0342] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает 7-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил или оксогруппа.

[0343] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает 7-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C_1 - C_6 алкил или оксогруппа.

[0344] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает 7-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 галогеналкил.

[0345] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает 7-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C_1 - C_6 алкил.

[0346] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает оксепанил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил или оксогруппа.

[0347] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает оксепанил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C_1 - C_6 алкил или оксогруппа.

[0348] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает оксепанил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 галогеналкил.

[0349] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает оксепанил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C_1 - C_6 алкил.

[0350] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает оксепанил, необязательно замещенный одним или большим количеством метилов. В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает оксепанил, необязательно замещенный одним или большим количеством этилов. В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает оксепанил, необязательно замещенный одним или большим количеством пропилов. В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает оксепанил, необязательно замещенный

одним или большим количеством бутилов. В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает оксепанил, необязательно замещенный одним или большим количеством пентиллов. В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает оксепанил, необязательно замещенный одним или большим количеством гексиллов.

[0351] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает оксепанил, необязательно замещенный одним или большим количеством оксогрупп.

[0352] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает оксепанил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C_1 - C_6 галогеналкил (например, метил, этил, пропил, бутил, пентил или гексил, необязательно замещенный одним или большим количеством галогенов).

[0353] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает азепанил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил или оксогруппа.

[0354] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает азепанил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C_1 - C_6 алкил или оксогруппа.

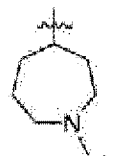
[0355] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает азепанил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 галогеналкил.

[0356] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает азепанил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C_1 - C_6 алкил.

[0357] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает азепанил, необязательно замещенный одним или большим количеством метилов. В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает азепанил, необязательно замещенный одним или большим количеством этилов. В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает азепанил, необязательно замещенный одним или большим количеством пропилов. В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает азепанил, необязательно замещенный одним или большим количеством бутилов. В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает азепанил, необязательно замещенный одним или большим количеством пентиллов. В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает азепанил, необязательно замещенный одним или большим количеством гексиллов.

[0358] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает азепанил, необязательно замещенный одним или большим количеством оксогрупп.

[0359] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает азепанил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C_1 - C_6 галогеналкил (например, метил, этил, пропил, бутил, пентил или гексил, необязательно замещенный одним или большим количеством галогенов).



[0360] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает

гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил или оксогруппа.

[0376] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает 8-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C₁-C₆ алкил или оксогруппа.

[0377] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает 8-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C₁-C₆ алкил или C₁-C₆ галогеналкил.

[0378] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает 8-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C₁-C₆ алкил.

[0379] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает оксоанил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил или оксогруппа.

[0380] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает оксоканил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C₁-C₆ алкил или оксогруппа.

[0381] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает оксоанил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C₁-C₆ алкил или C₁-C₆ галогеналкил.

[0382] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает оксоанил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C₁-C₆ алкил.

[0383] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает оксоканил, необязательно замещенный одним или большим количеством метилов. В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает оксоканил, необязательно замещенный одним или большим количеством этилов. В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает оксоканил, необязательно замещенный одним или большим количеством пропилов. В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает оксоканил, необязательно замещенный одним или большим количеством бутилов. В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает оксоканил, необязательно замещенный одним или большим количеством пентилов. В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает оксоканил, необязательно замещенный одним или большим количеством гексилов.

[0384] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает оксоанил, необязательно замещенный одним или большим количеством оксогрупп.

[0385] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает оксоканил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C₁-C₆ галогеналкил (например, метил, этил, пропил, бутил, пентил или гексил, необязательно замещенный одним или большим количеством галогенов).

[0386] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает азоканил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C₁-C₆ алкил, C₁-C₆

галогеналкил или оксогруппа.

[0387] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает азоканил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C_1 - C_6 алкил или оксогруппа.

[0388] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает азоканил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 галогеналкил.

[0389] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает азоканил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C_1 - C_6 алкил.

[0390] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает азоканил, необязательно замещенный одним или большим количеством метилов. В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает азоканил, необязательно замещенный одним или большим количеством этилов. В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает азоканил, необязательно замещенный одним или большим количеством пропилов. В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает азоканил, необязательно замещенный одним или большим количеством бутилов. В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает азоканил, необязательно замещенный одним или большим количеством пентилов. В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает азоканил, необязательно замещенный одним или большим количеством гексилов.

[0391] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает азоканил, необязательно замещенный одним или большим количеством оксогрупп.

[0392] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает азоканил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C_1 - C_6 галогеналкил (например, метил, этил, пропил, бутил, пентил или гексил, необязательно замещенный одним или большим количеством галогенов).

[0393] В некоторых вариантах осуществления R_2 означает $-(CH_2)_n-R_{2S}$, где n равно 0 и R_{2S} означает 8-членный гетероциклоалкил.

[0394] В некоторых вариантах осуществления R_2 означает $-(CH_2)_n-R_{2S}$, где n равно 0 и R_{2S} означает 8-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил или оксогруппа.

[0395] В некоторых вариантах осуществления R_2 означает $-(CH_2)_n-R_{2S}$, где n равно 0 и R_{2S} означает оксоанил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил или оксогруппа.

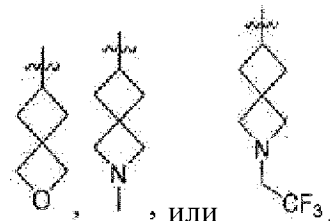
[0396] В некоторых вариантах осуществления R_2 означает $-(CH_2)_n-R_{2S}$, где n равно 0 и R_{2S} означает азоканил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил или оксогруппа.

[0397] В некоторых вариантах осуществления R_2 означает $-(CH_2)_n-R_{2S}$, где n равно 1 и R_{2S} означает 8-членный гетероциклоалкил.

[0398] В некоторых вариантах осуществления R_2 означает $-(CH_2)_n-R_{2S}$, где n равно 1 и R_{2S} означает 8-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил или оксогруппа.

членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C_1 - C_6 галогеналкил.

[0413] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает 2-азаспиро[3.3]гептан, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил или оксогруппа. В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает 2-оксаспиро[3.3]гептан, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил или оксогруппа.



[0414] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает

[0415] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает мостиковый гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 галогеналкил, галоген, -CN, -OH, -O(C_1 - C_6 алкил), -NH₂, -NH(C_1 - C_6 алкил), -N(C_1 - C_6 алкил)₂ или оксогруппа.

[0416] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает мостиковый гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил или оксогруппа.

[0417] В некоторых вариантах осуществления R_2 означает $-(CH_2)_n-R_{2S}$, где n равно 0 и R_{2S} означает мостиковый гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил или оксогруппа.

[0418] В некоторых вариантах осуществления R_2 означает $-(CH_2)_n-R_{2S}$, где n равно 1 и R_{2S} означает мостиковый гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил или оксогруппа.

[0419] В некоторых вариантах осуществления R_2 означает $-(CH_2)_n-R_{2S}$, где n равно 2 и R_{2S} означает мостиковый гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил или оксогруппа.

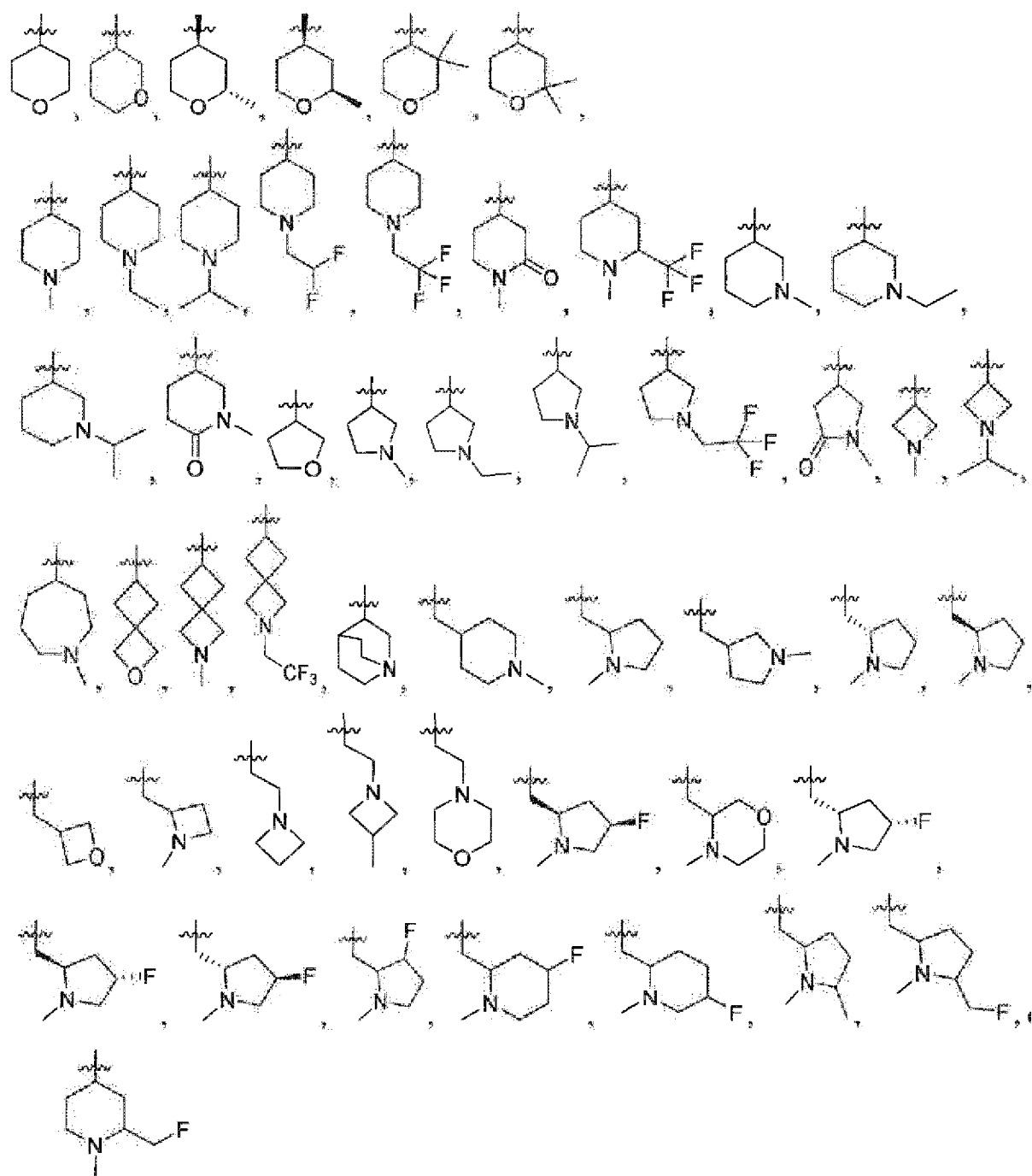
[0420] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает мостиковый 8-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил или оксогруппа.

[0421] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает мостиковый хинуклидинил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил или оксогруппа.

[0422] В некоторых вариантах осуществления R_{2S} означает



[0423] В некоторых вариантах осуществления R_2 означает



[0424] В некоторых вариантах осуществления R_3 означает 7-12-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или большим количеством R_{3S} .

[0425] В некоторых вариантах осуществления R_3 означает 7-12-членный гетероциклоалкил.

[0426] В некоторых вариантах осуществления R_3 означает 8-11-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или большим количеством R_{3S} .

[0427] В некоторых вариантах осуществления R_3 означает 8-11-членный гетероциклоалкил.

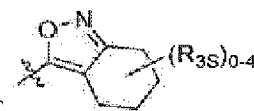
[0428] В некоторых вариантах осуществления R_3 означает 9- или 10-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или большим количеством R_{3S} .

[0429] В некоторых вариантах осуществления R_3 означает 9- или 10-членный гетероциклоалкил.

[0430] В некоторых вариантах осуществления R_3 означает 9-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или большим количеством R_{3S} .

[0431] В некоторых вариантах осуществления R_3 означает 9-членный гетероциклоалкил.

[0432] В некоторых вариантах осуществления R_3 означает



[0433] В некоторых вариантах осуществления R_3 означает



[0434] В некоторых вариантах осуществления R_3 означает 5- или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или большим количеством R_{3S} , где каждый R_{3S} независимо означает C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_3 - C_8 циклоалкил, галоген или C_3 - C_8 гетероциклоалкил, где C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_3 - C_8 циклоалкил или C_3 - C_8 гетероциклоалкил необязательно замещен группой $-O(C_1$ - C_6 алкил), $-N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$ или $-CN$.

[0435] В некоторых вариантах осуществления R_3 означает 5- или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или большим количеством R_{3S} , где каждый R_{3S} независимо означает C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_3 - C_8 циклоалкил, галоген или C_3 - C_8 гетероциклоалкил, где C_1 - C_6 алкил необязательно замещен группой $-O(C_1$ - C_6 алкил), $-N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$, галоген или $-CN$.

[0436] В некоторых вариантах осуществления R_3 означает 5- или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или большим количеством R_{3S} , где каждый R_{3S} независимо означает C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_3 - C_8 циклоалкил, галоген или C_3 - C_8 гетероциклоалкил, где C_1 - C_6 алкил необязательно замещен группой $-O(C_1$ - C_6 алкил) или $-N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$.

[0437] В некоторых вариантах осуществления R_3 означает 5- или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или большим количеством R_{3S} , где каждый R_{3S} независимо означает C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_3 - C_8 циклоалкил, галоген или C_3 - C_8 гетероциклоалкил.

[0438] В некоторых вариантах осуществления R_3 означает 5- или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или большим количеством R_{3S} , где каждый R_{3S} независимо означает C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 галогеналкил.

[0439] В некоторых вариантах осуществления R_3 означает 5- или 6-членный гетероарил, содержащий один, два или три гетероатома.

[0440] В некоторых вариантах осуществления R_3 означает 5- или 6-членный гетероарил, содержащий один, два или три гетероатома, выбранных из группы, включающей N и O.

[0441] В некоторых вариантах осуществления R_3 означает 5- или 6-членный гетероарил, содержащий один гетероатом, выбранный из группы, включающей N и O.

[0442] В некоторых вариантах осуществления R_3 означает 5- или 6-членный гетероарил, содержащий два гетероатома, выбранных из группы, включающей N и O.

[0443] В некоторых вариантах осуществления R_3 означает 5-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или большим количеством R_{3S} , где каждый R_{3S} независимо означает C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_3-C_8 циклоалкил, галоген или C_3-C_8 гетероциклоалкил, где C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_3-C_8 циклоалкил или C_3-C_8 гетероциклоалкил необязательно замещен группой $-O(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, галоген или $-CN$.

[0444] В некоторых вариантах осуществления R_3 означает 5-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или большим количеством R_{3S} , где каждый R_{3S} независимо означает C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_3-C_8 циклоалкил, галоген или C_3-C_8 гетероциклоалкил, где C_1-C_6 алкил необязательно замещен группой $-O(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, галоген или $-CN$.

[0445] В некоторых вариантах осуществления R_3 означает 5-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или большим количеством R_{3S} , где каждый R_{3S} независимо означает C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_3-C_8 циклоалкил, галоген или C_3-C_8 гетероциклоалкил, где C_1-C_6 алкил необязательно замещен группой $-O(C_1-C_6 \text{ алкил})$ или $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$.

[0446] В некоторых вариантах осуществления R_3 означает 5-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или большим количеством R_{3S} , где каждый R_{3S} независимо означает C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_3-C_8 циклоалкил, галоген или C_3-C_8 гетероциклоалкил.

[0447] В некоторых вариантах осуществления R_3 означает 5-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или большим количеством R_{3S} , где каждый R_{3S} независимо означает C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил или C_3-C_8 циклоалкил.

[0448] В некоторых вариантах осуществления R_3 означает 5-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или большим количеством R_{3S} , где каждый R_{3S} независимо означает C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил.

[0449] В некоторых вариантах осуществления R_3 означает 5-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или большим количеством R_{3S} , где каждый R_{3S} независимо означает C_1-C_6 алкил.

[0450] В некоторых вариантах осуществления R_3 означает 6-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или большим количеством R_{3S} , где каждый R_{3S} независимо означает C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_3-C_8 циклоалкил, галоген или C_3-C_8 гетероциклоалкил, где C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_3-C_8 циклоалкил или C_3-C_8 гетероциклоалкил необязательно замещен группой $-O(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, галоген или $-CN$.

[0451] В некоторых вариантах осуществления R_3 означает 6-членный гетероарил,

необязательно замещенный одним или большим количеством R_{3S} , где каждый R_{3S} независимо означает C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_3 - C_8 циклоалкил, галоген или C_3 - C_8 гетероциклоалкил.

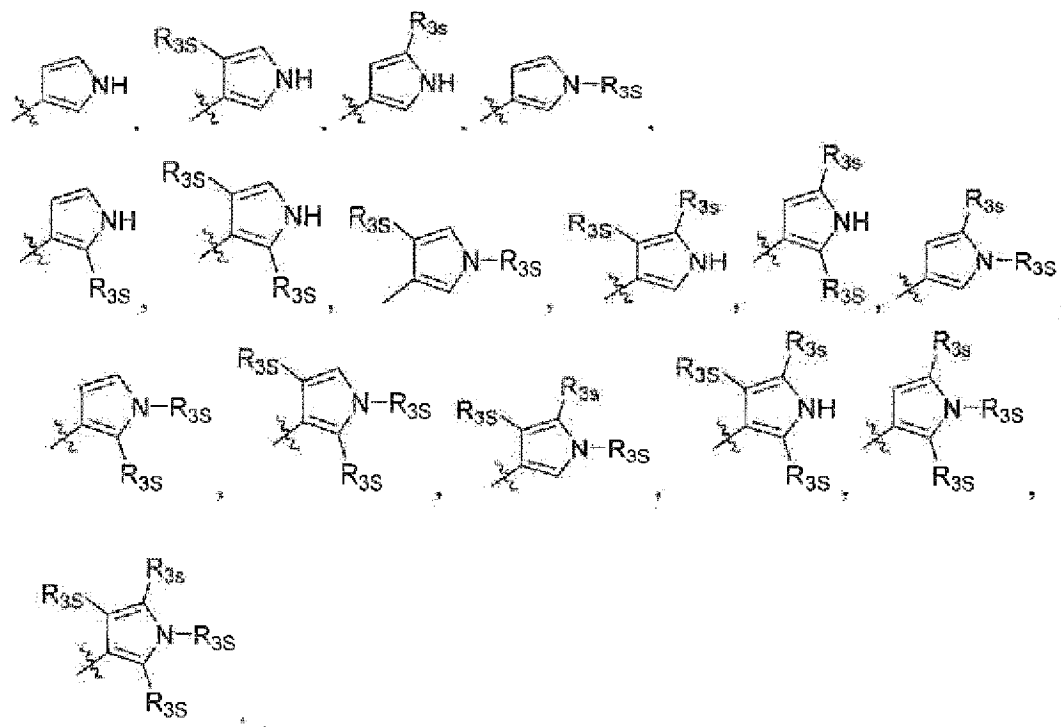
[0452] В некоторых вариантах осуществления R_3 означает 6-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или большим количеством R_{3S} , где каждый R_{3S} независимо означает C_1 - C_6 алкил.

[0453] В некоторых вариантах осуществления R_3 означает 5- или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или большим количеством R_{3S} .

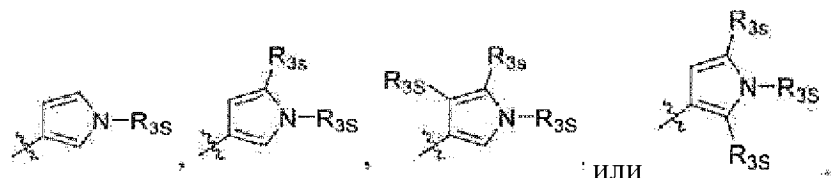
[0454] В некоторых вариантах осуществления R_3 означает 5-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или большим количеством R_{3S} .

[0455] В некоторых вариантах осуществления R_3 означает пирролил, необязательно замещенный одним или большим количеством R_{3S} .

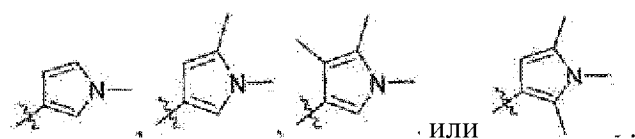
[0456] В некоторых вариантах осуществления R_3 означает



[0457] В некоторых вариантах осуществления R_3 означает



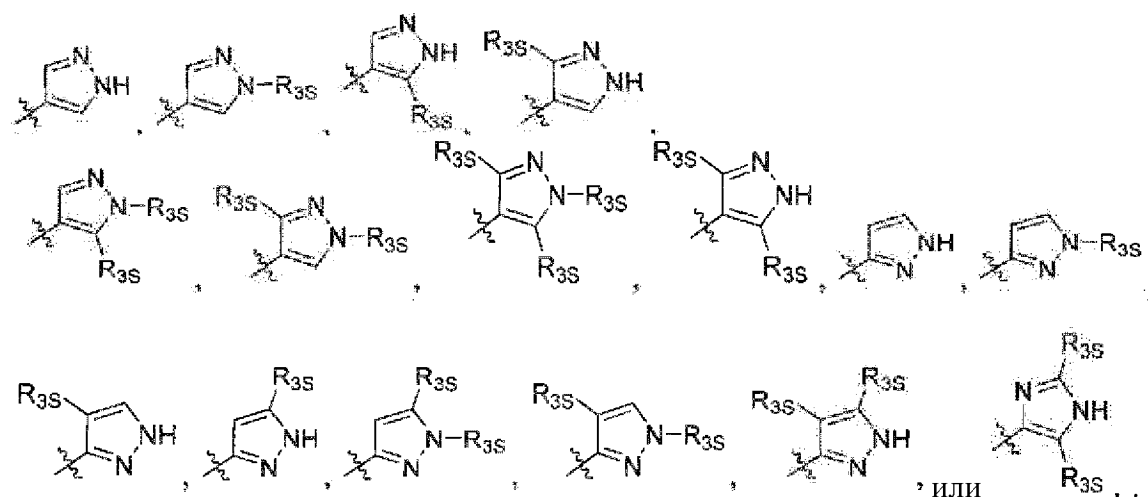
[0458] В некоторых вариантах осуществления R_3 означает



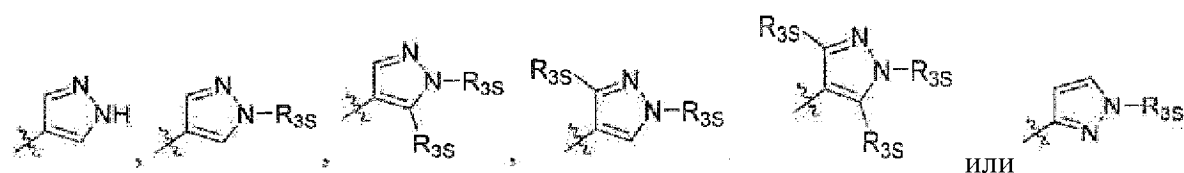
[0459] В некоторых вариантах осуществления R_3 означает пирзалил,

необязательно замещенный одним или большим количеством R₃₅.

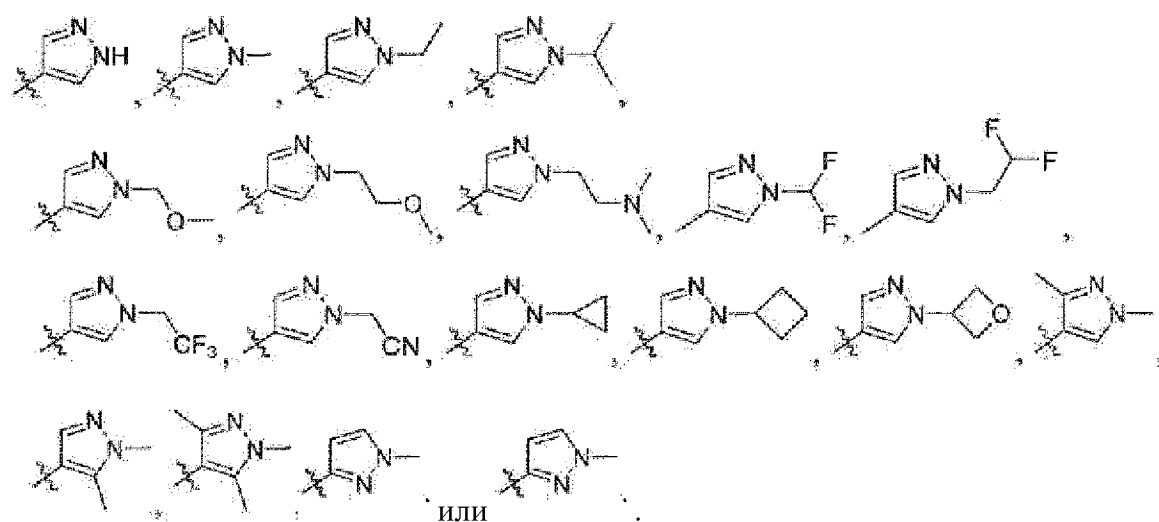
[0460] В некоторых вариантах осуществления R_3 означает



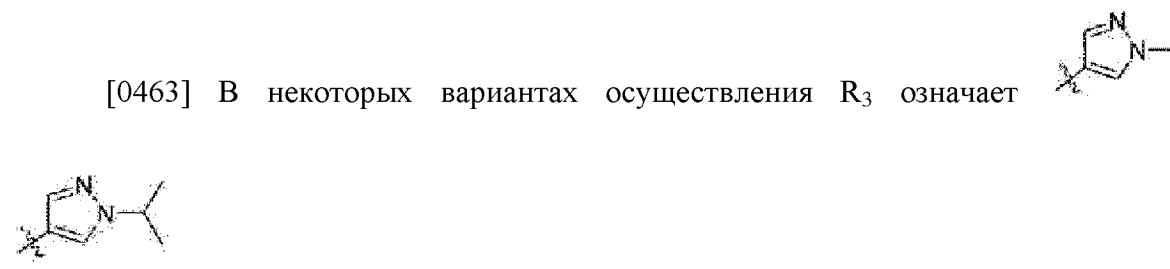
[0461] В некоторых вариантах осуществления R_3 означает



[0462] В некоторых вариантах осуществления R_3 означает

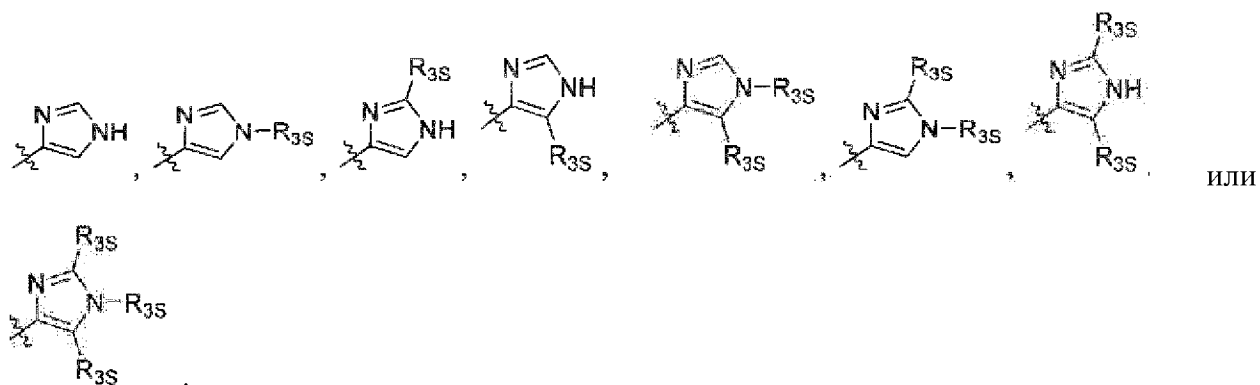


[0463] В некоторых вариантах осуществления R_3 означает  или

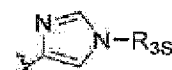


[0464] В некоторых вариантах осуществления R_3 означает имидазолил, необязательно замещенный одним или большим количеством R_{3S} .

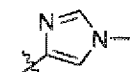
[0465] В некоторых вариантах осуществления R_3 означает



[0466] В некоторых вариантах осуществления R_3 означает

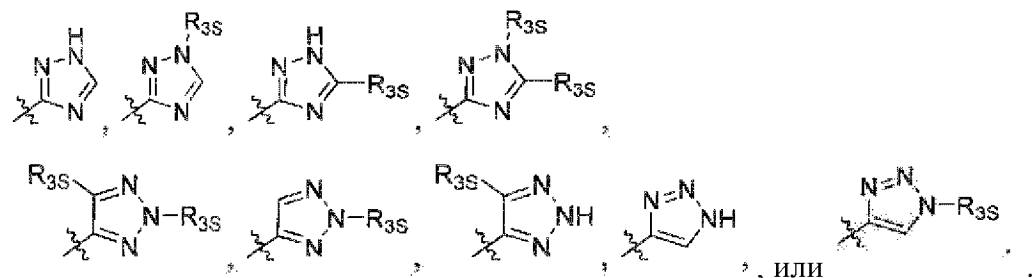


[0467] В некоторых вариантах осуществления R_3 означает

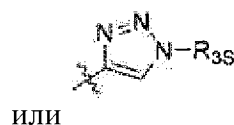
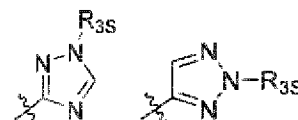


[0468] В некоторых вариантах осуществления R_3 означает триазилил, необязательно замещенный одним или большим количеством R_{3S} .

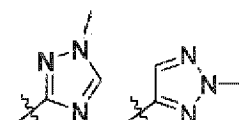
[0469] В некоторых вариантах осуществления R_3 означает



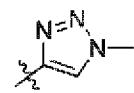
[0470] В некоторых вариантах осуществления R_3 означает



[0471] В некоторых вариантах осуществления R_3 означает

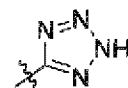


или

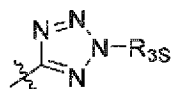


[0472] В некоторых вариантах осуществления R_3 означает тетразолил, необязательно замещенный одним или большим количеством R_{3S} .

[0473] В некоторых вариантах осуществления R_3 означает



или

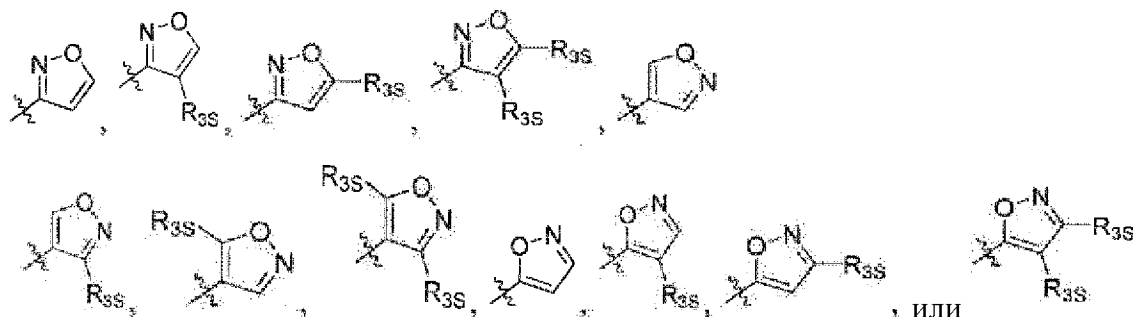


[0474] В некоторых вариантах осуществления R_3 означает

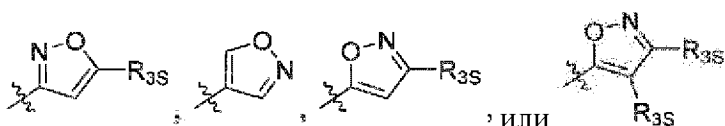


[0475] В некоторых вариантах осуществления R_3 означает изоксазолил, необязательно замещенный одним или большим количеством R_{3S} .

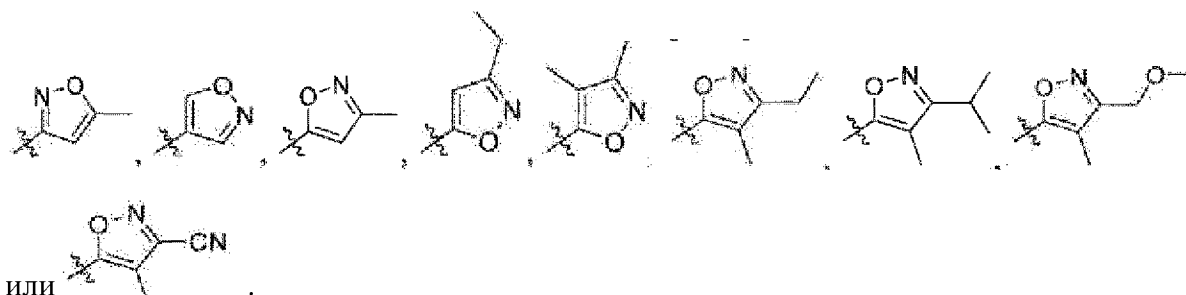
[0476] В некоторых вариантах осуществления R_3 означает



[0477] В некоторых вариантах осуществления R_3 означает

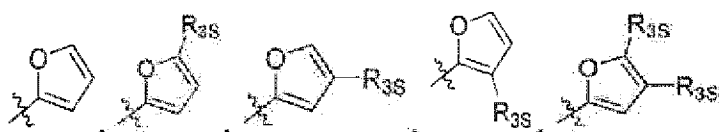


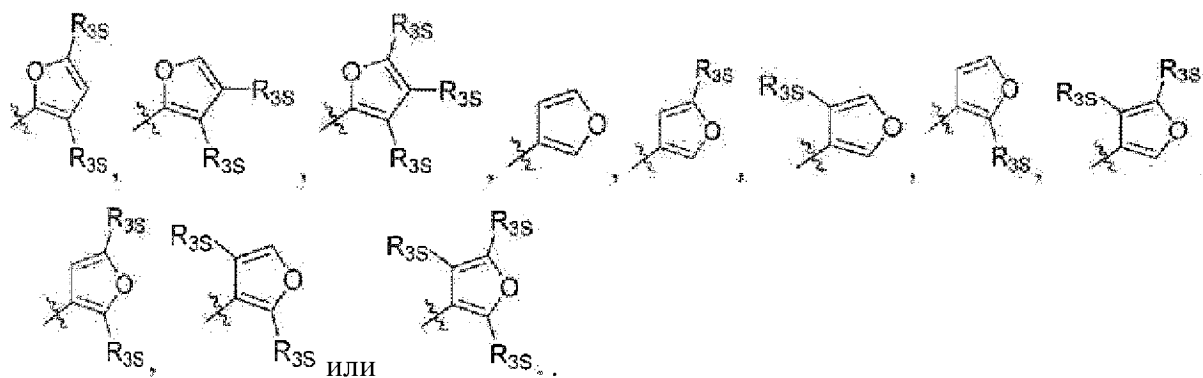
[0478] В некоторых вариантах осуществления R_3 означает



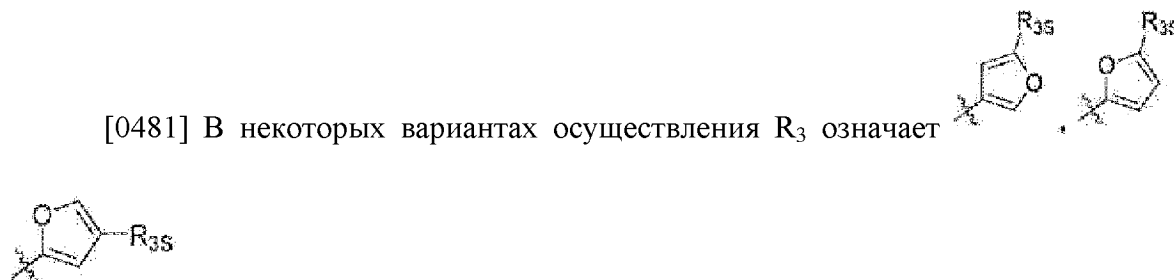
[0479] В некоторых вариантах осуществления R_3 означает фуранил, необязательно замещенный одним или большим количеством R_{3S} .

[0480] В некоторых вариантах осуществления R_3 означает

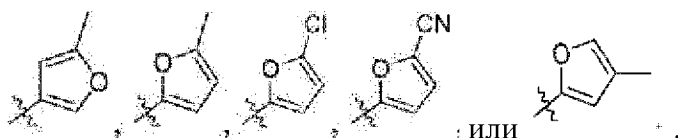




[0481] В некоторых вариантах осуществления R_3 означает

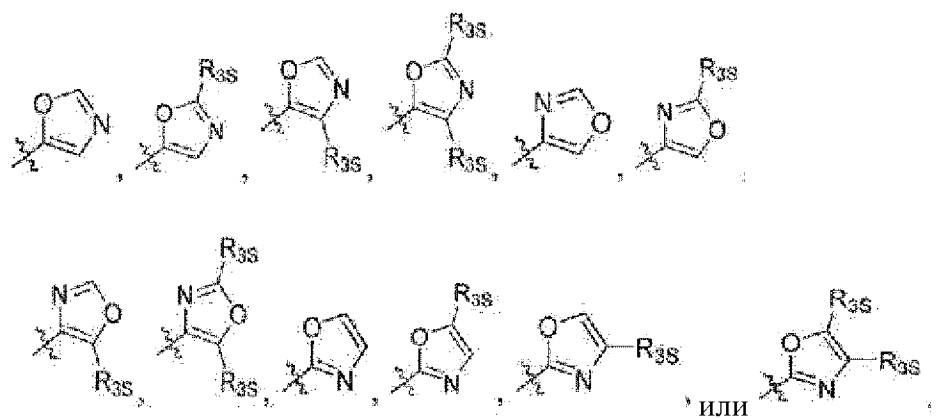


[0482] В некоторых вариантах осуществления R_3 означает

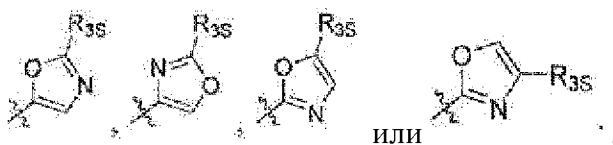


[0483] В некоторых вариантах осуществления R_3 означает оксазолил, необязательно замещенный одним или большим количеством R_{3S} .

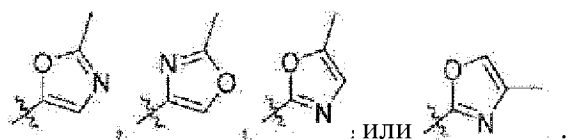
[0484] В некоторых вариантах осуществления R_3 означает



[0485] В некоторых вариантах осуществления R_3 означает



[0486] В некоторых вариантах осуществления R_3 означает

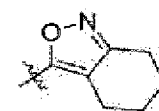


[0487] В некоторых вариантах осуществления R_3 означает 4,5,6,7-тетрагидробензо[с]изоксазол, необязательно замещенный одним или большим количеством R_{3S} .

[0488] В некоторых вариантах осуществления R_3 означает

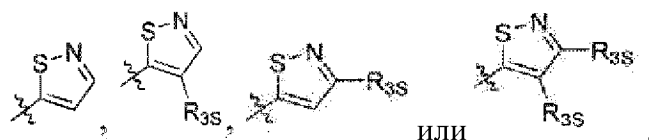


[0489] В некоторых вариантах осуществления R_3 означает

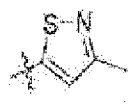


[0490] В некоторых вариантах осуществления R_3 означает изотиазолил, необязательно замещенный одним или большим количеством R_{3S} .

[0491] В некоторых вариантах осуществления R_3 означает

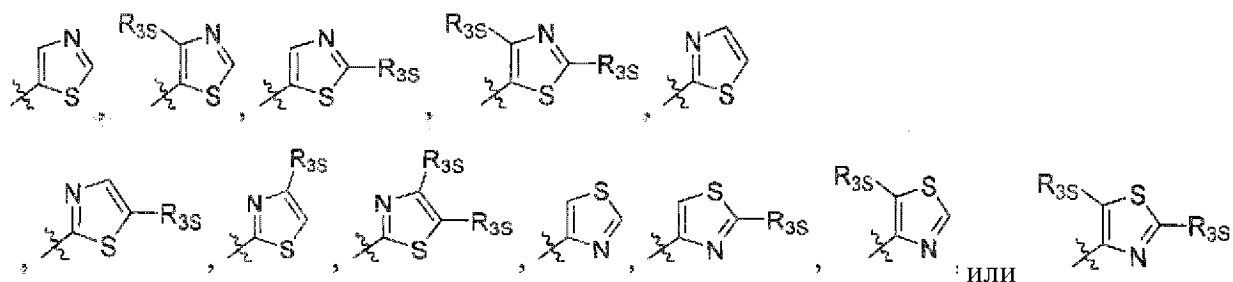


[0492] В некоторых вариантах осуществления R_3 означает

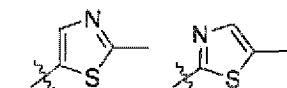


[0493] В некоторых вариантах осуществления R_3 означает тиазолил, необязательно замещенный одним или большим количеством R_{3S} .

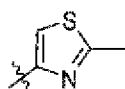
[0494] В некоторых вариантах осуществления R_3 означает



[0495] В некоторых вариантах осуществления R_3 означает



или



[0496] В некоторых вариантах осуществления R_3 означает тиадизолил, необязательно замещенный одним R_{3S} .

[0497] В некоторых вариантах осуществления R_3 означает



или

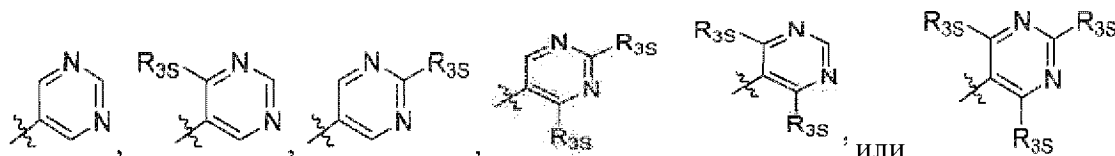


[0498] В некоторых вариантах осуществления R_3 означает

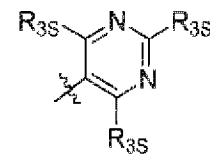
[0499] В некоторых вариантах осуществления R_3 означает 6-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или большим количеством R_{3S} .

[0500] В некоторых вариантах осуществления R_3 означает пиридинил, необязательно замещенный одним или большим количеством R_{3S} . В некоторых вариантах осуществления R_3 означает диазинил, необязательно замещенный одним или большим количеством R_{3S} . В некоторых вариантах осуществления R_3 означает пиридазинил, необязательно замещенный одним или большим количеством R_{3S} . В некоторых вариантах осуществления R_3 означает пиримидинил, необязательно замещенный одним или большим количеством R_{3S} . В некоторых вариантах осуществления R_3 означает пиразинил, необязательно замещенный одним или большим количеством R_{3S} . В некоторых вариантах осуществления R_3 означает триазинил, необязательно замещенный одним или большим количеством R_{3S} . В некоторых вариантах осуществления R_3 означает тетразинил, необязательно замещенный одним R_{3S} . В некоторых вариантах осуществления R_3 означает пентазинил.

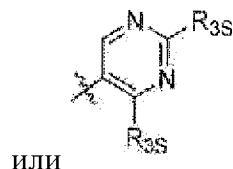
[0501] В некоторых вариантах осуществления R_3 означает



или

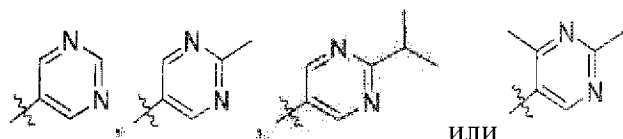


[0502] В некоторых вариантах осуществления R_3 означает

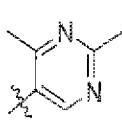


или

[0503] В некоторых вариантах осуществления R_3 означает



или



некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_{3S} означает втор-бутил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_{3S} означает втор-пентил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_{3S} означает втор-гексил.

[0512] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_{3S} означает C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₃-C₈ циклоалкил или C₃-C₈ гетероциклоалкил, где C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₃-C₈ циклоалкил или C₃-C₈ гетероциклоалкил необязательно замещен группой -O(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, галоген или -CN.

[0513] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_{3S} означает C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный группой -O(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, галоген или -CN.

[0514] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_{3S} означает C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный группой -O(C₁-C₆ алкил) или -N(C₁-C₆ алкил)₂.

[0515] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_{3S} означает C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный группой $-O(C_1$ - C_6 алкил) (например, метил, этил, пропил, бутил, пентил, гексил).

[0516] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_{3S} означает метил, необязательно замещенный группой -O(C₁-C₆ алкил). В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_{3S} означает этил, необязательно замещенный группой -O(C₁-C₆ алкил). В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_{3S} означает пропил, необязательно замещенный группой -O(C₁-C₆ алкил). В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_{3S} означает бутил, необязательно замещенный группой -O(C₁-C₆ алкил). В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_{3S} означает пентил, необязательно замещенный группой -O(C₁-C₆ алкил). В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_{3S} означает гексил, необязательно замещенный группой -O(C₁-C₆ алкил).

[0517] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_{3S} означает C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный группой -N(C₁-C₆ алкил)₂ (например, метил, этил, пропил, бутил, пентил, гексил).

[0518] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_{3S} означает метил, необязательно замещенный группой $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_{3S} означает этил, необязательно замещенный группой $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_{3S} означает пропил, необязательно замещенный группой $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_{3S} означает бутил, необязательно замещенный группой $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_{3S} означает пентил, необязательно замещенный группой $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_{3S} означает гексил, необязательно замещенный группой $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$.

[0519] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_{3S} означает C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный группой -CN.

[0520] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_{3S} означает метил, необязательно замещенный группой $-CN$. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_{3S} означает этил, необязательно замещенный группой $-CN$. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_{3S} означает пропил, необязательно замещенный группой $-CN$. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_{3S} означает бутил, необязательно замещенный группой $-CN$. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_{3S} означает пентил, необязательно замещенный группой $-CN$. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_{3S} означает гексил, необязательно замещенный группой $-CN$.

[0521] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_{3S} означает C_1 - C_6 галогеналкил (например, метил, этил, пропил, бутил, пентил или гексил, замещенный одним или большим количеством галогенов).

[0522] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_{3S} означает C_1 - C_6 галогеналкил, необязательно замещенный группой $-O(C_1$ - C_6 алкил), $-N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$, галоген или $-CN$.

[0523] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_{3S} означает $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$ или $-CH_2CF_3$.

[0524] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_{3S} означает $-CHF_2$. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_{3S} означает $-CH_2CHF_2$. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_{3S} означает $-CH_2CF_3$.

[0525] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_{3S} означает C_3 - C_8 циклоалкил.

[0526] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_{3S} означает C_3 - C_8 циклоалкил, необязательно замещенный группой $-O(C_1$ - C_6 алкил), $-N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$, галоген или $-CN$.

[0527] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_{3S} означает C_3 - C_7 циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_{3S} означает C_3 - C_6 циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_{3S} означает C_3 - C_5 циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_{3S} означает C_3 - C_4 циклоалкил.

[0528] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_{3S} означает циклопропил.

[0529] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_{3S} означает циклобутил.

[0530] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_{3S} означает C_3 - C_8 гетероциклоалкил.

[0531] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_{3S} означает C_3 - C_8 гетероциклоалкил, необязательно замещенный группой $-O(C_1$ - C_6 алкил), $-N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$, галоген или $-CN$.

[0532] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_{3S} означает C_3 - C_7 гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_{3S} означает C_3 - C_6 гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_{3S} означает C_3 - C_5 гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_{3S} означает C_3 - C_4 гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_{3S} означает C_4 - C_5 гетероциклоалкил.

[0533] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_{3S} означает оксетанил.

[0534] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_{3S} означает



[0535] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_{3S} означает метил, этил, изопропил, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CN}$, CH_2CF_2 или $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$.

[0536] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_{3S} означает галоген.

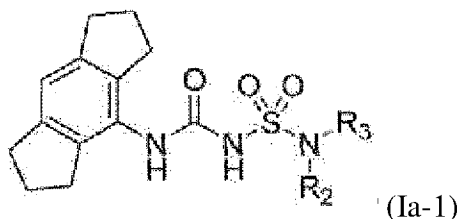
[0537] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_{3S} означает F, Cl, Br или I.

[0538] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_{3S} означает F или Cl.

[0539] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_{3S} означает F.

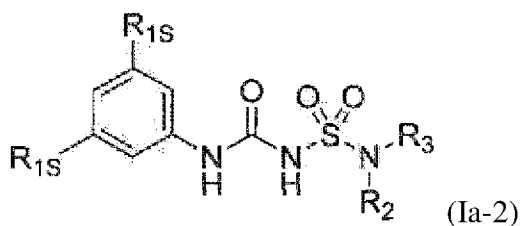
[0540] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_{3S} означает Cl.

[0541] В некоторых вариантах осуществления соединение описывается формулой (Ia-1):



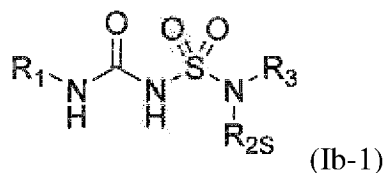
или его пролекарство, сольват или фармацевтически приемлемая соль, где R_2 и R_3 являются такими, как описано в настоящем изобретении.

[0542] В некоторых вариантах осуществления соединение описывается формулой (Ia-2):



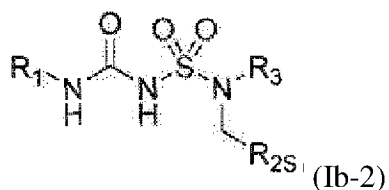
или его пролекарство, сольват или фармацевтически приемлемая соль, где R_{1S} , R_2 и R_3 являются такими, как описано в настоящем изобретении.

[0543] В некоторых вариантах осуществления соединение описывается формулой (Ib-1):



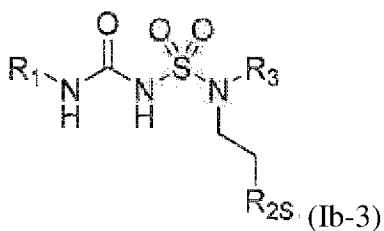
или его пролекарство, сольват или фармацевтически приемлемая соль, где R_1 , R_{2S} и R_3 являются такими, как описано в настоящем изобретении.

[0544] В некоторых вариантах осуществления соединение описывается формулой (Ib-2):



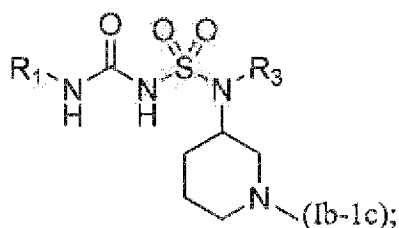
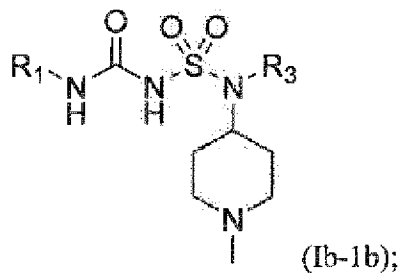
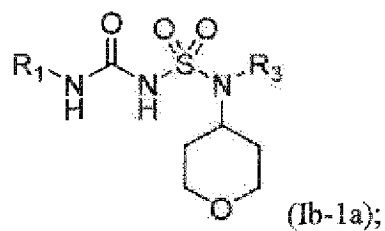
или его пролекарство, сольват или фармацевтически приемлемая соль, где R_1 , R_{2S} и R_3 являются такими, как описано в настоящем изобретении.

[0545] В некоторых вариантах осуществления соединение описывается формулой (Ib-3):



или его пролекарство, сольват или фармацевтически приемлемая соль, где R_1 , R_{2S} и R_3 являются такими, как описано в настоящем изобретении.

[0546] В некоторых вариантах осуществления соединение описывается любой из формул (Ib-1a), (Ib-1b) или (Ib-1c):



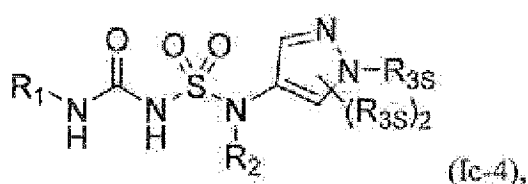
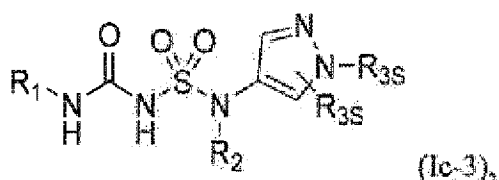
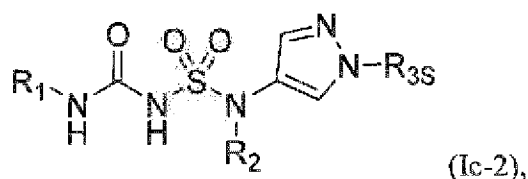
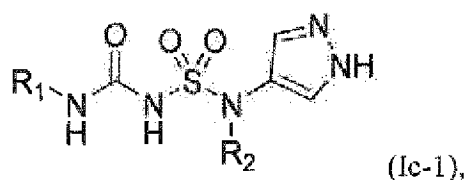
или его пролекарство, сольват или фармацевтически приемлемая соль, где R_1 и R_3 являются такими, как описано в настоящем изобретении.

[0547] В некоторых вариантах осуществления соединение описывается формулой (Ib-1a) или его пролекарство, сольват или фармацевтически приемлемая соль, где R_1 и R_3 являются такими, как описано в настоящем изобретении.

[0548] В некоторых вариантах осуществления соединение описывается формулой (Ib-1b) или его пролекарство, сольват или фармацевтически приемлемая соль, где R_1 и R_3 являются такими, как описано в настоящем изобретении.

[0549] В некоторых вариантах осуществления соединение описывается формулой (Ib-1c) или его пролекарство, сольват или фармацевтически приемлемая соль, где R_1 и R_3 являются такими, как описано в настоящем изобретении.

[0550] В некоторых вариантах осуществления соединение описывается формулой (Ic-1), (Ic-2), (Ic-3) или (Ic-4):



или его пролекарство, сольват или фармацевтически приемлемая соль, где R_1 , R_2 и R_{3S} являются такими, как описано в настоящем изобретении.

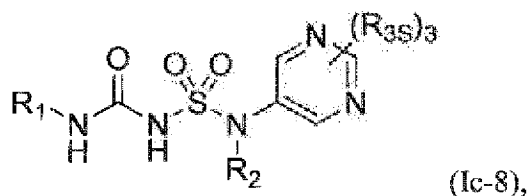
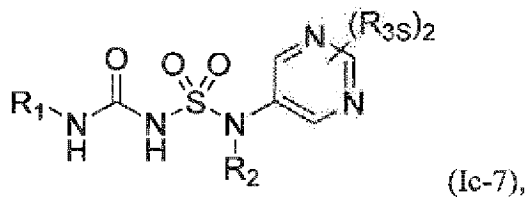
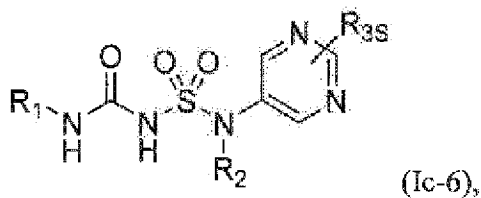
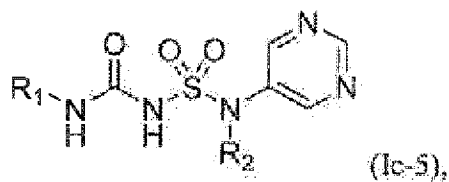
[0551] В некоторых вариантах осуществления соединение описывается формулой (Ic-1) или его пролекарство, сольват или фармацевтически приемлемая соль, где R_1 , R_2 и R_{3S} являются такими, как описано в настоящем изобретении.

[0552] В некоторых вариантах осуществления соединение описывается формулой (Ic-2) или его пролекарство, сольват или фармацевтически приемлемая соль, где R_1 , R_2 и R_{3S} являются такими, как описано в настоящем изобретении.

[0553] В некоторых вариантах осуществления соединение описывается формулой (Ic-3) или его пролекарство, сольват или фармацевтически приемлемая соль, где R_1 , R_2 и R_{3S} являются такими, как описано в настоящем изобретении.

[0554] В некоторых вариантах осуществления соединение описывается формулой (Ic-4) или его пролекарство, сольват или фармацевтически приемлемая соль, где R_1 , R_2 и R_{3S} являются такими, как описано в настоящем изобретении.

[0555] В некоторых вариантах осуществления соединение описывается формулой (Ic-5), (Ic-6), (Ic-7) или (Ic-8):



или его пролекарство, сольват или фармацевтически приемлемая соль, где R_1 , R_2 и R_{3S} являются такими, как описано в настоящем изобретении.

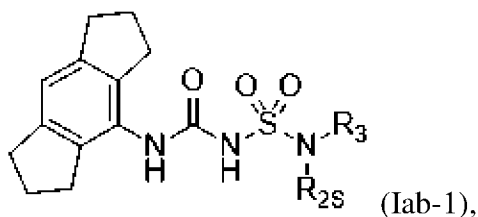
[0556] В некоторых вариантах осуществления соединение описывается формулой (Ic-5) или его пролекарство, сольват или фармацевтически приемлемая соль, где R_1 , R_2 и R_{3S} являются такими, как описано в настоящем изобретении.

[0557] В некоторых вариантах осуществления соединение описывается формулой (Ic-6) или его пролекарство, сольват или фармацевтически приемлемая соль, где R_1 , R_2 и R_{3S} являются такими, как описано в настоящем изобретении.

[0558] В некоторых вариантах осуществления соединение описывается формулой (Ic-7) или его пролекарство, сольват или фармацевтически приемлемая соль, где R_1 , R_2 и R_{3S} являются такими, как описано в настоящем изобретении.

[0559] В некоторых вариантах осуществления соединение описывается формулой (Ic-8) или его пролекарство, сольват или фармацевтически приемлемая соль, где R_1 , R_2 и R_{3S} являются такими, как описано в настоящем изобретении.

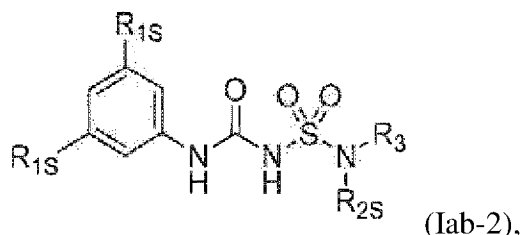
[0560] В некоторых вариантах осуществления соединение описывается формулой (Iab-1):



или его пролекарство, сольват или фармацевтически приемлемая соль, где R_{2S} и R_3

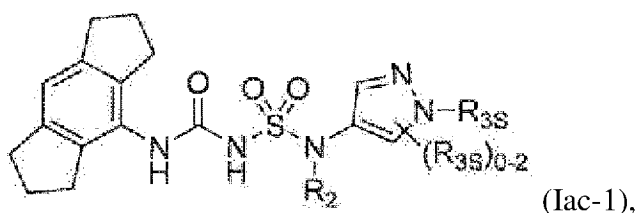
являются такими, как описано в настоящем изобретении.

[0561] В некоторых вариантах осуществления соединение описывается формулой (Iab-2):



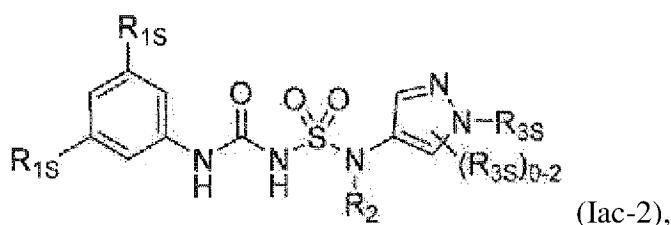
или его пролекарство, сольват или фармацевтически приемлемая соль, где R_{1S} , R_{2S} и R_3 являются такими, как описано в настоящем изобретении.

[0562] В некоторых вариантах осуществления соединение описывается формулой (Iac-1):



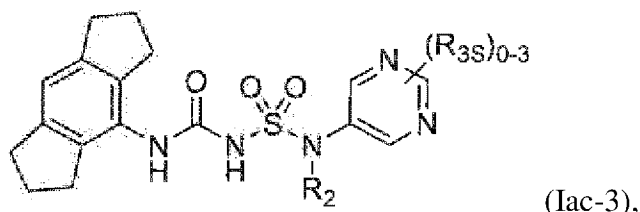
или его пролекарство, сольват или фармацевтически приемлемая соль, где R_2 и R_{3S} являются такими, как описано в настоящем изобретении.

[0563] В некоторых вариантах осуществления соединение описывается формулой (Iac-2):



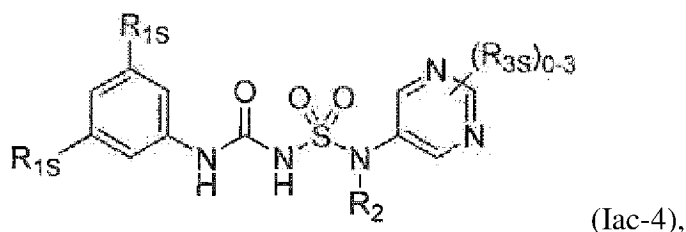
или его пролекарство, сольват или фармацевтически приемлемая соль, где R_{1S} , R_2 и R_{3S} являются такими, как описано в настоящем изобретении.

[0564] В некоторых вариантах осуществления соединение описывается формулой (Iac-3):



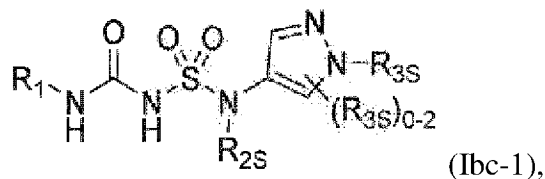
или его пролекарство, сольват или фармацевтически приемлемая соль, где R_2 и R_{3S} являются такими, как описано в настоящем изобретении.

[0565] В некоторых вариантах осуществления соединение описывается формулой (Iac-4):



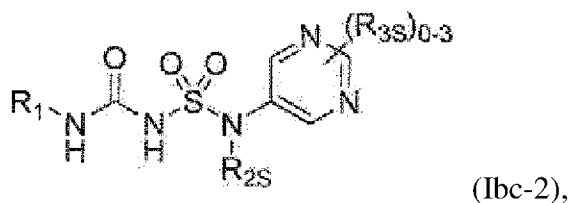
или его пролекарство, сольват или фармацевтически приемлемая соль, где R_{1S} , R_2 и R_{3S} являются такими, как описано в настоящем изобретении.

[0566] В некоторых вариантах осуществления соединение описывается формулой (Ibc-1):



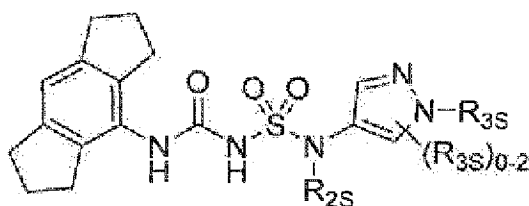
или его пролекарство, сольват или фармацевтически приемлемая соль, где R_1 , R_{2S} и R_{3S} являются такими, как описано в настоящем изобретении.

[0567] В некоторых вариантах осуществления соединение описывается формулой (Ibc-2):



или его пролекарство, сольват или фармацевтически приемлемая соль, где R_1 , R_{2S} и R_{3S} являются такими, как описано в настоящем изобретении.

[0568] В некоторых вариантах осуществления соединение описывается формулой (Iabc-1):



или его пролекарство, сольват или фармацевтически приемлемая соль, где R_{2S} и R_{3S} являются такими, как описано в настоящем изобретении.

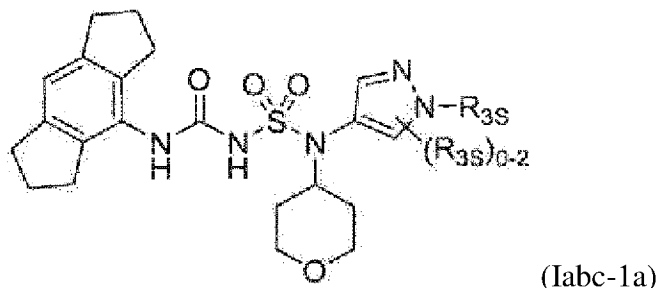
[0569] В некоторых вариантах осуществления соединение описывается формулой (Iabc-1), где R_{2S} означает 5- или 6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома, необязательно выбранных из группы, включающей N или O.

[0570] В некоторых вариантах осуществления соединение описывается формулой (Iabc-1), где по меньшей мере один R_{3S} независимо означает C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_3 - C_8 циклоалкил, галоген или C_3 - C_8 гетероциклоалкил.

[0571] В некоторых вариантах осуществления соединение описывается формулой

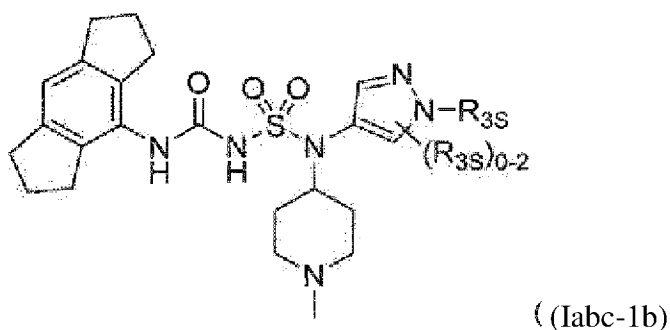
(Iabc-1), где по меньшей мере один R_{3S} независимо означает C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_3-C_8 циклоалкил, галоген или C_3-C_8 гетероциклоалкил, где R_{3S} необязательно замещен группой $-O(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, галоген или $-CN$.

[0572] В некоторых вариантах осуществления соединение описывается формулой (Iabc-1a):



или его пролекарство, сольват или фармацевтически приемлемая соль, где R_{3S} является таким, как описано в настоящем изобретении.

[0573] В некоторых вариантах осуществления соединение описывается формулой (Iabc-1b):



или его пролекарство, сольват или фармацевтически приемлемая соль, где R_{3S} является таким, как описано в настоящем изобретении.

[0574] Следует понимать, что в соединении любой из формул, описанных в настоящем изобретении, каждый R_1 , R_{1S} , R_2 , R_{2S} , R_3 и R_{3S} , если это применимо, можно, если это применимо, выбрать из групп, описанных в настоящем изобретении, и любую группу, описанную в настоящем изобретении для любого из R_1 , R_{1S} , R_2 , R_{2S} , R_3 и R_{3S} , можно объединить, если это применимо, с любой группой, описанной в настоящем изобретении для одного или большего количества остальных R_1 , R_{1S} , R_2 , R_{2S} , R_3 и R_{3S} .

[0575] В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из числа соединений, описанных в таблицах 1 и 2, и их пролекарств и фармацевтически приемлемых солей.

[0576] В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из числа соединений, описанных в таблицах 1 и 2, и их фармацевтически приемлемых солей.

[0577] В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из числа соединений, описанных в таблице 1 и 2.

[0578] В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из числа соединений, описанных в таблице 1, и их пролекарств и фармацевтически приемлемых

солей.

[0579] В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из числа соединений, описанных в таблице 1, и их фармацевтически приемлемых солей.

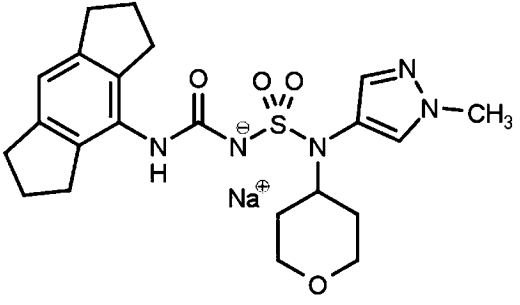
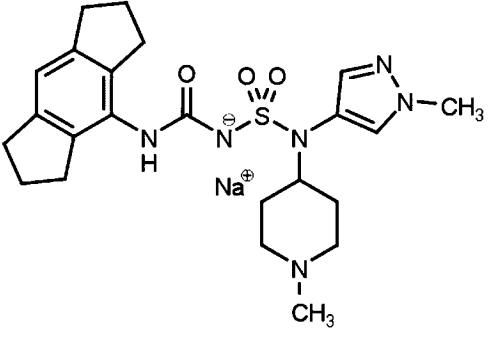
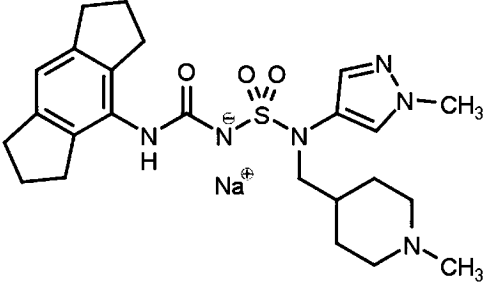
[0580] В некоторых вариантах осуществления соединения выбрано из числа соединений, описанных в таблице 1.

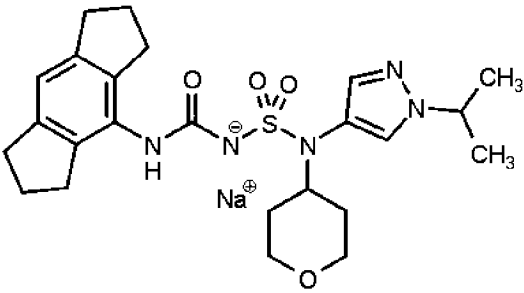
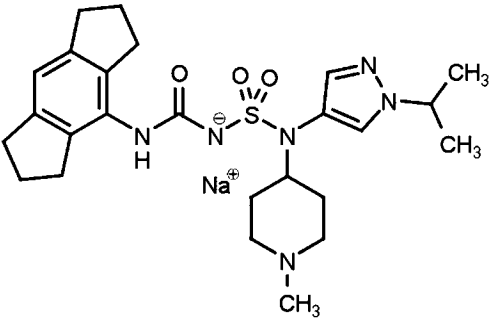
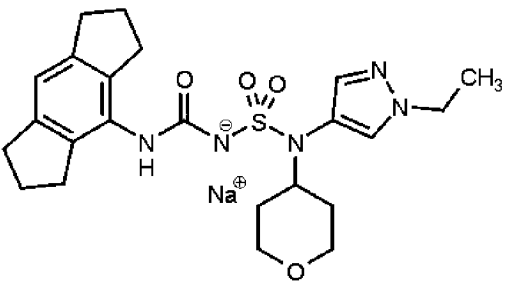
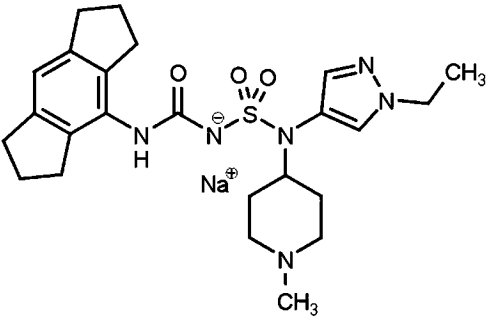
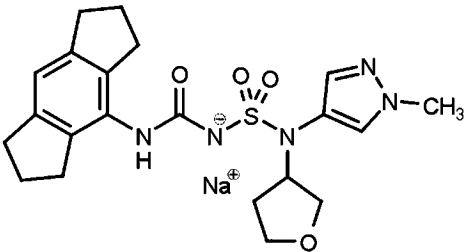
[0581] В некоторых вариантах осуществления соединения выбрано из числа соединений, описанных в таблице 2, и их пролекарств и фармацевтически приемлемых солей.

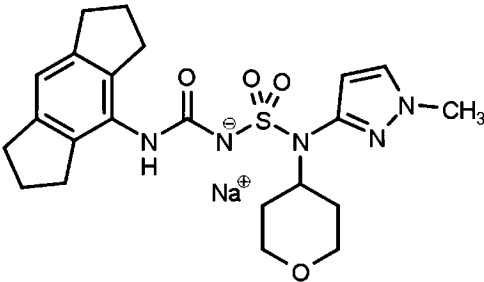
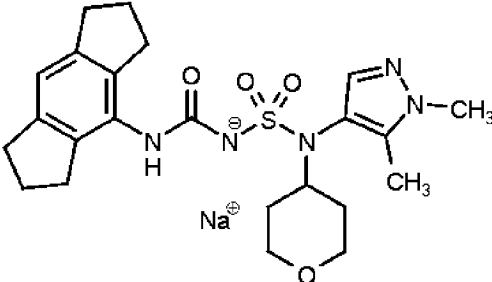
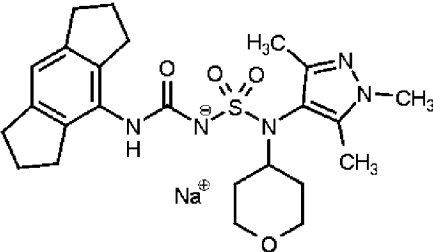
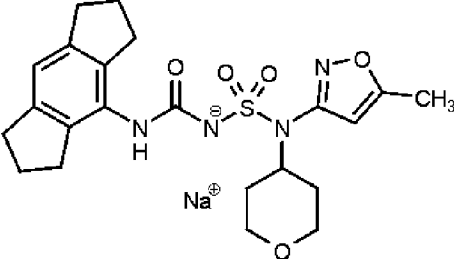
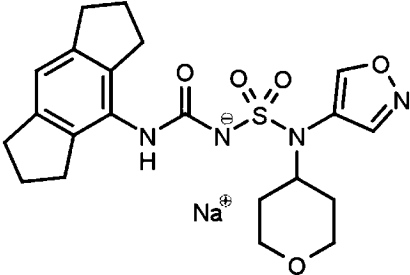
[0582] В некоторых вариантах осуществления соединения выбрано из числа соединений, описанных в таблице 2, и их фармацевтически приемлемых солей.

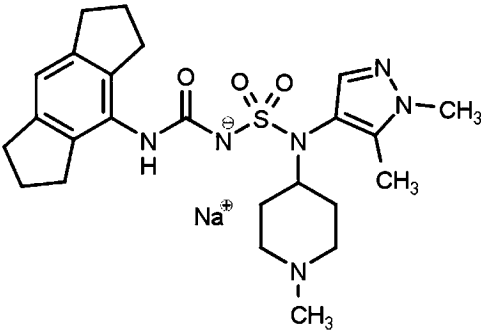
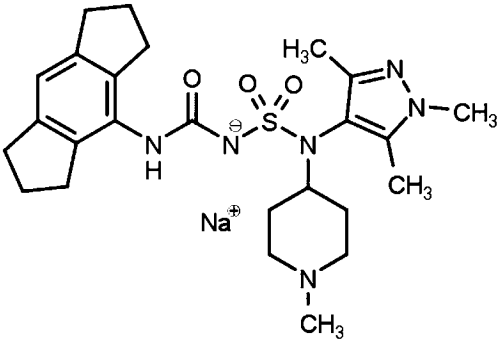
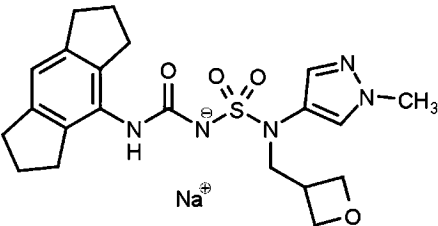
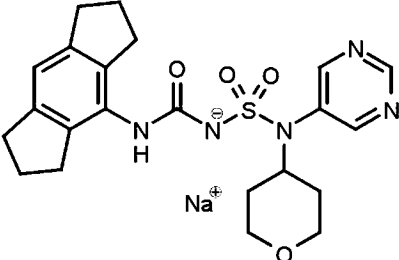
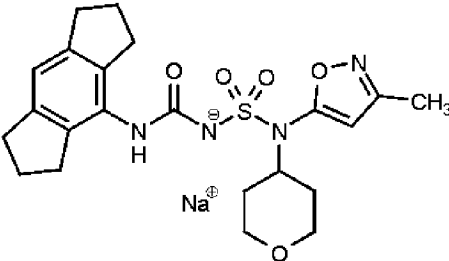
[0583] В некоторых вариантах осуществления соединения выбрано из числа соединений, описанных в таблице 2.

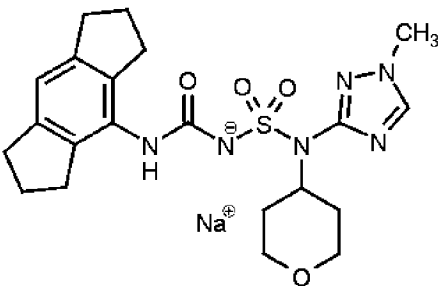
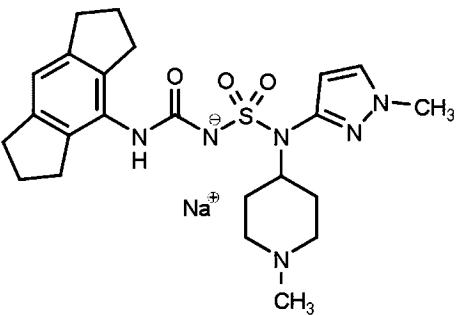
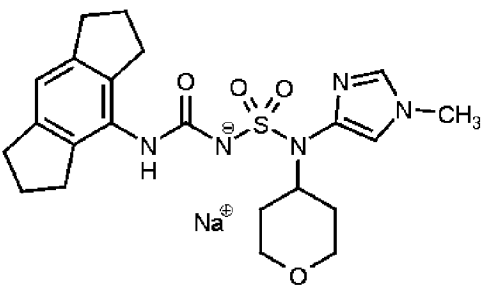
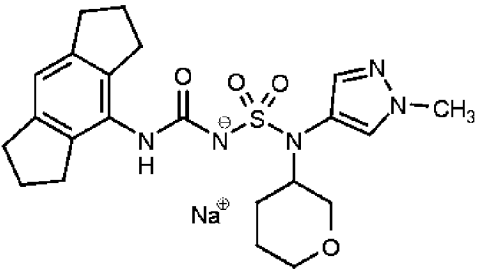
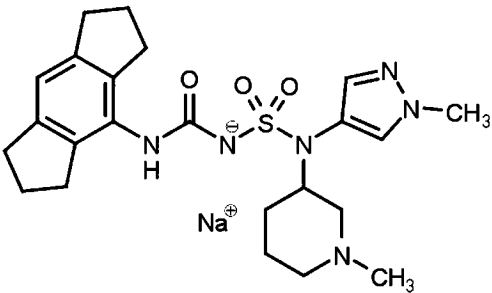
Таблица 1

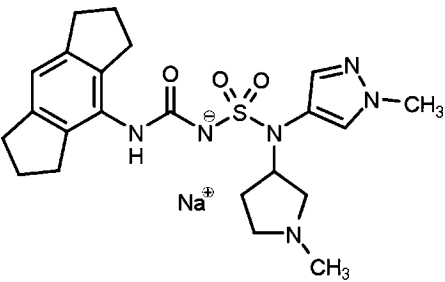
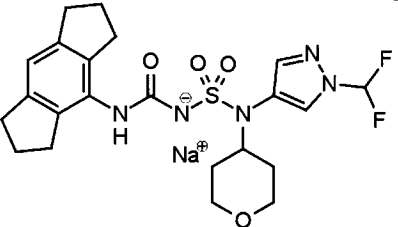
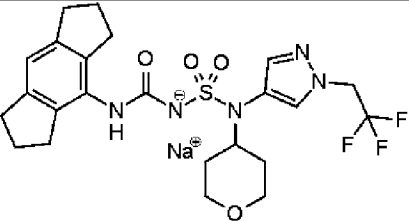
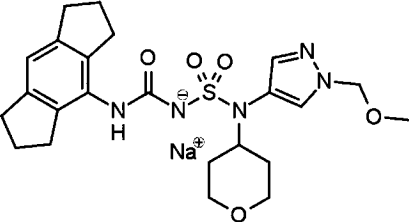
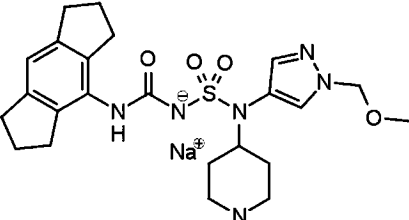
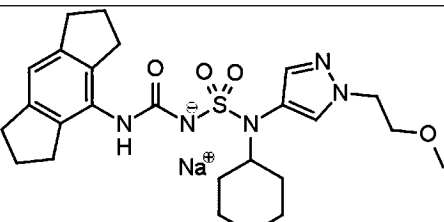
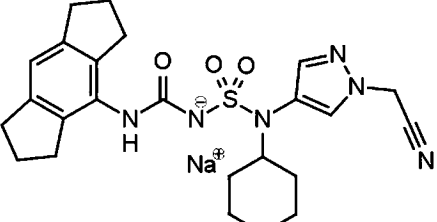
Соединение №	Структура
1	
2	
3	

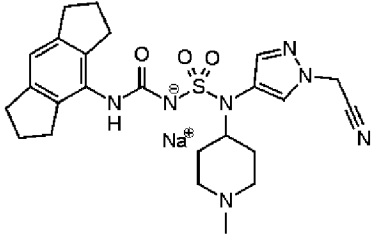
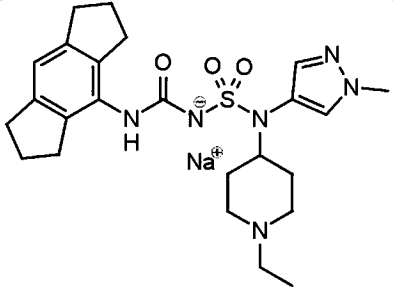
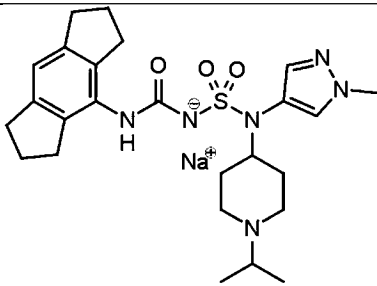
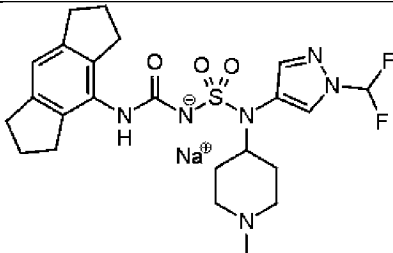
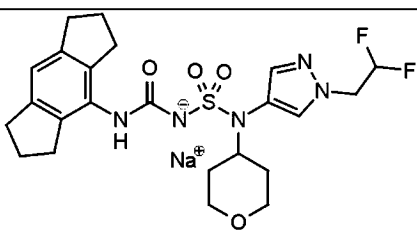
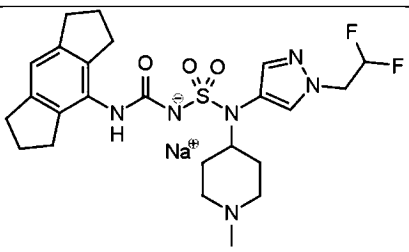
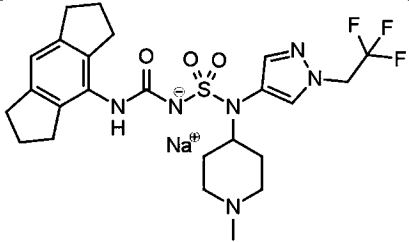
4	 <chem>CC(C)n1cc(cc1N2CCOCC2)S(=O)(=O)N(C(=O)Nc3ccc4c(c3)C5CCCC54)N.[Na+]</chem>
5	 <chem>CC(C)n1cc(cc1N2CCN(C)CC2)S(=O)(=O)N(C(=O)Nc3ccc4c(c3)C5CCCC54)N.[Na+]</chem>
6	 <chem>CCn1cc(cc1N2CCOCC2)S(=O)(=O)N(C(=O)Nc3ccc4c(c3)C5CCCC54)N.[Na+]</chem>
7	 <chem>CCn1cc(cc1N2CCN(C)CC2)S(=O)(=O)N(C(=O)Nc3ccc4c(c3)C5CCCC54)N.[Na+]</chem>
8	 <chem>Cn1cc(cc1N2CCOC2)S(=O)(=O)N(C(=O)Nc3ccc4c(c3)C5CCCC54)N.[Na+]</chem>

9	 <chem>CN1C=NC(C1)N(C2CCOCC2)S(=O)(=O)NC(=O)Nc3c4c5ccccc3c4cc5</chem>
10	 <chem>CN1C=CC(C1)N(C2CCOCC2)S(=O)(=O)NC(=O)Nc3c4c5ccccc3c4cc5</chem>
11	 <chem>CN1C=CC(C1)N(C2CCOCC2)S(=O)(=O)NC(=O)Nc3c4c5ccccc3c4cc5</chem>
12	 <chem>CN1C=CC1N(C2CCOCC2)S(=O)(=O)NC(=O)Nc3c4c5ccccc3c4cc5</chem>
13	 <chem>C1=CC2=CC=CC=C2N1N(C3CCOCC3)S(=O)(=O)NC(=O)Nc4c5c6ccccc4c5cc6</chem>

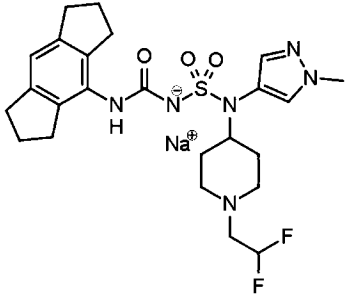
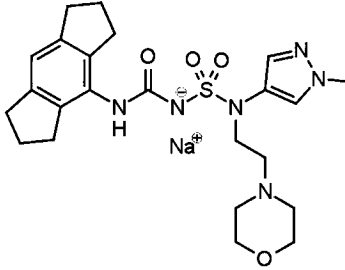
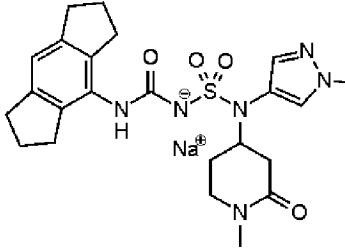
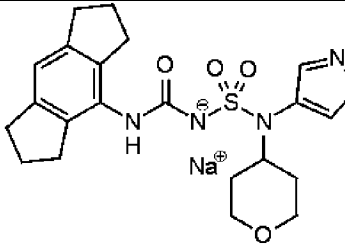
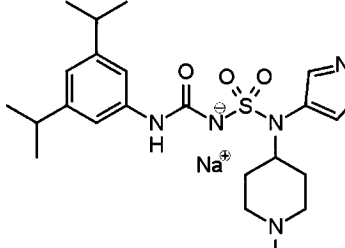
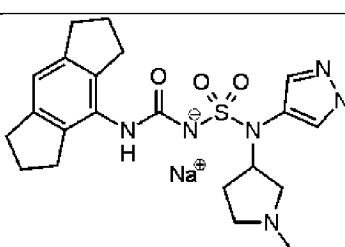
14	
15	
16	
17	
18	

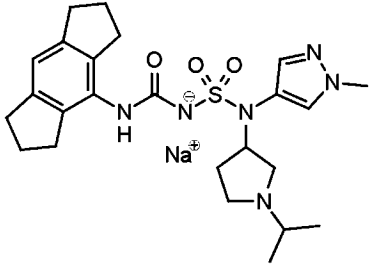
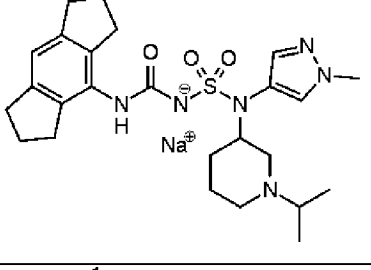
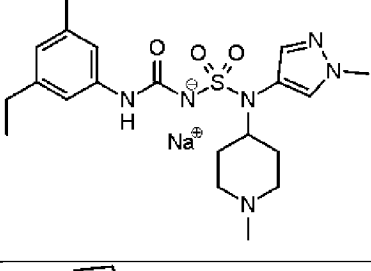
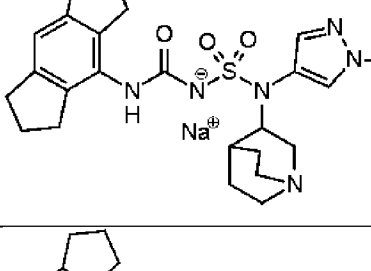
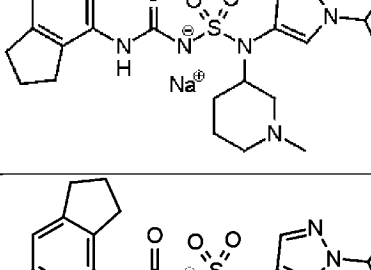
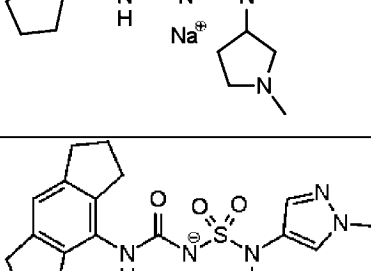
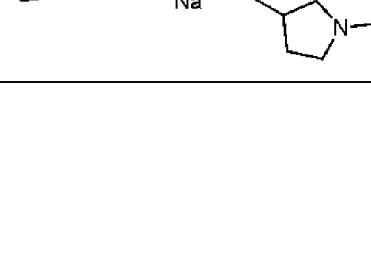
19	
20	
21	
22	
23	

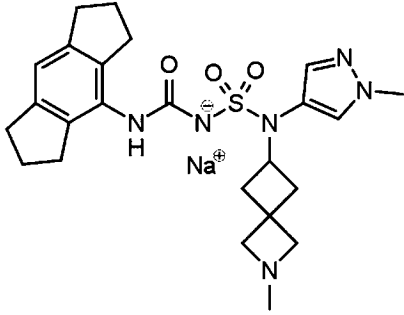
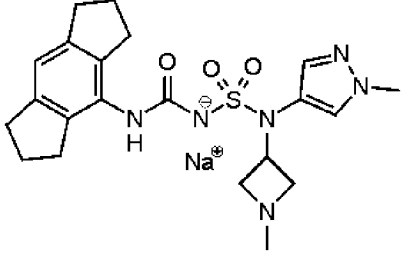
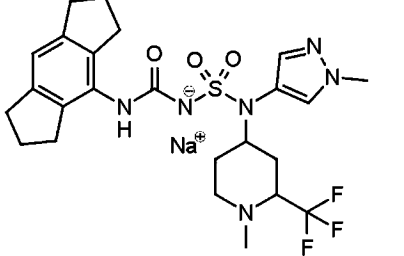
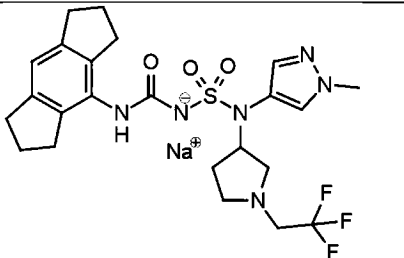
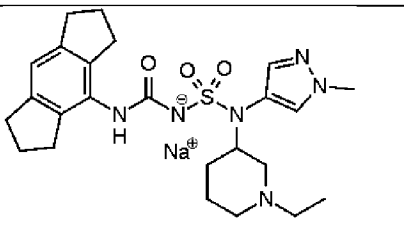
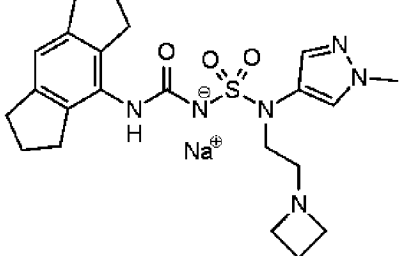
24	 <chem>CN1CCCN1c2cc(C#N)cc2NS(=O)(=O)NC(=O)Nc3ccc4c(c3)C5CCCC54.[Na+]</chem>
25	 <chem>CN1CCCN1c2cc(C#N)cc2NS(=O)(=O)NC(=O)Nc3ccc4c(c3)C5CCCC54.[Na+]</chem>
26	 <chem>CN1CCCN1c2cc(C#N)cc2NS(=O)(=O)NC(=O)Nc3ccc4c(c3)C5CCCC54.[Na+]</chem>
27	 <chem>CN1CCCN1c2cc(C#N)cc2NS(=O)(=O)NC(=O)Nc3ccc4c(c3)C5CCCC54.[Na+]</chem>
28	 <chem>CN1CCCN1c2cc(C#N)cc2NS(=O)(=O)NC(=O)Nc3ccc4c(c3)C5CCCC54.[Na+]</chem>
29	 <chem>CN1CCCN1c2cc(C#N)cc2NS(=O)(=O)NC(=O)Nc3ccc4c(c3)C5CCCC54.[Na+]</chem>
30	 <chem>CN1CCCN1c2cc(C#N)cc2NS(=O)(=O)NC(=O)Nc3ccc4c(c3)C5CCCC54.[Na+]</chem>

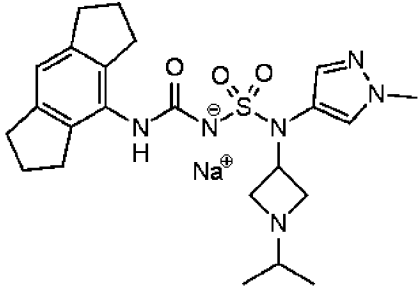
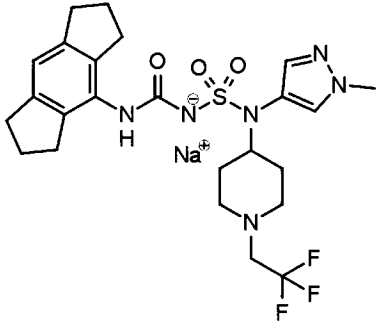
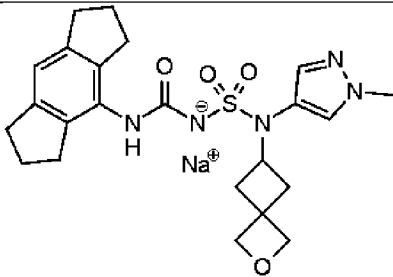
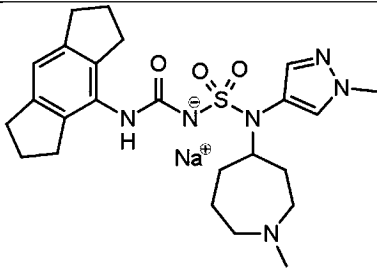
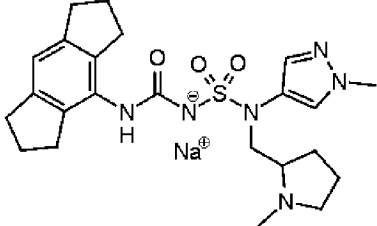
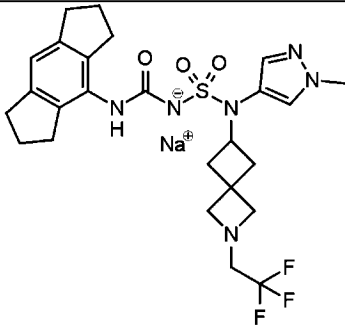
31	
32	
33	
34	
35	
36	
37	

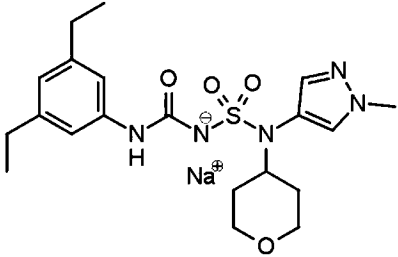
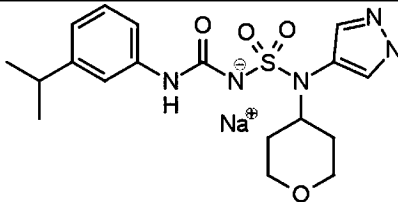
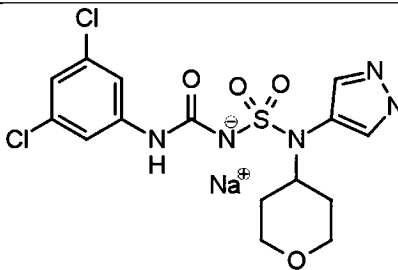
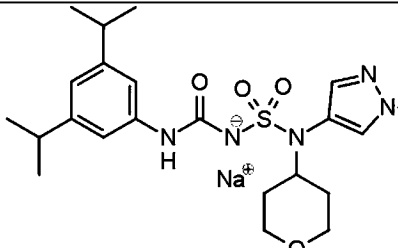
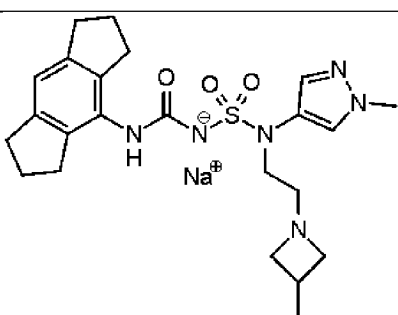
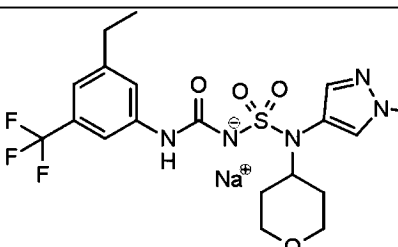
38	 <chem>COCC1=CN=C(N1S(=O)(=O)N2C(=O)Nc3c4c5ccccc5ccc4cc3C2)C3CCN(C3)I.[Na+]</chem>
39	 <chem>C1CCN1C2=CN=C(N2S(=O)(=O)N3C(=O)Nc4c5c6ccccc6cc5cc4C3)C7CCN(C7)I.[Na+]</chem>
40	 <chem>C1CCN(C1)I.S(=O)(=O)N2C(=O)Nc3c4c5ccccc5ccc4cc3C2c4c[nH]cn4.[Na+]</chem>
41	 <chem>C1CCN(C1)I.S(=O)(=O)N2C(=O)Nc3c4c5ccccc5ccc4cc3C2c4c[nH]cn4C5COCC5.[Na+]</chem>
42	 <chem>C1CCN1C2=CN=C(N2S(=O)(=O)N3C(=O)Nc4c5c6ccccc6cc5cc4C3)C7CCN(C7)I.[Na+]</chem>
43	 <chem>CN(C)CC1=CN=C(N1S(=O)(=O)N2C(=O)Nc3c4c5ccccc5ccc4cc3C2)C6CCOCC6.[Na+]</chem>
44	 <chem>C1CCN(C1)I.S(=O)(=O)N2C(=O)Nc3c4c5ccccc5ccc4cc3C2c4c[nH]cn4C5CCC5.[Na+]</chem>

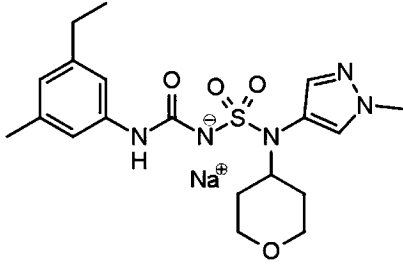
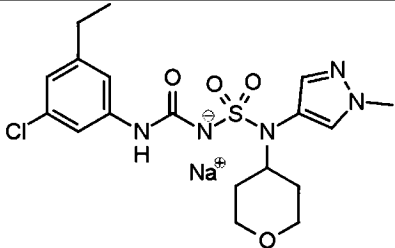
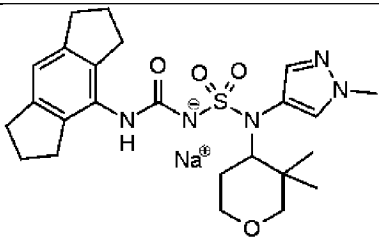
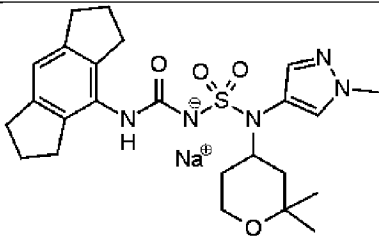
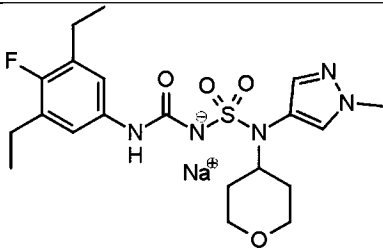
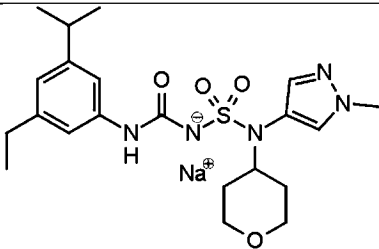
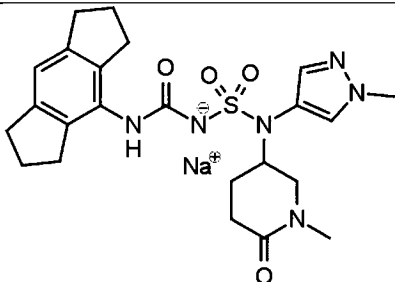
45	
46	
47	
48	
49	
50	

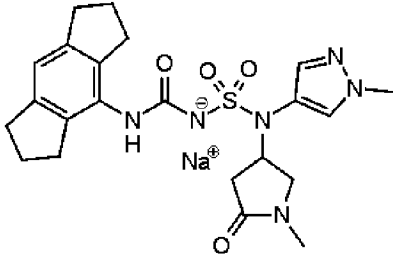
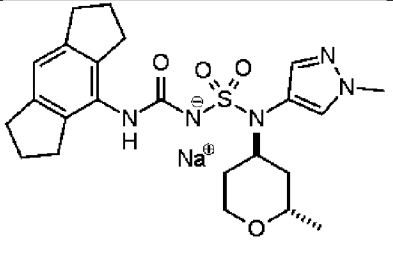
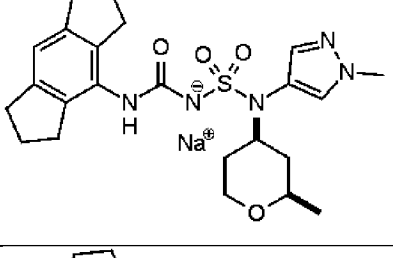
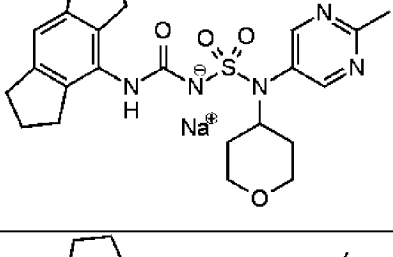
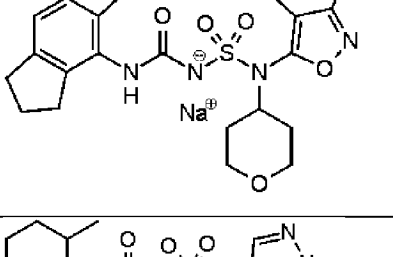
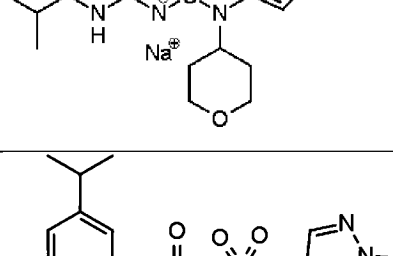
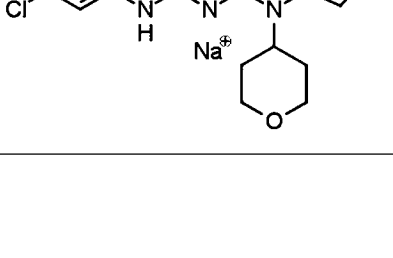
51	
52	
53	
54	
55	
56	
57	

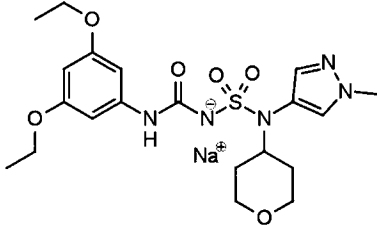
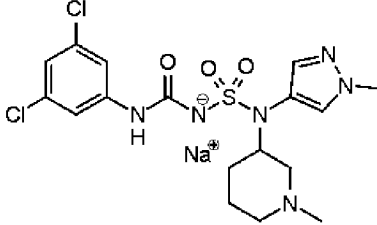
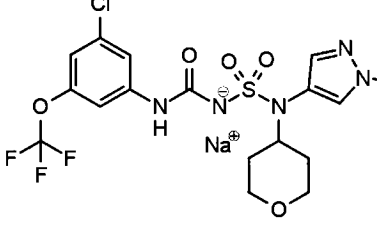
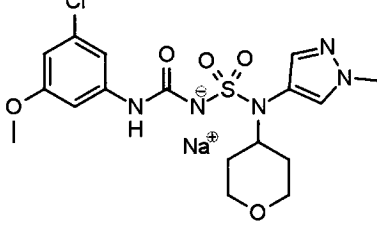
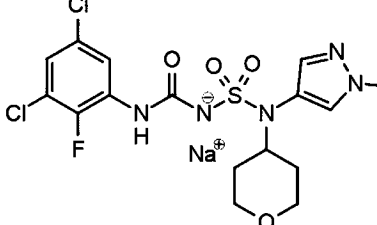
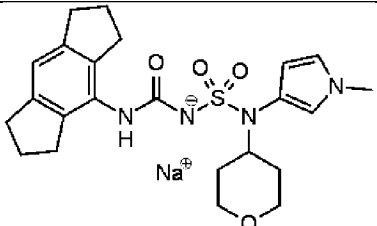
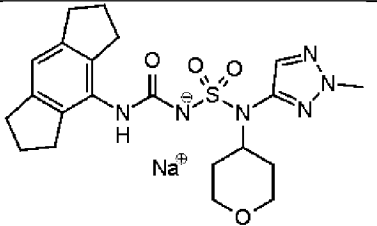
58	
59	
60	
61	
62	
63	

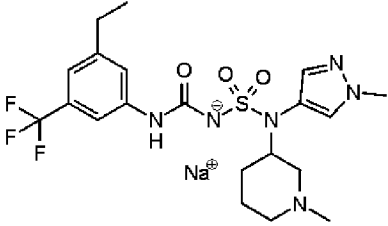
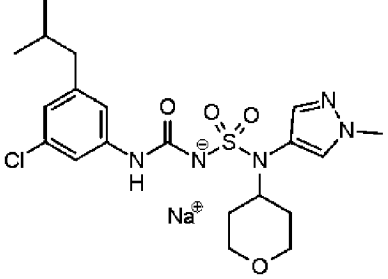
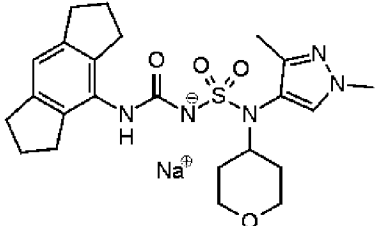
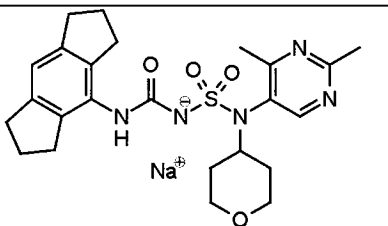
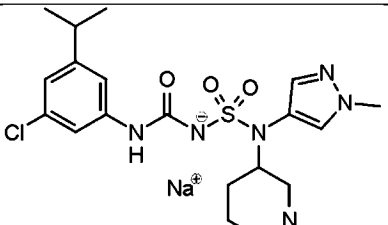
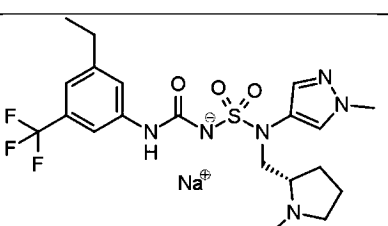
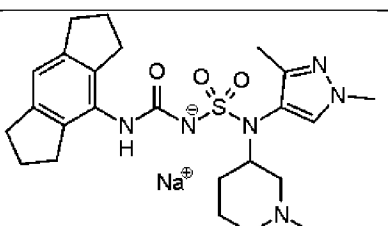
64	
65	
66	
67	
68	
69	

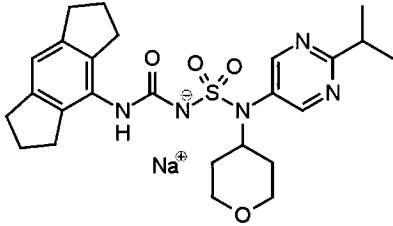
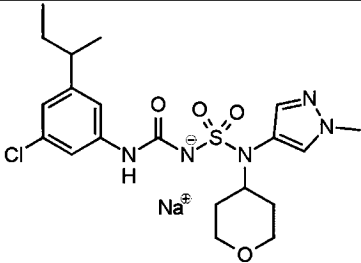
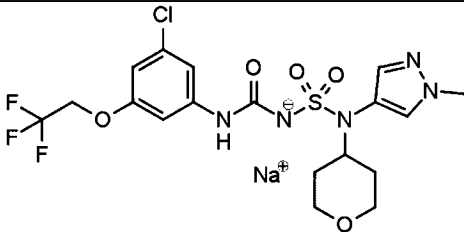
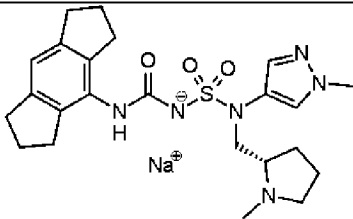
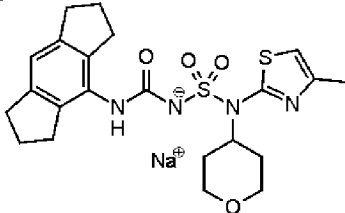
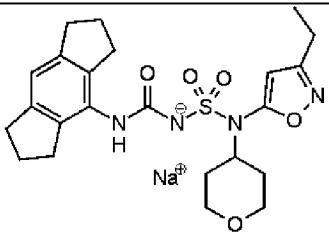
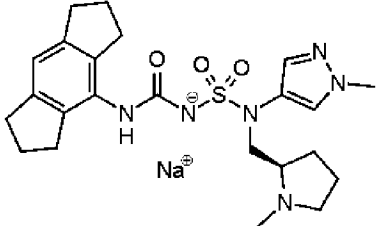
70	
71	
72	
73	
74	
75	

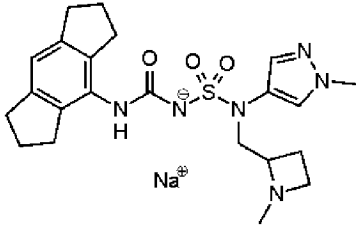
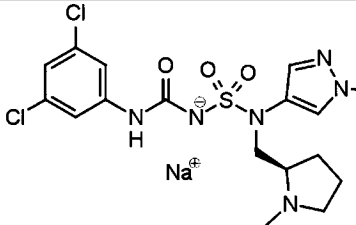
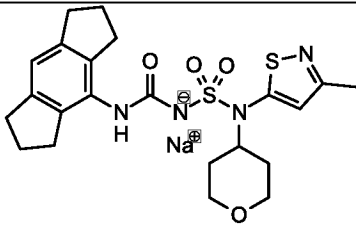
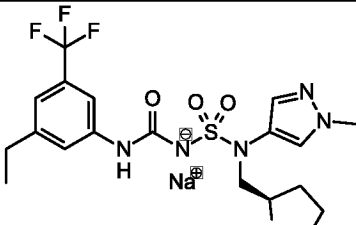
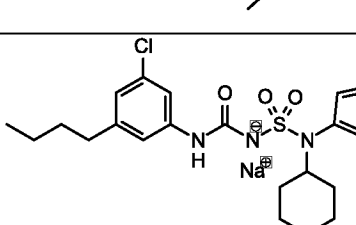
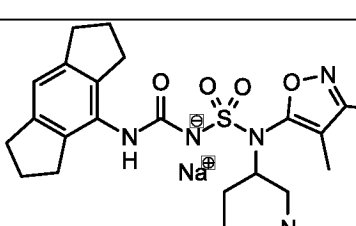
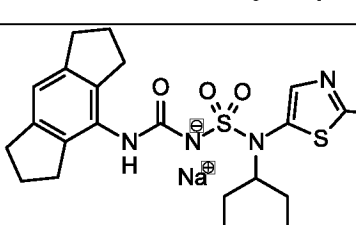
76	
77	
78	
79	
80	
81	
82	

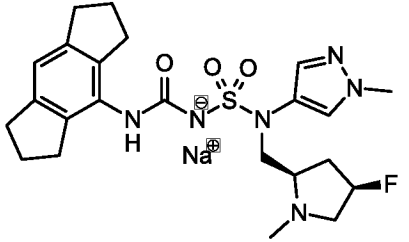
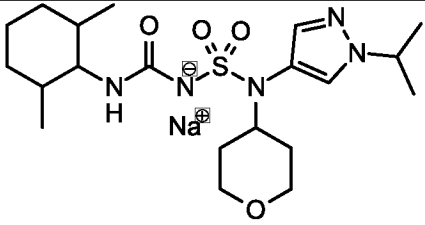
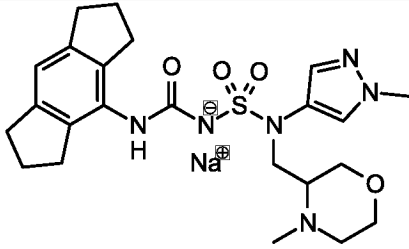
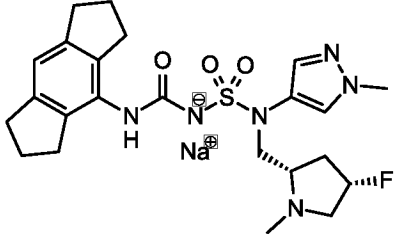
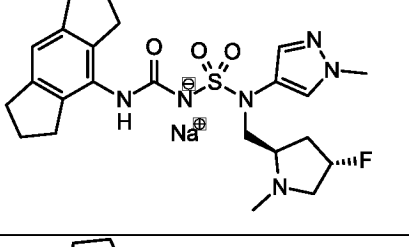
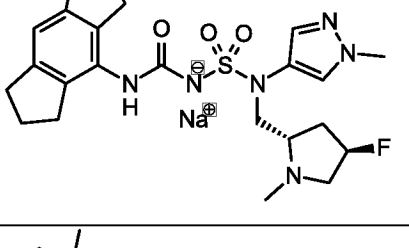
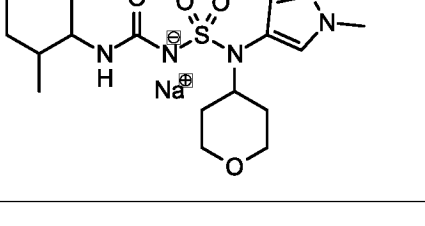
83	
84	
85	
86	
87	
88	
89	

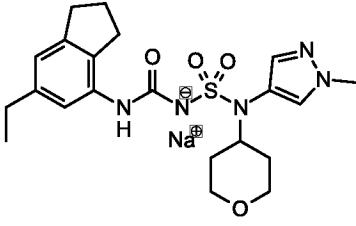
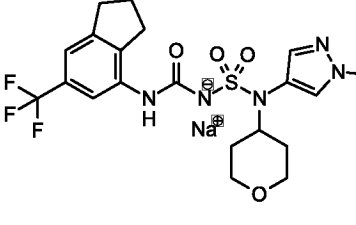
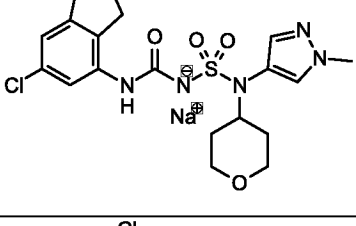
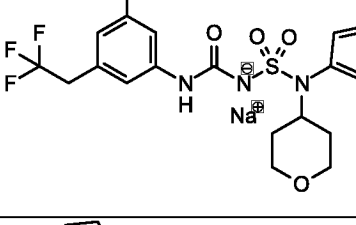
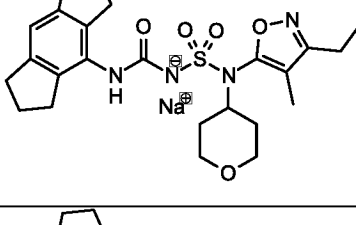
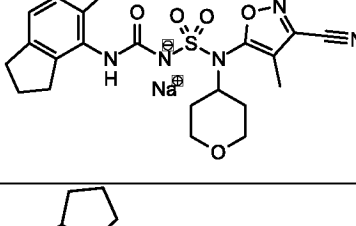
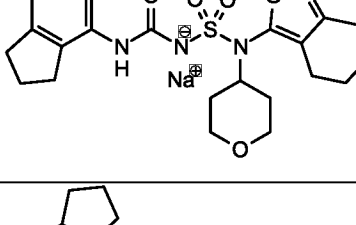
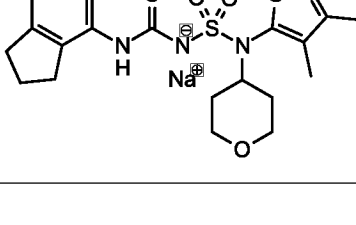
90	
91	
92	
93	
94	
95	
96	

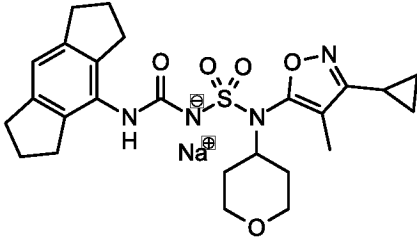
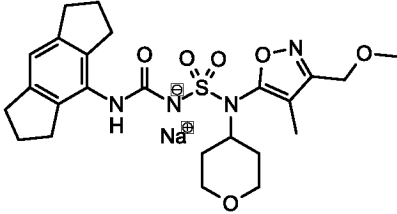
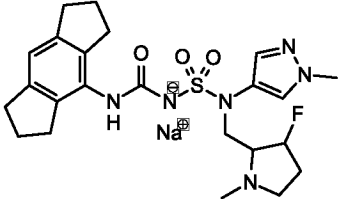
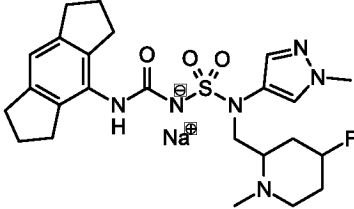
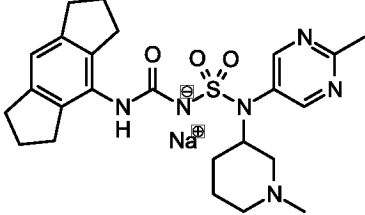
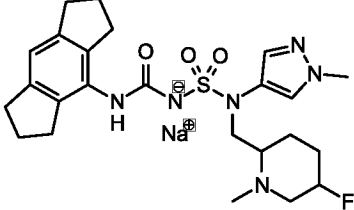
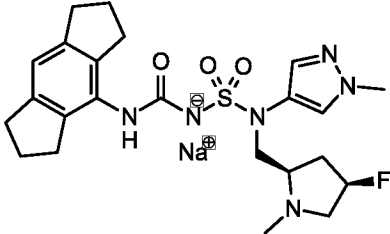
97	
98	
99	
100	
101	
102	
103	

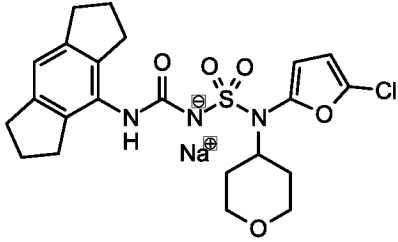
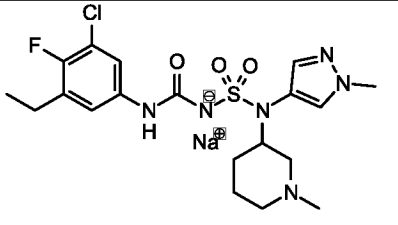
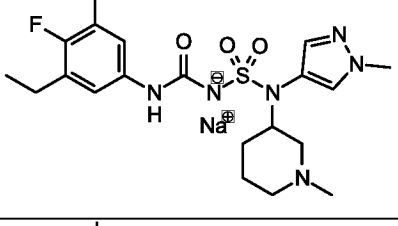
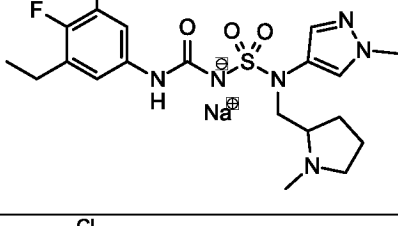
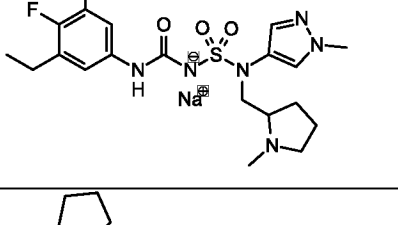
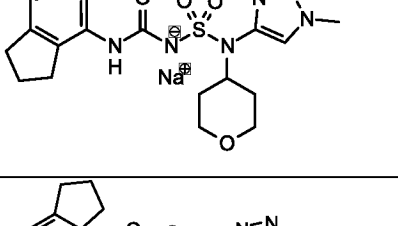
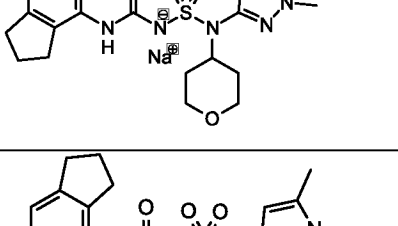
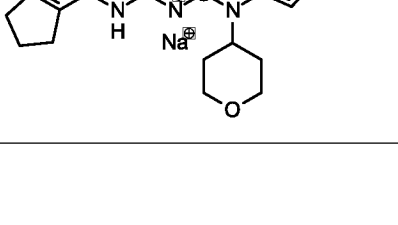
104	
105	
106	
107	
108	
109	
110	

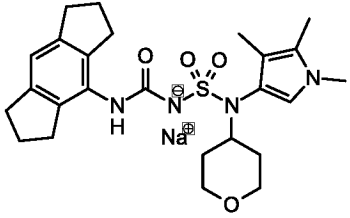
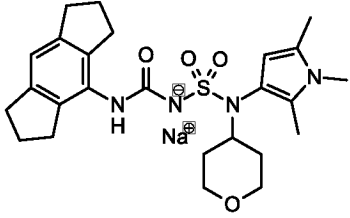
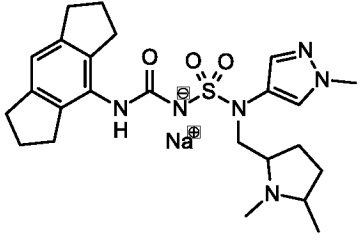
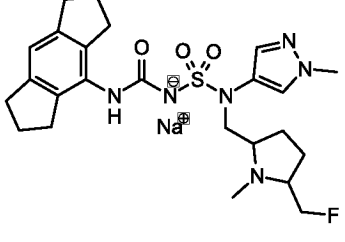
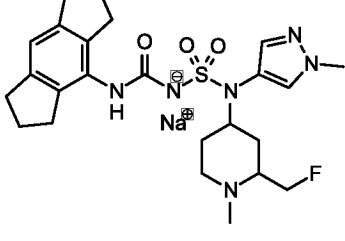
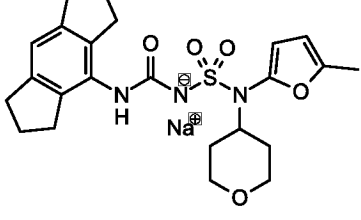
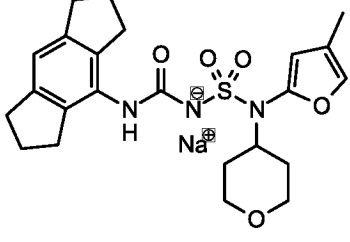
111	
112	
113	
114	
115	
116	
117	

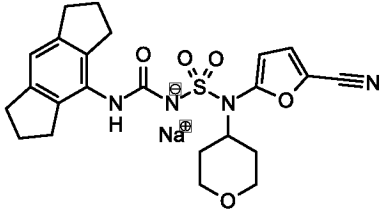
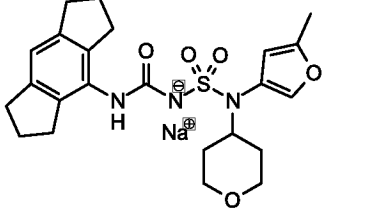
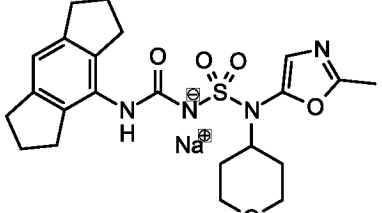
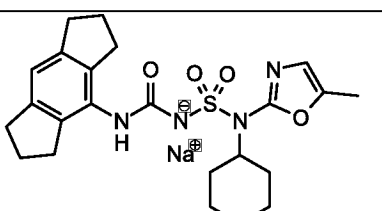
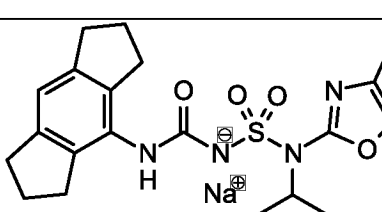
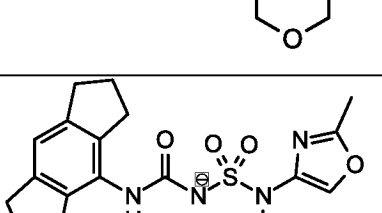
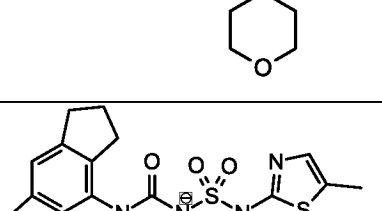
118	
119	
120	
121	
122	
123	
124	

125	
126	
127	
128	
129	
130	
131	
132	

133	
134	
135	
136	
137	
138	
139	

140	
141	
142	
143	
144	
145	
146	
147	

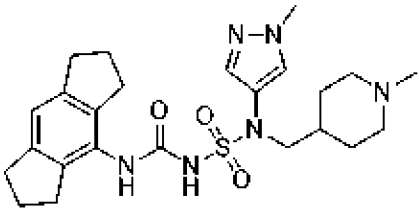
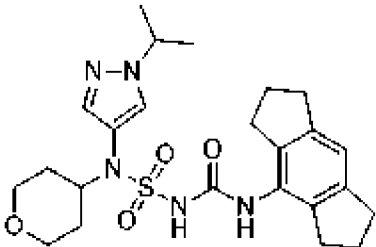
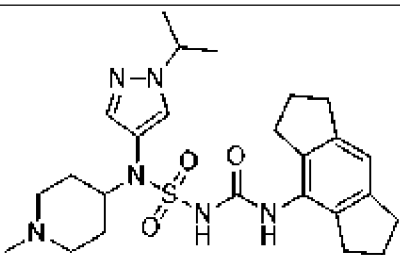
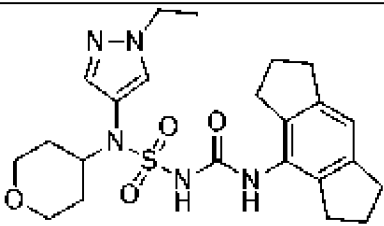
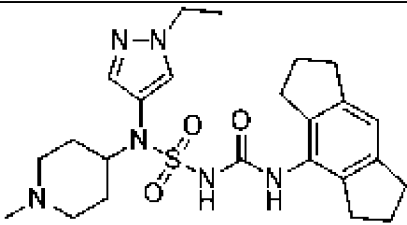
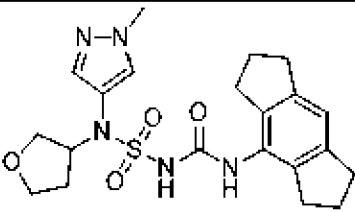
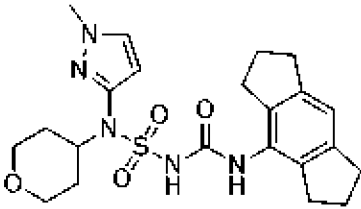
148	
149	
150	
151	
152	
153	
154	

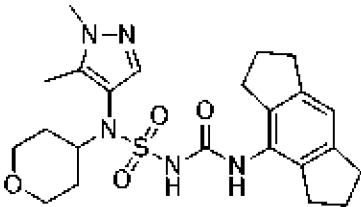
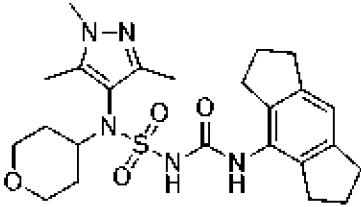
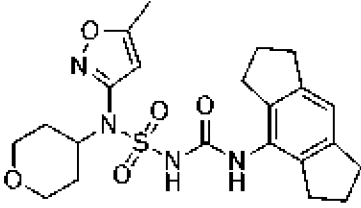
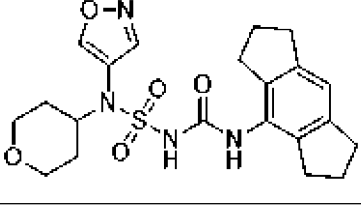
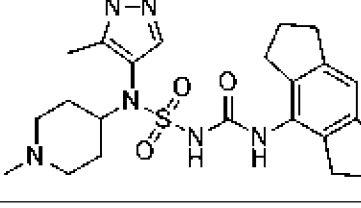
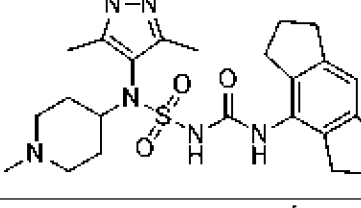
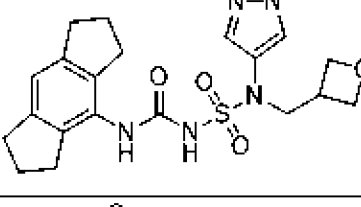
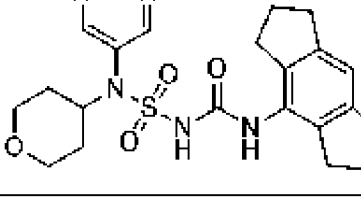
155	
156	
157	
158	
159	
160	
161	

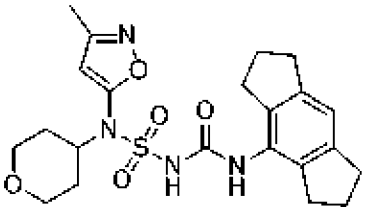
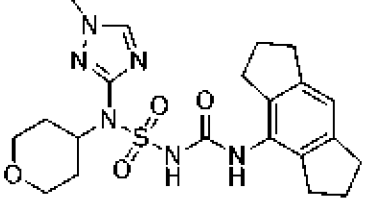
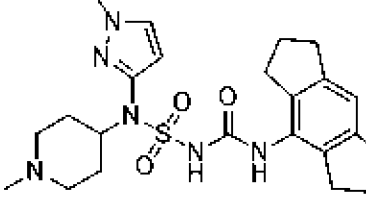
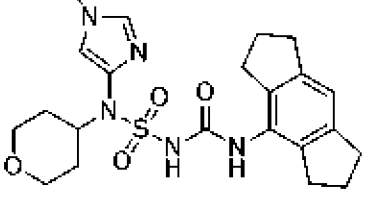
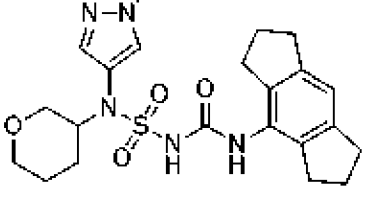
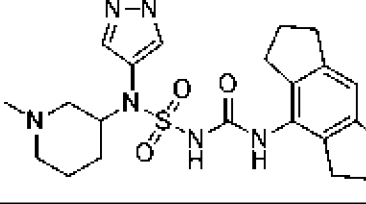
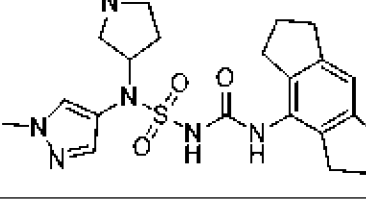
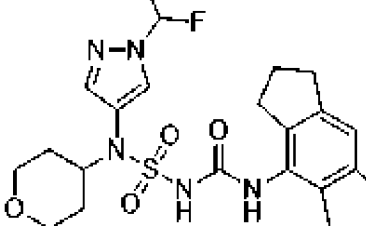
162	
163	
164	
165	
166	

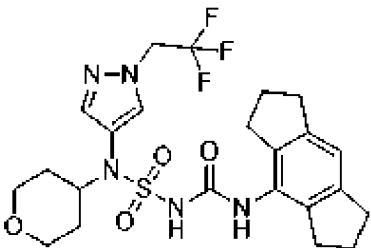
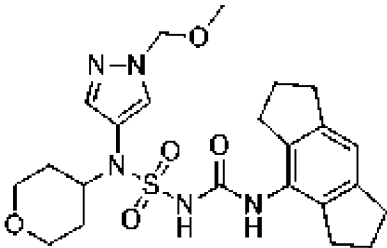
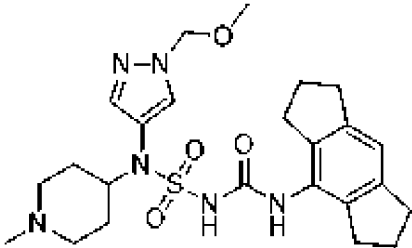
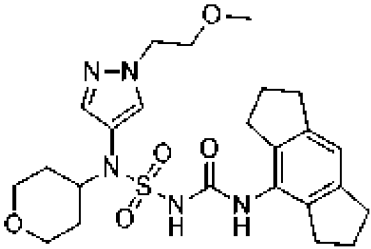
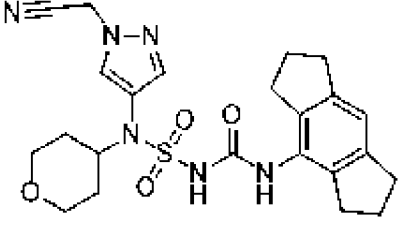
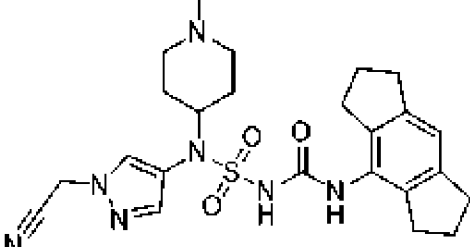
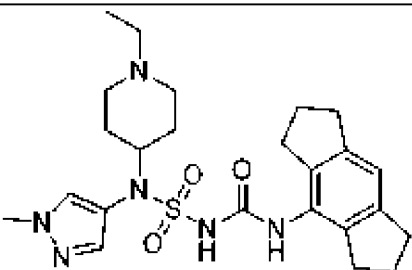
Таблица 2

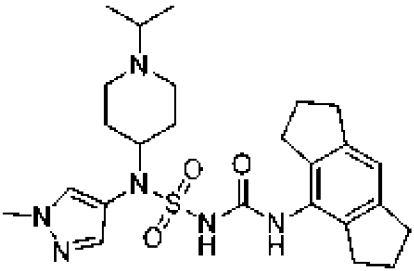
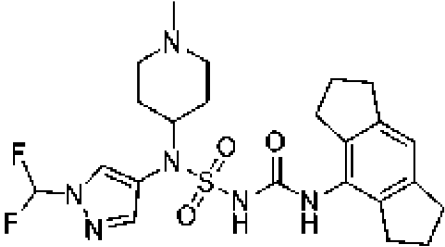
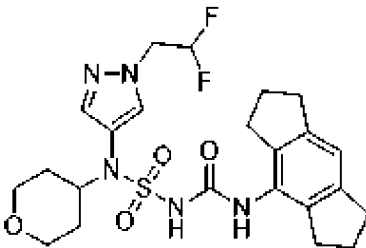
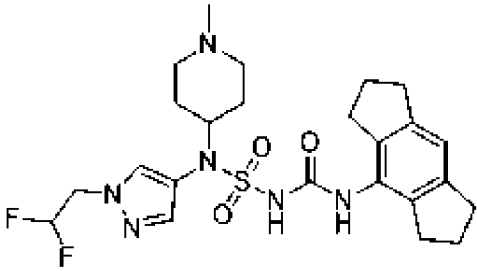
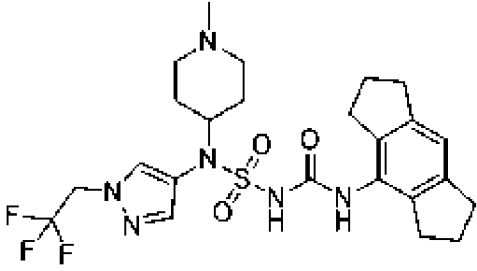
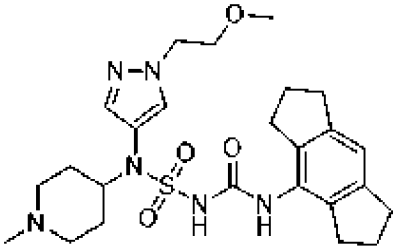
Соединение №	Структура
1A	
2A	

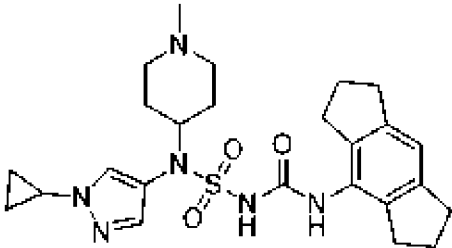
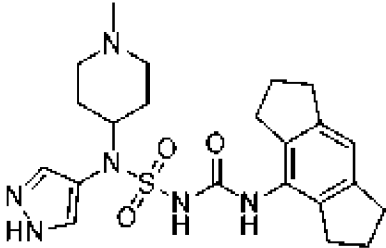
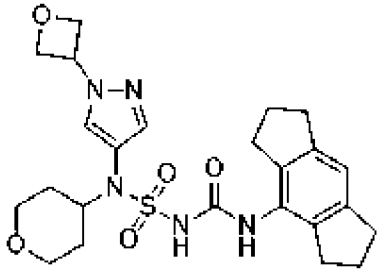
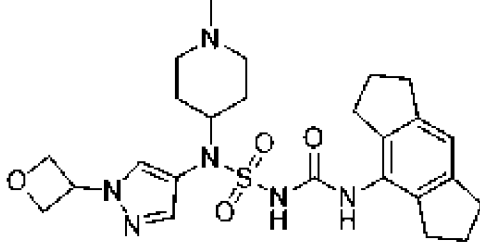
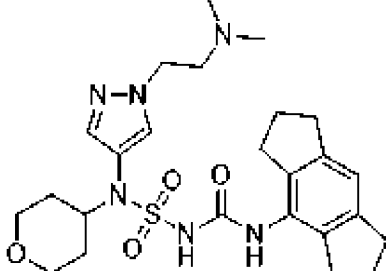
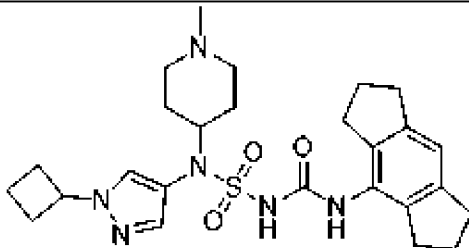
3A	
4A	
5A	
6A	
7A	
8A	
9A	

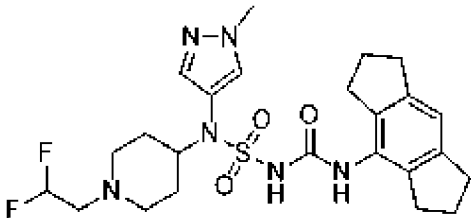
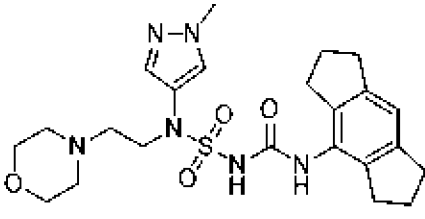
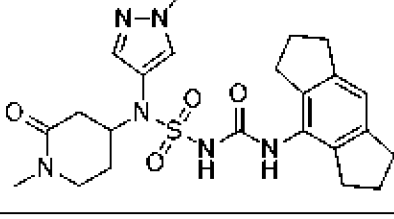
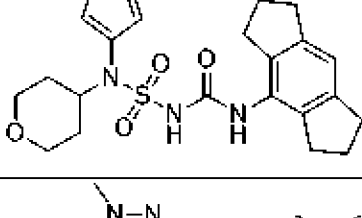
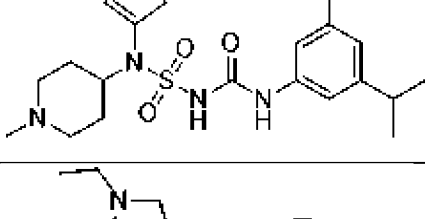
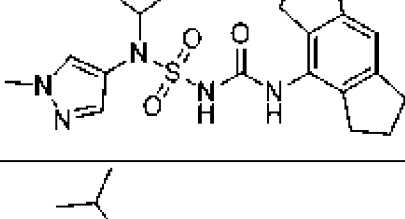
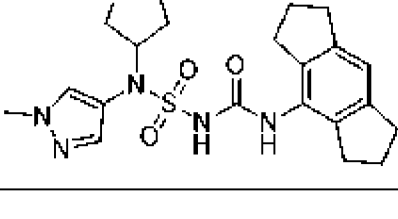
10A	
11A	
12A	
13A	
14A	
15A	
16A	
17A	

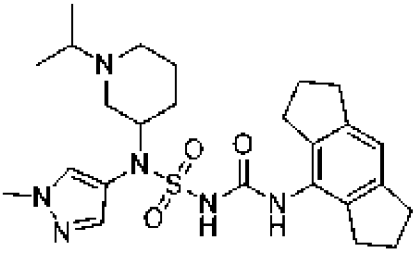
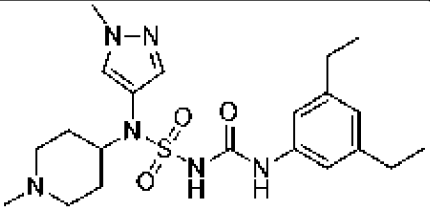
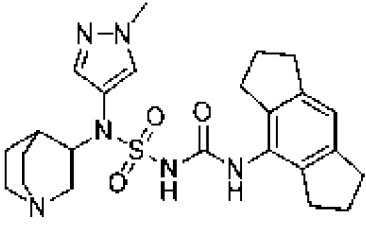
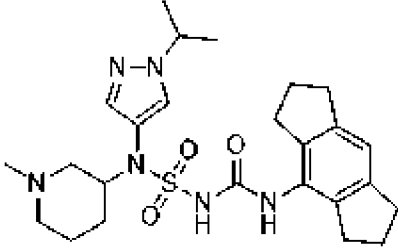
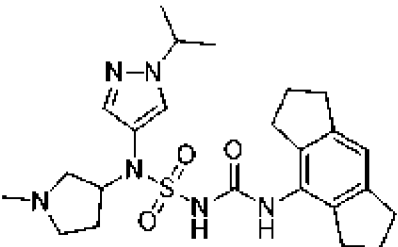
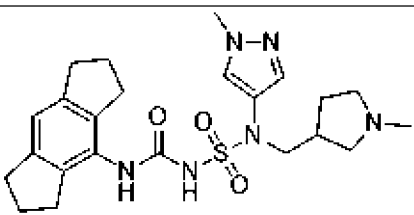
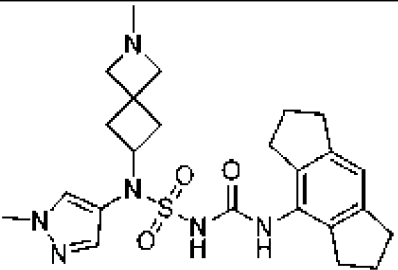
18A	
19A	
20A	
21A	
22A	
23A	
24A	
25A	

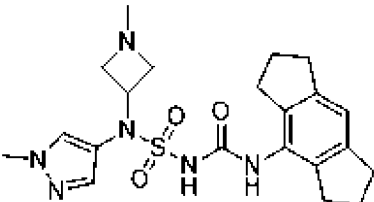
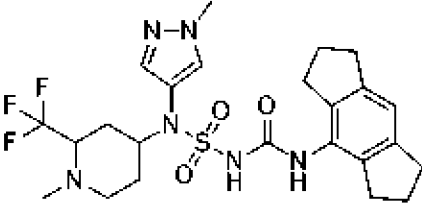
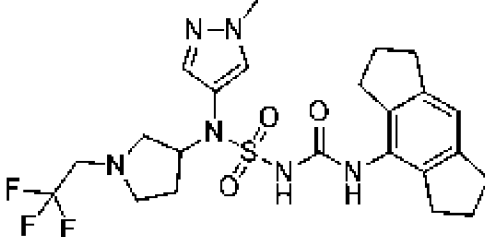
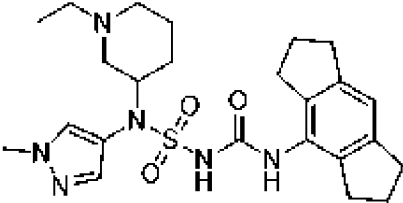
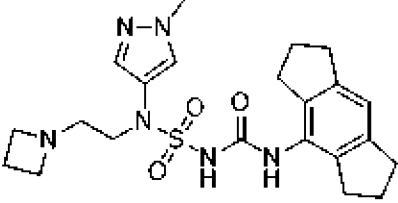
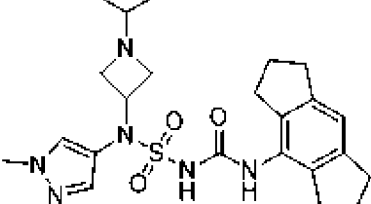
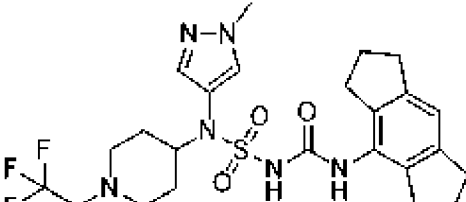
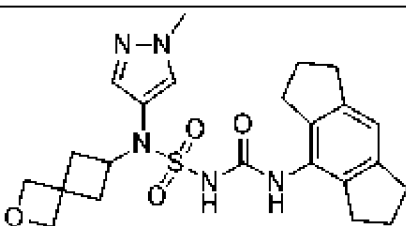
26A	
27A	
28A	
29A	
30A	
31A	
32A	

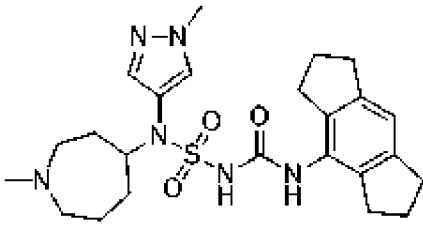
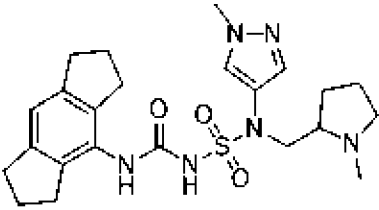
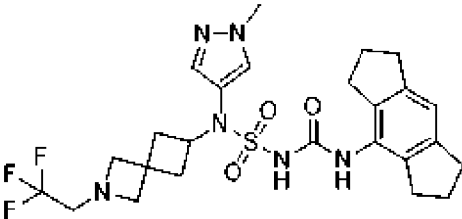
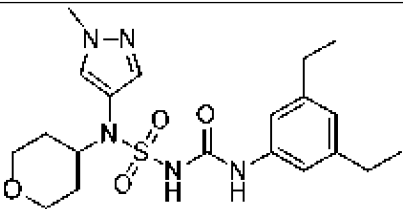
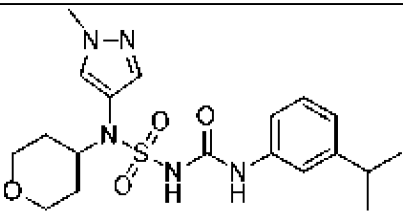
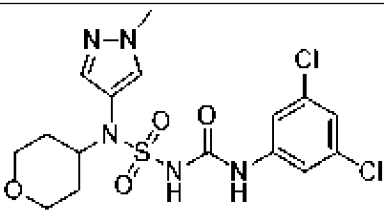
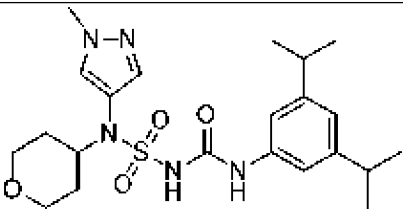
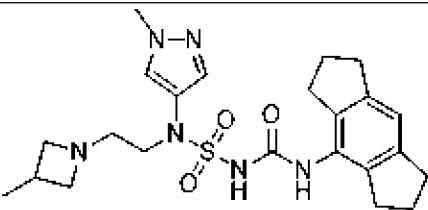
33A	
34A	
35A	
36A	
37A	
38A	

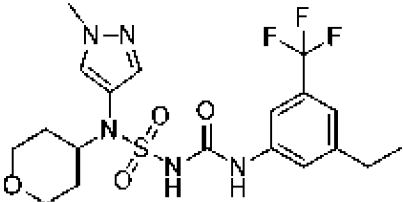
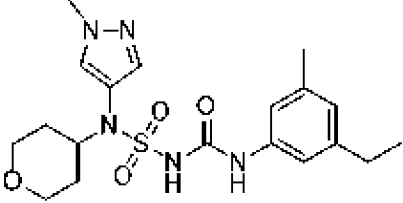
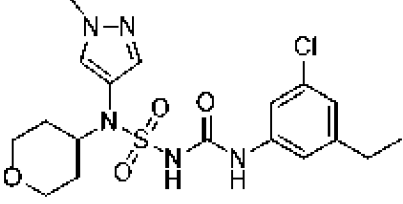
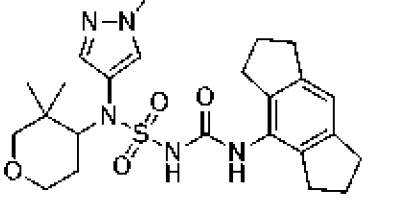
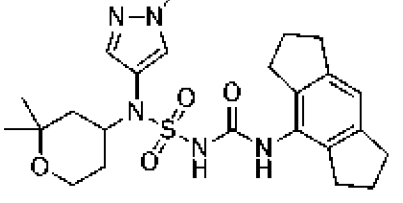
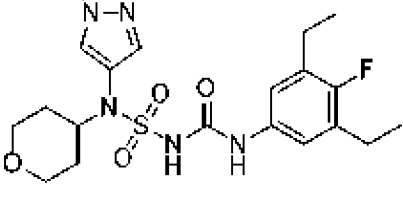
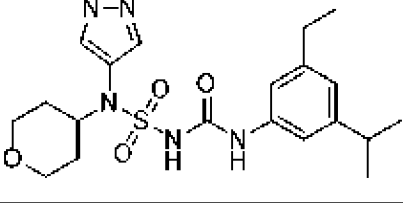
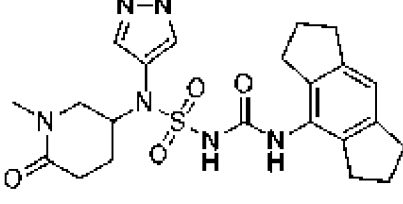
39A	
40A	
41A	
42A	
43A	
44A	

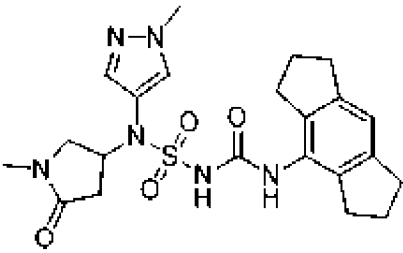
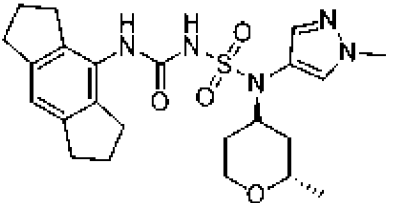
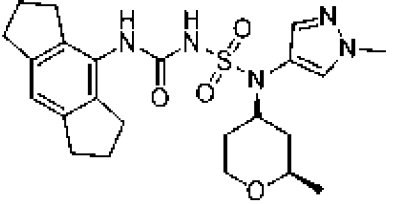
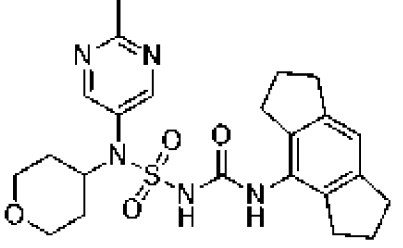
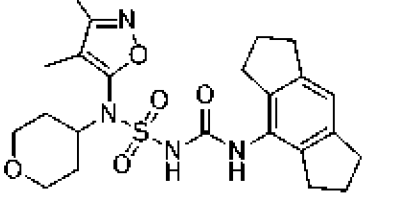
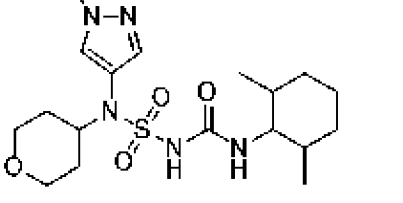
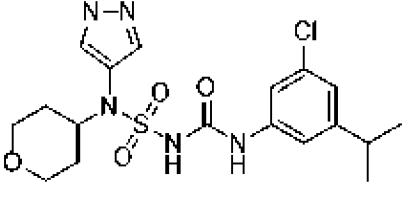
45A	
46A	
47A	
48A	
49A	
50A	
51A	

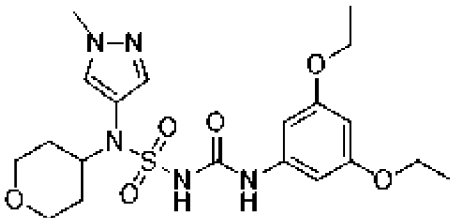
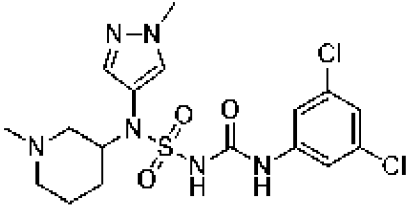
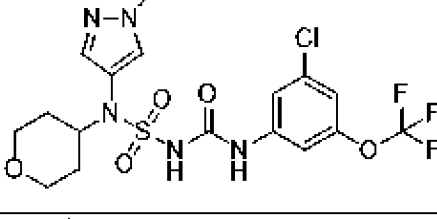
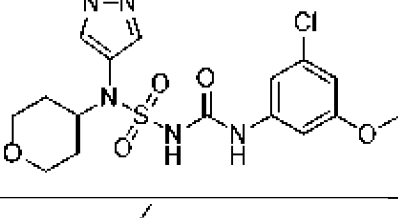
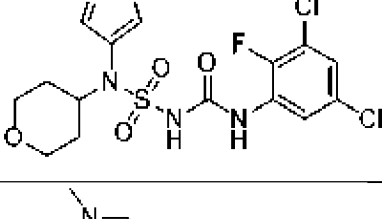
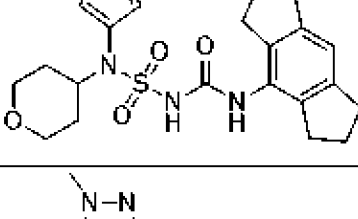
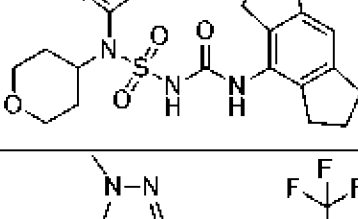
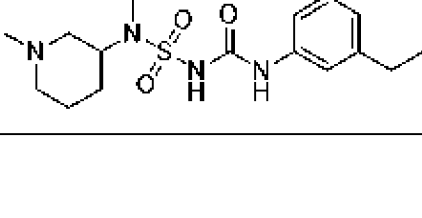
52A	
53A	
54A	
55A	
56A	
57A	
58A	

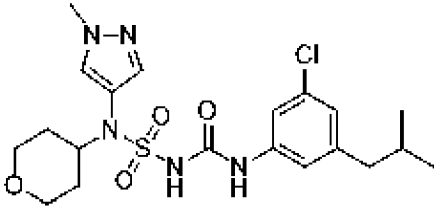
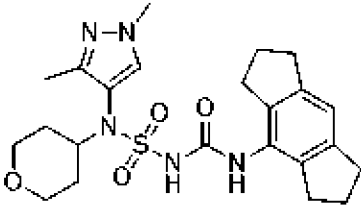
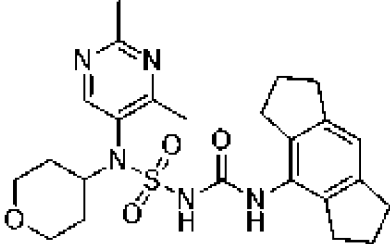
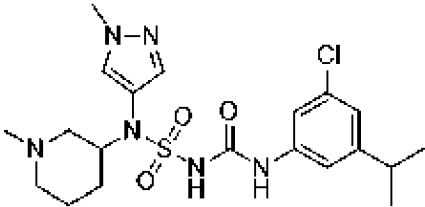
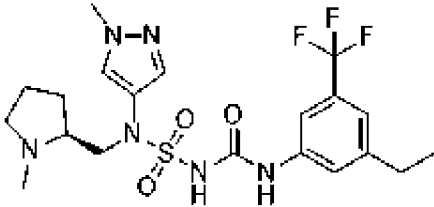
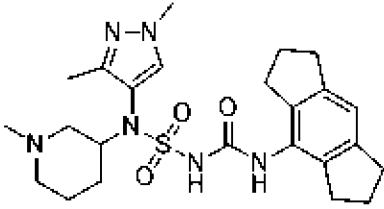
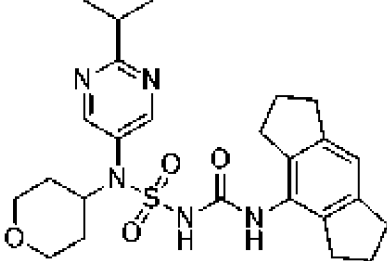
59A	
60A	
61A	
62A	
63A	
64A	
65A	
66A	

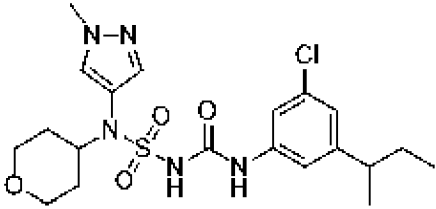
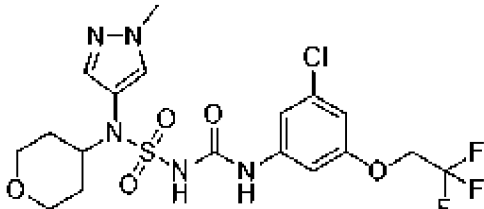
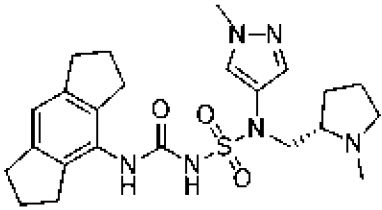
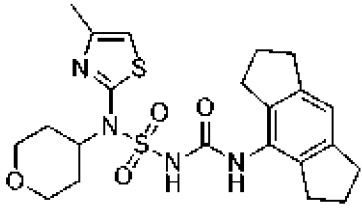
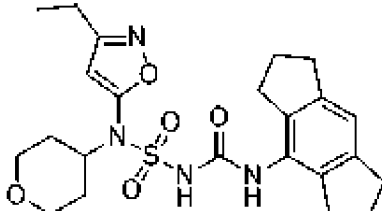
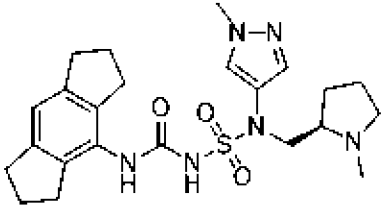
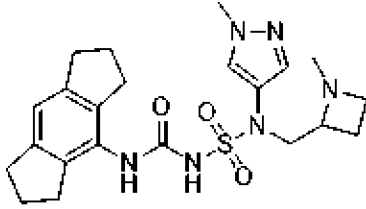
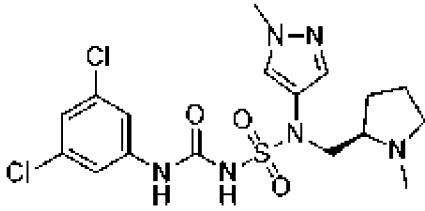
67A	
68A	
69A	
70A	
71A	
72A	
73A	
74A	

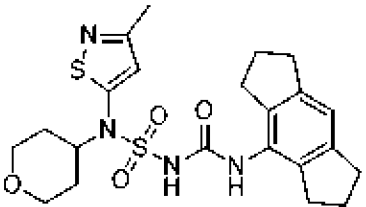
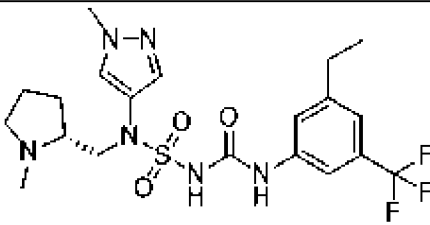
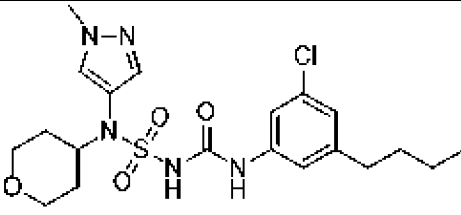
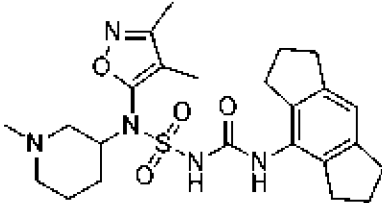
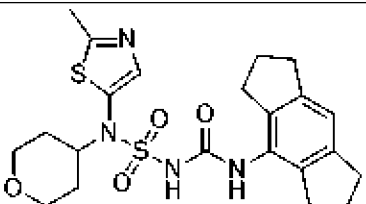
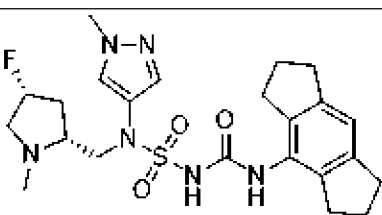
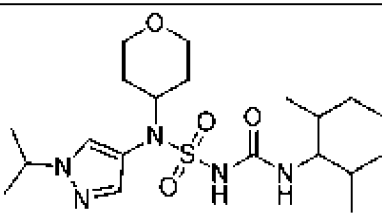
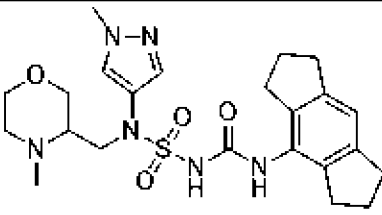
75A	
76A	
77A	
78A	
79A	
80A	
81A	
82A	

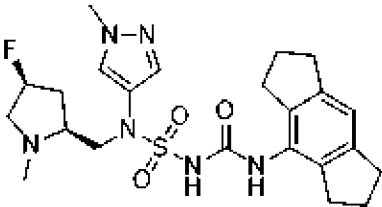
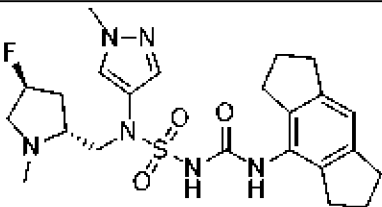
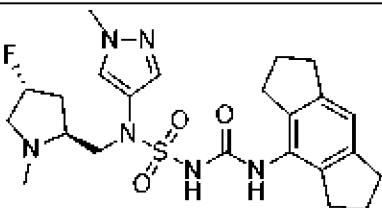
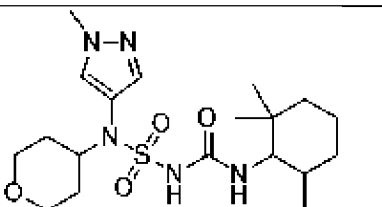
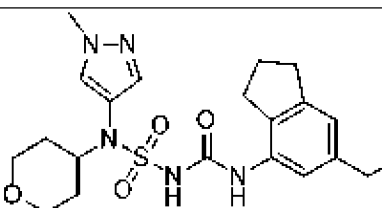
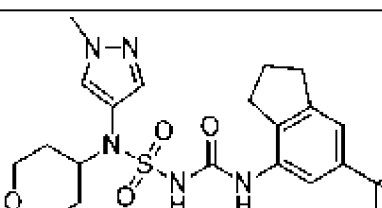
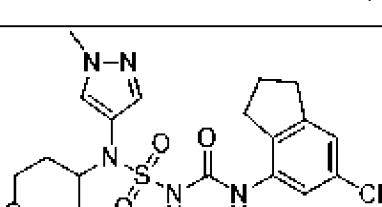
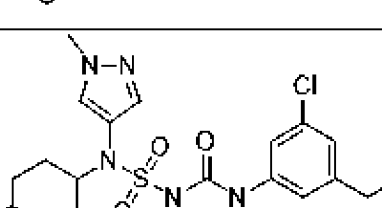
83A	
84A	
85A	
86A	
87A	
88A	
89A	

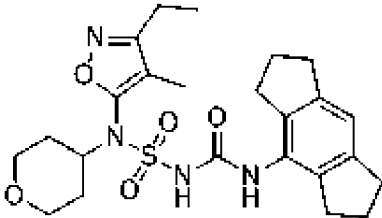
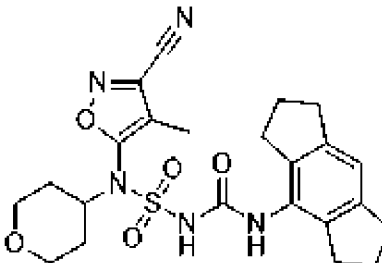
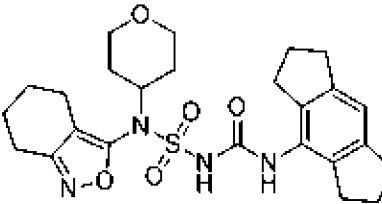
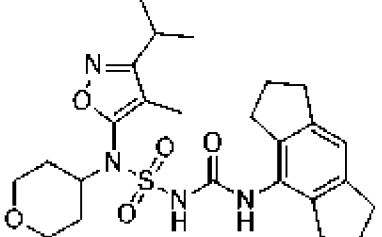
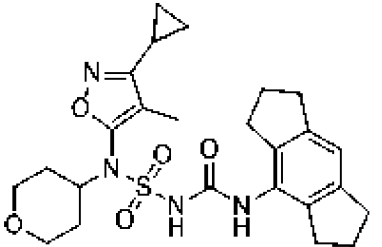
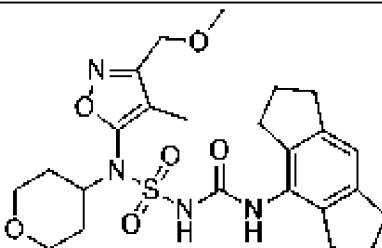
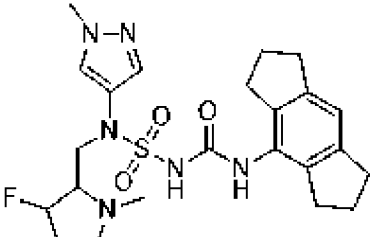
90A	
91A	
92A	
93A	
94A	
95A	
96A	
97A	

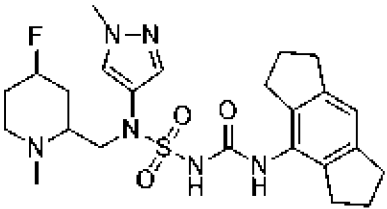
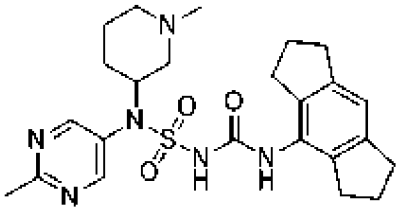
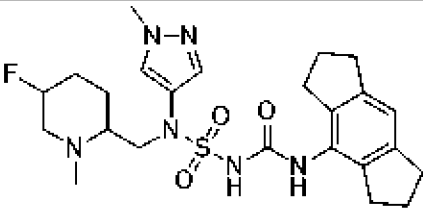
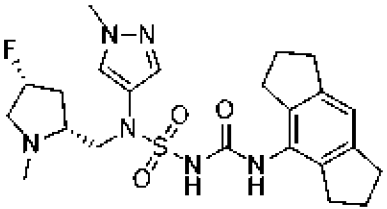
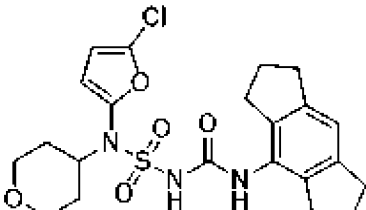
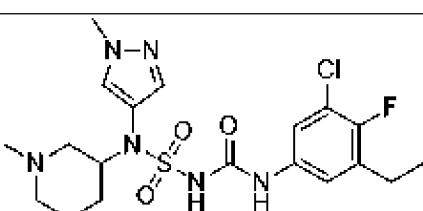
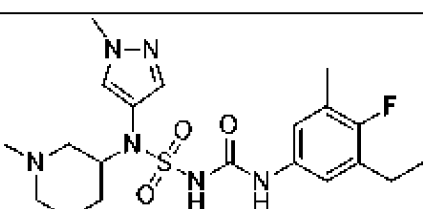
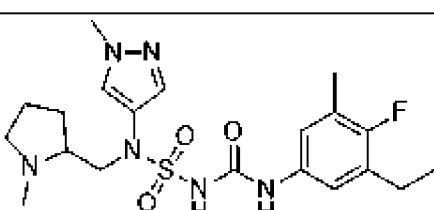
98A	
99A	
100A	
101A	
102A	
103A	
104A	

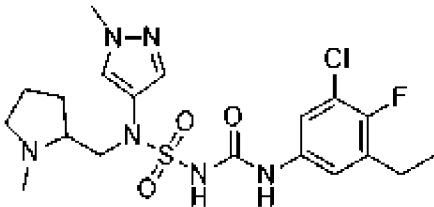
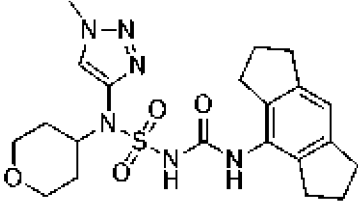
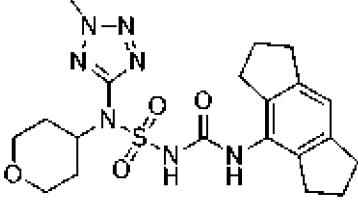
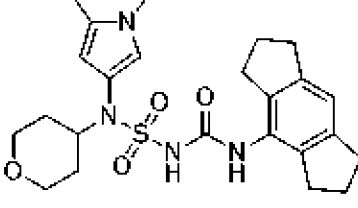
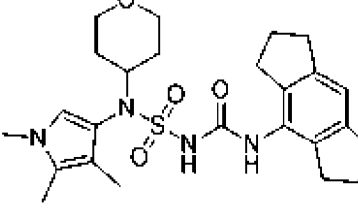
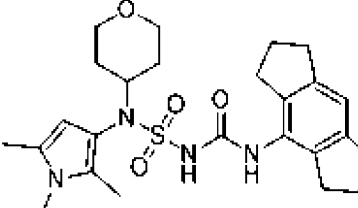
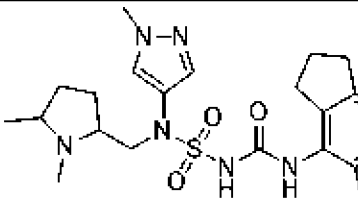
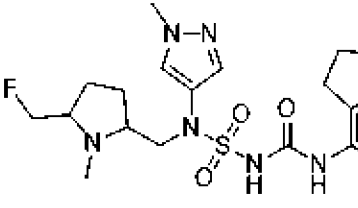
105A	
106A	
107A	
108A	
109A	
110A	
111A	
112A	

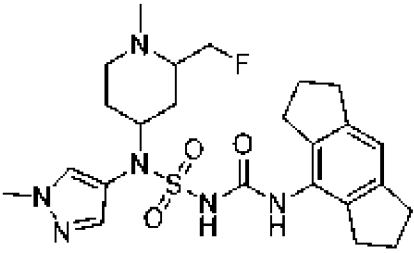
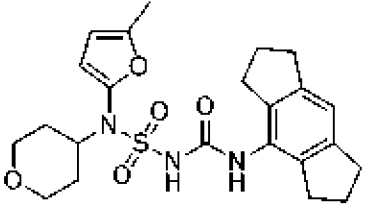
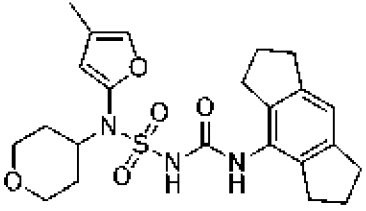
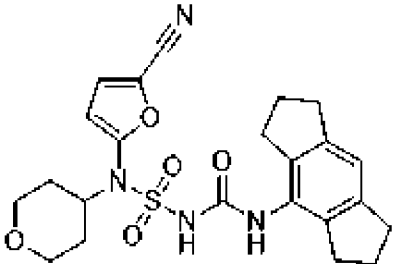
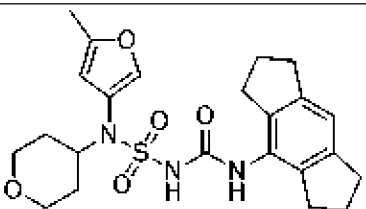
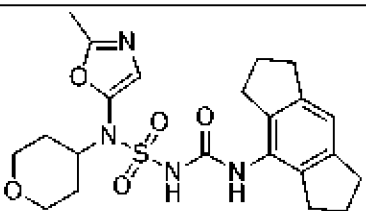
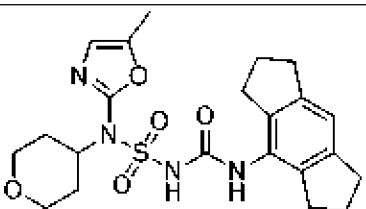
113A	
114A	
115A	
116A	
117A	
118A	
119A	
120A	

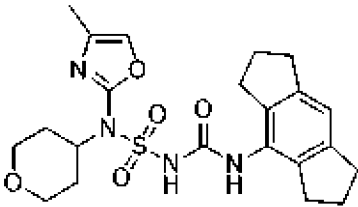
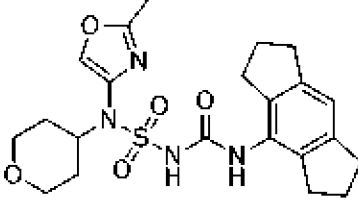
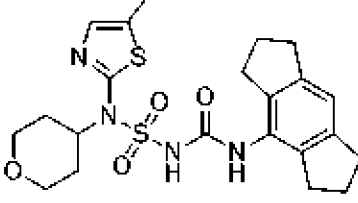
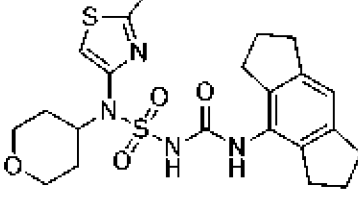
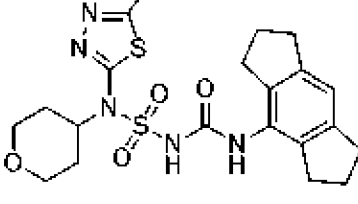
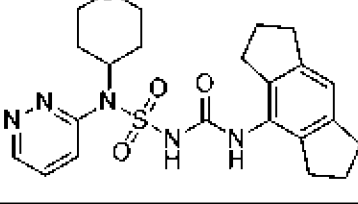
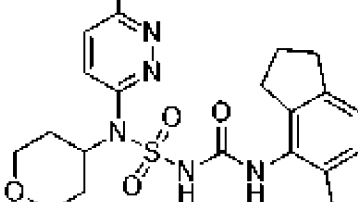
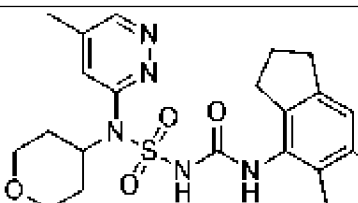
121A	
122A	
123A	
124A	
125A	
126A	
127A	
128A	

129A	
130A	
131A	
132A	
133A	
134A	
135A	

136A	
137A	
138A	
139A	
140A	
141A	
142A	
143A	

144A	
145A	
146A	
147A	
148A	
149A	
150A	
151A	

152A	
153A	
154A	
155A	
156A	
157A	
158A	

159A	
160A	
161A	
162A	
163A	
164A	
165A	
166A	

[0584] В некоторых объектах, настоящее изобретение относится к соединению,

являющемуся изотопосодержащим производным (например, изотопно меченому соединению) любого из соединений формул, раскрытых в настоящем изобретении.

[0585] В некоторых вариантах осуществления соединение является изотопозамещенной формой любого из соединений, описанных в таблице 1, и их пролекарств и фармацевтически приемлемых солей.

[0586] В некоторых вариантах осуществления соединение является изотопозамещенной формой любого из соединений, описанных в таблице 1, и их фармацевтически приемлемых солей.

[0587] В некоторых вариантах осуществления соединение является изотопозамещенной формой любого из соединений, описанных в таблице 1.

[0588] В некоторых вариантах осуществления соединение является изотопозамещенной формой любого из соединений, описанных в таблице 2, и их пролекарств и фармацевтически приемлемых солей.

[0589] В некоторых вариантах осуществления соединение является изотопозамещенной формой любого из соединений, описанных в таблице 2, и их фармацевтически приемлемых солей.

[0590] В некоторых вариантах осуществления соединение является изотопозамещенной формой любого из соединений, описанных в таблице 2.

[0591] Следует понимать, что изотопосодержащее производное можно получить по многим методикам, известным в данной области техники. Например, изотопосодержащее производное обычно можно получить по методикам, раскрытым на схемах и/или в примерах, описанных в настоящем изобретении, путем замены немеченого изотопом реагента на меченый изотопом реагент.

[0592] В некоторых вариантах осуществления изотопосодержащее производное является меченым дейтерием соединением.

[0593] В некоторых вариантах осуществления изотопосодержащее производное является меченым дейтерием соединением любого из соединений формул, раскрытых в настоящем изобретении.

[0594] В некоторых вариантах осуществления соединение является меченым дейтерием соединением любого из соединений, описанных в таблице 1, и их пролекарств и фармацевтически приемлемых солей.

[0595] В некоторых вариантах осуществления соединение является меченым дейтерием соединением любого из соединений, описанных в таблице 1, и их фармацевтически приемлемых солей.

[0596] В некоторых вариантах осуществления соединение является меченым дейтерием соединением любого из соединений, описанных в таблице 1.

[0597] В некоторых вариантах осуществления соединение является меченым дейтерием соединением любого из соединений, описанных в таблице 2, и их пролекарств и фармацевтически приемлемых солей.

[0598] В некоторых вариантах осуществления соединение является меченым

дейтерием соединением любого из соединений, описанных в таблице 2, и их фармацевтически приемлемых солей.

[0599] В некоторых вариантах осуществления соединение является меченым дейтерием соединением любого из соединений, описанных в таблице 2.

[0600] Следует понимать, что меченое дейтерием соединение включает атом дейтерия, обладающий содержанием дейтерия, которое больше природного содержания, которое равно 0,015%.

[0601] В некоторых вариантах осуществления меченое дейтерием соединение обладает коэффициентом обогащения дейтерием для каждого атома дейтерия, равным не менее 3500 (52,5% включения дейтерия для каждого атома дейтерия), не менее 4000 (60% включения дейтерия), не менее 4500 (67,5% включения дейтерия), не менее 5000 (75% дейтерий), не менее 5500 (82,5% включения дейтерия), не менее 6000 (90% включения дейтерия), не менее 6333,3 (95% включения дейтерия), не менее 6466,7 (97% включения дейтерия), не менее 6600 (99% включения дейтерия) или не менее 6633,3 (99,5% включения дейтерия). При использовании в настоящем изобретении термин "коэффициент обогащения дейтерием" означает отношение содержания дейтерия к природному содержанию дейтерия.

[0602] Следует понимать, что меченое дейтерием соединение можно получить по многим методикам, известным в данной области техники. Например, меченое дейтерием соединение обычно можно получить по методикам, раскрытым на схемах и/или в примерах, описанных в настоящем изобретении, путем замены немеченого дейтерием реагента на меченый дейтерием реагент.

[0603] Соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, которое содержит указанный выше атом(ы) дейтерия, входит в объем настоящего изобретения. Кроме того, замещение дейтерием (т. е. ^2H) может обеспечить некоторые терапевтические преимущества, обусловленные их более высокой метаболической стабильностью, например, увеличенной длительностью полувыведения *in vivo* или возможностью использования меньших доз.

[0604] Для исключения сомнений следует понимать, что, когда в настоящем изобретении группа указана, как "описанная в настоящем изобретении", указанная группа включает первое появление и самое широкое определение, а также каждое и все конкретные определения этой группы.

[0605] Конкретные соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, включают, например, соединения любой из формул, раскрытых в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемую соль, где, если не указано иное, все R_1 , R_3 , R_4 любые связанные с ними замещающие группы обладают любым из значений, определенных выше в настоящем изобретении.

[0606] Разные функциональные группы и заместители, образующие соединения формулы (I), обычно выбирают так, чтобы молекулярная масса соединения не превышала 1000 Да. Чаще молекулярная масса соединения равна менее 900, например, менее 800 или

менее 750, или менее 700, или менее 650 Да. Более предпочтительно, если молекулярная масса равна менее 600 и, например, равна 550 Да или менее.

[0607] Подходящей фармацевтически приемлемой солью соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, является, например, соль присоединения с кислотой соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, которое является достаточно основным, например, соль присоединения с кислотой, например, неорганической или органической кислоты, например, хлористоводородной, бромистоводородной, серной, фосфорной, трифторуксусной, муравьиной, лимонной, метансульфоновой или малеиновой кислоты. Кроме того, подходящей фармацевтически приемлемой солью соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, которое является достаточно кислым, является соль щелочного металла, например, натриевая соль или калиевая соль, соль щелочноземельного металла, например, кальциевая или магниевая соль, аммониевая соль или соль с органическим основанием, которая содержит фармацевтически приемлемый катион, например, соль с метиламином, диметиламином, диэтиламином, триметиламином, пиперидином, морфолином или трис-(2-гидроксиэтил)амином.

[0608] Следует понимать, что соединения любой из формул, раскрытых в настоящем изобретении, и любая его фармацевтически приемлемая соль включает стереоизомеры, смеси стереоизомеров, полиморфы всех изомерных форм указанных соединений.

[0609] При использовании в настоящем изобретении термин "изомерия" означает соединения, которые обладают одинаковыми молекулярными формулами, но различаются по последовательности связывания их атомов или по расположению их атомов в пространстве. Изомеры, которые различаются по расположению их атомов в пространстве, называются "стереоизомерами". Стереоизомеры, которые не являются зеркальными отображениями друг друга, называются "диастереоизомерами", и стереоизомеры, которые не являются налагающимися друг на друга зеркальными отображениями друг друга, называются "энантиомерами" или иногда оптическими изомерами. Смесь, содержащая одинаковые количества отдельных энантиомерных форм противоположной хиральности, называется "рацемической смесью".

[0610] При использовании в настоящем изобретении термин "хиральный центр" означает атом углерода, связанный с четырьмя неодинаковыми заместителями.

[0611] При использовании в настоящем изобретении термин "хиральный изомер" означает соединение, содержащее по меньшей мере один хиральный центр. Соединения, содержащие более одного хирального центра, могут существовать в виде отдельных диастереоизомеров или в виде смеси диастереоизомеров, называемой "диастереоизомерной смесью". Если содержится один хиральный центр, стереоизомер можно охарактеризовать абсолютной конфигурацией (R или S) этого хирального центра. Абсолютная конфигурация означает расположение в пространстве заместителей, присоединенных к хиральному центру. Заместители, присоединенные к

рассматриваемому хиральному центру, ранжируются в соответствии с правилом последовательности Кана, Ингольда и 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).

[0612] При использовании в настоящем изобретении термин "геометрический изомер" означает диастереоизомеры, которые существуют вследствие заторможенного вращения вокруг двойных связей или циклоалкильного мостика (например, 1,3-циклобутил). Эти конфигурации обладают разными названиями, различающимися префиксами цис и транс или Z и E, который указывают, что группы находятся с одной или разных сторон двойной связи в молекуле, в соответствии с правилами Кана, Ингольда и Прелога.

[0613] Следует понимать, что соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно изобразить в виде разных хиральных изомеров или геометрических изомеров. Также следует понимать, что, если соединения обладают разными изомерными или геометрическими изомерными формами, все изомерные формы входят в объем настоящего изобретения, и названия соединений не исключают любые изомерные формы, следует понимать, что не все изомеры могут обладать одинаковой степенью активности.

[0614] Следует понимать, что структуры и другие соединения, рассмотренные в настоящем изобретении, включают все их атопические изомеры. Также следует понимать, что не все атопические изомеры могут обладать одинаковой степенью активности.

[0615] При использовании в настоящем изобретении термин "атопические изомеры" представляют собой тип стереоизомера, когда атомы двух изомеров по разному расположены в пространстве. Атопические изомеры существуют вследствие ограниченного вращения, обусловленного заторможенным вращением больших групп вокруг центральной связи. Такие атопические изомеры обычно существуют в виде смеси, однако благодаря последним успехам в области хроматографических методик в некоторых случаях можно разделить смеси двух атопических изомеров.

[0616] При использовании в настоящем изобретении термин "таутомер" он означает один из двух или большего количества структурных изомеров, которые существуют в равновесии и легко превращаются из одной изомерной формы в другую. Это превращение приводит к формальному перемещению атома водорода, сопровождающемуся перестановкой соседних сопряженных двойных связей. Таутомеры в растворе существуют в виде смеси таутомерных наборов. В растворах возможна где таутомеризация, устанавливается химическое равновесие таутомеров. Точное количество таутомеров зависит от разных факторов, включая температуру, растворитель и pH. Свойство таутомеров, которые превращаются друг в друга с помощью таутомеризации, называется таутомерией. Из разных возможных типов таутомерии обычно наблюдаются два типа. При кето-енольной таутомерии происходит одновременный сдвиг электронов и атома водорода. Кольчато-цепочечная таутомерия протекает в результате того, что альдегидные группы (-CHO) в цепочечной молекуле сахара взаимодействуют с одной из

гидроксигруппу (-ОН) в той же молекуле и образуется циклическая (кольцевой формы) форма, примером которой является глюкоза.

[0617] Следует понимать, что соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно изобразить в виде разных таутомеров. Также следует понимать, что, если соединения обладают разными таутомерными формами, все таутомерные формы входят в объем настоящего изобретения, и названия соединений не исключают любую таутомерную форму. Следует понимать, что некоторые таутомеры могут обладать большей степенью активности, чем другие.

[0618] Соединения, которые обладают одинаковыми молекулярными формулами, но различаются по последовательность связывания их атомов или по расположению их атомов в пространстве называются "изомерами". Изомеры, которые различаются по расположению их атомов в пространстве, называются "стереоизомерами". Стереои́зомеры, которые не являются зеркальными отображениями друг друга, называются "диастереоизомерами", и стереои́зомеры, которые не являются налагающимися друг на друга зеркальными отображениями друг друга, называются "энантиомерами". Если соединение содержит асимметрический центр, например, оно связано с четырьмя разными группами, возможна пара энантиомеров. Энантиомер можно охарактеризовать абсолютной конфигурацией его асимметрического центра и описать с помощью правил R- и S-последовательностей Кана и Прелога или так, когда молекула вращает плоскость поляризованного света и обозначается, как правовращающая или левовращающая (т. е. как (+) или (-)-изомеры соответственно). Хиральное соединение может существовать в виде отдельного энантиомера или в виде их смеси. Смесь, содержащая одинаковые количества отдельных энантиомеров, называется "рацемической смесью".

[0619] Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, могут обладать одним или большим количеством асимметрических центров; поэтому такие соединения можно получить в виде отдельных (R)- или (S)-стереоизомеров или в виде их смесей. Если не указано иное, описание или название конкретного соединения в описании и формуле изобретения включает отдельные энантиомеры и их смеси, рацемические или иные. Методики определения стереохимической конфигурации и разделения стереоизомеров хорошо известны в данной области техники (см. обсуждение в Chapter 4 of "Advanced Organic Chemistry", 4th edition J. March, John Wiley and Sons, New York, 2001), например, проводятся путем синтеза из оптически активных исходных веществ или путем разделения рацемической формы. Некоторые из соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, могут содержать геометрические изомерные центры (E- и Z- изомеры). Следует понимать, что настоящее изобретение включает все оптические изомеры, диастереоизомеры и геометрические изомеры и их смеси, которые обладают ингибирующей инфламмасому активностью.

[0620] Настоящее изобретение также включает соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, определенные в настоящем изобретении, которые содержат одно

или большее количество изотопных замещений.

[0621] Следует понимать, что соединения любой формулы, описанное в настоящем изобретении, включают сами соединения, а также их соли и их сольваты, если это возможно. Соль, например, можно образовать из аниона и положительно заряженной группы (например, аминокруппы) в замещенных соединениях, раскрытых в настоящем изобретении. Подходящие анионы включают хлорид, бромид, йодид, сульфат, бисульфат, сульфамат, нитрат, фосфат, цитрат, метансульфонат, трифторацетат, глутамат, глюкуронат, глутарат, малат, малеат, сукцинат, фумарат, тартрат, тозилат, салицилат, лактат, нафталинсульфонат и ацетат (например, трифторацетат).

[0622] При использовании в настоящем изобретении термин "фармацевтически приемлемый анион" означает анион подходящий для образования фармацевтически приемлемой соли. Аналогичным образом, соль также можно образовать из катиона и отрицательно заряженной группы (например, карбоксилата) в замещенных соединениях, раскрытых в настоящем изобретении. Подходящие катионы включают ион натрия, ион калия, ион магния, ион кальция и катион аммония, такой как ион тетраметиламмония или ион диэтиламина. Замещенные соединения, раскрытые в настоящем изобретении также включают их соли, содержащие четвертичные атомы азота.

[0623] Следует понимать, что соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, например, соли соединений, могут существовать в гидратированной или негидратированной (безводной) форме, или как сольваты с другими растворителями молекулами. Неограничивающие примеры гидратов включают моногидраты, дигидраты и т. п. Неограничивающие примеры сольватов включают сольваты этанола, сольваты ацетона и т. п.

[0624] При использовании в настоящем изобретении термин "сольват" означает формы с присоединением растворителя, которые содержат стехиометрические или нестехиометрические количества растворителя. Некоторые соединения склонны захватывать фиксированное молярное количество молекул растворителя в кристаллическом твердом состоянии, таким образом образуя сольват. Если растворителем является вода, образовавшийся сольват представляет собой гидрат; и если растворителем является спирт, образовавшийся сольват представляет собой алкогольат. Гидраты образуются путем объединения одной или большего количества молекул воды с одной молекулой вещества, в котором вода остается в молекулярном состоянии в виде H_2O .

[0625] При использовании в настоящем изобретении термин "аналог" означает химическое соединение, которое структурно сходно с другим, но немного отличается по составу (как при замене одного атома атомом другого элемента или в присутствии конкретной функциональной группы или при замене одной функциональной группы другой функциональной группой). Таким образом, аналог представляет собой соединение, которое сходно или сравнимо по функции и виду, но не по структуре или происхождению с сопоставляемым соединением.

[0626] При использовании в настоящем изобретении термин "производное"

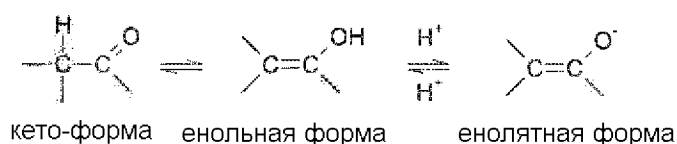
означает соединения, которые обладают общей структурой ядра и замещены разными группами, как описано в настоящем изобретении.

[0627] При использовании в настоящем изобретении термин "биоизостер" означает соединение, образованное путем обмена атома или группы атомов на другой, в широком смысле сходный, атом или группу атомов. Задачей биоизостерического замещения является образование нового соединения с биологическими характеристиками, сходными с характеристиками исходного соединения. Биоизостерическое замещение может быть физикохимически или топологически основанным. Примеры биоизостеров карбоновой кислоты включают, но не ограничиваются только ими, ацилсульфонамиды, тетразолы, сульфонаты и фосфонаты. См., например, Patani and LaVoie, Chem. Rev. 96, 3147-3176, 1996.

[0628] Также следует понимать, что некоторые соединения любой из формул, раскрытых в настоящем изобретении, могут существовать в сольватированных, а также несольватированных формах, таких как, например, гидратированные формы. Подходящим фармацевтически приемлемым сольватом является, например, гидрат, такой как полугидрат, моногидрат, дигидрат или тригидрат. Следует понимать, что настоящее изобретение включает все такие сольватированные формы, которые обладают ингибирующей инфламмасому активностью.

[0629] Также следует понимать, что некоторые соединения любой из формул, раскрытых в настоящем изобретении, могут обладать полиморфизмом и что настоящее изобретение включает все такие формы или их смеси, которые обладают ингибирующей инфламмасому активностью. Обычно известно, что кристаллические материалы можно анализировать по обычным методикам, таким как порошковый рентгеноструктурный анализ, дифференциальная сканирующая калориметрия, термический гравиметрический анализ, диффузная инфракрасная Фурье-спектроскопия отражения (DRIFT), спектроскопия в ближней инфракрасной области (NIR), спектроскопия ядерного магнитного резонанса в растворе и/или твердом состоянии. Содержание воды в таких кристаллических материалах можно определить с помощью анализа по Карлу Фишеру.

[0630] Соединения любой из формул, раскрытых в настоящем изобретении, могут существовать в виде ряда разных таутомерных форм и указание на соединения формулы (I) включают все такие формы. Для исключения сомнений следует отметить, что, если соединение может существовать в виде одной из нескольких таутомерных форм и специально описана или приведена только одна, все остальные тем не менее входят в формулу (I). Примеры таутомерных форм включают кето-, енольные и енолятные формы, как, например, в следующих таутомерных парах: кетон/енол (представлена ниже), имин/енамин, амид/иминоспирт, амидин/амидин, нитрозоформа/оксим, тиокетон/ентиол, и нитрогруппа/кислая нитрогруппа.



[0631] Соединения любой из формул, раскрытых в настоящем изобретении, содержащие аминогруппу, также могут образовывать N-оксиды. Указание в настоящем изобретении на соединение формулы (I), которое содержит аминогруппу, также включает указание на N-оксид. Если соединение содержит несколько аминогрупп, один или больше, чем один атом азота может быть окислен с образованием N-оксида. Конкретными примерами N-оксидов являются N-оксиды третичного амина или атома азота азотсодержащего гетероцикла. N-оксиды можно получить путем обработки соответствующего амина окислительным реагентом, таким как пероксид водорода или надкислота (например, пероксикарбоновая кислота), см. например, *Advanced Organic Chemistry*, by Jerry March, 4th Edition, Wiley Interscience, pages. Более предпочтительно N-оксиды можно получить по методике L. W. Deady (*Syn. Comm.* 1977, 7, 509-514), в которой амин вводят реакцию с мета-хлорпероксибензойной кислотой (mCPBA), например, в инертном растворителе, таком как дихлорметан.

[0632] Соединения любой из формул, раскрытых в настоящем изобретении, можно вводить в форме пролекарства, которое разрушается в организме человека или животного и высвобождает соединение, предлагаемое в настоящем изобретении. Пролекарство можно использовать для изменения физических характеристик и/или фармакокинетических характеристик соединения, предлагаемого в настоящем изобретении. Пролекарство можно получить, если соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, содержит подходящую группу или заместитель, к которой можно присоединить меняющую характеристики группу. Примеры пролекарств включают производные, содержащие отщепляющиеся *in vivo* алкильные или ацильные заместители у сульфонилмочевинной группы в соединении любой из формул, раскрытых в настоящем изобретении.

[0633] Соответственно, настоящее изобретение включает такие соединения любой из формул, раскрытых в настоящем изобретении, определенные выше в настоящем изобретении, которые могут быть доступны с помощью органического синтеза и могут быть доступны в организме человека или животного путем расщепления его пролекарства. Соответственно, настоящее изобретение включает такие соединения любой из формул, раскрытых в настоящем изобретении, которые образуются с помощью органического синтеза, и также такие соединения, которые образуются в организме человека или животного путем метаболизма соединения-предшественника, т. е. соединение любой из формул, раскрытых в настоящем изобретении, может представлять собой получаемое путем синтеза соединение или получаемое метаболически соединение.

[0634] Подходящее фармацевтически приемлемое пролекарство соединения любой из формул, раскрытых в настоящем изобретении, является таким, которое на основании разумной медицинской оценки сочтено подходящим для введения в организм человека или животного без нежелательной фармакологической активности и без чрезмерной токсичности. Разные формы пролекарства описаны, например, в следующих документах: а) *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 and 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; and h) E. Roche (editor), "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987.

[0635] Подходящее фармацевтически приемлемое пролекарство соединения любой из формул, раскрытых в настоящем изобретении, которое содержит гидроксигруппу, представляет собой, например, его расщепляющийся *in vivo* сложный эфир или простой эфир. Расщепляющийся *in vivo* сложный эфир или простой эфир соединения любой из формул, раскрытых в настоящем изобретении, содержащий гидроксигруппу представляет собой, например, фармацевтически приемлемый сложный эфир или простой эфир, который расщепляется в организме человека или животного с образованием исходного гидроксисоединения. Подходящие фармацевтически приемлемые образующие сложный эфир группы для гидроксигруппы включают неорганические сложные эфиры, такие как фосфаты (включая фосфорамидные циклические сложные эфиры). Другие подходящие фармацевтически приемлемые образующие сложный эфир группы для гидроксигруппы включают C_1 - C_{10} алканоильные 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 фенилацетильных и бензоильных групп включают аминометил, N-алкиламинометил, N, N-диалкилкаминометил, морфолинометил, пиперазин-1-илметил и 4-(C_1 - C_4 алкил)пиперазин-1-илметил. Подходящие фармацевтически приемлемые образующие сложный эфир группы для гидроксигруппы включают α -ацилоксиалкильные группы, такие как ацетоксиметильные и пивалоилоксиметильные группы.

[0636] Подходящее фармацевтически приемлемое пролекарство соединения любой из формул, раскрытых в настоящем изобретении, которое содержит карбоксигруппу, представляет собой, например, его расщепляющийся *in vivo* амид, например, амид, образовавшийся из амина, такого как аммиак, C_{1-4} -алкиламин, такой как метиламин (C_1 - C_4 алкил) $_2$ -амина, такого как диметиламин, N-этил-N-метиламин или диэтиламин, C_1 - C_4 алкокси- C_2 - C_4 алкиламина, такого как 2-метоксиэтиламин, фенил- C_1 - C_4 алкиламина, такого как бензиламин и аминокислот, таких как глицин или его эфир.

[0637] Подходящее фармацевтически приемлемое пролекарство соединения любой из формул, раскрытых в настоящем изобретении, которое содержит аминогруппу, представляет собой, например, его расщепляющееся *in vivo* амидное производное. Подходящие фармацевтически приемлемые амиды, полученные из аминогруппы, включают, например, амид, образовавшийся из C_1 - C_{10} алканоильных групп, таких как ацетильная, бензоильная, фенилацетильная и замещенные бензоильные и

фенилацетильные группы. Примеры кольцевых заместителей у фенилацетильных и бензоильных групп включают аминометил, N-алкиламинометил, N, N-диалкилкаминометил, морфолинометил, пиперазин-1-илметил и 4-(C₁-C₄ алкил)пиперазин-1-илметил.

[0638] Воздействия *in vivo* соединения любой из формул, раскрытых в настоящем изобретении, могут оказывать один или большее количество метаболитов, которые образуются в организме человека или животного после введения соединения любой из формул, раскрытых в настоящем изобретении. Как указано выше в настоящем изобретении, воздействия *in vivo* соединения любой из формул, раскрытых в настоящем изобретении, также могут проявляться путем метаболизма соединения-предшественника (пролекарства).

[0639] Соответственно, настоящее изобретение исключает любые отдельные соединения, не обладающие биологической активностью, определенной в настоящем изобретении.

Способы синтеза

[0640] В некоторых объектах, настоящее изобретение относится к способу получения соединения, предлагаемого в настоящем изобретении.

[0641] В некоторых объектах, настоящее изобретение относится к способу получения соединения, включающему одну или большее количество стадий, описанному в настоящем изобретении.

[0642] В некоторых объектах, настоящее изобретение относится к соединению, получаемому или полученному, или непосредственно полученному способом получения соединения, описанным в настоящем изобретении.

[0643] В некоторых объектах, настоящее изобретение относится к промежуточному продукту, описанному в настоящем изобретении, подходящему для применения в способе получения соединения, описанном в настоящем изобретении.

[0644] Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно получить по любой подходящей методике, известной в данной области техники. Конкретные методики получения этих соединений дополнительно описаны в прилагающихся примерах.

[0645] При описании методик синтеза, описанных в настоящем изобретении, и любых эталонных методик синтеза, которые используются для получения исходных веществ, следует понимать, что приведенные условия проведения реакции, включая выбор растворителя, атмосферу, в которой проводится реакция, температуру реакции, длительность эксперимента и рабочие процедуры, может выбрать специалист в данной области техники.

[0646] Для специалиста в области органического синтеза очевидно, что функциональные группы, содержащиеся в разных частях молекулы, должны быть совместимы с использующимися реагентами и условиями проведения реакции.

[0647] Следует понимать, что во время синтеза соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, по методикам, определенным в настоящем изобретении, или во

время синтеза некоторых исходных веществ может быть желательна защита некоторых замещающих групп для предупреждения их нежелательной реакции. Квалифицированный химик должен понимать, когда требуется такая защита и как можно ввести и затем удалить такие защитные группы.

Примеры защитных групп приведены в одной из множества общих публикаций по этому вопросу, см., например, 'Protective Groups in Organic Synthesis' by Theodora Green (publisher: John Wiley & Sons). Защитные группы можно удалить по любой обычной методике, описанной в литературе или известной квалифицированному химику в качестве подходящей для удаления рассматриваемой защитной группы, такие методики выбирают так, чтобы влияние удаления защитной группы на другие группы молекулы было минимальным. Таким образом, если реагенты включают, например, такие группы, как аминогруппа, карбоксигруппа или гидроксигруппа, может быть желательной защита групп в некоторых реакциях, указанных в настоящем изобретении.

[0648] Например, подходящей защитной группой для аминогруппы или алкиламиногруппы является, например, ацильная группа, например, алканоильная группа, такая как ацетильная, алкоксикарбонильная группа, например, метоксикарбонильная, этоксикарбонильная или трет-бутоксикарбонильная группа, арилметоксикарбонильная группа, например, бензилоксикарбонильная или ароильная группа, например, бензоильная. Условия удаления указанных выше защитных групп неизбежно меняются в зависимости от выбора защитной группы. Так, например, ацильную группу, такую как алканоильная или алкоксикарбонильная группа или ароильная группа можно удалить, например, путем гидролиза подходящим основанием, таким как гидроксид щелочного металла, например, гидроксид лития или натрия. Альтернативно ацильную группу, такую как трет-бутоксикарбонильная группа можно удалить, например, путем обработки подходящей кислотой, такой как хлористоводородная, серная или фосфорная кислота или трифторуксусная кислота, и арилметоксикарбонильную группу, такую как бензилоксикарбонильная группа можно удалить, например, путем гидрирования над катализатором, таким как палладий на угле, или путем обработки кислотой Льюиса например, трис(трифторацетатом) бора. Подходящей альтернативной защитной группой для первичной аминогруппы является, например, фталоильная группа, которую можно удалить путем обработки алкиламином, например, диметиламинопропиламином или гидразином.

[0649] Подходящей защитной группой для гидроксигруппы является, например, ацильная группа, например, алканоильная группа, такая как ацетильная, ароильная группа, например, бензоильная или арилметильная группа, например, бензильная. Условия удаления указанных выше защитных групп неизбежно меняются в зависимости от выбора защитной группы. Так, например, ацильную группу, такую как алканоильная или алкоксикарбонильная группа или ароильная группа можно удалить, например, путем гидролиза подходящим основанием, таким как гидроксид щелочного металла, например, гидроксид лития, натрия или аммония. Альтернативно, арилметильную группу, такую как

бензильная группа можно удалить, например, путем гидрирования над катализатором, таким как палладий на угле.

[0650] Подходящей защитной группой для карбоксигруппы является, например, этерифицирующая группа, например, метильная или этильная группа, которую можно удалить, например, путем гидролиза подходящим основанием, таким как гидроксид натрия, или, например, трет-бутильная группа, которую можно удалить, например, путем обработки кислотой, например, органической кислотой, такой как трифторуксусная кислота, или например, бензильная группа, которую можно удалить, например, путем гидрирования над катализатором, таким как палладий на угле.

[0651] После того, как соединение формулы (I) синтезировано по одной из методик, определенных в настоящем изобретении, методики могут дополнительно включать дополнительные стадии: (i) удаление любых содержащихся защитных групп; (ii) превращение соединения формулы (I) в другое соединение формулы (I); (iii) получение его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата; и/или (iv) получение его пролекарства.

[0652] Полученные соединения формулы (I) можно выделить и очистить по методикам, хорошо известным в данной области техники.

[0653] Обычно реакцию соединений проводят в присутствии подходящего растворителя, который предпочтительно является инертным при соответствующих условиях проведения реакции. Примеры подходящих растворителей исключают, но не ограничиваются только ими, углеводороды, такие как гексан, петролейный эфир, бензол, толуол или ксилол; хлорированные углеводороды, такие как трихлорэтилен, 1,2-дихлорэтан, тетрахлорметан, хлороформ или дихлорметан; спирты, такие как метанол, этанол, изопропанол, н-пропанол, н-бутанол или трет-бутанол; простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, тетрагидрофуран (THF), 2-метилтетрагидрофуран, циклопентилметиловый эфир (CPME), метил-трет-бутиловый эфир (MTBE) или диоксан; простые эфиры гликоля, такие как монометиловый или моноэтиловый эфир этиленгликоля или диметиловый 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 указанных растворителей, или смеси с водой.

[0654] Температура реакции предпочтительно равна от примерно -100°C до 300°C в зависимости от стадии реакции и используемых условий.

[0655] Длительность проведения реакции обычно находится в диапазоне от доли минуты до нескольких дней в зависимости от реакционной способности соответствующих соединений и соответствующих условий проведения реакции. Подходящую длительность проведения реакции легко определить по методикам, известным в данной области техники, например, путем мониторинга реакции. На основании температур реакции,

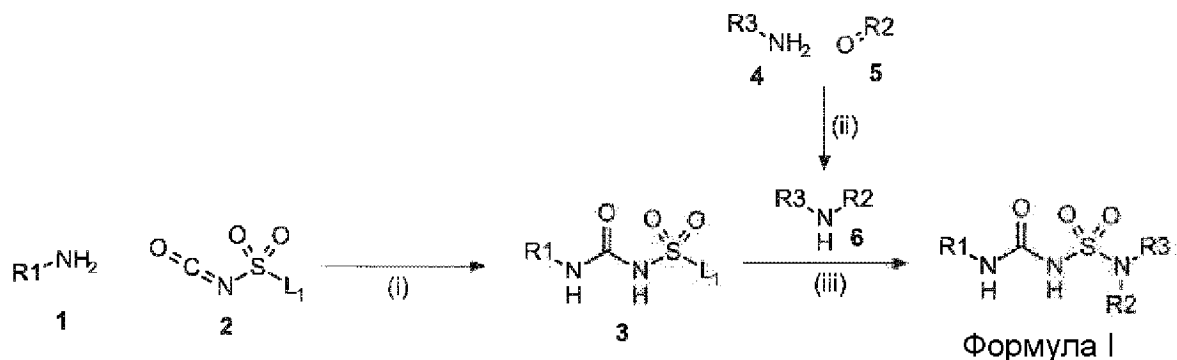
приведенных выше, подходящая длительность проведения реакции обычно находится в диапазоне от 10 мин до 48 ч.

[0656] Кроме того, путем использования процедур, описанных в настоящем изобретении, с учетом общей подготовки в данной области техники можно легко получить дополнительные соединения, предлагаемые в настоящем изобретении. Специалисты в данной области техники должны легко понять, что для получения этих соединений можно использовать небольшие изменения условий проведения указанных ниже методик получения.

[0657] Как должен понимать специалист в области органического синтеза, соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, легко получить разными путями синтеза, часть из которых приведена в прилагаемых примерах. Специалист в данной области техники должен легко понять, какой тип реагентов и условий проведения реакции следует использовать и как их использовать и адаптировать для любого конкретного случая, если это необходимо или полезно, для получения соединений, предлагаемых в настоящем изобретении. Кроме того, некоторые из соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, можно легко синтезировать по реакции других соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, при подходящих условиях, например, путем превращения одной конкретной функциональной группы, содержащейся в соединении, предлагаемом в настоящем изобретении, или подходящей их молекуле-предшественнике, в другую по стандартным методикам синтеза, таким как реакции восстановления, окисления, присоединения или замещения; эти методики хорошо известны специалисту в данной области техники. Аналогичным образом, специалист в данной области техники использует, если это необходимо или полезно синтетические защитные (или защищающие) группы; подходящие защитные группы, а также методики их введения и удаления хорошо известны специалисту в области химического синтеза и подробнее описаны, например, в P.G.M. Wuts, T.W. Greene, "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", 4th edition (2006) (John Wiley & Sons).

[0658] Общие пути получения соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, описаны на схемах 1-2 в настоящем изобретении.

Схема 1



[0659] На схеме 1, L_1 означает подходящую отщепляющуюся группу (например, Cl

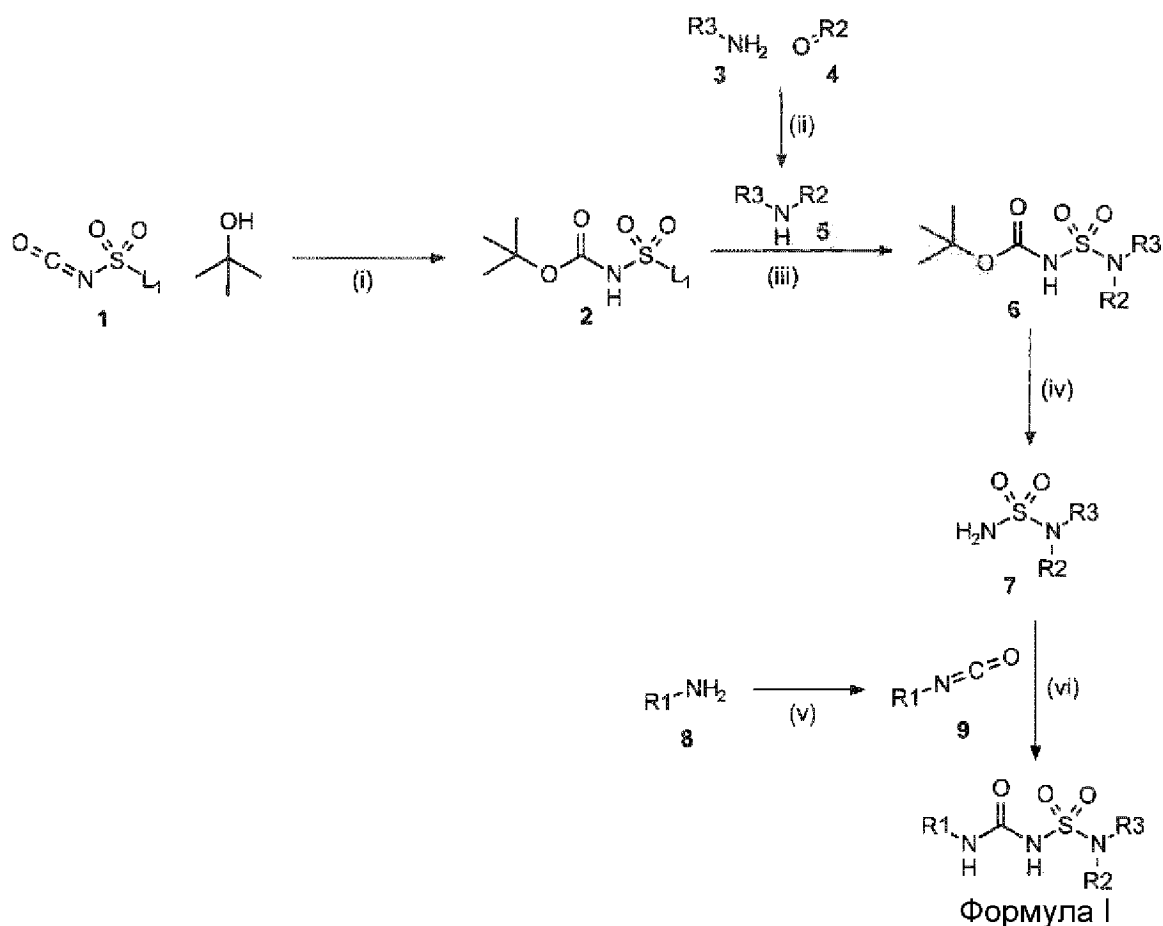
или другой галогенид).

[0660] Реакцию (i) можно провести путем взаимодействия амина 1 с изоцианатом 2 в подходящем растворителе (например, диизопропиловом эфире или дихлорметане) и необязательно при низкой температуре (например, 0°C или -15°C) и получить промежуточный продукт 3. В некоторых вариантах осуществления промежуточный продукт 3 можно использовать прямо в виде раствора и не выделять.

[0661] Реакцию (ii) можно провести путем взаимодействия амина 4 с карбонилем 5 в подходящем растворителе (например, метаноле или дихлорметане) в присутствии восстановительного реагента (например, цианоборогидрида натрия или триацетоксиборогидрида натрия) и необязательно в присутствии кислотного катализатора (например, уксусной кислоты) и получить промежуточный продукт 6. Промежуточный продукт 6 можно выделить путем очистки (например, с помощью колоночной флэш-хроматографии или с помощью препаративной HPLC). В некоторых вариантах осуществления промежуточный продукт 6 выделяют в виде свободного амина или в виде соли (например, трифторацетата).

[0662] Реакцию (iii) можно провести путем взаимодействия промежуточного продукта 3 с промежуточным продуктом 6 в подходящем растворителе (например, тетрагидрофуране), в присутствии основания (например, гидрида натрия или метоксида натрия) и необязательно в присутствии катализатора (например, 4-(диметиламино)-пиридина) и получить соединения формулы (I). Соединение формулы (I) можно выделить путем очистки (например, с помощью колоночной флэш-хроматографии или с помощью препаративной HPLC). В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) выделяют в виде нейтрального соединения или в виде соли (например, натриевой соли).

Схема 2



[0663] На схеме 2, L_1 означает подходящую отщепляющуюся группу (например, Cl или другой галогенид).

[0664] Реакцию (i) можно провести путем взаимодействия изоцианата **1** с трет-бутанолом в подходящем растворителе (например, тетрагидрофуране) и необязательно при низкой температуре (например, $0^\circ C$) и получить промежуточный продукт **2**. В некоторых вариантах осуществления промежуточный продукт **2** затем прямо используют в виде раствора и прямо не выделяют.

[0665] Реакцию (ii) можно провести путем взаимодействия амина **3** с карбонилем **4** в подходящем растворителе (например, метаноле или дихлорметане) в присутствии восстановительного реагента (например, цианоборогидрида натрия или триацетоксиборогидрида натрия) и необязательно в присутствии кислотного катализатора (например, уксусной кислоты) и получить промежуточный продукт **5**. Промежуточный продукт **5** можно выделить путем очистки (например, с помощью колоночной флэш-хроматографии или с помощью препаративной HPLC). В некоторых вариантах осуществления промежуточный продукт **5** выделяют в виде свободного амина или в виде соли (например, трифторацетат).

[0666] Реакцию (iii) можно провести путем взаимодействия промежуточного продукта **5** с промежуточным продуктом **2** в подходящем растворителе (например, тетрагидрофуране) и в присутствии основания (например, диизопропилэтиламина) и получить промежуточный продукт **6**. Промежуточный продукт **6** можно выделить путем

очистки (например, с помощью колоночной флэш-хроматографии или с помощью препаративной HPLC).

[0667] Реакцию (iv) можно провести путем взаимодействия промежуточного продукта 6 с подходящей кислотой (например, хлористоводородной кислотой или трифторуксусной кислотой) в подходящем растворителе (например, 1,4-диоксане или дихлорметане) и необязательно при низкой температуре (например, 0°C) и получить промежуточный продукт 7. Промежуточный продукт 7 можно выделить путем очистки (например, с помощью колоночной флэш-хроматографии или с помощью препаративной HPLC). В некоторых вариантах осуществления промежуточный продукт 7 выделяют в виде свободного амина или в виде соли (например, трифторацетат).

[0668] Реакцию (v) можно провести путем взаимодействия первичного амина 8 с подходящим реагентом (например, трифосгеном) в присутствии подходящего основания (например, диизопропилэтиламина или триэтиламина) и в присутствии подходящего растворителя (например, 1,4-диоксан) и необязательно при повышенной температуре (например, 40°C) и получить промежуточный продукт 9.

[0669] Реакцию (vi) можно провести путем взаимодействия промежуточного продукта 7 с промежуточным продуктом 9 в подходящем растворителе (например, тетрагидрофуране) в присутствии основания (например, гидроксида натрия или метоксида натрия) и необязательно в присутствии катализатора (например, 4-(диметиламино)-пиридина) и получить соединения формулы (I). В некоторых вариантах осуществления реакцию (iv) можно провести при низкой температуре (например, 0°C). Соединение формулы (I) можно выделить путем очистки (например, с помощью колоночной флэш-хроматографии или с помощью препаративной HPLC). В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) выделяют в виде нейтрального соединения или в виде соли (например, натриевой соли).

[0670] Следует понимать, что в описании и формулах, приведенных выше, разные группы являются такими, как определено в настоящем изобретении, если не указано иное. Кроме того, для синтеза соединения на схемах являются просто типичными и приведены с предпочтительными заместителями для иллюстрации общей методологии синтеза соединений, раскрытых в настоящем изобретении.

[0671] Следует понимать, что нейтральное соединение формулы (I) можно превратить в соль (например, натриевую соль) по стандартным методикам, известным в данной области техники (например, путем регулирования pH и необязательно экстракции (например, в органическую фазу)). Кроме того, соль (например, натриевую соль) соединения формулы (I) можно превратить в нейтральное соединение по стандартным методикам, известным в данной области техники (например, путем регулирования pH и необязательно экстракции (например, в водную фазу)).

Биологические анализы

[0672] Соединения разработанные, выбранные и/или оптимизированные по методикам, описанным выше, после получения можно охарактеризовать с помощью

различных анализов, известных специалистам в данной области техники для определения того, обладают ли соединения биологической активностью. Например, молекулы можно охарактеризовать с помощью обычных анализов, включая, но не ограничиваясь только ими, анализы, описанные ниже, для определения того, обладают ли они предсказанной активностью, активностью связывания и/или специфичностью связывания.

[0673] Кроме того, для ускорения таких анализов можно использовать высокопроизводительный скрининг. В результате может стать возможным провести быстрый скрининг молекул, описанных в настоящем изобретении с определением активности по методикам, известным в данной области техники. Общие методологии проведения высокопроизводительного скрининга описаны, например, в Devlin (1998) High Throughput Screening, Marcel Dekker; и в патенте U.S. № 5763263. При высокопроизводительном скрининге можно использовать одну или большее количество разных методик анализа, включая, но не ограничиваясь только ими, описанные ниже.

[0674] Разные *in vitro* или *in vivo* биологические анализы могут быть подходящими для определения воздействия соединений, предлагаемых в настоящем изобретении. Эти биологические анализы *in vitro* или *in vivo* могут включать, но не ограничиваются только ими, анализы ферментативной активности, анализы сдвига электрофоретической подвижности, анализы репортерного гена, анализы *in vitro* жизнеспособности клеток и анализы, описанные в настоящем изобретении.

Фармацевтические композиции

[0675] В некоторых объектах, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, в качестве активного ингредиента. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей по меньшей мере одно соединение каждой из формул, описанных в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, и один или большее количество фармацевтически приемлемых носителей или инертные наполнители. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей по меньшей мере одно соединение, выбранное из числа приведенных в таблицах 1 и 2.

[0676] При использовании в настоящем изобретении термин "композиция" включает продукт, содержащий заданные ингредиенты в заданных количествах, а также любой продукт, который прямо или косвенно получается из комбинации заданных ингредиентов в заданных количествах.

[0677] Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно приготовить для перорального введения в таких формах, как таблетки, капсулы (каждая из которых включает препараты пролонгированного высвобождения или высвобождения с задержкой по времени), пилюли, порошки, гранулы, эликсиры, настойки, суспензии, сиропы и эмульсии. Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, также можно приготовить для внутривенного (болюсного или путем вливания), внутривентриального,

местного, подкожного, внутримышечного или чрескожного (например, пластырь) введения, все использующиеся формы хорошо известны специалисту с общей подготовкой в области фармацевтики.

[0678] Препарат, предлагаемый в настоящем изобретении, может находиться в форме водного раствора, включающего водный разбавитель. Водный разбавитель может включать воду и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель. Подходящие приемлемые инертные наполнители включают выбранные из группы, включающей усиливающий растворимость агент, хелатный агент, консервант, агент, регулирующий тоничность, регулирующий вязкость/суспендирующий агент, буфер и регулирующий pH агент, и их смесь.

[0679] Можно использовать любой подходящий усиливающий растворимость агент. Примеры усиливающего растворимость агента включают циклодекстрин, такой как выбранный из группы, включающей гидроксипропил- β -циклодекстрин, метил- β -циклодекстрин, случайным образом метилированный β -циклодекстрин, этилированный β -циклодекстрин, триацетил- β -циклодекстрин, перацетилированный β -циклодекстрин, карбоксиметил- β -циклодекстрин, гидроксиэтил- β -циклодекстрин, 2-гидрокси-3-(триметиламмоний)пропил- β -циклодекстрин, глюкозил- β -циклодекстрин, сульфированный β -циклодекстрин (S- β -CD), мальтозил- β -циклодекстрин, сульфобутиловый эфир β -циклодекстрина, разветвленный β -циклодекстрин, гидроксипропил- γ -циклодекстрин, случайным образом метилированный γ -циклодекстрин и триметил- γ -циклодекстрин и их смеси.

[0680] Можно использовать любой подходящий хелатный агент. Примеры подходящего хелатного агента включают выбранные из группы, включающей этилендиаминтетрауксусную кислоту и ее соли с металлами, динатрийэтилендиаминтетраацетат, тринатрийэтилендиаминтетраацетат и тетранатрийэтилендиаминтетраацетат и их смеси.

[0681] Можно использовать любой подходящий консервант. Примеры консерванта включают выбранные из группы, включающей четвертичные аммониевые соли, такие как бензалконийгалогениды (предпочтительно бензалконийхлорид), хлоргексидинглюконат, бензэтонийхлорид, цетилпиридинийхлорид, бензилбромид, фенилмеркурнитрат, фенилмеркурацетат, фенилмеркурнеодеканат, мертиолат, метилпарабен, пропилпарабен, сорбиновую кислоту, сорбат калия, бензоат натрия, пропионат натрия, этил-п-гидроксibenзоат, пропиламинопропилбигуанид и бутил-п-гидроксibenзоат и сорбиновую кислоту и их смеси.

[0682] Водный разбавитель также может включать агент, регулирующий тоничность для регулирования тоничности (осмотического давления). Агент, регулирующий тоничность можно выбрать из группы, включающей гликоль (такой как пропиленгликоль, диэтиленгликоль, триэтиленгликоль), глицерин, декстозу, глицерин, маннит, хлорид калия и хлорид натрия, и их смесь.

[0683] Водный разбавитель также может содержать регулирующий

вязкость/суспендирующий агент. Подходящие регулирующие вязкость/суспендирующие агенты включают выбранные из группы, включающей производные целлюлозы, такие как метилцеллюлоза, этилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, полиэтиленгликоли (такие как полиэтиленгликоль 300, полиэтиленгликоль 400), карбоксиметилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза и сшитые полимеры акриловой кислоты (карбомеры), такие как полимеры акриловой кислоты, сшитые полиалкениловыми эфирами или дивинилгликолем (Карбополы - такие как Карбопол 934, Карбопол 934Р, Карбопол 971, Карбопол 974 и Карбопол 974Р) и их смесь.

[0684] Для установления приемлемого рН препарата (обычно рН в диапазоне от примерно 5,0 до примерно 9,0, более предпочтительно от примерно 5,5 до примерно 8,5, особенно предпочтительно от примерно 6,0 до примерно 8,5, от примерно 7,0 до примерно 8,5, от примерно 7,2 до примерно 7,7, от примерно 7,1 до примерно 7,9 или от примерно 7,5 до примерно 8,0) препарат может содержать регулирующий рН агент. Регулирующий рН агент обычно представляет собой неорганическую кислоту или основание - гидроксид металла, выбранное из группы, включающей гидроксид калия, гидроксид натрия и хлористоводородную кислоту и их смеси, и предпочтительно гидроксид натрия и/или хлористоводородную кислоту. Эти кислотные и/или щелочные регулирующие рН агенты добавляли для установления рН препарата в целевом приемлемом диапазоне. Следовательно, может не потребоваться использование и кислоты, и основания - в зависимости от препарата добавление только кислоты или только основания может быть достаточным для установления рН смеси в желательном диапазоне.

[0685] Водный разбавитель также может содержать буферный реагент для стабилизации рН. При использовании буфер выбирают из группы, включающей фосфатный буфер (такой как дигидрофосфат натрия и динатрийгидрофосфат), боратный буфер (такой как борная кислота или ее соли, включая динатрийтетраборат), цитратный буфер (такой как лимонная кислота или ее соли, включая цитрат натрия), и ϵ -аминокапроновую кислоту и их смеси.

[0686] Препарат также может содержать смачивающий агент. Подходящие классы смачивающих агентов включают выбранные из группы, включающей блок-сополимеры оксипропилен-оксиэтилен (полоксамеры), полиэтиоксилированные эфиры касторового масла, полиэтиоксилированные сорбитановые эфиры (полисорбаты), полимеры оксиэтилированного октилфенола (Тилоксапол), полиоксил 40 стеарат, гликолевые эфиры жирных кислот, глицериловые эфиры жирных кислот, эфиры жирных кислот сахарозы и полиоксиэтиленовые эфиры жирных кислот, и их смеси.

[0687] Пероральные композиции обычно включают инертный разбавитель или пищевой фармацевтически приемлемый носитель. Их можно включить в желатиновые капсулы или спрессовать в таблетки. Для перорального терапевтического введения, активное соединение можно включить в инертные наполнители и использовать в виде таблеток, пастилок или капсул. Пероральные композиции также можно получить с использованием жидкого носителя для применения в качестве жидкости для полоскания

рта, где соединение в жидком носителе водят перорально и полощут и сплевывают или проглатывают. Фармацевтически совместимые связующие агенты и/или вспомогательные вещества можно включить в качестве части композиции. Таблетки, пилюли, капсулы, пастилки и т. п. могут содержать любой из следующих ингредиентов или соединений сходной природы: связующее, такое как микрокристаллическая целлюлоза, трагакантовая камедь или желатин; инертный наполнитель, такой как крахмал или лактоза, разрыхляющий агент, такой как альгиновая кислота, Primogel или кукурузный крахмал; смазывающее вещество, такое как стеарат магния или Sterotes; агент, придающий скользкость, такой как коллоидный диоксид кремния; подсластитель, такой как сахароза или сахарин; или вкусовое вещество, такое как добавка со вкусом мяты, метилсалицилат или добавка со вкусом апельсина.

[0688] Другим объектом настоящего изобретения фармацевтическая композиция, которая включает соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, определенное выше в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват вместе с фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем.

[0689] Композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, могут находиться в форме, подходящей для перорального применения (например, такие как таблетки, пастилки, твердые или мягкие капсулы, водные или масляные суспензии, эмульсии, диспергирующиеся порошки или гранулы, сиропы или эликсиры), для местного применения (например, такие как кремы, мази, гели или водные или масляные растворы или суспензии), для введения путем ингаляции (например, такие как тонкоизмельченный порошок или жидкий аэрозоль), для введения путем вдывания (например, такие как тонкоизмельченный порошок) или для парентерального введения (например, такие как стерильный водный или масляный раствор для внутривенного, подкожного, внутримышечного, внутривентриального или внутримышечного введения или как суппозиторий для ректального введения).

[0690] Композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, можно получить по обычным методикам с использованием обычных фармацевтических инертных наполнителей, хорошо известных в данной области техники. Таким образом, композиции для перорального применения могут содержать, например, один или большее количество окрашивающих, подслащивающих, вкусовых и/или консервирующих агентов.

[0691] Эффективное количество соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, для применения в терапии представляет собой количество, достаточное для лечения или предупреждения связанного с инфламмасомой патологического состояния, указанного в настоящем изобретении, замедления его прогрессирования и/или ослабления симптомов, связанных с патологическим состоянием.

[0692] Величина дозы соединения формулы (I) для терапевтических или профилактических целей, разумеется, меняется в зависимости от природы и тяжести патологических состояний, возраста и пола животного или пациента и пути введения в соответствии с хорошо известными принципами медицины.

Способы применения

[0693] В некоторых объектах, настоящее изобретение относится к способу ингибирования активности инфламмасомы (например, NLRP3 инфламмасомы) (например, *in vitro* или *in vivo*), включающему взаимодействие клетки с эффективным количеством соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли.

[0694] В некоторых объектах, настоящее изобретение относится к способу лечения или предупреждения заболевания или нарушения, раскрытого в настоящем изобретении, у нуждающегося в нем субъекта, включающему введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении.

[0695] В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение связано с участием активности инфламмасомы. В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение представляет собой заболевание или нарушение, в котором участвует активность инфламмасомы.

[0696] В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение представляет собой воспалительное нарушение, аутовоспалительное нарушение, аутоиммунное нарушение, нейродегенеративное заболевание или рак.

[0697] В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение представляет собой воспалительное нарушение, аутовоспалительное нарушение и/или аутоиммунное нарушение.

[0698] В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение выбрано из группы, включающей криопирин-ассоциированный аутовоспалительный синдром (CAPS; например, семейный холодовой аутовоспалительный синдром (FCAS), синдром Маки-Веллса (MWS), хронический младенческий неврологический кожно-артикулярный (CINCA) синдром/младенческое мультисистемное воспалительное заболевание (NOMID)), семейную средиземноморскую лихорадку (FMF), неалкогольную жировую инфильтрацию печени (NAFLD), неалкогольный стеатогепатит (NASH), подагру, ревматоидный артрит, остеоартрит, болезнь Крона, хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), хроническое заболевание почек (CKD), фиброз, ожирение, диабет типа 2, рассеянный склероз, кожное заболевание (например, акне) и нейровоспаление, происходящее при заболеваниях, вызванных мисфолдингом белка (например, прионные заболевания).

[0699] В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение представляет собой нейродегенеративное заболевание.

[0700] В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение представляет собой болезнь Паркинсона или болезнь Альцгеймера.

[0701] В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение представляет собой кожное заболевание.

[0702] В некоторых вариантах осуществления дерматологическое заболевание

представляет собой акне.

[0703] В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение представляет собой рак.

[0704] В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой метастазирующий рак, желудочно-кишечный рак, рак кожи, немелкоклеточную карциному легких, рак головного мозга (например, глиобластому) или колоректальную аденокарциному.

[0705] В некоторых объектах, настоящее изобретение относится к способу лечения или предупреждения аутовоспалительного нарушения, аутоиммунного нарушения, нейродегенеративного заболевания или рака у нуждающегося в нем субъекта, включающему введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении.

[0706] В некоторых объектах, настоящее изобретение относится к способу лечения или предупреждения воспалительного нарушения, аутовоспалительного нарушения и/или аутоиммунного нарушения, выбранного из группы, включающей криопирин-ассоциированный аутовоспалительный синдром (CAPS; например, семейный холодовой аутовоспалительный синдром (FCAS), синдром Маки-Веллса (MWS), хронический младенческий неврологический кожно-артикулярный (CINCA) синдром/младенческое мультисистемное воспалительное заболевание (NOMID)), семейную средиземноморскую лихорадку (FMF), неалкогольную жировую инфильтрацию печени (NAFLD), неалкогольный стеатогепатит (NASH), подагру, ревматоидный артрит, остеоартрит, болезнь Крона, хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), хроническое заболевание почек (CKD), фиброз, ожирение, диабет типа 2, рассеянный склероз, кожное заболевание (например, акне) и нейровоспаление, происходящее при заболеваниях, вызванных мисфолдингом белка (например, прионные заболевания) у нуждающегося в нем субъекта, включающему введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении.

[0707] В некоторых объектах, настоящее изобретение относится к способу лечения или предупреждения нейродегенеративного заболевания (например, болезни Паркинсона или болезни Альцгеймера) у нуждающегося в нем субъекта, указанный способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении.

[0708] В некоторых объектах, настоящее изобретение относится к способу лечения или предупреждения рака у нуждающегося в нем субъекта, указанный способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли или

фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении.

[0709] В некоторых объектах, настоящее изобретение относится к соединению, предлагаемому в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли для применения для ингибирования активности инфламмасомы (например, NLRP3 инфламмасомы) (например, *in vitro* или *in vivo*).

[0710] В некоторых объектах, настоящее изобретение относится к соединению, предлагаемому в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли для применения для лечения или предупреждения заболевания или нарушения, раскрытого в настоящем изобретении.

[0711] В некоторых объектах, настоящее изобретение относится к соединению, предлагаемому в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли для применения для лечения или предупреждения воспалительного нарушения, аутовоспалительного нарушения, аутоиммунного нарушения, нейродегенеративного заболевания или рака у нуждающегося в нем субъекта.

[0712] В некоторых объектах, настоящее изобретение относится к соединению, предлагаемому в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли для применения для лечения или предупреждения воспалительного нарушения, аутовоспалительного нарушения и/или аутоиммунного нарушения, выбранного из группы, включающей криопирин-ассоциированный аутовоспалительный синдром (CAPS; например, семейный холодовой аутовоспалительный синдром (FCAS), синдром Маки-Веллса (MWS), хронический младенческий неврологический кожно-артикулярный (CINCA) синдром/младенческое мультисистемное воспалительное заболевание (NOMID)), семейную средиземноморскую лихорадку (FMF), неалкогольную жировую инфильтрацию печени (NAFLD), неалкогольный стеатогепатит (NASH), подагру, ревматоидный артрит, остеоартрит, болезнь Крона, хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), хроническое заболевание почек (CKD), фиброз, ожирение, диабет типа 2, рассеянный склероз и нейровоспаление, происходящее при заболеваниях, вызванных мисфолдингом белка (например, прионные заболевания) у нуждающегося в нем субъекта.

[0713] В некоторых объектах, настоящее изобретение относится к соединению, предлагаемому в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли для применения для лечения или предупреждения нейродегенеративного заболевания (например, болезни Паркинсона или болезни Альцгеймера) у нуждающегося в нем субъекта.

[0714] В некоторых объектах, настоящее изобретение относится к соединению, предлагаемому в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли для применения для лечения или предупреждения рака у нуждающегося в нем субъекта.

[0715] В некоторых объектах, настоящее изобретение относится к применению соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли для приготовления лекарственного средства для ингибирования активности инфламмасомы (например, NLRP3 инфламмасомы) (например, *in vitro* или *in*

vivo).

[0716] В некоторых объектах, настоящее изобретение относится к применению соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли для приготовления лекарственного средства для лечения или предупреждения заболевания или нарушения, раскрытого в настоящем изобретении.

[0717] В некоторых объектах, настоящее изобретение относится к применению соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли для приготовления лекарственного средства для лечения или предупреждения воспалительного нарушения, аутовоспалительного нарушения, аутоиммунного нарушения, нейродегенеративного заболевания или рака у нуждающегося в нем субъекта.

[0718] В некоторых объектах, настоящее изобретение относится к применению соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли для приготовления лекарственного средства для лечения или предупреждения воспалительного нарушения, аутовоспалительного нарушения и/или аутоиммунного нарушения, выбранного из группы, включающей криопирин-ассоциированный аутовоспалительный синдром (CAPS; например, семейный холодовой аутовоспалительный синдром (FCAS), синдром Маки-Веллса (MWS), хронический младенческий неврологический кожно-артикулярный (CINCA) синдром/младенческое мультисистемное воспалительное заболевание (NOMID)), семейную средиземноморскую лихорадку (FMF), неалкогольную жировую инфильтрацию печени (NAFLD), неалкогольный стеатогепатит (NASH), подагру, ревматоидный артрит, остеоартрит, болезнь Крона, хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), хроническое заболевание почек (CKD), фиброз, ожирение, диабет типа 2, рассеянный склероз, кожные нарушения (например, акне) и нейровоспаление, происходящее при заболеваниях, вызванных мисфолдингом белка (например, прионные заболевания), у нуждающегося в нем субъекта.

[0719] В некоторых объектах, настоящее изобретение относится к применению соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли для приготовления лекарственного средства для лечения или предупреждения нейродегенеративного заболевания (например, болезни Паркинсона или болезни Альцгеймера) у нуждающегося в нем субъекта.

[0720] В некоторых объектах, настоящее изобретение относится к применению соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли для приготовления лекарственного средства для лечения или предупреждения рака у нуждающегося в нем субъекта.

[0721] Настоящее изобретение относится к соединениям, который функционируют, как ингибиторы активности инфламмасомы. Поэтому настоящее изобретение относится к способу ингибирования активности инфламмасомы *in vitro* или *in vivo*, указанный способ включает взаимодействие клетки с эффективным количеством соединения, или его

фармацевтически приемлемой соли, определенного в настоящем изобретении.

[0722] Эффективность соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, можно определить с помощью принятых в промышленности анализов/моделей заболеваний, соответствующих стандартным практикам их выявления, описанных в данной области техники и имеющихся в известном уровне техники.

[0723] Настоящее изобретение также относится к способу лечения заболевания или нарушения, в котором участвует активность инфламмосомы, у нуждающегося в таком лечении пациента, указанный способ включает введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения, или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, определенной в настоящем изобретении.

[0724] В целом соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, которые ингибируют созревание цитокинов семейства IL-1, эффективны при всех терапевтических нарушениях, которые опосредуются или связаны с повышенными содержаниями активных форм цитокинов, относящихся к семейству IL-1 цитокинов (Sims J. et al. *Nature Reviews Immunology* 10, 89-102 (February 2010)).

[0725] Типичные заболевания и соответствующие ссылки на литературу приведены ниже: воспалительные, аутовоспалительные и аутоиммунные заболевания, такие как CAPS (Dinarello CA. *Immunity*. 2004 Mar;20(3):243-4; Hoffman HM. al. *Reumatología* 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 типа 2 ((Dinarello CA. et al. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2010 Aug;17(4):314-21)) рассеянный склероз (см. модель EAE 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), такие как болезнь Паркинсона или болезнь 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 некоторые онкологические нарушения.

[0726] Благоприятно, что соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно использовать для лечения заболевания, выбранного из группы, включающей воспалительное заболевание, аутовоспалительное заболевание, аутоиммунное заболевание, нейродегенеративное заболевание и рак. Указанное воспалительное, аутовоспалительное и аутоиммунное заболевание предпочтительно выбрано из группы, включающей криопирин-ассоциированный аутовоспалительный синдром (CAPS, такой как например, семейный холодовой аутовоспалительный синдром (FCAS), синдром Маки-Веллса (MWS), хронический младенческий неврологический кожно-артикулярный (CINCA) синдром/младенческое мультисистемное воспалительное заболевание (NOMID)), семейную средиземноморскую лихорадку (FMF), неалкогольную жировую инфильтрацию

печени (NAFLD), неалкогольный стеатогепатит (NASH), хроническое заболевание почек (CKD), подагру, ревматоидный артрит, остеоартрит, болезнь Крона, COPD, фиброз, ожирение, диабет типа 2, рассеянный склероз, кожные заболевания (например, акне) и нейровоспаление, происходящее при заболеваниях, вызванных мисфолдингом белка, такие как прионные заболевания. Указанное нейродегенеративное заболевание включает, но не ограничивается только ими, болезнь Паркинсона и болезнь Альцгеймера.

[0727] Соответственно, соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно использовать для лечения заболевания, выбранного из группы, включающей криопирин-ассоциированный аутовоспалительный синдром (CAPS, такой как например, семейный холодовой аутовоспалительный синдром (FCAS), синдром Маки-Веллса (MWS), хронический младенческий неврологический кожно-артикулярный (CINCA) синдром/младенческое мультисистемное воспалительное заболевание (NOMID)), семейную средиземноморскую лихорадку (FMF), неалкогольную жировую инфильтрацию печени (NAFLD), неалкогольный стеатогепатит (NASH), хроническое заболевание почек (CKD), подагру, ревматоидный артрит, остеоартрит, болезнь Крона, COPD, фиброз, ожирение, диабет типа 2, рассеянный склероз, кожные заболевания (например, акне) нейровоспаление, происходящее при заболеваниях, вызванных мисфолдингом белка, такие как прионные заболевания, нейродегенеративные заболевания (например, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера) и онкологические нарушения.

Лечение рака; связи с инфламмасомой

[0728] Давно наблюдались хронические воспалительные ответы, связанные с разными типами рака. Во время злокачественного преобразования или лечения рака инфламмасы могут активироваться в ответ на сигналы опасности и эта активация при раке может быть благоприятной и вредной.

[0729] Экспрессия IL-1 β повышена при разных раковых заболеваниях (включая рак молочной железы, предстательной железы, толстой кишки, легкого, раковые заболевания головы и шеи и меланомы) и для пациентов с продуцирующими IL-1 β опухолями прогноз обычно плохой (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).

[0730] Раковые заболевания возникшие из эпителиальных клеток (карцинома) или эпителия желез (аденокарцинома) являются гетерогенными; состоящими из многих различных типов клеток. Они могут, в частности, включать фибробласты, иммунные клетки, адипоциты, эндотелиальные клетки и перициты, и все они 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 привести к связанному с раком воспалению путем инфильтрации иммунных клеток. Наличие лейкоцитов в опухолях является известным, но только недавно стало очевидно, что воспалительное микроокружение является важным компонентом всех опухолей. Большинство опухолей (>90%) является результатом соматических мутаций или экологических факторов, а не

эмбриональных мутаций и многие экологические причины рака связаны с хроническим воспалением (20% раковых заболеваний связаны с хронической инфекцией, 30% с вызванными курением/вдыханием загрязнителями и 35% с пищевыми факторами (20% всех раковых заболеваний 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).

GI рак

[0731] Раковые заболевания желудочно-кишечного (GI) тракта часто связаны с хроническим воспалением. Например, инфекция *H. pylori* связана с раком желудка (Amieva, Manuel и Richard M. Peek. "Pathobiology of *Helicobacter pylori*-Induced Gastric Cancer". *Gastroenterology* 150.1 (2016): 64-78). Колоректальный рак связан с воспалительной болезнью кишечника (Bernstein, Charles N., et al. "Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease". *Cancer* 91.4 (2001): 854-862). Хроническое воспаление желудка приводит к повышающей регуляции 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 интерлейкин-2. *Int J Clin Lab Res* 26:207-210) и полиморфизм гена IL-1 β может повысить риск рака желудка (Wang P, et al., (2007) Association of interleukin-1 gene polymorphisms with gastric cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer* 120:552-562).

[0732] В 19% случаев рака желудка экспрессия каспазы-1 снижена, что коррелирует со стадией, метастазированием в лимфатические узлы выживаемостью (Jee et al., 2005). Микоплазма *hyorhinis* связана с развитием рака желудка, вызываемая ей активация инфламмосомы NLRP3 может быть связана с ее стимулированием метастазирования рака желудка (Xu et al., 2013).

Раковые заболевания кожи

[0733] Ультрафиолетовое излучение является наиболее важным вызванной окружающей средой опасностью для возникновения рака кожи, что промотируется вызываемым повреждением DNA, иммуносупрессией и воспалением. Наиболее злокачественный рак кожи, меланома, характеризуется повышающей регуляцией воспалительных цитокинов и все они могут регулироваться с помощью IL-1 β (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 метастазирование клеток меланомы и рост по зависимым от IL-1 механизмам *in vivo*. При использовании ингибирования метастазирования тимохиноном в модели на мышах меланомы B16F10 было показано, что оно зависит от ингибирования инфламмосомы 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

[0734] NLRP3 способствует устойчивости глиомы к радиотерапии. Ионизирующее излучение может вызвать экспрессию NLRP3, а ингибирование NLRP3 уменьшает рост

опухоли и увеличивает выживаемость мышей после лучевой терапии. Поэтому ингибирование инфламмасомы NLRP3 представляет собой терапевтическую стратегию для лечения устойчивой к излучению глиомы (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

[0735] В более широком смысле заявители считают, что NLRP3 участвует в промотировании метастазирования и поэтому модуляция NLRP3, вероятно, должна его блокировать. IL-1 участвует в генезе опухоли, инвазивности, метастазировании опухоли, взаимодействиях опухоли с хозяином (Apte, Ron N., et al. "The involvement of IL-1 in tumorigenesis, tumour invasiveness, metastasis and tumour-host interactions". *Cancer and Metastasis Reviews* 25.3 (2006): 387-408) and 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).

[0736] Ген IL-1 часто экспрессируется в метастазах пациентов с некоторыми типами раковых заболеваний человека. Например, IL-1mRNA сильно экспрессировался более, чем с половине всех исследованных образцов метастатических опухолей человека, включая, в частности, образцы немелкоклеточной карциномы легких, колоректальной аденокарциномы и меланомы (Elaraj, Dina M., et al. "The role of interleukin 1 in growth и metastasis of human cancer xenografts". *Clinical Cancer Research* 12,4 (2006): 1088-1096) и IL-1RA подавляет рост ксенотрансплантата в продуцирующих IL-1 опухолях, но без антипролиферативных эффектов *in vitro*.

[0737] Кроме того, передача сигналов IL-1 является биомаркером для прогнозирования рака молочной железы у пациентов с повышенным риском развития метастазов в кости. В модели на мышах IL-1 β и его рецептор повышающе регулируются в клетках рака молочной железы, которые метастазируются в кости, по сравнению с клетками без метастазирования. В модели на мышах антагонист рецептора IL-1 анакинра уменьшал пролиферацию и ангиогенез, а также оказывал значительное влияние на окружение опухоли, уменьшая оборот маркеров кости, IL-1 β и TNF альфа (Holen, Ingunn, et al. "IL-1 drives breast cancer growth and bone metastasis *in vivo*". *Oncotarget* (2016).

[0738] IL-18 индуцирует продуцирование MMP-9 в линии клеток лейкоза человека HL-60, что благоприятствует разрушению внеклеточного матрикса и миграцию и инвазивность раковых клеток (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 поддерживать развитие метастазирования опухоли в печени путем индуцирования экспрессии VCAM-1 в синусоидальной эндотелии печени (Carrascal, Maria Teresa, et al. "Interleukin-18 binding protein reduces b16 melanoma hepatic metastasis by neutralizing adhesiveness и growth factors of sinusoidal endothelium". *Cancer Research* 63.2 (2003): 491-497).

[0739] Рецептор CD36 поглощения жирной кислоты играет двойную роль в примировании транскрипции гена pro-IL-1 β и индуцирует сборку комплекса инфламмасомы NLRP3. CD36 и гетеродимер TLR4-TLR6 распознают oxLDL, который инициирует путь передачи сигналов, приводящий к транскрипционной повышающей регуляции NLRP3 и pro-IL-1 β (сигнал 1). CD36 также опосредует выведение oxLDL в лизосомальный компартмент, где образуются кристаллы, которые индуцируют разрушение 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).

[0740] Субпопуляция клеток карциномы полости рта человека экспрессирует большие количества рецептора CD36 поглощения жирной кислоты и является уникальной по ее способности инициировать метастазирование. Пальмитиновая кислота или рацион с высоким содержанием жира увеличивает метастатический потенциал клеток CD36+. Нейтрализация антител к CD36 блокирует метастазирование в ортотопных моделях рака полости рта человека на мышах. Наличие инициирующих метастазирование CD36+ клеток коррелирует с плохим прогнозом для многочисленных типов карциномы. Предполагается, что пищевые липиды могут промотировать 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).

[0741] При печеночно-клеточной карциноме эндогенная пальмитиновая кислота активирует программу типа эндотелиально-мезенхимального перехода (EMT) и индуцирует миграцию, которая была снижена ингибитором CD36, сульфо-N-сукцинимидилолеатом (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 связан со степенью EMT и это показывало, что ими действительно являлись CD36 и свободные жирные кислоты, которые являются важными.

[0742] Раковые стволовые клетки (CSCs) используют CD36 для промотирования их действия. Окисленные фосфолипиды, лиганды CD36, находились в глиобластоме и пролиферация CSCs, но не CSCs увеличивалась при усилении воздействия окисленного LDL. CD36 также коррелирует с прогнозом для пациента.

Устойчивость к химиотерапии

[0743] В дополнение к прямым цитотоксическим воздействиям химиотерапевтические средства усиливают иммунную систему хозяина, которая способствует противоопухолевой активности. Однако показано, что гемцитабин и 5-FU активируют NLRP3 в образованных из миелоидных клеток супрессорных клетках, что приводит к продуцированию IL-1 β , который снижает противоопухолевую эффективность. Механистически эти средства дестабилизируют лизосому с выделением катепсина В для активации NLRP3. IL-1 β обеспечивает продуцирование IL-17 из клеток CD4+ Т, который, в свою очередь, уменьшает эффективность химиотерапии. Более значительные

противоопухолевые воздействия гемцитабина и 5-FU наблюдались, когда опухоли образовывались у мышей NLRP3^{-/-} или Caps1^{-/-} или мышей WT лечили с помощью IL-1RA. Поэтому активация образованных из миелоидных клеток супрессорных клеток 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 tumour growth". Nature medicine 19.1 (2013): 57-64.). Поэтому соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, могут быть применимы в химиотерапии для лечения разных раковых заболеваний.

[0744] Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить по отдельности в качестве единственного лекарственного средства или можно вводить в дополнение к одному или большему количеству других веществ и/или средств лечения. Такое совместное лечение можно обеспечить путем одновременного, последовательного или раздельного введения отдельных компонентов лечения.

[0745] Например, терапевтическую эффективность можно увеличить путем введения вспомогательного вещества (т. е. само вспомогательное вещество может обладать лишь минимальным терапевтическим преимуществом, но в комбинации с другим терапевтическим средством усиливается общее терапевтическое преимущество для индивидуума). Альтернативно, только в качестве примера, преимущество, ощущаемое индивидуумом, может быть усилено путем введения соединения формулы (I) вместе с другим терапевтическим средством (что также включает терапевтический режим), которое также обладает терапевтическим преимуществом.

[0746] В случаях, если соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, вводят в комбинации с другими терапевтическими средствами, соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, не следует вводить таким же путем, как другие терапевтические средства, и его можно вводить другим путем вследствие других физических и химических характеристик. Например, соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, можно вводить перорально для создания и поддержания надлежащего содержания в крови, а другое терапевтическое средство можно вводить внутривенно. Начальное введение можно проводить в соответствии с установленными режимами, известными в данной области техники, и затем, с учетом наблюдающихся эффектов, дозы, пути введения и времени введения может изменить квалифицированный клиницист.

[0747] Конкретный выбор другого терапевтического средства зависит от диагноза лечащих врачей и их заключения о состоянии индивидуума и соответствующего режима лечения. Этим объектом настоящего изобретения является комбинация для применения для лечения заболевания, в котором участвует активность инфламмасы, включающая соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, определенное выше в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемую соль и другое подходящее средство.

[0748] Другим объектом настоящего изобретения фармацевтическая композиция, которая включает соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, или его

фармацевтически приемлемую соль в комбинации с подходящим фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем.

[0749] В дополнение к их применению в терапевтической медицине, соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли также применимы в качестве фармацевтических средств для разработки и стандартизации тестовых систем *in vitro* и *in vivo* для исследования влияния ингибиторов инфламмасы на лабораторных животных, таких как собаки, кролики, обезьяны, крысы и мыши, в качестве части поиска новых терапевтических средств.

[0750] Для любой указанных выше фармацевтической композиции также применим процесс, способ, применение, лекарственное средство и особенности приготовления, описанные в настоящем изобретении, любые из альтернативных вариантов осуществления макромолекул, предлагаемых в настоящем изобретении, описанные в настоящем изобретении.

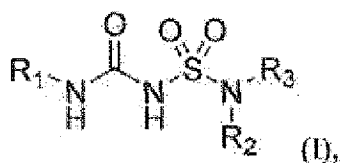
Пути введения

[0751] Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, или фармацевтические композиции, включающие эти соединения, можно вводить субъекту любым подходящим путем введения, системным/периферическим или местным (т. е. на место желательного воздействия).

[0752] Пути введения включают, но не ограничиваются только ими, пероральный (например, путем проглатывания); буккальный; сублингвальный; чрескожный (включая, например, пластырь, лейкопластырь и т. п.); трансмукозальный (включая, например, пластырь, лейкопластырь и т. п.); интраназальный (например, с помощью назального спрея); глазной (например, с помощью глазных капель); пульмональный (например, с помощью ингаляционной терапии или путем вдывания с использованием, например, аэрозоля, например, через рот или нос); ректальный (например, с помощью суппозитория или клизмы); вагинальный (например, с помощью пессария); парентеральный, например, путем инъекции, включая подкожную, внутривенную, внутримышечную, внутриартериальную, внутрисердечную, интратекальную, интраспинальную, внутрикапсулярную, подкапсулярную, интраорбитальную, внутрибрюшинную, внутритрахеальную, субкутикулярную, внутрисуставную, субарахноидальную и надчревную; с помощью имплантации депо или резервуара, например, подкожно или внутримышечно.

Дополнительные объекты настоящего изобретения

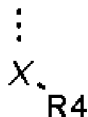
[0753] Первым объектом настоящего изобретения является соединение формулы (I) или его пролекарство, или фармацевтически приемлемая соль:



где:

R_1 означает моноциклическое (C_3 - C_8) алкильное кольцо или полициклическое алкильное кольцо или моноциклическое (C_5 - C_6) арильное кольцо или 9- или 10-членную бициклическую частично ненасыщенную карбоциклическую кольцевую систему или 12-, 13-, 14-, 15- или 16-членную трициклические частично ненасыщенную карбоциклическую кольцевую систему,

R_2 означает группу:

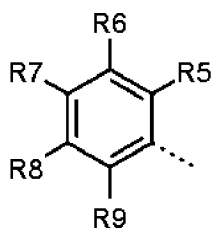


где X означает $(CH_2)_{0,1}$ или 2 и R_4 означает насыщенное 4-7-членное гетероциклическое кольцо, включающее по меньшей мере один или большее количество N и O; и

R_3 выбран из группы, включающей 5- или 6-членное гетероциклическое ароматическое кольцо, включающее два или три разных атома, независимо выбранных из группы, включающей C, N, O и S, где R_3 связан с соседним N формулы I через атом C.

[0754] В некоторых вариантах осуществления R_1 означает фенильную группу или замещенную фенильную группу.

[0755] В некоторых вариантах осуществления R_1 обладает структурой:



где каждый из R_5 , R_6 , R_7 , R_8 и R_9 независимо выбран из группы, включающей H, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, галоген, галогеналкил, цианогруппу, C_1 - C_6 алкоксигруппу и аминогруппу.

[0756] В некоторых вариантах осуществления первый набор двух соседних групп, выбранных из группы, включающей R_5 , R_6 , R_7 , R_8 и R_9 , определяет 4-7-членное алкильное или арильное кольцо "А".

[0757] В некоторых вариантах осуществления второй, другой набор двух соседних групп, выбранных из группы, включающей R_5 , R_6 , R_7 , R_8 и R_9 , определяет 4-7-членное алкильное или арильное кольцо "В".

[0758] В некоторых вариантах осуществления R_5 и R_6 образуют первый набор.

[0759] В некоторых вариантах осуществления R_8 и R_9 образуют второй набор.

[0760] Необязательно в некоторых вариантах осуществления, описанных выше, кольцо А и/или кольцо В может быть замещено одной или большим количеством групп, независимо выбранных из группы, включающей C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, галоген, гидроксигруппу, галогеналкил, цианогруппу, C_1 - C_6 алкоксигруппу и аминогруппу.

[0761] В некоторых вариантах осуществления R_1 означает гексагидроиндацен.

[0762] В некоторых вариантах осуществления R_4 означает необязательно замещенный окса-, аза- или тиациклопентан, или необязательно замещенный окса-, аза- или тиациклогексан.

[0763] В некоторых вариантах осуществления R_4 замещен одной или большим количеством групп, независимо выбранных из группы, включающей C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, галоген, галогеналкил, цианогруппу, алкоксигруппу, гидроксигруппу, кетогруппу, аминогруппу и амидную группу.

[0764] В других вариантах осуществления по меньшей мере одна замещающая группа связана с атомом N кольца R_4 .

[0765] В предпочтительных вариантах осуществления по меньшей мере одна замещающая группа представляет собой метильную группу, связанную с атомом N кольца R_4 .

[0766] В некоторых вариантах осуществления R_4 означает морфолин.

[0767] В некоторых вариантах осуществления 5- или 6-членный гетероцикл в R_3 включает 1, 2 или 3 атома N.

[0768] В некоторых вариантах осуществления 5- или 6-членный гетероцикл в R_3 включает один атом N и один атом O.

[0769] В некоторых вариантах осуществления 5- или 6-членный гетероцикл в R_3 выбран из группы, включающей пиразол, изоксазол, имидазол, триазол, пиримидин и пиразин, где гетероцикл необязательно является замещенным.

[0770] В некоторых вариантах осуществления 5- или 6-членное гетероциклическое ароматическое кольцо в R_3 замещено по меньшей мере одной группой, независимо выбранной из группы, включающей линейный, разветвленный или циклический (C_1 - C_6) алкил, алкенил, алкинил, галоген, гидроксигруппу, галогеналкил, цианогруппу, алкоксигруппу, аминогруппу и амидную группу.

[0771] Замещающей группой предпочтительно является метильная, этильная или пропильная группа.

[0772] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна замещающая группа связана с атомом N гетероцикла в R_3 . В других вариантах осуществления по меньшей мере одна замещающая группа связана с атомом C гетероцикла в R_3 . Если имеются два или большее количество заместителей, группы в некоторых вариантах осуществления они могут быть связаны с обоими атомами N и C гетероцикла в R_3 .

[0773] В предпочтительных вариантах осуществления соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, выбрано из группы, включающей:

натриевую соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)(оксан-4-ил)сульфамоил]мочевины;

натриевую соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)(1-метилпиперидин-4-ил)сульфамоил]мочевины;

натриевую соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-[(1-метил-1H-пиразол-

4-ил)[(1-метилпиперидин-4-ил)метил]сульфамоил]мочевины;

натриевую соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-[(оксан-4-ил)[1-(пропан-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил]сульфамоил]мочевины;

натриевую соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-[(1-метилпиперидин-4-ил)[1-(пропан-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил]сульфамоил]мочевины;

натриевую соль 1-[(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)(оксан-4-ил)сульфамоил]-3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)мочевины;

натриевую соль 1-[(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)(1-метилпиперидин-4-ил)сульфамоил]-3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)мочевины;

натриевую соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)(оксолан-3-ил)сульфамоил]мочевины;

натриевую соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-[(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)(оксан-4-ил)сульфамоил]мочевины;

натриевую соль 1-[(1,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)(оксан-4-ил)сульфамоил]-3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)мочевины;

натриевую соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-[(оксан-4-ил)(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)сульфамоил]мочевины;

натриевую соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-[(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)(оксан-4-ил)сульфамоил]мочевины;

натриевую соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-[(оксан-4-ил)(1,2-оксазол-4-ил)сульфамоил]мочевины;

натриевую соль 1-[(1,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)(1-метилпиперидин-4-ил)сульфамоил]-3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)мочевины;

натриевую соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-[(1-метилпиперидин-4-ил)(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)сульфамоил]мочевины;

натриевую соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)[(оксетан-3-ил)метил]сульфамоил]мочевины;

натриевую соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-[(оксан-4-ил)(пиримидин-5-ил)сульфамоил]мочевины;

натриевую соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-[(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)(оксан-4-ил)сульфамоил]мочевины;

натриевую соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-[(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)(оксан-4-ил)сульфамоил]мочевины;

натриевую соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-[(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)(1-метилпиперидин-4-ил)сульфамоил]мочевины;

натриевую соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-[(1-метил-1Н-имидазол-4-ил)(оксан-4-ил)сульфамоил]мочевины;

натриевую соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)(оксан-3-ил)сульфамоил]мочевины;

натриевую соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-[(1-метил-1Н-пиразол-

4-ил)(1-метилпиперидин-3-ил)сульфамоил]мочевины; и
натриевую соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)(1-метилпирролидин-3-ил)сульфамоил]мочевины.

[0774] "(2-6C)алкенилен" означает линейный двухвалентный углеводородный радикал, содержащий от 2 до 6 атомов углерода, или разветвленный двухвалентный углеводородный радикал, содержащий от 3 до 6 атомов углерода, содержащий по меньшей мере одну двойную связь, например, как в этенилене, 2,4-пентадиенилене и т. п.

[0775] "(2-6C)алкинилен" означает линейный двухвалентный углеводородный радикал, содержащий от 2 до 6 атомов углерода, или разветвленный двухвалентный углеводородный радикал, содержащий от 3 до 6 атомов углерода, содержащий по меньшей мере одну тройную связь, например, как в этинилене, пропиниле и бутиниле и т. п.

[0776] "(3-8C)циклоалкил" означает углеводородное кольцо, содержащее от 3 до 8 атомов углерода, например, циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклогептил или бицикло[2.2.1]гептил.

[0777] Подходящие значения термина "(1-6C)алкоксигруппа" включают метоксигруппу, этоксигруппу, пропоксигруппу, изопропоксигруппу и бутоксигруппу.

[0778] Подходящие значения термина "(1-3C)алкиламиногруппа" включают метиламиногруппу, этиламиногруппу, пропиламиногруппу, изопропиламиногруппу и бутиламиногруппу.

[0779] Подходящие значения термина "ди-[(1-3C)алкил]-аминогруппа" включают диметиламиногруппу, диэтиламиногруппу, N-этил-N-метиламиногруппу и диизопропиламиногруппу.

[0780] Термин "5-членная моноциклическая гетероарил кольцевая система" используется для определения кольцевой системы, где кольцевая система, необязательно включает 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей кислород, азот и серу. Подходящие примеры включают фурил, тиофенил, пирролил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, пиразолил, имидазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, триазолил и тетразолил.

[0781] Термин "8-, 9- или 10-членная бициклическая гетероарил кольцевая система" используется для определения образовавшейся кольцевой системы, она необязательно включает 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей кислород, азот и серу. Подходящие примеры включают индолил, изоиндолил, индазолил, бензимидазолил, бензоксатиазолил, бензоксадиазолил, бензотиадиазолил, хинолинил, изохинолинил, пуринил, 1,8-нафтиридил, птеридил, 1H-пирроло[3,2-b]пиридинил, 1H-пирроло[2,3-c]пиридинил, пиридо[3,2 d]пиримидил и пиримидоимидазолил. Термин "8-, 9- или 10-членная бициклическая гетероарил кольцевая система" также включает частично ароматические бициклические кольцевые системы, где первое кольцо является ароматическим и другое второе кольцо является неароматическим, насыщенным или частично насыщенным. Подходящие примеры

частично ароматических бициклических кольцевых систем включают например, 4,5,6,7-тетрагидроиндолил, 4,5,6,7-тетрагидроизоиндолил и 2Н,4Н,5Н,6Н-циклопента[с]пирролил.

[0782] Термин "5- или 6-членная моноциклическая гетероарил кольцевая система" означает 5- или 6-членную ароматическую кольцевую систему, включающую 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей кислород, азот и серу. Подходящие примеры включают фурил, тиофенил, пирролил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, пиразолил, имидазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, триазолил, тетразолил, пиридил, пиримидинил, пиазинил и пиридазинил.

[0783] Термин "3-, 4-, 5- или 6-членная моноциклическая гетероцикл ли кольцевая система" означает 3-, 4-, 5- или 6-членную неароматическую насыщенную или частично насыщенную гетероциклическую кольцевую систему, где кольцевая система необязательно включает 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей кислород, азот и серу, где кольцевой атом серы необязательно окислен с образованием S-оксида (оксидов). Подходящие примеры включают оксиранил, азиридирил, азетидинил, оксетанил, пирролинил, пирролидинил, имидазолинил, имидазолидинил, пиразолинил, пиразолидинил, морфолинил, тиоморфолинил, пиперидинил, гомопиперидинил, пиперазинил, гомопиперазинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиран и тетрагидро-1,4-тиазинил.

[0784] Термин "12-, 13-, 14-, 15- или 16-членная трициклическая частично ненасыщенная гетероциклическая кольцевая система" при использовании для определения кольцевой системы означает 12-, 13-, 14-, 15- или 16-членную частично ненасыщенную гетероциклическую кольцевую систему, которая включает 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей кислород, азот и серу, где кольцевой атом серы необязательно окислен с образованием S-оксида (оксидов). Подходящие примеры включают кольца, такие как 2-азатрицикло[7.3.0.0^{3,7}]додека-1,3(7),8-триенил, 1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroacridinyl, 7-азатрицикло[7.3.0.0^{2,7}]додека-1,6,8-триенил, 1,2,3,4,7,8,9,10-octahydrophenanthridinyl, 1Н,2Н,3Н,6Н,7Н,8Н,9Н-циклопента[с]изохинолинил, 1Н,2Н,3Н,6Н,7Н,8Н,9Н-циклопента[с]хинолонил, 1Н,2Н,3Н,5Н,6Н,7Н,8Н-циклопента[б]хинолонил, 1Н,2Н,3Н,5Н,6Н,7Н-циклопента[б]пирролизинил, 1Н,2Н,3Н,5Н,6Н,7Н,8Н-циклогекса[б]пирролизинил, 1Н,2Н,3Н,5Н,6Н,7Н-циклопента[б]пирролизинил и 1Н,2Н,3Н,5Н,6Н,7Н,8Н-циклопента[б]индолизинил.

[0785] "12-, 13-, 14-, 15- или 16-членная трициклическая частично ненасыщенная карбоциклическая кольцевая система" содержит только атомы углерода. Подходящие примеры включают кольца, такие как 1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индаценил, 1Н,2Н,3Н,6Н,7Н,8Н,9Н-циклопента[а]нафталинил, 1,2,3,6,7,8-гексагидро-as-индаценил, 1,2,3,4,5,6,7,8-октагидроантраценил, 1,2,3,4,5,6,7,8-октагидрофенантренил и 1Н,2Н,3Н,5Н,6Н,7Н,8Н-циклопента[б]нафталинил.

[0786] Термин "3-, 4-, 5- или 6-членная насыщенная или частично ненасыщенная

карбоциклическая кольцевая система" означает моноциклическую кольцевую систему, включающую только атомы углерода. Подходящие примеры включают циклопропан, циклопентан, циклогексан и циклогексен.

[0787] Другим объектом настоящего изобретения является фармацевтическая композиция, включающая соединение, определенное в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемую соль в смеси с фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем.

[0788] Другим объектом настоящего изобретения является соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция, определенная в настоящем изобретении для применения в качестве лекарственного средства.

[0789] Другим объектом настоящего изобретения является соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, определенное в настоящем изобретении, или фармацевтическая композиция, определенная в настоящем изобретении, для применения для лечения нарушения, в котором участвует активность инфламмосомы.

[0790] В некоторых вариантах осуществления композиция предназначена для применения для лечения рака. В особенно предпочтительных вариантах осуществления рак выбран из группы, включающей метастазирующий рак, рак головного мозга, плоскоклеточную карциному головы и шеи, желудочно-кишечный рак, рак кожи, мелкоклеточную карциному легких и колоректальную аденокарциному.

[0791] Другим объектом настоящего изобретения является соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват, или фармацевтическая композиция, определенная в настоящем изобретении, для применения для лечения воспалительного, аутовоспалительного или аутоиммунного нарушения, нейродегенеративного заболевания или рака. В предпочтительном варианте осуществления воспалительное, аутовоспалительное или аутоиммунное нарушение представляет собой криопирин-ассоциированный аутовоспалительный синдром (CAPS, такой как например, семейный холодовой аутовоспалительный синдром (FCAS), синдром Маки-Веллса (MWS), хронический младенческий неврологический кожно-артикулярный (CINCA) синдром/младенческое мультисистемное воспалительное заболевание (NOMID)), семейную средиземноморскую лихорадку (FMF), неалкогольную жировую инфильтрацию печени (NAFLD), неалкогольный стеатогепатит (NASH), хроническое заболевание почек (CKD), подагру, болезнь отложения пирофосфата кальция (CPPD), болезнь отложения пирофосфата кальция (CPPD), ревматоидный артрит, остеоартрит, болезнь Крона, COPD, фиброз, ожирение, диабет типа 2, рассеянный склероз, кожное заболевание (например, акне) или нейровоспаление, происходящее при заболеваниях, вызванных мисфолдингом белка, такие как прионные заболевания. В другом варианте осуществления нейродегенеративное заболевание представляет собой болезнь Паркинсона или болезнь Альцгеймера.

[0792] Другим объектом настоящего изобретения является применение соединения

формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, определенного в настоящем изобретении для приготовления лекарственного средства для лечения воспалительного, аутовоспалительного или аутоиммунного нарушения, нейродегенеративного заболевания или рака. Предпочтительно, если воспалительное, аутовоспалительное или аутоиммунное нарушение представляет собой криопирин-ассоциированный аутовоспалительный синдром (CAPS, такой как например, семейный холодовой аутовоспалительный синдром (FCAS), синдром Маки-Веллса (MWS), хронический младенческий неврологический кожно-артикулярный (CINCA) синдром/младенческое мультисистемное воспалительное заболевание (NOMID)), семейную средиземноморскую лихорадку (FMF), неалкогольную жировую инфильтрацию печени (NAFLD), неалкогольный стеатогепатит (NASH), хроническое заболевание почек (CKD), подагру, болезнь отложения пирофосфата кальция (CPPD), ревматоидный артрит, остеоартрит, болезнь Крона, COPD, фиброз, ожирение, диабет типа 2, рассеянный склероз, кожные заболевания (например, акне) или нейровоспаление, происходящее при заболеваниях, вызванных мисфолдингом белка, такие как прионные заболевания. Предпочтительно, если нейродегенеративное заболевание представляет собой болезнь Паркинсона или болезнь Альцгеймера.

[0793] Другим объектом настоящего изобретения является способ ингибирования активности инфламмасомы (такой как NLRP3 инфламмасома) *in vitro* или *in vivo*, указанный способ включает взаимодействие клетки с эффективным количеством соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, определенного в настоящем изобретении.

[0794] Другим объектом настоящего изобретения является способ лечения заболевания или нарушения, в котором участвует активность инфламмасомы у нуждающегося в таком лечении пациента, указанный способ включает введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) его фармацевтически приемлемой соли, определенного в настоящем изобретении, или фармацевтическая композиция, определенная в настоящем изобретении.

[0795] Другим объектом настоящего изобретения является способ лечения воспалительного, аутовоспалительного или аутоиммунного нарушения, нейродегенеративного заболевания или рака у нуждающегося в таком лечении пациента, указанный способ включает введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) его фармацевтически приемлемой соли, определенного в настоящем изобретении, или фармацевтическая композиция, определенная в настоящем изобретении.

[0796] Другим объектом настоящего изобретения является способ лечения воспалительного, аутовоспалительного или аутоиммунного нарушения и/или аутоиммунного нарушения, выбранного из группы, включающей криопирин-ассоциированные аутовоспалительные синдромы (CAPS, включая семейный холодовой аутовоспалительный синдром (FCAS), синдром Маки-Веллса (MWS), хронический младенческий неврологический кожно-артикулярный (CINCA) синдром/младенческое

мультисистемное воспалительное заболевание (NOMID)), семейную средиземноморскую лихорадку и неалкогольная жировая инфильтрация печени (NAFLD), Неалкогольный стеатогепатит (NASH), хроническое заболевание почек (CKD), подагру, болезнь отложения пирофосфата кальция (CPPD), ревматоидный артрит, остеоартрит, болезнь Крона, COPD, фиброз, ожирение, диабет типа 2, рассеянный склероз, кожные заболевания (например, акне) и нейровоспаление, происходящее при заболеваниях, вызванных мисфолдингом белка, такие как прионные заболевания у нуждающегося в таком лечении пациента, указанный способ включает введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, определенного в настоящем изобретении, или фармацевтическая композиция, определенная в настоящем изобретении.

[0797] Другим объектом настоящего изобретения является способ лечения нейродегенеративного заболевания, такого как болезнь Паркинсона или болезнь Альцгеймера у нуждающегося в таком лечении пациента, указанный способ включает введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, определенного в настоящем изобретении, или фармацевтическая композиция, определенная в настоящем изобретении.

[0798] Другим объектом настоящего изобретения является способ получения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, определенного в настоящем изобретении.

[0799] Другим объектом настоящего изобретения является соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, получаемое или полученное, или непосредственно полученное способом получения соединения, определенным в настоящем изобретении.

[0800] Другим объектом настоящего изобретения являются новые промежуточные продукты, определенные в настоящем изобретении, которые являются подходящими для применения в любой из методик синтеза, приведенных в настоящем изобретении.

[0801] Настоящее изобретение описано выше, приведенные ниже примеры представлены для иллюстрации, а не для ограничения.

ПРИМЕРЫ

[0802] Типичные соли соединений формулы (I) синтезированы и исследованы в примерах. Следует понимать, что нейтральные соединения формулы (I) можно аналогичным образом синтезировать и исследовать по типичным методикам, описанным в примерах. Кроме того, следует понимать, что соли (например, натриевую соль) соединений формулы (I) можно превратить в соответствующее нейтральные соединения по стандартным методикам, использующимся в данной области техники например, (путем регулирования pH и необязательно экстракции (например, в водную фазу)).

[0803] Спектры ядерного магнитного резонанса (NMR) регистрировали при 400 МГц или 300 МГц, как указано, и при 300,3 К, если не указано иное; химические сдвиги (δ) приведены в частях на миллион (част./млн). Спектры регистрировали на приболе

Bruker или Varian с проведением 8, 16 или 32 скайрований.

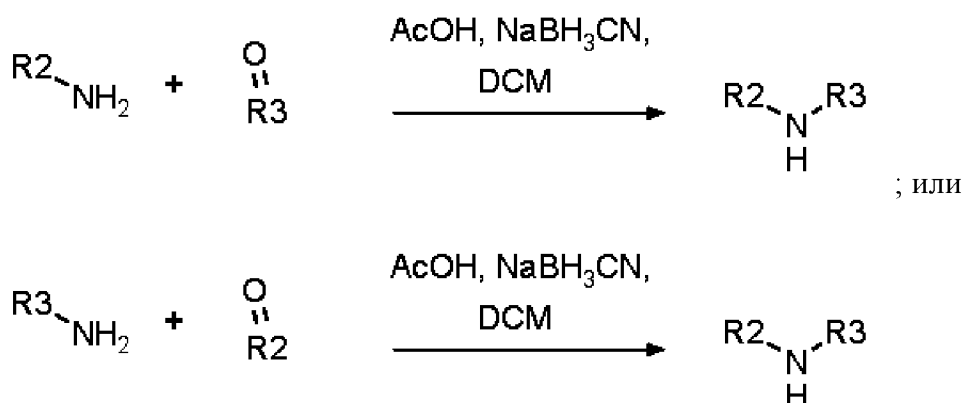
[0804] Хроматограммы и спектры LC-MS и регистрировали с использованием приборов Agilent 1200 или Shimadzu LC-20 AD&MS 2020 с использованием колонки C-18, такой как Luna-C18 2,0×30 мм или Xbridge Shield RPC18 2,1×50 мм. Инжектируемые объемы равнялись 0,7-8,0 мкл и скорости потока обычно равнялись 0,8 или 1,2 мл/мин. Для детектирования использовали детектор с диодной матрицей (DAD) или испарительное светорассеяния (ELSD), а также ионизацию положительных ионов электрораспылением. MS диапазон равнялся 100-1000 Да. Растворители использовали в градиентном режиме с применением воды и ацетонитрила, оба содержали модификатор (обычно 0,01-0,04%), такой как трифторуксусная кислота или карбонат аммония.

[0805] Аббревиатуры:

ACN	Ацетонитрил
AcOH	Уксусная кислота
AP	атмосферное давление
Ar	аргон
BINAP	2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил
DCM	Дихлорметан
DIAD	Диизопропилазодикарбоксилат
DMF	N, N-диметилформамид
DMSO-d ₆	Гексадейтеродиметилсульфоксид
dppf	1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен
экв.	эквиваленты
MS ES ⁺	масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением с получением положительных ионов
ESI	ионизация электрораспылением
EtOAc	этилацетат
FCC	колоночная флэш- хроматография
ч	час(ы)
HATU	N-оксид N-[(диметиламино)-1H-1,2,3-триазоло-[4,5-b]пиридин-1-илметил]-N-метилметанамминийгексафторфосфата
HPLC	высокоэффективная жидкостная хроматография
LC-MS	жидкостная хроматография-масс-спектрометрия
MeOD	Метанол-d ₄
MeOH	Метанол
Мин	Минута (минуты)
MTBE	метил-трет-бутиловый эфир

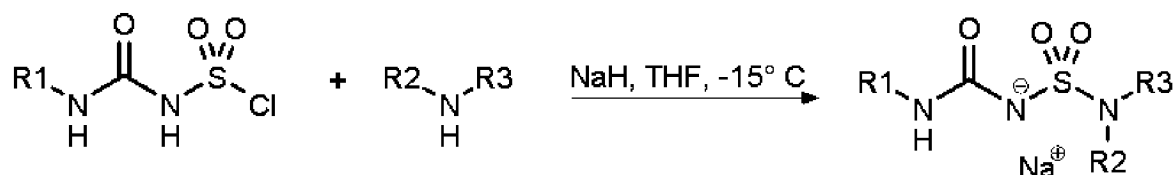
NaHMDS	гексаметилдисилилазид натрия
RM	реакционная смесь
Rt	комнатная температура
SM	исходное вещество
TBAF	тетра-н-бутилфторид аммония
TEA	Триэтиламин
TFA	трифторуксусная кислота
THF	Тетрагидрофуран
TLC	тонкослойная хроматография
Y	выход

Общая методика А



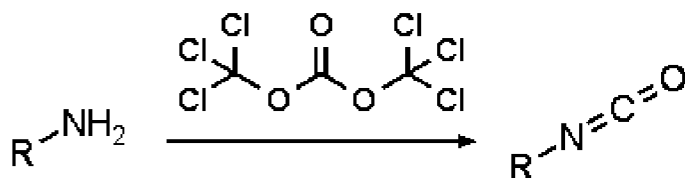
[0806] К раствору амина (1 экв.), кетона или альдегида (1 экв.) и уксусной кислоты (0,5 экв.) в DCM (1,0 M) добавляли цианоборогидрид натрия (1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч. Смесь концентрировали в вакууме, разбавляли водой и трижды экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические фазы трижды промывали насыщенным рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель при элюировании смесью этилацетат/петролейный эфир или MeOH/дихлорметан) и получали искомый продукт.

Общая методика В



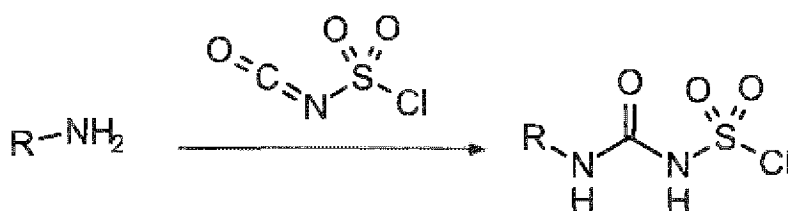
[0807] К раствору сульфоамидхлорида (1 экв., иногда полученному из раствора в изопропиловом эфире) и амина (1 экв.) в THF (0,2 M) добавляли NaH (60% в минеральном масле, 4 экв.) при 0°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Реакционную смесь выпаривали в потоке N₂.

Общая методика С



[0808] К раствору амина (1 экв.) в диоксане (0,1 М) добавляли трифосген (1,1 экв.) и основание. RM перемешивали при 40°C в течение 1 ч или до завершения реакции. Растворитель удаляли в вакууме и получали искомый продукт.

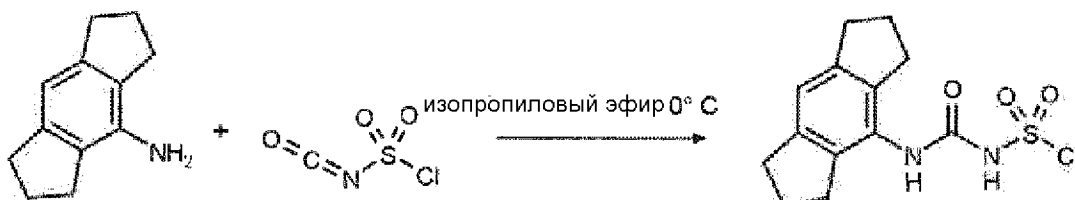
Общая методика D



[0809] К раствору N-(оксометилена)сульфамойлхлорида (1 экв.) в изопропиловом эфире (0,4 М), охлажденном до -30°C, в атмосфере азота добавляли амин (1 экв.) в изопропиловом эфире (0,4 М). RM перемешивали при -30°C в течение от 0,5 до 2 ч и за реакцией следили с помощью LC-MS (регистрировали появление метилсульфоната). Продукт использовали без обработки в виде раствора в изопропиловом эфире (0,2 М).

Синтез промежуточных продуктов

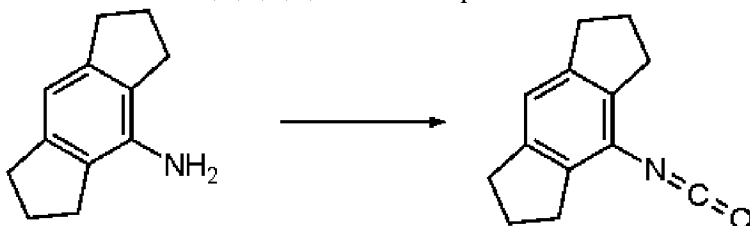
{[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино}сульфонилхлорид



[0810] Для синтеза 1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-амина в качестве прямой ссылки можно использовать патент WO 9832733 A1.

[0811] К раствору N-(оксометилена)сульфамойлхлорида (185 мкл, 2,13 ммоль) в изопропиловом эфире (20 мл) добавляли 1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-амин (369 мг, 2,13 ммоль) при -15°C. Смесь перемешивали при -15°C в течение 0,5 ч. Продукт реакции использовали без обработки на следующей стадии. LC-MS в MeOH (ESI): m/z: [MH]⁺ = 311.

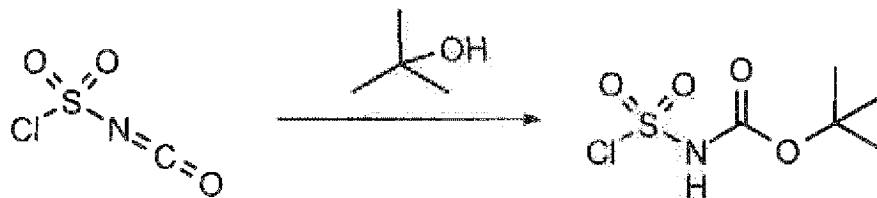
4-изоцианато-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен



[0812] Синтез 1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-амина см. патент WO 9832733 A1.

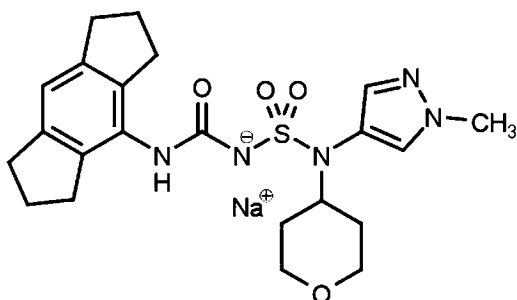
[0813] К смеси трифосгена (1,71 г, 5,77 ммоль) с DCM (5 мл), охлажденной до 0°C, в атмосфере азота порциями добавляли 1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-амин (1,00 г, 5,77 ммоль) и триэтиламин (1,69 мл, 12,12 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 5 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества. LC-MS в MeOH (ESI): m/z : $[M+MeOH+H]^+ = 232$

Трет-бутил-N-(хлорсульфонил)карбамат



[0814] К раствору N-(оксометил)сульфамойлхлорида (307 мкл, 3,53 ммоль) в DCM (6 мл), охлажденному до 0°C, добавляли раствор трет-бутанол (338 мкл, 3,53 ммоль) в DCM (6 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Раствор использовали без обработки на следующей стадии.

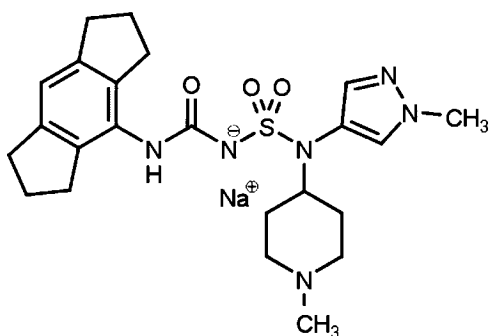
Пример 1. натриевая соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)-1-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)(оксан-4-ил)сульфамойл]мочевины



[0815] Стадия 1: 1-метил-N-тетрагидропиран-4-илпиразол-4-амин. Применяли общую методику А и использовали 1-метилпиразол-4-амин и тетрагидропиран-4-он и получали искомое соединение в виде красного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ =7,13 (с, 1H), 6,94 (с, 1H), 4,00-3,97 (м, 3H), 3,80 (с, 3H), 3,47-3,41 (м, 2H), 3,07-3,04 (м, 1H), 2,01-1,93 (м, 2H), 1,51-1,38 (м, 2H)

[0816] Стадия 2: натриевая соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)-1-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)(оксан-4-ил)сульфамойл]мочевины. Применяли общую методику В и использовали $\{[(1,2,3,5,6,7\text{-гексагидро-}s\text{-индацен-4-ил)карбамоил}]\text{амино}\}$ сульфонилхлорид и 1-метил-N-тетрагидропиран-4-илпиразол-3-амин. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: YMC-Actus Triart C18 5 мкм, 100×30 мм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 20-40%, 12 мин) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ =7,71 (с, 1H), 7,42 (с, 1H), 6,98 (с, 1H), 4,33 (т, J =12 Гц, 1H), 3,96-3,86 (м, 5H), 3,47 (т, J =12 Гц, 2H), 2,88 (т, J =7 Гц, 4H), 2,79 (т, J =7 Гц, 4H), 2,11-2,04 (м, 4H), 1,87 (д, J =10 Гц, 2H), 1,47-1,43 (м, 2H). LC-MS (ESI): m/z : $[M-H]^- = 458,0$

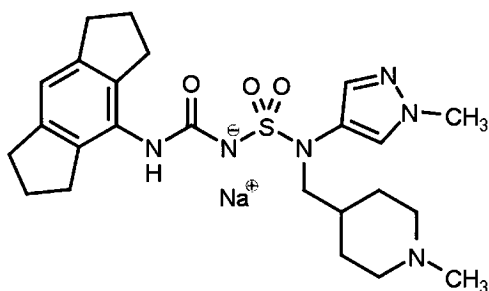
Пример 2. натриевая соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)(1-метилпиперидин-4-ил)сульфамоил]мочевины



[0817] Стадия 1: 1-метил-N-(1-метилпиразол-4-ил)пиперидин-4-амин. Применяли общую методику А и использовали 1-метилпиразол-4-амин и 1-метилпиперидин-4-он и получали искомое соединение в виде красного масла.

[0818] Стадия 2: натриевая соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)(1-метилпиперидин-4-ил)сульфамоил]мочевины. Применяли общую методику В и использовали {[1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино}сульфонилхлорид и 1-метил-N-(1-метилпиразол-4-ил)пиперидин-4-амин. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: YMC-Actus Triart C18 5 мкм 100×30 мм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 20-40%, 12 мин) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ=7,67 (с, 1H), 7,43 (с, 1H), 6,94 (с, 1H), 4,28-4,20 (м, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,14 (д, J=12 Гц, 2H), 2,87 (т, J=8 Гц, 4H), 2,79 (т, J=7 Гц, 4H), 2,62 (т, J=13 Гц, 2H), 2,48 (с, 3H), 2,13-1,99 (м, 6H), 1,59-1,48 (м, 2H). LC-MS (ESI): m/z: [M-H]⁻ = 471,1

Пример 3. натриевая соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)[(1-метилпиперидин-4-ил)метил]сульфамоил]мочевины



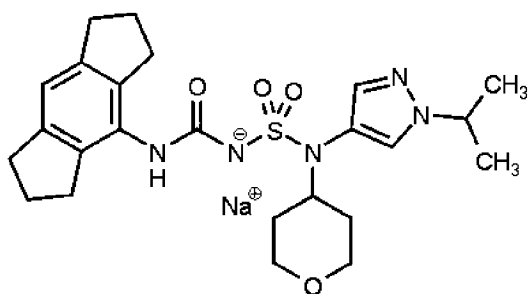
[0819] Стадия 1: 1-метил-N-(1-метилпиразол-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид. К смеси 1-метилпиразол-4-амин (0,30 г, 3,09 ммоль, 1 экв.) и 1-метилпиперидин-4-карбоновой кислоты (442 мг, 3,09 ммоль, 1 экв.) в пиридине (10 мл) одной порцией при 0°C в атмосфере N₂ добавляли 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимидгидрохлорид (888 мг, 4,64 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Смесь концентрировали в вакууме, затем разбавляли водой (10 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным рассолом (3×8 мл), сушили над безводным

Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (10-50% MeOH в этилацетате) и получали 1-метил-N-(1-метилпиразол-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=9,83 (с, 1H), 7,90-7,78 (м, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,44-7,29 (м, 1H), 5,89-5,70 (м, 1H), 3,75 (с, 2H), 3,02-2,93 (м, 1H), 3,02-2,93 (м, 1H), 2,78 (д, J=12 Гц, 2H), 2,10 (с, 3H), 1,90-1,78 (м, 2H), 1,49-1,45 (м, 1H).

[0820] Стадия 2: 1-метил-N-((1-метилпиперидин-4-ил)метил)-1H-пиразол-4-амин. К раствору 1-метил-N-(1-метилпиразол-4-ил)пиперидин-4-карбоксамида (200 мг, 900 мкмоль, 1 экв.) в THF (5 мл) добавляли алюмогидрид лития (51 мг, 1,35 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 70°C в течение 2 ч. Реакцию останавливали путем добавления H₂O (1 мл) при 0°C, затем реакционную смесь разбавляли с помощью 10% NaOH (1 мл), фильтровали и концентрировали в вакууме и получали 1-метил-N-((1-метилпиперидин-4-ил)метил)-1H-пиразол-4-амин в виде красного масла. LC-MS (ESI): m/z: [M+H]⁺ = 209

[0821] Стадия 3: натриевая соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)](1-метилпиперидин-4-ил)метилсульфамоил]мочевины. Применяли общую методику В и использовали {[1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил]карбамоил}амино}сульфонилхлорид и 1-метил-N-((1-метилпиперидин-4-ил)метил)-1H-пиразол-4-амин. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: YMC-Actus Triart C18 5 мкм 100×30 мм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 20-40%, 12 мин) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 7,68 (с, 1 H) 7,51 (с, 1 H) 6,92 (с, 1 H) 3,85 (с, 3 H) 3,62 (уш. д, J=7,28 Гц, 2 H) 2,91-2,66 (м, 14 H) 2,22-1,87 (м, 7 H) 1,72 (уш. с, 1 H) 1,49 (уш. с, 2 H). LC-MS (ESI): m/z: [M-H]⁻ = 485,2

Пример 4. натриевая соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-[(оксан-4-ил)[1-(пропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил]сульфамоил]мочевины

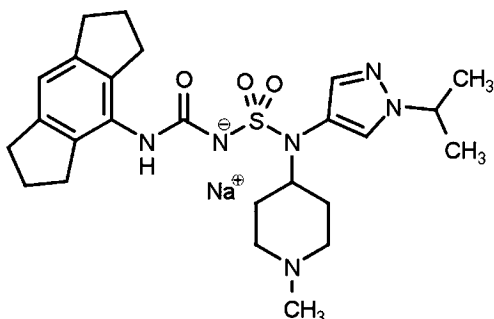


[0822] Стадия 1: 1-изопропил-N-тетрагидропиран-4-илпиразол-4-амин. Применяли общую методику А и использовали 1-изопропилпиразол-4-амин и тетрагидропиран-4-он и получали искомое соединение в виде красного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ=7,15 (с, 1H), 7,01 (д, J=1 Гц, 1H), 4,41-4,38 (м, 1H), 4,01-3,97 (м, 2H), 3,48-3,41 (м, 2H), 3,13-3,03 (м, 1H), 2,51 (с, 1H), 2,02-1,93 (м, 2H), 1,49-1,42 (м, 8H).

[0823] Стадия 2: натриевая соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-[(оксан-4-ил)[1-(пропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил]сульфамоил]мочевины. Применяли общую методику В и использовали {[1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-

ил)карбамоил]амино}сульфонилхлорид и 1-изопропил-N-тетрагидропиран-4-илпиразол-4-амин. Реакционную смесь выливали в МТВЕ, и смесь фильтровали. Осадок на фильтре собирали и промывали ацетонитрилом и содержащую ацетонитрил фазу собирали фильтрованием и концентрировали и получали неочищенный продукт. Его очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Gemini C18 10 мкм 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃) - ACN]; В%: 12-42%, 21 мин) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ=7,73 (с, 1H), 7,45 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 4,50 (тд, J=7, 13,2 Гц, 1H), 4,31 (т, J=12 Гц, 1H), 3,91 (дд, J=4, 12 Гц, 2H), 3,47 (т, J=12 Гц, 2H), 2,87 (т, J=7 Гц, 4H), 2,80 (т, J=7 Гц, 4H), 2,10-2,03 (м, 4H), 1,89 (д, J=13 Гц, 2H), 1,48 (д, J=7 Гц, 6H), 1,46-1,38 (м, 2H). LC-MS (ESI): m/z: [M+H]⁺ = 488,3

Пример 5. натриевая соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-[(1-метилпиперидин-4-ил)[1-(пропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил]сульфамоил]мочевины



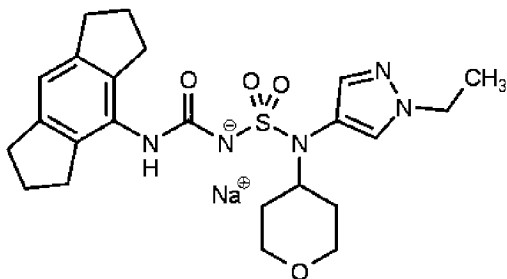
[0824] Стадия 1: N-(1-изопропилпиразол-4-ил)-1-метилпиперидин-4-амин. Применяли общую методику А и использовали 1-изопропилпиразол-4-амин и 1-метилпиперидин-4-он. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Gemini C18 10 мкм 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В: 0-20%, 21 мин) и получали искомое соединение в виде красного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ=7,13 (с, 1H), 6,98 (с, 1H), 4,42-4,31 (м, 1H), 2,93-2,77 (м, 3H), 2,29 (с, 3H), 2,13-1,93 (м, 4H), 1,52-1,40 (м, 8H).

[0825] Стадия 2: натриевая соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-[(1-метилпиперидин-4-ил)[1-(пропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил]сульфамоил]мочевины.

Применяли общую методику В и использовали {[1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино}сульфонилхлорид и N-(1-изопропилпиразол-4-ил)-1-метилпиперидин-4-амин. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Gemini C18 10 мкм 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В : 5-35%, 21 мин) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ=7,73 (с, 1H), 7,45 (с, 1H), 6,94 (с, 1H), 4,52-4,45 (м, J=7 Гц, 1H), 4,30-4,15 (м, 1H), 3,11 (д, J=19 Гц, 2H), 3,00 (с, 1H), 2,91-2,84 (м, 5H), 2,81 (т, J=8 Гц, 4H), 2,55 (с, 2H), 2,44 (с, 2H), 2,14-1,99 (м, 6H), 1,58-1,49 (м, 2H), 1,47 (д, J=7 Гц, 6H), 1,22 (с, 2H), 1,20-1,11 (м, 1H). LC-MS (ESI): m/z: [M+H]⁺ = 501,2

Пример 6. натриевая соль 1-[(1-этил-1H-пиразол-4-ил)(оксан-4-ил)сульфамоил]-3-

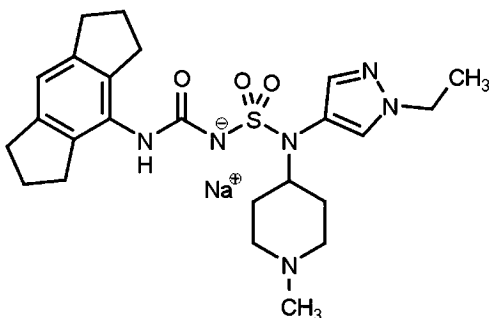
(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)мочевины



[0826] Стадия 1: 1-этил-N-тетрагидропиран-4-илпиразол-4-амин. Применяли общую методику А и использовали 1-этилпиразол-4-амин и тетрагидропиран-4-он и получали искомое соединение в виде красного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ =7,16 (с, 1H), 7,00 (с, 1H), 4,15-4,04 (м, 2H), 4,04-3,96 (м, 2H), 3,49-3,35 (м, 2H), 3,13-3,04 (м, 1H), 2,03-1,94 (м, 2H), 1,52-1,40 (м, 5H).

[0827] Стадия 2: натриевая соль 1-[(1-этил-1H-пиразол-4-ил)(оксан-4-ил)сульфамоил]-3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)мочевины. Применяли общую методику В и использовали {[1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино}сульфонилхлорид и 1-этил-N-тетрагидропиран-4-илпиразол-4-амин. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Gemini C18 10 мкм 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; В : 3-33%, 21 мин) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ =7,75 (с, 1H), 7,44 (с, 1H), 6,98 (с, 1H), 4,40-4,28 (м, 1H), 4,21-4,15 (м, 2H), 3,90-3,93 (м, 2H), 3,47 (т, J=11 Гц, 3H), 2,92-2,84 (м, 4H), 2,80 (т, J=7 Гц, 4H), 2,11-2,04 (м, 4H), 1,88 (д, J=10 Гц, 2H), 1,48-1,42 (м, 4H). LC-MS (ESI): m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 474,2$

Пример 7. натриевая соль 1-[(1-этил-1H-пиразол-4-ил)(1-метилпиперидин-4-ил)сульфамоил]-3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)мочевины

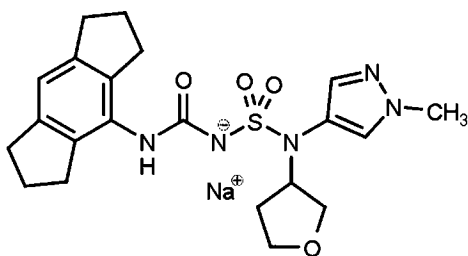


[0828] Стадия 1: N-(1-этилпиразол-4-ил)-1-метилпиперидин-4-амин. Применяли общую методику А и использовали 1-этилпиразол-4-амин и тетрагидропиран-4-он. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Gemini C18 10 мкм 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; В: 0-20%, 21 мин) и получали искомое соединение в виде красного масла.

[0829] Стадия 2: натриевая соль 1-[(1-этил-1H-пиразол-4-ил)(1-метилпиперидин-4-ил)сульфамоил]-3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)мочевины. Применяли общую методику В и использовали {[1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-

ил)карбамоил]амино}сульфонилхлорид и N-(1-этилпиразол-4-ил)-1-метилпиперидин-4-амин. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонок: Phenomenex Gemini C18 10 мкм 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃) - ACN]; В: 6-36%, 21 мин) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH) δ=7,72 (с, 1H), 7,45 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 4,29-4,20 (м, 1H), 4,18-4,12 (м, 2H), 3,13 (д, J=11 Гц, 2H), 2,87 (т, J=7 Гц, 4H), 2,80 (т, J=7 Гц, 4H), 2,60 (т, J=12 Гц, 2H), 2,47 (с, 3H), 2,12-2,02 (м, 6H), 1,60-1,47 (м, 2H), 1,44 (т, J=7 Гц, 3H). LC-MS (ESI): m/z: [M+H]⁺ = 487,2

Пример 8. натриевая соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)(оксолан-3-ил)сульфамоил]мочевины

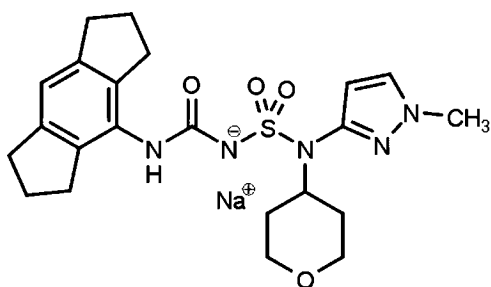


[0830] Стадия 1: 1-метил-N-тетрагидрофуран-3-илпиразол-4-амин. Применяли общую методику А и использовали 1-этилпиразол-4-амин и тетрагидропиран-4-он. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонок: Agela Venusil XBP Phenyl 10 мкм 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В: 1-17%, 20 мин) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества.

[0831] Стадия 2: натриевая соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)(оксолан-3-ил)сульфамоил]мочевины. Применяли общую методику В и использовали {(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино}сульфонилхлорид и 1-метил-N-тетрагидрофуран-3-илпиразол-4-амин. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонок: Phenomenex Gemini C18 10 мкм 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В: 7-37%, 21 мин) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ=7,77 (с, 1H), 7,50 (с, 1H), 6,99 (с, 1H), 5,04-4,94 (м, 1H), 3,91 (д, J=3 Гц, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,79-3,77 (м, 1H), 3,65-3,47 (м, 2H), 2,88 (т, J=8 Гц, 4H), 2,80 (т, J=7 Гц, 4H), 2,28-2,22 (м, 1H), 2,10-2,07 (м, 4H), 1,97-1,86 (м, 1H).

LC-MS (ESI): m/z: [M+H]⁺ = 446,1

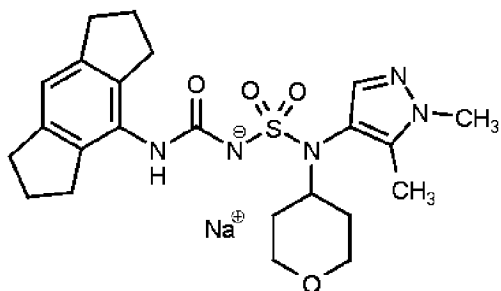
Пример 9. натриевая соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-[(1-метил-1H-пиразол-3-ил)(оксан-4-ил)сульфамоил]мочевины



[0832] Стадия 1: 1-метил-N-тетрагидропиран-4-илпиразол-3-амин. Применяли общую методику А и использовали 1-метилпиразол-3-амин и тетрагидропиран-4-он и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,11 (с, 1H), 5,53 (с, 1H), 3,99 (д, $J=11$ Гц, 2H), 3,62-3,38 (м, 3H), 2,37 (с, 1H), 2,05 (д, $J=12$ Гц, 2H), 1,58-1,39 (м, 2H).

[0833] Стадия 2: натриевая соль 3-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)(оксан-4-ил)сульфамоил)мочевины. Применяли общую методику В и использовали {[1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино}сульфонилхлорид и 1-метил-N-тетрагидропиран-4-илпиразол-3-амин. Реакционную смесь выливали в МТБЕ, фильтровали и полученное твердое вещество очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Gemini C18 10 мкм 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; В: 10-40%, 21 мин) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,22 (с, 1H), 7,35 (д, $J=2$ Гц, 1H), 7,03 (с, 1H), 6,21 (д, $J=2$ Гц, 1H), 4,23 (с, 1H), 4,00-3,96 (м, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,46 (т, $J=12$ Гц, 2H), 2,95-2,78 (м, 8H), 2,14-2,04 (м, 4H), 1,98-1,95 (м, 2H), 1,75-1,64 (м, 2H). LC-MS (ESI): m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 460,2$

Пример 10. натриевая соль 1-((1,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)(оксан-4-ил)сульфамоил]-3-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)мочевины

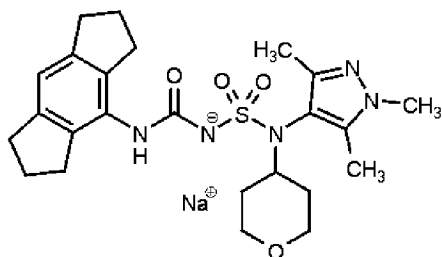


[0834] Стадия 1: 1,5-диметил-N-тетрагидропиран-4-илпиразол-4-амин. Применяли общую методику А и использовали 1,5-диметилпиразол-4-амин и тетрагидропиран-4-он и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 196,2$

[0835] Стадия 2: натриевая соль 1-((1,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)(оксан-4-ил)сульфамоил]-3-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)мочевины. Применяли общую методику В и использовали {[1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино}сульфонилхлорид и 1,5-диметил-N-тетрагидропиран-4-илпиразол-4-

амин. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: YMC-Actus Triart C18 5 мкм 100×30 мм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В: 18-38%, 55 мин) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,35 (с, 1H), 6,98 (с, 1H), 4,42 (т, J=12 Гц, 1H), 3,91 (д, J=11 Гц, 2H), 3,80 (с, 3H), 3,50-3,43 (м, 2H), 2,88 (т, J=7 Гц, 4H), 2,79 (т, J=7 Гц, 4H), 2,27 (с, 3H), 2,12-2,03 (м, 4H), 1,98-1,80 (м, 2H), 1,40 (с, 2H). LC-MS (ESI): m/z: [M+H]⁺ = 474,2

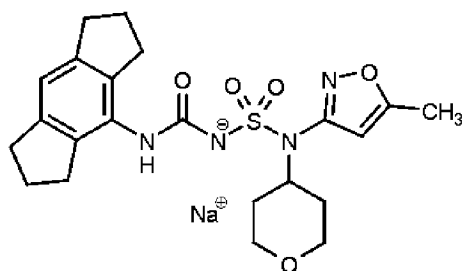
Пример 11. натриевая соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-[(оксан-4-ил)(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)сульфамоил]мочевины



[0836] Стадия 1: 1,3,5-триметил-N-тетрагидропиран-4-илпиразол-4-амин. Применяли общую методику А и использовали 1,3,5-триметилпиразол-4-амин и тетрагидропиран-4-он и получали искомое соединение в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 4,17-4,10 (м, 1 H), 3,83-3,79 (м, 2 H), 3,55 (с, 3 H), 3,25-3,18 (м, 2 H), 2,07 (с, 3 H), 1,99 (с, 3 H), 1,67-1,64 (м, 2 H), 1,36-1,25 (м, 2 H).

[0837] Стадия 2: натриевая соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-[(оксан-4-ил)(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)сульфамоил]мочевины. Применяли общую методику В и использовали {[1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино}сульфонилхлорид и 1,3,5-триметилпиразол-4-амин. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Gemini C18 10 мкм 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В: 5-35%, 21 мин) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 6,98 (с, 1H), 4,58-4,49 (м, 1H), 3,92-3,88 (м, 2H), 3,72 (с, 3H), 3,46 (т, J=11 Гц, 2H), 2,88 (т, J=7 Гц, 4H), 2,77 (т, J=7 Гц, 4H), 2,25 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 2,10-2,01 (м, 4H), 1,98-1,89 (м, 2H), 1,48-1,35 (м, 2H). LC-MS (ESI): m/z: [M+H]⁺ = 488,2

Пример 12. натриевая соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-[(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)(оксан-4-ил)сульфамоил]мочевины

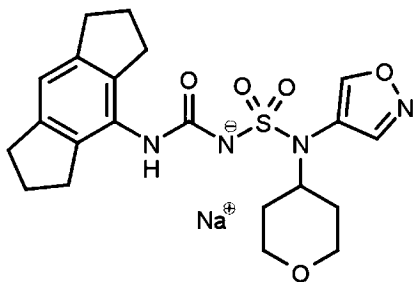


[0838] Стадия 1: 5-метил-N-тетрагидропиран-4-илизоксазол-3-амин. Применяли общую методику А и использовали 5-метилизоксазол-3-амин и тетрагидропиран-4-он и

получали искомое соединение в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 5,47 (с, 1H), 3,69 (д, $J=7$ Гц, 1H), 3,42-3,31 (м, 1H), 2,83 (д, $J=11$ Гц, 2H), 2,30 (с, 3H), 2,18-2,07 (м, 4H), 1,59-1,47 (м, 2H).

[0839] Стадия 2: натриевая соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-[(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)(оксан-4-ил)сульфамоил]мочевины. Применяли общую методику В и использовали {[1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино}сульфонилхлорид и 5-метил-N-тетрагидропиран-4-илизоксазол-3-амин. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: YMC-Actus Triart C18 5 мкм 100×30 мм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; В: 25-45%, 55 мин) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400МГц, MeOD) δ 6,95 (с, 1H), 6,35 (с, 1H), 4,47-4,36 (м, 1H), 3,96-3,92 (м, 2H), 3,49-3,43 (м, 2H), 2,86 (т, $J=8$ Гц, 4H), 2,78 (т, $J=7$ Гц, 4H), 2,40 (с, 3H), 2,10-2,01 (м, 4H), 1,96-1,84 (м, 4H). LC-MS (ESI): m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 461,1$

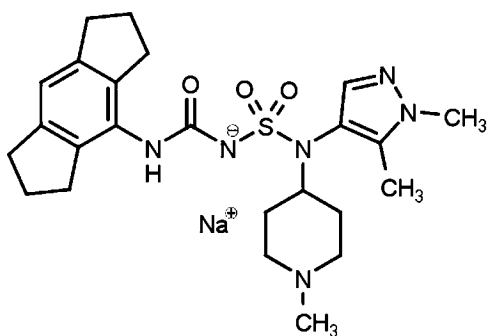
Пример 13. натриевая соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-[(оксан-4-ил)(1,2-оксазол-4-ил)сульфамоил]мочевины



[0840] Стадия 1: н-тетрагидропиран-4-илизоксазол-4-амин. Применяли общую методику А и использовали изоксазол-4-амин и тетрагидропиран-4-он и получали искомое соединение в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 8,05 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 4,02-3,97 (м, 2H), 3,49-3,43 (м, 2H), 3,14-3,06 (м, 1H), 1,98 (д, $J=14$ Гц, 2H), 1,51-1,42 (м, 2H), 1,25 (с, 1H).

[0841] Стадия 2: натриевая соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-[(оксан-4-ил)(1,2-оксазол-4-ил)сульфамоил]мочевины. Применяли общую методику В и использовали {[1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино}сульфонилхлорид и н-тетрагидропиран-4-илизоксазол-4-амин. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: YMC-Actus Triart C18 5 мкм 100×30 мм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; В: 25-45%, 12 мин) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,88 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 6,51 (с, 1H), 4,28-4,26 (м, 1H), 3,98-3,91 (м, 2H), 3,48 (т, $J=12$ Гц, 2H), 2,80 (т, $J=7$ Гц, 4H), 2,70 (т, $J=7$ Гц, 4H), 2,10-2,01 (м, 4H), 1,87 (д, $J=13$ Гц, 2H), 1,47-1,42 (м, 2H). LC-MS (ESI): m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 447,1$

Пример 14. натриевая соль 1-[(1,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)(1-метилпиперидин-4-ил)сульфамоил]-3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)мочевины

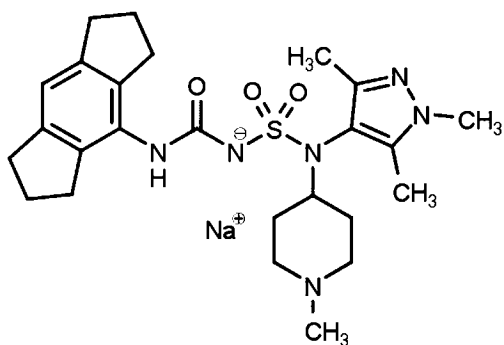


[0842] Стадия 1: N-(1,5-диметилпиразол -4-ил)-1-метилпиперидин-4-амин. Применяли общую методику А и использовали 1,5-диметилпиразол-4-амин и 1-метилпиперидин-4-он и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): m/z : $[M+H]^+ = 209,3$

[0843] Стадия 2: натриевая соль 1-[(1,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)(1-метилпиперидин-4-ил)сульфамоил]- 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)мочевины. Применяли общую методику В и использовали {[1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)карбамоил]амино}сульфонилхлорид и N-(1,5-диметилпиразол -4-ил)-1-метилпиперидин-4-амин. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: YMC-Actus Triart C18 5 мкм 100×30 мм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; В: 20-40%, 55 мин) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,36 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 4,37-4,27 (м, 1H), 3,76 (с, 3H), 3,10 (д, $J=12$ Гц, 2H), 2,87 (т, $J=8$ Гц, 4H), 2,80 (т, $J=7$ Гц, 4H), 2,65-2,50 (м, 2H), 2,45 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 2,10-2,03 (м, 6H), 1,47 (с, 2H). LC-MS (ESI): m/z : $[M+H]^+ = 487,2$

Пример 15. натриевая соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)-1-[(1-метилпиперидин-4-ил)(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)сульфамоил]мочевины

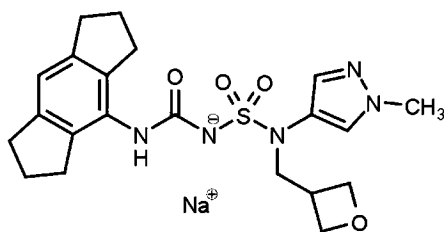


[0844] Стадия 1: 1-метил-N-(1,3,5-триметилпиразол -4-ил)пиперидин-4-амин. Применяли общую методику А и использовали 1,3,5-триметилпиразол-4-амин и 1-метилпиперидин-4-он и получали искомое соединение в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 3,55 (с, 3H), 3,17 (с, 3H), 3,10 (д, $J=12$ Гц, 2H), 2,70-2,61 (м, 1H), 2,59-2,52 (м, 2H), 2,07 (с, 3H), 1,99 (с, 2H), 2,01-1,99 (м, 1H), 1,80-1,74 (м, 2H), 1,51-1,38 (м, 2H).

[0845] Стадия 2: натриевая соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)-1-[(1-

метилпиперидин-4-ил) (1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)сульфамоил]мочевины. Применяли общую методику В и использовали {[1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино}сульфонилхлорид и 1-метил-N-(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)пиперидин-4-амин. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Gemini C18 10 мкм 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В: 6-36%, 21 мин) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 6,95 (с, 1H), 4,43 (т, J=12 Гц, 1H), 3,66 (с, 3H), 3,03 (д, J=13 Гц, 2H), 2,87 (т, J=7 Гц, 4H), 2,79 (т, J=7 Гц, 4H), 2,44 (т, J=13 Гц, 2H), 2,38 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 2,14-2,02 (м, 6H), 1,60-1,35 (м, 2H). LC-MS (ESI): m/z: [M+H]⁺ = 501,2

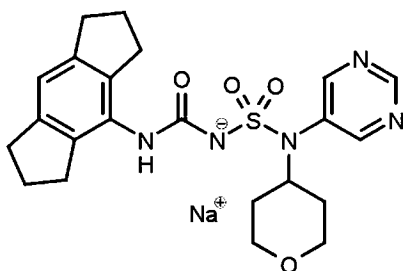
Пример 16. натриевая соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)[(оксетан-3-ил)метил]сульфамоил]мочевины



[0846] Стадия 1: 1-метил-N-(оксетан-3-илметил)пиразол-4-амин. Применяли общую методику А и использовали 1-метилпиразол-4-амин и оксетан-3-карбальдегид и получали искомое соединение в виде красного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ=7,12 (д, J=1 Гц, 1H), 6,93 (д, J=1 Гц, 1H), 4,86-4,83 (м, 2H), 4,45 (т, J=6 Гц, 2H), 3,82 (с, 3H), 3,32-3,27 (м, 2H), 3,26-3,14 (м, 1H).

[0847] Стадия 2: натриевая соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)[(оксетан-3-ил)метил]сульфамоил]мочевины. Применяли общую методику В и использовали {[1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино}сульфонилхлорид и 1-метил-N-(оксетан-3-илметил)пиразол-4-амин. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Luna(2) C18 10 мкм 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В: 7-37%, 20 мин) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ=7,71 (с, 1H), 7,49 (с, 1H), 6,98 (с, 1H), 4,71-4,67 (м, 2H), 4,39 (т, J=6 Гц, 2H), 4,06 (д, J=8 Гц, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,22-3,10 (м, 1H), 2,87 (т, J=7 Гц, 4H), 2,76 (т, J=7 Гц, 4H), 2,11-2,04 (м, 4H). LC-MS (ESI): m/z: [M+H]⁺ = 446,1

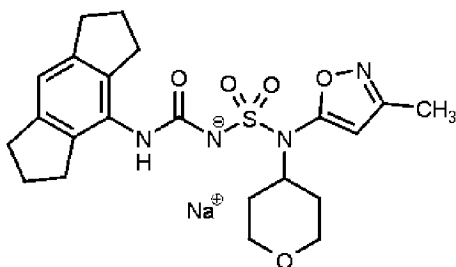
Пример 17. натриевая соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-[(оксан-4-ил)(пиримидин-5-ил)сульфамоил]мочевины



[0848] Стадия 1: н-тетрагидропиран-4-илпиримидин-5-амин. Применяли общую методику А и использовали 1-метилпиразол-4-амин и оксетан-3-карбальдегид. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Gemini C18 10 мкм 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В: 5-35%, 21 мин) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ=8,58 (с, 1Н), 8,12 (с, 2Н), 4,07-3,98 (м, 3Н), 3,86-3,64 (м, 2Н), 3,58-3,46 (м, 4Н), 2,04 (д, J=13 Гц, 2Н), 1,81 (с, 3Н), 1,59-1,46 (м, 3Н).

[0849] Стадия 2: натриевая соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-[(оксан-4-ил)(пиримидин-5-ил)сульфамоил]мочевины. Применяли общую методику В и использовали {[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино}сульфонилхлорид и н-тетрагидропиран-4-илпиримидин-5-амин. Реакционную смесь выливали в МТБЕ и фильтровали. Осадок на фильтре собирали и промывали ацетонитрилом, и затем содержащую ацетонитрил фазу концентрировали и получали неочищенный продукт. Его очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Gemini C18 10 мкм 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В: 15-40%, 21 мин) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ=9,15 (с, 1Н), 8,77 (с, 2Н), 6,97 (с, 1Н), 4,44 (т, J=12 Гц, 1Н), 3,95-3,91 (м, 2Н), 3,48 (т, J=12 Гц, 2Н), 2,94-2,75 (м, 8Н), 2,13-1,94 (м, 6Н), 1,45-1,28 (м, 2Н). LC-MS (ESI): m/z: [M+H]⁺ 458,2

Пример 18. натриевая соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-[(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)(оксан-4-ил)сульфамоил]мочевины

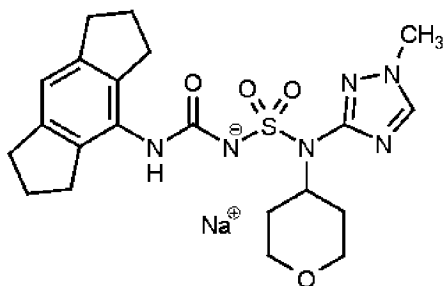


[0850] Стадия 1: 3-метил-N-тетрагидропиран-4-илизоксазол-5-амин. Применяли общую методику А и использовали 1-метилпиразол-4-амин и оксетан-3-карбальдегид. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Luna C18 10 мкм 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (0,1%TFA) - ACN]; В: 0-30%, 20 мин) и получали искомое соединение в виде желтого масла. LC-MS (ESI): m/z: [M+H]⁺ = 183,2

[0851] Стадия 2: натриевая соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-[(3-

метил-1,2-оксазол-5-ил)(оксан-4-ил)сульфамоил]мочевины. Применяли общую методику В и использовали {[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)карбамоил]амино}сульфонилхлорид и 3-метил-*N*-тетрагидропиран-4-илизоксазол-5-амин. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Gemini C18 10 мкм 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃) - ACN]; В: 10-40%, 20 мин) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 6,90 (с, 1H), 6,15 (с, 1H), 4,42-4,32 (м, 1H), 3,96-3,92 (м, 2H), 3,51-3,46 (м, 2H), 2,85 (т, J=7 Гц, 4H), 2,79 (т, J=7 Гц, 4H), 2,24 (с, 3H), 2,07-1,93 (м, 6H), 1,79-1,67 (м, 2H). LC-MS (ESI): m/z: [M+H]⁺ = 461,1

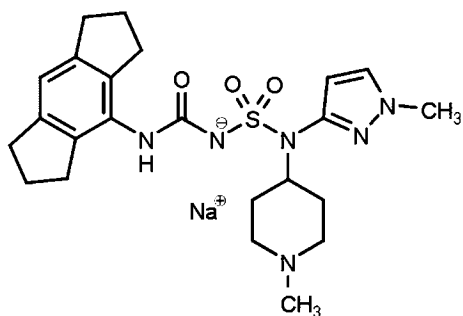
Пример 19. натриевая соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)-1-[(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)(оксан-4-ил)сульфамоил]мочевины



[0852] Стадия 1: 1-метил-*N*-тетрагидропиран-4-ил-1,2,4-триазол-3-амин. Применяли общую методику А и использовали 1-метил-1,2,4-триазол-3-амин и тетрагидропиран-4-он. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Luna C18 10 мкм 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (0,1%TFA) - ACN]; В: 0-15%, 20 мин) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ=8,62 (с, 1H), 3,97-3,94 (м, 2H), 3,81 (с, 3H), 3,63-3,60 (м, 1H), 3,52-3,47 (м, 2H), 2,02-1,97 (м, 2H), 1,60-1,55 (м, 2H). LC-MS (ESI): m/z: [M+H]⁺ = 183,3

[0853] Стадия 2: натриевая соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)-1-[(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)(оксан-4-ил)сульфамоил]мочевины. Применяли общую методику В и использовали {[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)карбамоил]амино}сульфонилхлорид и 1-метил-*N*-тетрагидропиран-4-ил-1,2,4-триазол-3-амин. Неочищенный продукт разбавляли с помощью ACN (20 мл), затем растворитель фильтровали при пониженном давлении и фильтрат собирали. Смесь разбавляли с помощью ACN (20 мл), затем растворитель фильтровали при пониженном давлении и фильтрат выпаривали и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ=7,89 (с, 1H), 7,03-6,81 (м, 1H), 4,31 (с, 1H), 3,95 (д, J=10 Гц, 2H), 3,74 (с, 2H), 3,48 (с, 3H), 2,85-2,67 (м, 10H), 2,05-1,80 (м, 4H), 1,90 (с, 2H). LC-MS (ESI): m/z: [M+H]⁺ = 461,2

Пример 20. натриевая соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)-1-[(1-метил-1H-пирозол-3-ил)(1-метилпиперидин-4-ил)сульфамоил]мочевины

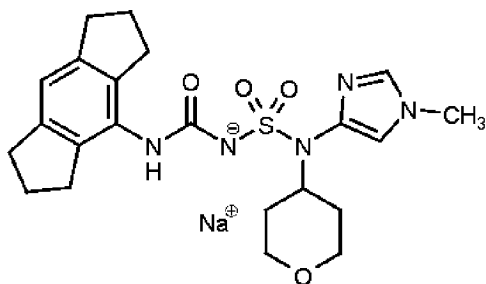


[0854] Стадия 1: 1-метил-N-(1-метилпиразол-3-ил) пиперидин-4-амин. Применяли общую методику А и использовали 1-метилпиразол-3-амин и 1-метилпиперидин-4-он и получали искомое соединение в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta=7,10$ (д, $J=2$ Гц, 1H), 5,52 (д, $J=2$ Гц, 1H), 3,71-3,58 (м, 3H), 3,36 (с, 1H), 2,98 (д, $J=12$ Гц, 2H), 2,44 (с, 3H), 2,17-2,12 (м, 6H), 1,69-1,60 (м, 2H). LC-MS (ESI): m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 195,4$

[0855] Стадия 2: натриевая соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-[(1-метил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилпиперидин-4-ил)сульфамоил]мочевины. Применяли общую методику В и использовали {[1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино}сульфонилхлорид и 1-метил-N-(1-метилпиразол-3-ил) пиперидин-4-амин. Смесь разбавляли ацетонитрилом, фильтровали при пониженном давлении и фильтрат концентрировали и получали неочищенный продукт. Его очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Gemini C18 10 мкм 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH_4HCO_3) - ACN]; В: 5-35%, 20 мин) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) $\delta=7,51$ (д, $J=2$ Гц, 1H), 6,90 (с, 1H), 6,25 (д, $J=2$ Гц, 1H), 4,20-4,10 (м, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,68 (с, 1H), 3,02-2,88 (м, 2H), 2,86-2,80 (м, 8H), 2,39-2,35 (м, 5H), 2,09-2,03 (м, 6H), 1,68-1,66 (м, 2H).

LC-MS (ESI): m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 473,3$

Пример 21. натриевая соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-[(1-метил-1H-имидазол-4-ил)(оксан-4-ил)сульфамоил]мочевины



[0856] Стадия 1: 1-метил-4-нитроимидазол. К раствору 4-нитро-1H-имидазола (5,0 г, 44 ммоль, 1 экв.) в ACN (50 мл) добавляли K_2CO_3 (9,17 г, 66 ммоль). К смеси при КТ медленно добавляли метилиодид (7,53 г, 53 ммоль, 3,30 мл), затем смесь нагревали при 60°C в течение 14 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, затем остаток разбавляли водой (30 мл), экстрагировали с помощью DCM (5×30 мл) и объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 . Органическую фазу концентрировали в вакууме и получали искомое соединение в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц,

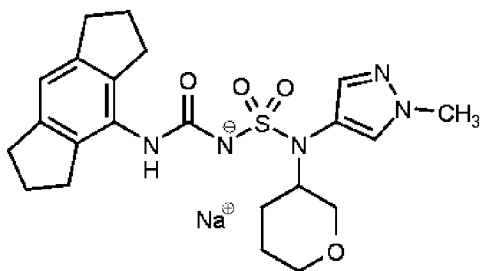
DMSO-d₆) δ =8,35 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 3,75 (с, 3H).

[0857] Стадия 2: 1-метилимидазол-4-амин. К раствору 1-метил-4-нитроимидазола (2 г, 15,7 ммоль, 1 экв.) в MeOH (100 мл) добавляли 10% Pd/C (1 г, 15,7 ммоль) в атмосфере H₂. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (15 фунт-сила/дюйм²) при 25°C в течение 1 ч. Смесь разбавляли с помощью MeOH (50 мл) и фильтровали при пониженном давлении. Фильтрат выпаривали и получали искомое соединение в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ =7,03 (с, 1H), 6,17 (с, 1H), 3,60-3,10 (м, 5H).

[0858] Стадия 3: 1-метил-N-тетрагидропиран-4-илимидазол-4-амин. Применяли общую методику А и использовали 1-метилимидазол-4-амин и тетрагидропиран-4-он. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Luna C18 10 мкм 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (0,1%TFA) - ACN]; В: 0-10%, 20 мин) и получали искомое соединение в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ =7,82-7,76 (м, 1H), 6,03 (с, 1H), 4,01-3,96 (м, 2H), 3,76 (с, 3H), 3,50-3,47 (м, 2H), 3,45-3,13 (м, 1H), 1,96 (д, J=13 Гц, 2H), 1,69-1,61 (м, 2H). LC-MS (ESI): m/z: [M+H]⁺ = 182,4

[0859] Стадия 4: натриевая соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-[(1-метил-1H-имидазол-4-ил)(оксан-4-ил)сульфамоил]мочевины. Применяли общую методику В и использовали {[1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино}сульфонилхлорид и 1-метил-N-тетрагидропиран-4-илимидазол-4-амин. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Gemini C18 10 мкм 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃) - ACN]; В: 15-40%, 21 мин) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): m/z: [M+H]⁺ = 460,2

Пример 22. натриевая соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)(оксан-3-ил)сульфамоил]мочевины



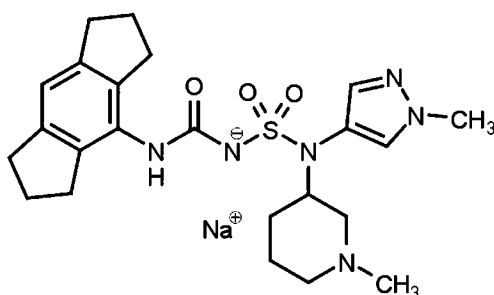
[0860] Стадия 1: 1-метил-N-тетрагидропиран-3-илпиразол-4-амин. Применяли общую методику А и использовали 1-метилпиразол-4-амин и тетрагидропиран-3-он. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Gemini C18 10 мкм 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃) - ACN]; В: 0-30%, 21 мин) и получали искомое соединение в виде красного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ =7,12 (с, 1H), 6,93 (с, 1H), 3,92 (д, J=11 Гц, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,77-3,68 (м, 1H), 3,59-3,48 (м, 1H), 3,38-3,30 (м, 1H), 3,12-3,01 (уш. с, 1H), 2,04-1,92 (м, 1H), 1,80-1,68 (м, 1H), 1,67-1,48 (м, 2H).

[0861] Стадия 2: натриевая соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-[(1-

метил-1Н-пиразол-4-ил)(оксан-3-ил)сульфамоил]мочевины. Применяли общую методику В и использовали {[1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)карбамоил]амино}сульфонилхлорид и 1-метил-*N*-тетрагидропиран-3-илпиразол-4-амин. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Gemini C18 10 мкм 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃) - ACN]; В: 7-37%, 21 мин) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ=7,68 (с, 1H), 7,40 (с, 1H), 6,98 (с, 1H), 4,26-4,13 (м, 1H), 4,12-4,06 м, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,79-3,71 (м, 1H), 3,13-3,04 (м, 2H), 2,88 (т, J=8 Гц, 4H), 2,80 (т, J=7 Гц, 4H), 2,12-2,04 (м, 5H), 1,79-1,60 (м, 2H), 1,39-1,26 (м, 1H).

LC-MS (ESI): m/z: [M+H]⁺ = 460,1

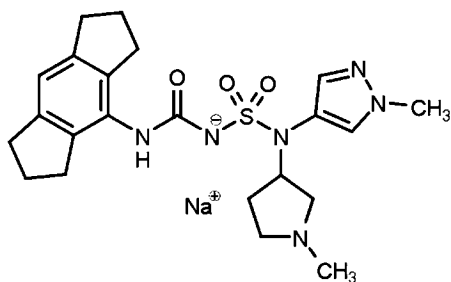
Пример 23. натриевая соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)-1-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)(1-метилпиперидин-3-ил)сульфамоил]мочевины



[0862] Стадия 1: 1-метил-*N*-(1-метилпиразол-4-ил)пиперидин-3-амин. Применяли общую методику А и использовали 1-метилпиразол-4-амин и 1-метилпиперидин-3-он. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Gemini C18 10 мкм 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃) - ACN]; В: 0-25%, 20 мин) и получали искомое соединение в виде красного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ=7,10 (с, 1H), 6,91 (с, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,19-3,09 (м, 1H), 2,81-2,70 (уш. с, 1H), 2,56-2,40 (уш. с, 1H), 2,26 (с, 3H), 1,87-1,66 (м, 2H), 1,64-1,48 (м, 1H), 1,41-1,22 (м, 1H).

[0863] Стадия 2: натриевая соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)-1-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)(1-метилпиперидин-3-ил)сульфамоил]мочевины. Применяли общую методику В и использовали {[1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)карбамоил]амино}сульфонилхлорид и 1-метил-*N*-(1-метилпиразол-4-ил)пиперидин-3-амин. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Gemini C18 10 мкм 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃) - ACN]; В: 15-40%, 21 мин) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ=7,66 (с, 1H), 7,43 (с, 1H), 6,94 (с, 1H), 4,36-4,28 (м, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,52-3,41 (м, 1H), 3,05-3,00 (м, 1H), 2,87 (т, J=7,3 Гц, 4H), 2,81 (т, J=7 Гц, 4H), 2,55 (с, 3H), 2,40-2,16 (м, 2H), 2,11-1,99 (м, 5H), 1,92-1,81 (м, 1H), 1,80-1,66 (м, 1H), 1,28-1,12 (м, 1H). LC-MS (ESI): m/z: [M+H]⁺ = 473,2

Пример 24. натриевая соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)-1-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)(1-метилпирролидин-3-ил)сульфамоил]мочевины



[0864] Стадия 1: трет-бутил-3-[(1-метилпиразол-4-ил)амино]пирролидин-1-карбоксилат. К раствору 1-метилпиразол-4-амина (1,0 г, 10,3 ммоль, 1 экв.) и трет-бутил-3-оксопирролидин-1-карбоксилата (1,91 г, 10,3 ммоль, 1 экв.) в DCM (10 мл) и CH₃COOH (1 мл) добавляли NaBH₃CN (0,97 г, 15,5 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч затем концентрировали в вакууме. Добавляли воду (10 мл) и водную фазу экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические фазы промывали рассолом (3×10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, 0-100% EtOAc в петролейном эфире) и получали искомое соединение в виде красного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ=7,12 (с, 1H), 6,93 (с, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,73-3,68 (уш. с, 1H), 3,65-3,14 (м, 5H), 2,14-2,06 (м, 1H), 1,87-1,80 (уш. с, 1H), 1,45 (с, 9H).

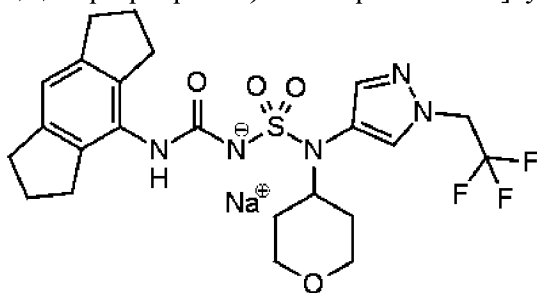
[0865] Стадия 2: 1-метил-N-(1-метилпирролидин-3-ил)пиразол-4-амин. К раствору трет-бутил-3-[(1-метилпиразол-4-ил)амино]пирролидин-1-карбоксилата (810 мг, 3,04 ммоль, 1 экв.) в THF (20 мл) добавляли алюмогидрид лития (0,58 г, 15,2 ммоль, 5 экв.). Смесь перемешивали при 70°C в течение 2 ч затем реакцию останавливали путем добавления H₂O (3 мл) при 0°C. Реакционную смесь разбавляли с помощью 10% NaOH (3 мл), фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение в виде красного масла, которое использовали без обработки.

[0866] Стадия 3: натриевая соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)(1-метилпирролидин-3-ил)сульфамоил]мочевины. Применяли общую методику В и использовали {[1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино}сульфонилхлорид и 1-метил-N-(1-метилпирролидин-3-ил)пиразол-4-амин. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонок: Agela Durashell C18 5 мкм 150×25 мм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃) - ACN]; В: 14-44%, 10 мин) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ=7,71 (с, 1H), 7,49 (с, 1H), 6,92 (с, 1H), 4,98-4,90 (м, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,42-3,34 (м, 2H), 3,05-2,98 (м, 2H), 2,86 (т, J=7 Гц, 4H), 2,79 (т, J=7 Гц, 4H), 2,67 (с, 3H), 2,40-2,25 (м, 1H), 2,11-1,96 (м, 5H). LC-MS (ESI): m/z: [M+H]⁺ = 459,1

Пример 25. натриевая соль 1-{[1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил](оксан-4-ил)сульфамоил}-3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)мочевины

илпиразол-4-аминтрифторацетат. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Agela Durashell C18 10 мкм 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃) - ACN]; В: 2-35%, 20 мин) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества (Y=4%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,08 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,58-7,29 (м, 1H), 6,91 (с, 1H), 4,28-4,25 (м, 1H), 3,95-3,87 (м, 2H), 3,51-3,45 (м, 2H), 2,90-2,72 (м, 8H), 2,10-1,98 (м, 4H), 1,96-1,89 (м, 2H), 1,44-1,36 (м, 2H). LC-MS (ESI): m/z: [M+H]⁺ = 496,2

Пример 26. натриевая соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-[(оксан-4-ил)[1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-4-ил]сульфамоил]мочевины



[0871] Стадия 1: 4-нитро-1-(2,2,2-трифторэтил)пиразол. К раствору 4-нитро-1H-пиразола (5,0 г, 44,2 ммоль) в DMF (50 мл) добавляли 1,1,1-трифтор-2-йодэтан (6,51 мл, 66,3 ммоль) и Cs₂CO₃ (17,3 г, 53,1 ммоль), затем смесь перемешивали при 60°C в течение 18 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×30 мл). Органические слои объединяли и промывали рассолом (10 мл), сушили над Na₂SO₄ и выпаривали. Остаток очищали с помощью FCC (9-20% EtOAc в петролейном эфире) и получали искомое соединение в виде светло-желтого твердого вещества (Y=30%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ=8,30 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 4,77 (кв, J=8 Гц, 2H).

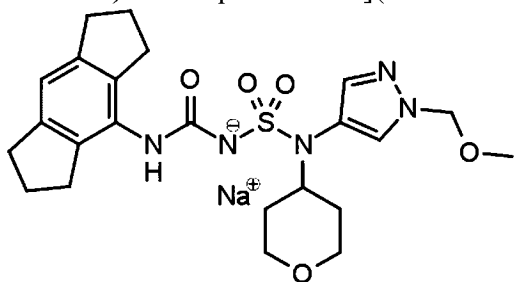
[0872] Стадия 2: 1-(2,2,2-трифторэтил)пиразол-4-амин. К раствору 4-нитро-1-(2,2,2-трифторэтил)пиразол (2,0 г, 10,25 ммоль) в MeOH (30 мл) добавляли 10% Pd/C (200 мг) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали в вакууме и несколько раз продували с помощью H₂. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ при КТ в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение в виде красно-коричневого масла (Y=100%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ=7,21 (с, 1H), 7,07 (с, 1H), 4,54 (кв, J=9 Гц, 2H), 3,41 (с, 2H).

[0873] Стадия 3: н-тетрагидропиран-4-ил-1-(2,2,2-трифторэтил)пиразол-4-аминтрифторацетат. Применяли общую методику А и использовали 1-(2,2,2-трифторэтил)пиразол-4-амин и тетрагидропиран-4-он. Неочищенное вещество очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: C18, подвижная фаза: [вода (0,1% TFA) - ACN]) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества (Y=27%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ=8,15 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 5,02 (кв, J=9 Гц, 2H), 4,03 (дд, J=4, 12 Гц, 2H), 3,66-3,58 (м, 1H), 3,45-3,39 (м, 2H), 1,97-1,93 (м, 2H), 1,73-1,63 (м, 2H).

[0874] Стадия 4: натриевая соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-

[(оксан-4-ил)[1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-4-ил]сульфамоил]мочевины. Применяли общую методику В и использовали {[1-(2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино}сульфонилхлорид и н-тетрагидропиран-4-ил-1-(2,2,2-трифторэтил)пиразол-4-аминтрифторацетат. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Agela Durashell 10 мкм 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (10 mM карбонат аммония) - ACN]; В: 5-35%, 20 мин) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества (Y=5%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ=7,88 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 6,96 (с, 1H), 4,95 (кв, J=9 Гц, 2H), 4,38-4,26 (м, 1H), 3,94-3,89 (м, 2H), 3,51-3,45 (м, 2H), 2,87 (т, J=7 Гц, 4H), 2,80 (т, J=7 Гц, 4H), 2,11-2,03 (м, 4H), 1,95-1,85 (м, 2H), 1,49-1,39 (м, 2H). LC-MS (ESI): m/z: [M+H]⁺ = 528,1

Пример 27. натриевая соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-{[1-(метоксиметил)-1H-пиразол-4-ил](оксан-4-ил)сульфамоил}мочевины



[0875] Стадия 1: 1-(метоксиметил)-4-нитропиразол. К раствору 4-нитро-1H-пиразола (5,0 г, 44,2 ммоль) в THF (50 мл) порциями добавляли метоксид натрия (2,87 г, 53,1 ммоль). РМ перемешивали при КТ в течение 30 мин, затем по каплям добавляли хлор(метокси)метан (4,03 мл, 53,1 ммоль). РМ перемешивали при КТ в течение 15 ч. Смесь разбавляли с помощью EtOAc (100 мл) и водой (50 мл). Водный слой отделяли и экстрагировали с помощью EtOAc (2×30 мл) и объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл) и сушили над Na₂SO₄. Остаток очищали с помощью FCC (9-20% EtOAc в петролейном эфире) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества (Y=76%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ=8,32 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 5,43 (с, 2H), 3,42 (с, 3H).

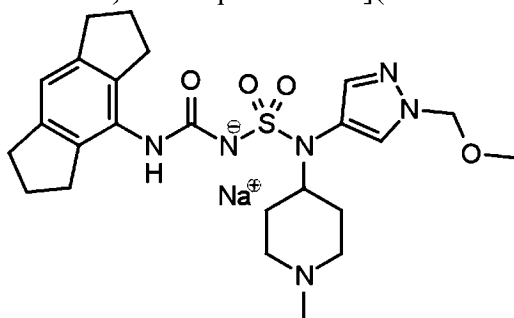
[0876] Стадия 2: 1-(метоксиметил) пиразол-4-амин. К раствору 1-(метоксиметил)-4-нитропиразола (3,0 г, 19,1 ммоль) в MeOH (50 мл) добавляли 10% Pd/C (300 мг) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали в вакууме и несколько раз продували с помощью H₂. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (15 фунт-сила/дюйм²) при КТ в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение в виде красно-коричневого масла (Y=99%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ=7,20 (с, 1H), 7,13 (с, 1H), 5,23 (с, 2H), 3,27 (с, 3H), 2,98 (с, 2H).

[0877] Стадия 3: 1-(метоксиметил)-N-тетрагидропиран-4-илпиразол-4-амин. Применяли общую методику А и использовали 1-(метоксиметил) пиразол-4-амин и тетрагидропиран-4-он. Неочищенное вещество очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Acchrom C18ME 7 мкм 250×50 мм, подвижная фаза: [вода (0,1% TFA) - ACN]; В: 1-30%, 23 мин) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества

(Y=47%). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ =8,18 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 5,44 (с, 2H), 4,03 (дд, J=5, 12 Гц, 2H), 3,68-3,60 (м, 1H), 3,45-3,33 (м, 2H), 3,33 (с, 3H), 1,96 (дд, J=2, 12 Гц, 2H), 1,75-1,64 (м, 2H).

[0878] Стадия 4: натриевая соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-{[1-(метоксиметил)-1H-пиразол-4-ил](оксан-4-ил)сульфамоил} мочевины. Применяли общую методику В и использовали {[1-(метоксиметил)-N-тетрагидропиран-4-илпиразол-4-амин]ацетат. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Agela Durashell 10 мкм 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (10 мМ карбонат аммония) - ACN]; В: 2-35%, 20 мин) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества (Y=7%). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ =7,91 (с, 1H), 7,54 (с, 1H), 6,97 (с, 1H), 5,38 (с, 2H), 4,38-4,28 (м, 1H), 3,92 (дд, J=4, 11 Гц, 2H), 3,48 (т, J=11 Гц, 2H), 3,36-3,31 (м, 3H), 2,88 (т, J=7 Гц, 4H), 2,80 (т, J=7 Гц, 4H), 2,09-2,04 (м, 4H), 1,95-1,85 (м, 2H), 1,50-1,40 (м, 2H). LC-MS (ESI): m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 490,1$

Пример 28. натриевая соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-{[1-(метоксиметил)-1H-пиразол-4-ил](1-метилпиперидин-4-ил)сульфамоил} мочевины



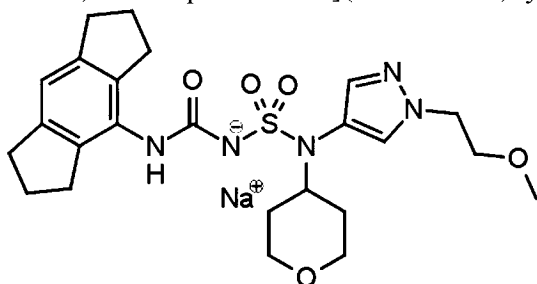
[0879] Стадия 1: N-[1-(метоксиметил)пиразол-4-ил]-1-метилпиперидин-4-аминтрифторацетат. Применяли общую методику А и использовали 1-(метоксиметил)пиразол-4-амин (синтез описан в примере 27) и 1-метилпиперидин-4-он. Неочищенное вещество очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Acchrom C18ME 7 мкм 250×50 мм, подвижная фаза: [вода (0,1% TFA) - ACN]; В: 1-20%, 23 мин) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества (Y=38%). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ =7,68 (с, 1H), 7,45 (с, 1H), 5,33 (с, 2H), 3,64-3,56 (м, 2H), 3,35-3,26 (м, 3H), 3,09 (т, J=13 Гц, 2H), 2,88 (с, 3H), 2,34-2,24 (м, 2H), 2,12-2,00 (уш. с, 1H), 1,80-1,71 (м, 2H).

[0880] Стадия 2: натриевая соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-{[1-(метоксиметил)-1H-пиразол-4-ил](1-метилпиперидин-4-ил)сульфамоил} мочевины.

Применяли общую методику В и использовали {[1-(метоксиметил)-N-тетрагидропиран-4-илпиразол-4-амин]ацетат. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Agela Durashell 10 мкм 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (10 мМ карбонат аммония) - ACN]; В: 2-35%, 20 мин) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества (Y=13%). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ =7,89 (с, 1H), 7,54 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 5,36 (с, 2H), 4,32-4,25 (м, 1H), 3,33 (с, 3H), 3,18 (д, J=12 Гц, 2H),

2,87 (т, J=7 Гц, 4H), 2,80 (т, J=7 Гц, 4H), 2,72-2,64 (м, 2H), 2,51 (с, 3H), 2,14-2,03 (м, 6H), 1,61-1,51 (м, 2H). LC-MS (ESI): m/z: $[M+H]^+ = 503,2$

Пример 29. натриевая соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-{[1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил](оксан-4-ил)сульфамойл} мочевины



[0881] Стадия 1: 1-(2-метоксиэтил)-4-нитропиразол. К раствору 4-нитро-1H-пиразола (5,0 г, 44,2 ммоль) в CH_3CN (100 мл) добавляли 1-бром-2-метоксиэтан (4,15 мл, 44,2 ммоль, 4,15 мл) и K_2CO_3 (12,22 г, 88,4 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×50 мл), органические слои объединяли и промывали рассолом (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , и концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью FCC (10-25% петролейный эфир в этилацетате) и получали искомое соединение в виде бесцветного масла (Y=79%). 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 8,24 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 4,32 (т, J=5 Гц, 2H), 3,75 (т, J=5 Гц, 2H), 3,36 (с, 3H).

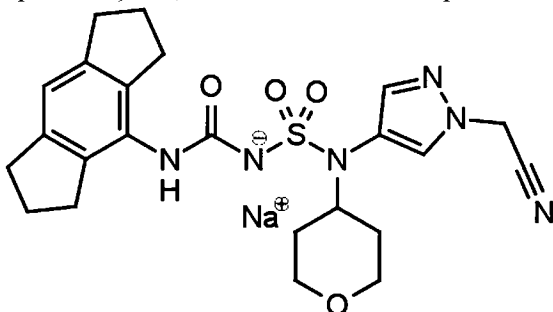
[0882] Стадия 2: 1-(2-метоксиэтил) пиразол-4-амин. К раствору 1-(2-метоксиэтил)-4-нитропиразол (3,0 г, 17,53 ммоль) в MeOH (50 мл) добавляли 10% Pd/C (300 мг) в атмосфере N_2 . Суспензию дегазировали и несколько раз продували с помощью H_2 . Смесь перемешивали в атмосфере H_2 при 25°C в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение в виде красного масла (Y=97%). 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 7,16 (с, 1H), 7,09 (с, 1H), 4,16 (т, J=5 Гц, 2H), 3,69 (т, J=5 Гц, 2H), 3,32 (с, 3H), 2,93-2,83 (уш. с, 2H).

[0883] Стадия 3: 1-(2-метоксиэтил)-N-тетрагидропиран-4-илпиразол-4-амин. Применяли общую методику А и использовали 1-(2-метоксиэтил) пиразол-4-амин и тетрагидропиран-4-он и получали искомое соединение в виде бледно-коричневого масла (Y=50%). 1H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,00 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 4,34 (т, J=5 Гц, 2H), 4,03 (дд, J=4, 12 Гц, 2H), 3,74 (т, J=5 Гц, 2H), 3,68-3,55 (м, 1H), 3,42 (т, J=12 Гц, 2H), 3,31 (с, 3H), 2,00-1,90 (м, 2H), 1,75-1,61 (м, 2H).

[0884] Стадия 4: натриевая соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-{[1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил](оксан-4-ил)сульфамойл} мочевины. Применяли общую методику В и использовали {[1-(2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино}сульфонилхлорид и 1-(2-метоксиэтил)-N-тетрагидропиран-4-илпиразол-4-амин. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Agela Durashell C18 10 мкм 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH_4HCO_3) - ACN]; В: 3-33%, 20 мин) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества (Y=10%). 1H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 7,67 (с, 1H), 7,45 (с,

1H), 6,90 (с, 1H), 4,33-4,19 (м, 3H), 3,90 (дд, J=4, 11 Гц, 2H), 3,71 (т, J=5 Гц, 2H), 3,47 (т, J=11 Гц, 2H), 3,29 (с, 3H), 2,92-2,75 (м, 8H), 2,11-2,00 (м, 4H), 1,91 (д, J=11 Гц, 2H), 1,44-1,41 (м, 2H). LC-MS (ESI): m/z: [M+H]⁺ = 504,2

Пример 30. натриевая соль 1-{[1-(цианометил)-1H-пиразол-4-ил](оксан-4-ил)сульфамоил}-3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)мочевины



[0885] Стадия 1: 2-(4-нитропиразол-1-ил)ацетонитрил. К раствору 4-нитро-1H-пиразола (5,0 г, 44,2 ммоль) в DMF (50 мл) добавляли 2-бромацетонитрил (5,89 мл, 88,4 ммоль) и K₂CO₃ (18,3 г, 133 ммоль), затем смесь перемешивали при 80°C в течение 5 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью FCC (9-25% EtOAc в петролейном эфире) и получали искомое соединение в виде светло-коричневого твердого вещества (Y=89%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 8,36 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 5,15 (с, 2H).

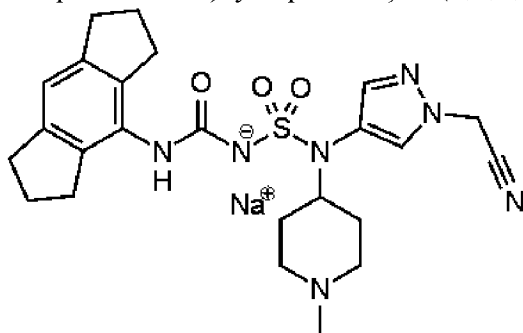
[0886] Стадия 2: 2-(4-аминопиразол-1-ил)ацетонитрил. Смесь 2-(4-нитропиразол-1-ил)ацетонитрила (6,0 г, 39,4 ммоль), Fe (8,8 г, 158 ммоль) и NH₄Cl (8,4 г, 158 ммоль) в MeOH (120 мл) и H₂O (20 мл) перемешивали при 80°C в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью FCC (5-17% MeOH в DCM) и получали искомое соединение в виде коричневого твердого вещества (Y=87%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 7,24 (с, 1H), 7,10 (с, 1H), 4,95 (с, 2H), 3,02 (с, 2H).

[0887] Стадия 3: 2-[4-(тетрагидропиран-4-иламино)пиразол-1-ил]ацетонитрил. Применяли общую методику А и использовали 2-(4-аминопиразол-1-ил)ацетонитрил и тетрагидропиран-4-он и получали искомое соединение в виде бесцветного масла (Y=59%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 7,31 (с, 1H), 7,27 (с, 1H), 5,16 (с, 2H), 3,99-3,92 (м, 2H), 3,52-3,42 (м, 2H), 3,15-3,06 (м, 1H), 1,98-1,91 (м, 2H), 1,50-1,37 (м, 2H).

[0888] Стадия 4: натриевая соль 1-{[1-(цианометил)-1H-пиразол-4-ил](оксан-4-ил)сульфамоил}-3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)мочевины. Применяли общую методику В и использовали {[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино}сульфонилхлорид и 2-[4-(тетрагидропиран-4-иламино)пиразол-1-ил]ацетонитрил. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Agela Durashell C18 10 мкм 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃) - ACN]; В: 3-33%, 20 мин) и получали искомое соединение в виде белого

твёрдого вещества (Y=13%). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ м.д. 7,90 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 6,99 (с, 1H), 5,34 (с, 2H), 4,42-4,27 (м, 1H), 3,96-3,88 (м, 2H), 3,48 (т, J=12 Гц, 2H), 2,88 (т, J=7 Гц, 4H), 2,80 (т, J=7 Гц, 4H), 2,13-2,04 (м, 4H), 1,92-1,85 (м, 2H), 1,53-1,38 (м, 2H). LC-MS (ESI): m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 485,2$

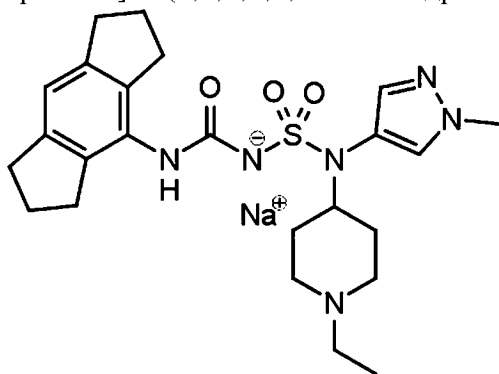
Пример 31. натриевая соль 1-[[1-(цианометил)-1H-пиразол-4-ил](1-метилпиперидин-4-ил)сульфамоил]-3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)мочевины



[0889] Стадия 1: 2-[4-[(1-метил-4-пиперидил)амино]пиразол-1-ил]ацетонитрилтрифторацетат. Применяли общую методику А и использовали 2-(4-аминопиразол-1-ил)ацетонитрил (синтез описан в примере 30) и 1-метилпиперидин-4-он и получали искомое соединение в виде белого твёрдого вещества (Y=48%). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ м.д. 7,77 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 5,29 (с, 2H), 3,65-3,57 (м, 2H), 3,53-3,42 (м, 1H), 3,14-3,04 (м, 2H), 2,87 (с, 3H), 2,34-2,24 (м, 2H), 1,92-1,75 (м, 2H).

[0890] Стадия 2: натриевая соль 1-[[1-(цианометил)-1H-пиразол-4-ил](1-метилпиперидин-4-ил)сульфамоил]-3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)мочевины. Применяли общую методику В и использовали {[1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино}сульфонилхлорид и 2-[4-[(1-метил-4-пиперидил)амино]пиразол-1-ил]ацетонитрилтрифторацетат. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Agela Durashell C18 10 мкм 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH_4HCO_3) - ACN]; В: 5-35%, 20 мин) и получали искомое соединение в виде белого твёрдого вещества (Y=8%). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ м.д. 7,87 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 6,96 (с, 1H), 5,31 (с, 2H), 4,39-4,26 (м, 1H), 3,29-3,20 (м, 2H), 2,95-2,75 (м, 10H), 2,59 (с, 3H), 2,20-1,95 (м, 6H), 1,65-1,50 (м, 2H). LC-MS (ESI): m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 498,2$

Пример 32. натриевая соль 1-[(1-этилпиперидин-4-ил)(1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфамоил]-3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)мочевины

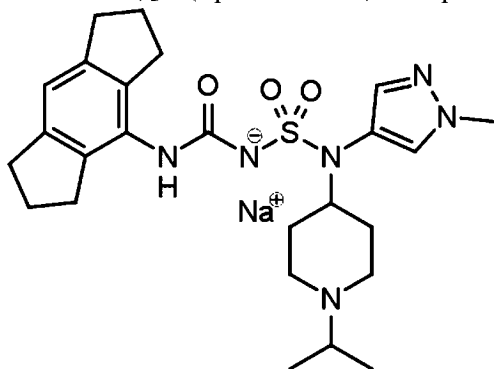


[0891] Стадия 1: 1-этил-N-(1-метилпиразол-4-ил)пиперидин-4-аминтрифторацетат.

К раствору 1-метилпиразол-4-амин (1 г, 10,3 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли 1-этилпиперидин-4-он (1,63 мл, 12,4 ммоль) и AcOH (2,0 мл, 35 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч, затем добавляли NaBH_3CN (1,29 г, 20,6 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение еще 12 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Acchrom C18ME 7 мкм, 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (0,1% TFA) - ACN]; В: 1-30%, 23 мин) и получали искомое соединение в виде желтого масла (Y=69%). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ м.д. 7,87 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,72-3,59 (м, 3H), 3,22-3,16 (м, 2H), 3,08-2,98 (м, 2H), 2,35-2,27 (м, 2H), 2,01-1,90 (м, 2H), 1,34 (т, J=7Гц, 3H).

[0892] Стадия 2: натриевая соль 1-[(1-этилпиперидин-4-ил)(1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфамоил]-3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)мочевины. Применяли общую методику В и использовали {[1-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино}сульфонилхлорид и 1-этил-N-(1-метилпиразол-4-ил) пиперидин-4-аминтрифторацетат. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Waters Xbridge Prep OBD C18 150×40 10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH_4HCO_3) - ACN]; В: 5-35%, 11 мин) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества (Y=3%). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ м.д. 7,67 (с, 1H), 7,43 (с, 1H), 6,93 (с, 1H), 4,32-4,26 (м, 1H), 3,85 (с, 3H), 2,88-2,83 (м, 6H), 2,82-2,78 (м, 6H), 2,77-2,66 (м, 2H), 2,22-2,03 (м, 6H), 1,62-1,51 (м, 2H), 1,17 (т, J=7 Гц, 3H). LC-MS (ESI): m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 487,2$

Пример 33. натриевая соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)[1-(пропан-2-ил)пиперидин-4-ил]сульфамоил]мочевины

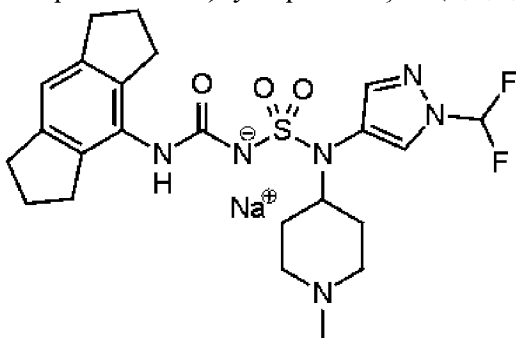


[0893] Стадия 1: 1-изопропил-N-(1-метилпиразол-4-ил) пиперидин-4-аминтрифторацетат. Применяли общую методику А и использовали 1-метилпиразол-4-амин и 1-изопропилпиперидин-4-он. Неочищенное вещество очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Acchrom C18ME 7 мкм 250×50 мм, подвижная фаза: [вода (0,1% TFA) - ACN]; В: 1-20%, 23 мин) и получали искомое соединение в виде бледно-коричневого масла (Y=36%). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ =7,93 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,70-3,53 (м, 4H), 3,17-3,09 (м, 2H), 2,37-2,29 (м, 2H), 2,06-1,96 (м, 2H), 1,35 (д, J=7 Гц, 6H).

[0894] Стадия 2: натриевая соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)[1-(пропан-2-ил)пиперидин-4-ил]сульфамоил]мочевины.

Применяли общую методику В и использовали {[1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)карбамоил]амино}сульфонилхлорид и 1-изопропил-*N*-(1-метилпиразол-4-ил)пиперидин-4-аминтрифторацетат. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Agela Durashell 10 мкм 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (10 mM карбонат аммония) - ACN]; В: 2-35%, 20 мин) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества (Y=8%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ=7,66 (с, 1H), 7,43 (с, 1H), 6,92 (с, 1H), 4,34-4,27 (м, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,26-3,23 (м, 3H), 2,98-2,92 (м, 2H), 2,86 (т, J=7 Гц, 4H), 2,79 (т, J=7 Гц, 4H), 2,24-2,14 (м, 2H), 2,10-2,02 (м, 4H), 1,65-1,54 (м, 2H), 1,22 (д, J=7 Гц, 6H). LC-MS (ESI): m/z: [M+H]⁺ = 501,2

Пример 34. натриевая соль 1-[[1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил](1-метилпиперидин-4-ил)сульфамойл]-3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)мочевины



[0895] Стадия 1: 1-(дифторметил)-4-нитропиразол. К раствору 4-нитро-1H-пиразола (9,0 г, 79,6 ммоль) в DMF (90 мл) добавляли Cs₂CO₃ (25,9 г, 79,6 ммоль). Смесь перемешивали при 120°C в течение 5 мин, затем к смеси в течение 20 мин порциями добавляли (2-хлор-2,2-дифторацетил)оксинатрий (24,3 г, 159,2 ммоль). Смесь перемешивали при 120°C в течение 10 мин. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×60 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (30 мл) и сушили над Na₂SO₄. Остаток очищали с помощью FCC (5-20% петролейный эфир в этилацетате) и получали искомое соединение в виде светло-желтого масла (Y=77%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ м.д. 8,59 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,27 (т, J=60 Гц, 1H).

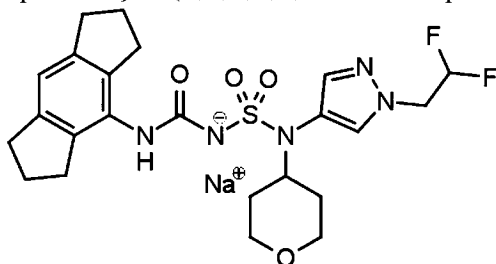
[0896] Стадия 2: 1-(дифторметил)пиразол-4-амин. К раствору 1-(дифторметил)-4-нитропиразол (3,0 г, 18,4 ммоль) в MeOH (30 мл) добавляли 10% Pd/C (300 мг) в атмосфере азота. Суспензию дегазировали в вакууме и несколько раз продували с помощью H₂. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (15 фунт-сила/дюйм²) при КТ в течение 3 ч. Смесь фильтровали при пониженном давлении и фильтрат перегоняли и получали искомое соединение в виде желтого масла (Y=88%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ м.д. 7,33 (с, 2H), 7,05 (т, J=60 Гц, 1H), 3,32-2,80 (уш. с, 2H).

[0897] Стадия 3: N-[1-(дифторметил)пиразол-4-ил]-1-метилпиперидин-4-аминтрифторацетат. Применяли общую методику А и использовали 1-(дифторметил)пиразол-4-амин и 1-метилпиперидин-4-он. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Acchrom C18ME 7 мкм 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (0,1% TFA) - ACN]; В: 1-20%, 23 мин) и получали искомое соединение в виде белого

твердого вещества (Y=66%). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ м.д. 7,56-7,13 (м, 3H), 3,60-3,52 (м, 2H), 3,27-3,22 (м, 1H), 3,14-3,04 (м, 2H), 2,88 (с, 3H), 2,32-2,24 (м, 2H), 1,69-1,59 (м, 2H).

[0898] Стадия 4: натриевая соль 1-{[1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил](1-метилпиперидин-4-ил)сульфамоил}-3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)мочевины. Применяли общую методику В и использовали {[1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил]карбамоил}амино}сульфонилхлорид и N-[1-(дифторметил)пиразол-4-ил]-1-метилпиперидин-4-аминтрифторацетат. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Agela Durashell 10 мкм 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об./об.) - ACN]; В: 2-35%, 20 мин) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества (Y=4%). ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ м.д. 8,12 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,40 (т, $J=60$ Гц, 1H), 7,05 (с, 1H), 4,27-4,18 (м, 1H), 3,51-3,44 (м, 2H), 3,17-3,07 (м, 2H), 2,87-2,80 (м, 4H), 2,77 (с, 3H), 2,70-2,62 (м, 4H), 2,20-2,12 (м, 2H), 2,05-1,91 (м, 4H), 1,61-1,52 (м, 2H). LC-MS (ESI): m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 509,2$

Пример 35. натриевая соль 1-{[1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-4-ил](оксан-4-ил)сульфамоил}-3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)мочевины



[0899] Стадия 1: 1-(2,2-дифторэтил)-4-нитропиразол. К раствору 4-нитро-1H-пиразола (5,0 г, 44,2 ммоль) в THF (100 мл) добавляли 2,2-дифторэтанол (4,35 г, 53,1 ммоль) и трифенилфосфин (17,40 г, 66,3 ммоль) при КТ в атмосфере N_2 . Добавляли RM, охлажденную до 0°C , и диизопропилазодикарбоксилат (10,3 мл, 53,1 ммоль). RM давали нагреться до rt и затем перемешивали в течение 12 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью FCC (5-20% EtOAc в петролейном эфире) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества (Y=83%). ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ м.д. 8,25 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 6,31-5,99 (м, 1H), 4,57-4,49 (м, 2H).

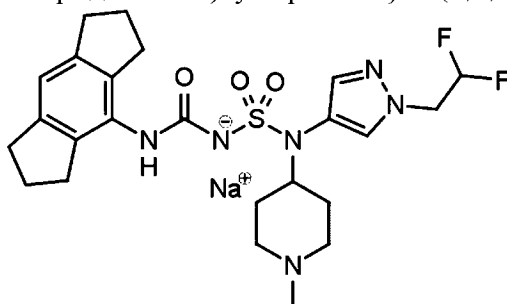
[0900] Стадия 2: 1-(2,2-дифторэтил)пиразол-4-амин. К раствору 1-(2,2-дифторэтил)-4-нитропиразола (2,0 г, 11,3 ммоль) в MeOH (50 мл) добавляли 10% Pd/C (200 мг) в атмосфере N_2 . Суспензию дегазировали в вакууме и несколько раз продували с помощью H_2 . Затем смесь перемешивали в атмосфере H_2 (15 фунт-сила/дюйм 2) при КТ в течение 3 ч. Смесь перемешивали в атмосфере H_2 (15 фунт-сила/дюйм 2) при КТ в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение в виде коричневого масла (Y=96%). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ м.д. 7,25 (с, 1H), 7,21 (с, 1H), 6,25-5,90 (м, 1H), 4,44-4,35 (м, 2H).

[0901] Стадия 3: 1-(2,2-дифторэтил)-N-тетрагидропиран-4-илпиразол-4-

аминтрифторацетат. К раствору 1-(2,2-дифторэтил)пиразол-4-амина (900 мг, 6,12 ммоль) в АсОН (2 мл) и DCM (10 мл) добавляли тетрагидропиран-4-он (562 мкл, 6,12 ммоль). RM перемешивали при КТ в течение 30 мин. NaBH₃CN (769 мг, 12,2 ммоль) добавляли и RM перемешивали при КТ в течение еще 1,5 ч. Смесь выпаривали при пониженном давлении и получали остаток. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонок: Phenomenex Luna C18 250×50 мм 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% TFA) - ACN]; В: 0-20%, 20 мин) и получали искомое соединение в виде желтого масла (Y=24%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,10 (с, 1H), 7,77 (д, J=1 Гц, 1H), 6,36-6,07 (м, 1H), 4,68-4,60 (м, 2H), 4,07-3,99 (м, 2H), 3,68-3,58 (м, 1H), 3,49-3,40 (м, 2H), 1,98-1,93 (м, 2H), 1,74-1,64 (м, 2H).

[0902] Стадия 4: натриевая соль 1-[[1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-4-ил](оксан-4-ил)сульфамоил]-3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)мочевины. Применяли общую методику В и использовали [[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино]сульфонилхлорид и 1-(2,2-дифторэтил)-N-тетрагидропиран-4-илпиразол-4-аминтрифторацетат. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонок: Agela Durashell C18 250×50 мм 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об./об.) - ACN]; В: 5-35%, 20 мин) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества (Y=5%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 7,83 (с, 1H), 7,52 (с, 1H), 6,99 (с, 1H), 6,33-6,06 (м, 1H), 4,61-4,54 (м, 2H), 4,39-4,32 (м, 1H), 3,94-3,90 (м, 2H), 3,47 (т, J=12 Гц, 2H), 2,88 (т, J=7 Гц, 4H), 2,80 (т, J=7 Гц, 4H), 2,10-2,05 (м, 4H), 1,90-1,86 (м, 2H), 1,49-1,40 (м, 2H). LC-MS (ESI): m/z: [M+H]⁺ = 510,2

Пример 36. натриевая соль 1-[[1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-4-ил](1-метилпиперидин-4-ил)сульфамоил]-3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)мочевины

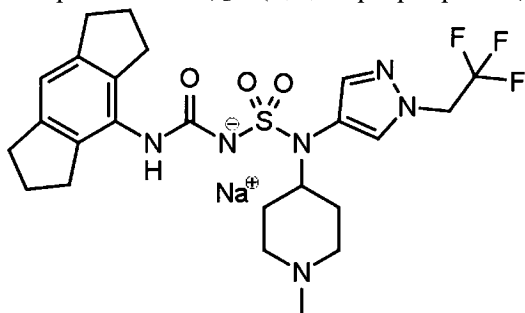


[0903] Стадия 1: N-[1-(2,2-дифторэтил) пиразол-4-ил]-1-метилпиперидин-4-аминтрифторацетат. Применяли общую методику А и использовали 1-(2,2-дифторэтил)пиразол-4-амин (синтез описан в примере 35) и 1-метилпиперидин-4-он. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонок: Phenomenex Luna C18 250×50 мм 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% TFA) - ACN]; В: 0-20%, 20 мин) и получали искомое соединение в виде желтого масла (Y=68%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 7,94 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 6,18 (т, J=55 Гц, 1H), 4,62-4,58 (м, 2H), 3,65-3,57 (м, 3H), 3,15-3,05 (м, 2H), 2,88 (с, 3H), 2,36-2,25 (м, 2H), 1,99-1,90 (м, 2H).

[0904] Стадия 2: натриевая соль 1-[[1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-4-ил](1-метилпиперидин-4-ил)сульфамоил]-3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)мочевины.

Применяли общую методику В и использовали {[1-(2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)карбамоил]амино}сульфонилхлорид и N-[1-(2,2-дифторэтил)пиразол-4-ил]-1-метилпиперидин-4-аминтрифторацетат. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Nano-Micro Unisil 8-120 C18 Ultra Plus 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В: 2 -35%, 20 мин) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества (Y=12%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 7,80 (с, 1H), 7,52 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,32-6,02 (м, 1H), 4,58-4,50 (м, 2H), 4,30-4,24 (м, 1H), 3,20-3,14 (м, 2H), 2,90-2,76 (м, 8H), 2,71-2,63 (м, 2H), 2,50 (с, 3H), 2,12-2,03 (м, 6H), 1,59-1,50 (м, 2H). LC-MS (ESI): m/z: [M+H]⁺ = 523,2

Пример 37. натриевая соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)-1-[(1-метилпиперидин-4-ил)[1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-4-ил]сульфамоил]мочевины



[0905] Стадия 1: 4-нитро-1-(2,2,2-трифторэтил)пиразол. К раствору 4-нитро-1H-пиразола (5,0 г, 44,2 ммоль) в DMF (50 мл) добавляли 1,1,1-трифтор-2-йодэтан (6,51 мл, 66,3 ммоль) и Cs₂CO₃ (17,29 г, 53,1 ммоль). RM перемешивали при 60°C в течение 18 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×30 мл). Объединенные органические вещества промывали рассолом (10 мл), сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Остаток очищали с помощью FCC (10-25% EtOAc в петролейном эфире) и получали искомое соединение в виде светло-желтого твердого вещества (Y=30%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 8,30 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 4,81-4,73 (м, 2H).

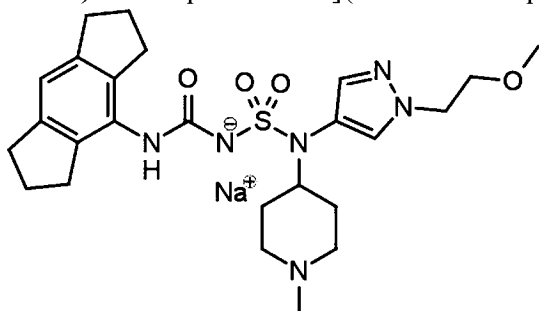
[0906] Стадия 2: 1-(2,2,2-трифторэтил)пиразол-4-амин. К раствору 4-нитро-1-(2,2,2-трифторэтил)пиразола (2,0 г, 10,25 ммоль) в MeOH (30 мл) добавляли 10% Pd/C (200 мг) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали в вакууме и несколько раз продували с помощью H₂. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ при КТ в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение в виде красно-коричневого масла (Y=100%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 7,21 (с, 1H), 7,07 (с, 1H), 4,59-4,50 (м, 2H), 3,41 (с, 2H).

[0907] Стадия 3: 1-метил-N-[1-(2,2,2-трифторэтил)пиразол-4-ил]пиперидин-4-аминтрифторацетат. Применяли общую методику А и использовали 1-(2,2,2-трифторэтил)пиразол-4-амин и 1-метилпиперидин-4-он. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Luna C18 250×50 мм 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% TFA) - ACN]; В: 0-20%, 20 мин) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества (Y=44%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ

м.д. 7,43 (с, 1H), 7,33 (с, 1H), 4,82-4,78 (м, 2H), 3,57 (д, J=13 Гц, 2H), 3,27-3,21 (м, 1H), 3,08 (т, J=13 Гц, 2H), 2,87 (с, 3H), 2,26 (д, J=14 Гц, 2H), 1,71-1,61 (м, 2H).

[0908] Стадия 4: натриевая соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-[(1-метилпиперидин-4-ил)[1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-4-ил]сульфамоил]мочевины. Применяли общую методику В и использовали {[1-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино}сульфонилхлорид и 1-метил-N-[1-(2,2,2-трифторэтил)пиразол-4-ил]пиперидин-4-аминтрифторацетат. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Agela Durashell 10 мкм 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об./об.) - ACN]; В: 2-38%, 20 мин) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества (Y=6%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 7,86 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 6,94 (с, 1H), 5,00-4,90 (м, 2H), 4,27-4,24 (м, 1H), 3,18-3,13 (м, 2H), 2,87 (т, J=7 Гц, 4H), 2,80 (т, J=7 Гц, 4H), 2,70-2,64 (м, 2H), 2,49 (с, 3H), 2,13-2,05 (м, 6H), 1,57-1,48 (м, 2H). LC-MS (ESI): m/z: [M+H]⁺ = 541,2

Пример 38. натриевая соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-{[1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил](1-метилпиперидин-4-ил)сульфамоил}мочевины

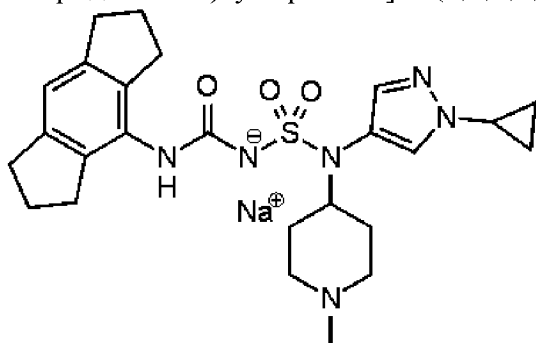


[0909] Стадия 1: N-[1-(2-метоксиэтил) пиразол-4-ил]-1-метилпиперидин-4-аминтрифторацетат. Применяли общую методику А и использовали 1-(2-метоксиэтил)пиразол-4-амин (синтез описан в примере 29) и 1-метилпиперидин-4-он. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Luna C18 10 мкм 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (0,1% TFA) - ACN]; В: 0-10%, 20 мин) и получали искомое соединение в виде бледно-коричневого масла (Y=48%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 7,84 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 4,32-4,24 (м, 2H), 3,75-3,69 (м, 2H), 3,65-3,52 (м, 3H), 3,31 (с, 3H), 3,13-3,06 (м, 2H), 2,88 (с, 3H), 2,32-2,21 (д, 2H), 2,00-1,89 (м, 2H).

[0910] Стадия 2: натриевая соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-[[1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил](1-метилпиперидин-4-ил)сульфамоил]мочевины. Применяли общую методику В и использовали {[1-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино}сульфонилхлорид и N-[1-(2-метоксиэтил) пиразол-4-ил]-1-метилпиперидин-4-аминтрифторацетат. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Agela Durashell 10 мкм 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об./об.) - ACN]; В: 5-35%, 20 мин) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества (Y=3%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 7,72 (с, 1H), 7,46 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 4,27-4,23 (м, 3H), 3,71 (т, J=5 Гц, 2H), 3,30 (с, 3H), 3,18-3,10 (м, 2H), 2,87 (т, J=7 Гц, 4H), 2,81 (т, J=7 Гц, 4H), 2,67-2,60 (м, 2H), 2,47 (с,

3H), 2,10-2,03 (м, 6H), 1,59-1,50 (м, 2H). LC-MS (ESI): m/z : $[M+H]^+ = 517,2$

Пример 39. натриевая соль 1-[(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)(1-метилпиперидин-4-ил)сульфамоил]-3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)мочевины



[0911] Стадия 1: 1-циклопропил-4-нитропиразол. К раствору 4-нитро-1H-пиразола (2,0 г, 17,7 ммоль) в DCE (50 мл) добавляли циклопропилбороновую кислоту (3,04 г, 35,4 ммоль), 4-трет-бутил-2-(4-трет-бутил-2-пиридил)пиридин (4,75 г, 17,7 ммоль), Na_2CO_3 (3,75 г, 35,4 ммоль) и CuSO_4 (2,71 мл, 17,7 ммоль). RM нагревали при 70°C в течение 16 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток подвергали распределению между EtOAc (50 мл) и H_2O (50 мл). Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (3×50 мл) и объединенные органические вещества промывали рассолом (50 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали с помощью FCC (5-33% EtOAc в петролейном эфире) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества ($Y=41\%$). ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) $\delta=8,20$ (д, $J=4$ Гц, 1H), 8,04 (д, $J=4$ Гц, 1H), 3,71-3,66 (м, 1H), 1,21-1,13 (м, 4H).

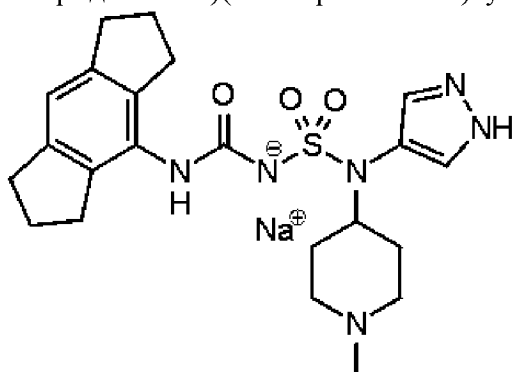
[0912] Стадия 2: 1-циклопропилпиразол-4-амин. К раствору 1-циклопропил-4-нитропиразола (700 мг, 4,57 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли 10% Pd/C (100 мг) в атмосфере азота. Суспензию дегазировали в вакууме и несколько раз продували с помощью H_2 . Затем смесь перемешивали при КТ в атмосфере H_2 (15 фунт-сила/дюйм²) в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение в виде пурпурного масла ($Y=99\%$). ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) $\delta=7,13$ (с, 1H), 7,07 (с, 1H), 3,51-3,45 (м, 1H), 2,86-2,75 (м, 2H), 1,08-1,04 (м, 2H), 0,97-0,92 (м, 2H).

[0913] Стадия 3: N-(1-циклопропилпиразол-4-ил)-1-метилпиперидин-4-аминтрифторацетат. Применяли общую методику А и использовали 1-циклопропилпиразол-4-амин и 1-метилпиперидин-4-он. Неочищенное вещество очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Agela Innoval ods-2 250 $\times$ 80 мм; подвижная фаза: [вода (0,1% TFA) - ACN]; В: 0-9%, 20 мин) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества ($Y=46\%$). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 7,80 (с, 1H), 7,48 (с, 1H), 3,67-3,52 (м, 3H), 3,50-3,45 (м, 1H), 3,14-3,05 (м, 2H), 2,88 (с, 3H), 2,32-2,24 (м, 2H), 1,90-1,80 (м, 2H), 1,10-1,03 (м, 4H).

[0914] Стадия 4: натриевая соль 1-[(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)(1-метилпиперидин-4-ил)сульфамоил]-3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)мочевины.

Применяли общую методику В и использовали {[1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)карбамоил]амино}сульфонилхлорид и N-(1-циклопропилпиразол-4-ил)-1-метилпиперидин-4-аминтрифторацетат. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонок: Nano-Micro Unisil 8-120 C18 Ultra Plus 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В: 5-35%, 20 мин) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества (Y=4%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 7,74 (с, 1H), 7,43 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 4,27-4,21 (м, 1H), 3,66-3,61 (м, 1H), 3,20-3,12 (м, 2H), 2,87 (т, J=7 Гц, 4H), 2,80 (т, J=7 Гц, 4H), 2,68-2,60 (м, 2H), 2,50 (с, 3H), 2,11-2,02 (м, 6H), 1,57-1,48 (м, 2H), 1,07-1,02 (м, 4H). LC-MS (ESI): m/z: [M+H]⁺ = 499,2

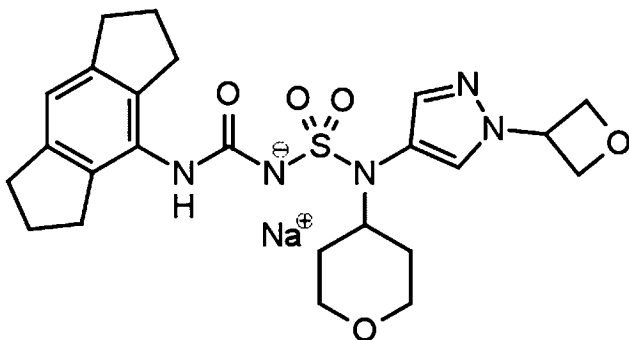
Пример 40. натриевая соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)-1-[(1-метилпиперидин-4-ил)(1H-пиразол-4-ил)сульфамоил]мочевины



[0915] Стадия 1: 1-метил-N-(1H-пиразол-4-ил)пиперидин-4-аминтрифторацетат. Применяли общую методику А и использовали 1H-пиразол-4-амин и 1-метилпиперидин-4-он. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонок: Acchrom C18ME 250×50 мм 7 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% TFA) - ACN]; 23 мин) и получали искомое соединение в виде желтого твердого вещества (Y=34%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 7,82 (с, 2H), 3,51-3,45 (м, 1H), 3,18-3,01 (м, 2H), 2,88-2,75 (м, 5H), 2,42-2,15 (м, 2H), 2,10-1,85 (м, 2H).

[0916] Стадия 2: натриевая соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)-1-[(1-метилпиперидин-4-ил)(1H-пиразол-4-ил)сульфамоил]мочевины. Применяли общую методику В и использовали {[1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)карбамоил]амино}сульфонилхлорид и 1-метил-N-(1H-пиразол-4-ил)пиперидин-4-аминтрифторацетат. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонок: Nano-Micro UniSil 5-100 C18 Ultra 100×250 мм 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃) - ACN]; В: 5-35%, 20 мин) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества (Y=3%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 7,82-7,45 (уш. с, 2H), 6,95 (с, 1H), 4,38-4,22 (м, 1H), 3,21-3,12 (м, 2H), 2,87 (т, J=7 Гц, 4H), 2,80 (т, J=7 Гц, 4H), 2,72-2,61 (м, 2H), 2,50 (с, 3H), 2,15-2,01 (м, 6H), 1,63-1,48 (м, 2H). LC-MS (ESI): m/z: [M+H]⁺ = 459,2

Пример 41. натриевая соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)-1-[(оксан-4-ил)[1-(оксетан-3-ил)-1H-пиразол-4-ил]сульфамоил]мочевины



[0917] Стадия 1: 4-нитро-1-(оксетан-3-ил)пиразол. К раствору 4-нитро-1H-пиразола (5,0 г, 44,2 ммоль) в DMF (50 мл) добавляли 3-йодоксетан (8,14 г, 44,2 ммоль) и Cs_2CO_3 (21,6 г, 66,3 ммоль), затем смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические вещества промывали рассолом (20 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью FCC (9-33% EtOAc в петролейном эфире) и получали искомое соединение в виде желтого твердого вещества (Y=84%). ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 8,32 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 5,55-5,41 (м, 1H), 5,14-5,01 (м, 4H).

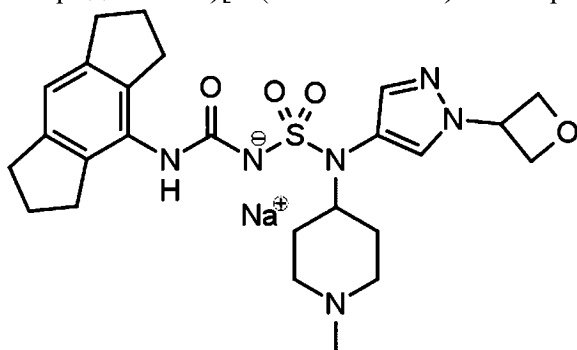
[0918] Стадия 2: 1-(оксетан-3-ил)пиразол-4-амин. К раствору 4-нитро-1-(оксетан-3-ил)пиразола (1,2 г, 7,09 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли 10% Pd/C (300 мг) в атмосфере N_2 . Суспензию дегазировали в вакууме и несколько раз продували с помощью H_2 . Смесь перемешивали в атмосфере H_2 (15 фунт-сила/дюйм²) при КТ в течение 3 ч. RM фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение в виде пурпурного твердого вещества (Y=99%). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 7,36 (с, 1H), 7,25 (с, 1H), 5,44-5,34 (м, 1H), 5,03-4,92 (м, 4H), 3,31 (с, 2H).

[0919] Стадия 3: 1-(оксетан-3-ил)-N-тетрагидропиран-4-илпиразол-4-амин. Применяли общую методику А и использовали 1-(оксетан-3-ил)пиразол-4-амин и тетрагидропиран-4-он и получали искомое соединение в виде бледно-красного масла (Y=76%). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 7,40 (с, 1H), 7,28 (с, 1H), 5,47-5,35 (м, 1H), 5,07-4,89 (м, 4H), 3,98-3,94 (м, 2H), 3,49-3,42 (м, 2H), 3,15-3,04 (м, 1H), 1,98-1,90 (м, 2H), 1,50-1,36 (м, 2H).

[0920] Стадия 4: натриевая соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-[(оксан-4-ил)[1-(оксетан-3-ил)-1H-пиразол-4-ил]сульфамойл]мочевины. Применяли общую методику В и использовали {[1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил]карбамойл}амино}сульфонилхлорид и 1-(оксетан-3-ил)-N-тетрагидропиран-4-илпиразол-4-амин. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Nano-Micro UniSil 5-100 C18 ULTRA 5 мкм 100×250 мм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH_4HCO_3) - ACN]; В: 5-35%, 20 мин) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества (Y=7%). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 7,88 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 6,99 (с, 1H), 5,62-5,50 (м, 1H), 5,03 (д, J=7 Гц, 4H), 4,40-4,28 (м, 1H), 3,96-3,86 (м, 2H), 3,52-3,42 (м, 2H), 2,88 (т, J=7 Гц, 4H), 2,80 (т, J=7 Гц, 4H), 2,14-2,02 (м, 4H), 1,93-1,84

(м, 2H), 1,48-1,45 (м, 2H). LC-MS (ESI): m/z: $[M+H]^+ = 502,2$

Пример 42. натриевая соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-[(1-метилпиперидин-4-ил)[1-(оксетан-3-ил)-1H-пиразол-4-ил]сульфамоил]мочевины

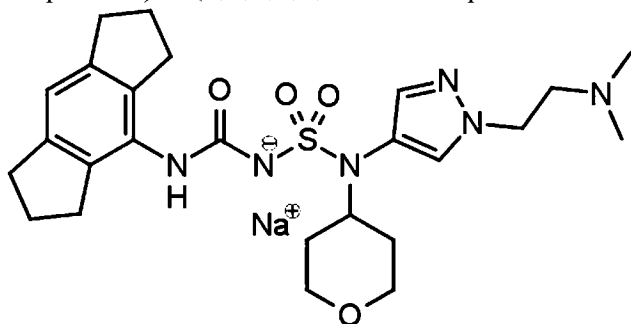


[0921] Стадия 1: 1-метил-N-[1-(оксетан-3-ил)пиразол-4-ил]пиперидин-4-аминтрифторацетат. Применяли общую методику А и использовали 1-(оксетан-3-ил)пиразол-4-амин (синтез описан в примере 41) и 1-метилпиперидин-4-он. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Luna 10 мкм C18 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (0,1% TFA) - ACN]; В: 0-10%, 20 мин) и получали искомое соединение в виде бледно-желтого твердого вещества (Y=52%). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ м.д. 7,93 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 5,63-5,46 (м, 1H), 5,07-4,96 (м, 4H), 3,69-3,52 (м, 3H), 3,17-3,03 (м, 2H), 2,88 (с, 3H), 2,36-2,24 (м, 2H), 1,99-1,80 (м, 2H).

[0922] Стадия 2: натриевая соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-[(1-метилпиперидин-4-ил)[1-(оксетан-3-ил)-1H-пиразол-4-ил]сульфамоил]мочевины.

Применяли общую методику В и использовали {(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил}амино}сульфонилхлорид и 1-метил-N-[1-(оксетан-3-ил)пиразол-4-ил]пиперидин-4-аминтрифторацетат. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Nano-Micro UniSil 5-100 C18 ULTRA 5 мкм 100×250 мм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH_4HCO_3) - ACN]; В: 3-32%, 20 мин) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества (Y=3%). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ м.д. 7,86 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 5,59-5,47 (м, 1H), 5,07-4,95 (м, 4H), 4,34-4,19 (м, 1H), 3,20-3,12 (м, 2H), 2,87 (т, J=7 Гц, 4H), 2,80 (т, J=7 Гц, 4H), 2,73-2,55 (м, 2H), 2,50 (с, 3H), 2,14-2,01 (м, 6H), 1,65-1,45 (м, 2H). LC-MS (ESI): m/z: $[M+H]^+ = 515,2$

Пример 43. натриевая соль 1-({ 1-[2-(диметиламино)этил]-1H-пиразол-4-ил}(оксан-4-ил)сульфамоил)-3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)мочевины



[0923] Стадия 1: N, N-диметил-2-(4-нитропиразол-1-ил)этанамин. К раствору 4-

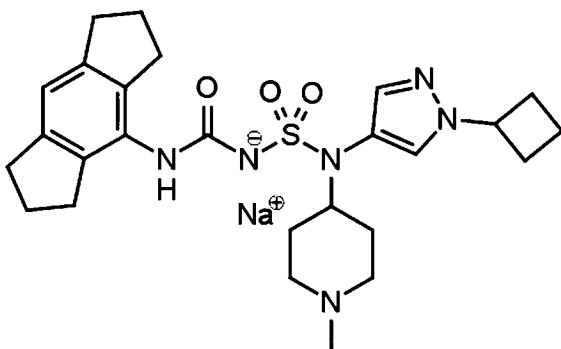
нитро-1Н-пиразола (3,0 г, 26,53 ммоль) в DMF (40 мл) добавляли 2-хлор-N, N-диметилэтанамингидрохлорид (5,73 г, 39,80 ммоль) и Cs₂CO₃ (12,97 г, 39,80 ммоль). RM перемешивали при 90°C в течение 3 ч, затем растворитель концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали распределению между EtOAc (50 мл) и H₂O (50 мл). Водную фазу дополнительно экстрагировали с помощью EtOAc (3×50 мл) и объединенные органические вещества промывали рассолом (50 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью FCC (25-85% EtOAc в петролейном эфире) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества (Y=39%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 8,29 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 4,23 (т, J=6 Гц, 2H), 2,75 (т, J=6 Гц, 2H), 2,28 (с, 6H).

[0924] Стадия 2: 1-[2-(диметиламино)этил]пиразол-4-амин. К раствору N, N-диметил-2-(4-нитропиразол-1-ил)этанамин (1,2 г, 6,51 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли 10% Pd/C (100 мг) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали в вакууме и несколько раз продували с помощью H₂, затем смесь перемешивали в атмосфере H₂ при КТ в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении и получали искомое соединение в виде пурпурного масла (Y=100%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 7,24 (с, 1H), 7,14 (с, 1H), 4,13 (т, J=7 Гц, 2H), 2,73 (т, J=7 Гц, 2H), 2,25 (с, 6H).

[0925] Стадия 3: 1-[2-(диметиламино)этил]-N-тетрагидропиран-4-илпиразол-4-амин. Применяли общую методику А и использовали 1-[2-(диметиламино)этил]пиразол-4-амин и тетрагидропиран-4-он и получали искомое соединение в виде бесцветного масла (Y=78%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 7,35 (с, 1H), 7,26 (с, 1H), 4,43 (т, J=6 Гц, 2H), 3,99-3,92 (м, 2H), 3,57-3,52 (м, 2H), 3,51-3,43 (м, 2H), 3,15-3,05 (м, 1H), 2,87 (с, 6H), 1,97-1,91 (м, 2H), 1,53-1,35 (м, 2H).

[0926] Стадия 4: натриевая соль 1-({1-[2-(диметиламино)этил]-1Н-пиразол-4-ил}(оксан-4-ил)сульфамойл)-3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)мочевины. Применяли общую методику В и использовали {(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил}амино}сульфонилхлорид и 1-[2-(диметиламино)этил]-N-тетрагидропиран-4-илпиразол-4-амин. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Agela Durashell 10 мкм 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃) - ACN]; В: 5-35%, 20 мин) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества (Y=3%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 7,80 (с, 1H), 7,48 (с, 1H), 6,97 (с, 1H), 4,40-4,25 (м, 3H), 3,92 (дд, J=4, 11 Гц, 2H), 3,48 (т, J=11 Гц, 2H), 3,03 (т, J=6 Гц, 2H), 2,88 (т, J=7 Гц, 4H), 2,80 (т, J=7 Гц, 4H), 2,49 (с, 6H), 2,13-2,03 (м, 4H), 1,91-1,85 (м, 2H), 1,56-1,41 (м, 2H). LC-MS (ESI): m/z: [M+H]⁺ = 517,2

Пример 44. натриевая соль 1-[(1-циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)(1-метилпиперидин-4-ил)сульфамойл]-3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)мочевины



[0927] Стадия 1: 1-циклобутил-4-нитропиразол. К раствору 4-нитро-1H-пиразола (5 г, 44,22 ммоль) в DMF (50 мл), охлажденному до 0°C, добавляли NaNH (60% в минеральном масле (3,54 г, 88,44 ммоль) и затем бромциклобутан (4,17 мл, 44,22 ммоль). RM нагревали при 60°C в течение 12 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические вещества промывали рассолом (20 мл), сушили над Na₂SO₄ и выпаривали досуха. Остаток очищали с помощью FCC (10-25% EtOAc в петролейном эфире) и получали искомое соединение в виде бесцветного масла (Y=15%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 8,17 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 4,86-4,70 (м, 1H), 2,62-2,46 (м, 4H), 2,04-1,84 (м, 2H).

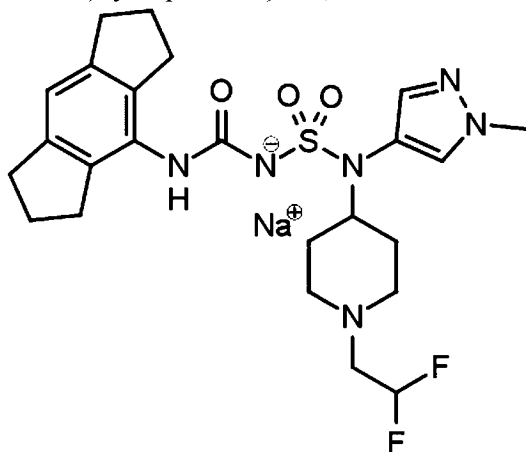
[0928] Стадия 2: 1-циклобутилпиразол-4-амин. К раствору 1-циклобутил-4-нитропиразола (1,0 г, 5,98 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли 10% Pd/C (100 мг) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали в вакууме и несколько раз продували с помощью H₂. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (15 фунт-сила/дюйм²) при КТ в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение в виде коричневого масла (Y=97%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 7,17 (с, 1H), 7,08 (с, 1H), 4,71-4,55 (м, 1H), 2,88 (br, 2H), 2,53-2,39 (м, 4H), 1,90-1,74 (м, 2H).

[0929] Стадия 3: N-(1-циклобутилпиразол-4-ил)-1-метилпиперидин-4-аминтрифторацетат. Применяли общую методику А и использовали 1-циклобутилпиразол-4-амин и 1-метилпиперидин-4-он. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Luna C18 10 мкм 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (0,1% TFA) - ACN]; В: 0-5%, 20 мин) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества (Y=79%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 7,75-7,57 (м, 1H), 7,50-7,38 (м, 1H), 4,79-4,73 (м, 1H), 3,64-3,56 (м, 2H), 3,47-3,38 (м, 1H), 3,13-3,02 (м, 2H), 2,88 (с, 3H), 2,55-2,41 (м, 4H), 2,31-2,25 (м, 2H), 1,92-1,69 (м, 4H).

[0930] Стадия 4: натриевая соль 1-[(1-циклобутил-1H-пиразол-4-ил)(1-метилпиперидин-4-ил)сульфамойл]-3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)мочевины. Применяли общую методику В и использовали {[1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамойл]амино}сульфонилхлорид и N-(1-циклобутилпиразол-4-ил)-1-метилпиперидин-4-аминтрифторацетат. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Nano-Micro Unisil 8-120 C18 Ultra Plus 250×50 мм;

подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃) - ACN]; В: 3-35%, 20 мин) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества (Y=5%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 7,78 (с, 1H), 7,48 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 4,84-4,73 (м, 1H), 4,31-4,18 (м, 1H), 3,19-3,11 (м, 2H), 2,87 (т, J=7 Гц, 4H), 2,80 (т, J=7 Гц, 4H), 2,63 (т, J=12 Гц, 2H), 2,55-2,41 (м, 7H), 2,13-2,02 (м, 6H), 1,93-1,83 (м, 2H), 1,61-1,50 (м, 2H). LC-MS (ESI): m/z: [M+H]⁺ = 513,2

Пример 45. натриевая соль 1-{[1-(2,2-дифторэтил)пиперидин-4-ил](1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфоамил}-3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)мочевины



[0931] Стадия 1: трет-бутил-4-[(1-метилпиразол-4-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилат. Применяли общую методику А и использовали 1-метилпиразол-4-амин и трет-бутил-4-оксопиперидин-1-карбоксилат и получали искомое соединение в виде коричневого масла (Y=28%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 7,21 (с, 1H), 7,14 (с, 1H), 4,09-3,95 (м, 2H), 3,78 (с, 3H), 3,06-2,97 (м, 1H), 2,96-2,80 (м, 2H), 2,00-1,88 (м, 2H), 1,45 (с, 9H), 1,34-1,20 (м, 2H).

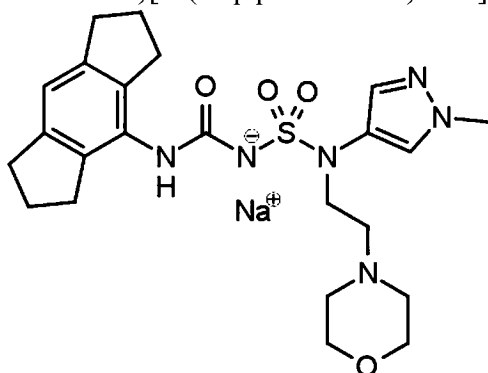
[0932] Стадия 2: N-(1-метилпиразол-4-ил)пиперидин-4-амингидрохлорид. Смесь трет-бутил-4-[(1-метилпиразол-4-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилата (3,0 г, 10,70 ммоль) и 4 М HCl в EtOAc (60 мл) перемешивали при КТ в течение 12 ч. Полученное твердое вещество собирали фильтрованием и получали искомое соединение в виде бледно-красного твердого вещества (Y=99%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,07 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 3,95 (с, 3H), 3,84-3,74 (м, 1H), 3,60-3,52 (м, 2H), 3,17-3,06 (м, 2H), 2,35-2,25 (м, 2H), 2,05-1,97 (м, 2H).

[0933] Стадия 3: 1-(2,2-дифторэтил)-N-(1-метилпиразол-4-ил)пиперидин-4-аминтрифторацетат. К раствору N-(1-метилпиразол-4-ил)пиперидин-4-амингидрохлорида (1,20 г, 5,55 ммоль) в DMF (10 мл), охлажденному до 0°C, добавляли 1,1-дифтор-2-йодэтан (440 мкл, 4,99 ммоль) и K₂CO₃ (1,15 г, 8,32 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Luna C18 10 мкм, 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (0,1% TFA) - ACN]; В: 0-10%, 20 мин) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества (Y=35%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 7,75 (с, 1H), 7,43 (с, 1H), 6,39 (т, J=54 Гц, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,51-3,18 (м, 5H), 2,98-2,62 (м, 2H), 2,12-1,92 (м, 2H), 1,65-1,55 (м, 2H).

[0934] Стадия 4: натриевая соль 1-[[1-(2,2-дифторэтил)пиперидин-4-ил](1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфамоил]-3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)мочевины.

Применяли общую методику В и использовали {[1-(2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино}сульфонилхлорид и 1-(2,2-дифторэтил)-N-(1-метилпиразол-4-ил)пиперидин-4-аминтрифторацетат. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Nano-Micro Unisil 8-120 C18 Ultra Plus 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃) - ACN]; В: 3-33%, 20 мин) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества (Y=8%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 7,71 (с, 1H), 7,42 (с, 1H), 6,98 (с, 1H), 6,03-5,73 (м, 1H), 4,19-4,01 (м, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,00-2,92 (м, 2H), 2,88 (т, J=7 Гц, 4H), 2,79 (т, J=7 Гц, 4H), 2,72-2,62 (м, 2H), 2,32 (т, J=12 Гц, 2H), 2,13-2,02 (м, 4H), 1,95-1,85 (м, 2H), 1,56-1,40 (м, 2H). LC-MS (ESI): m/z: [M+H]⁺ = 523,2

Пример 46. натриевая соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)[2-(морфолин-4-ил)этил]сульфамоил]мочевины

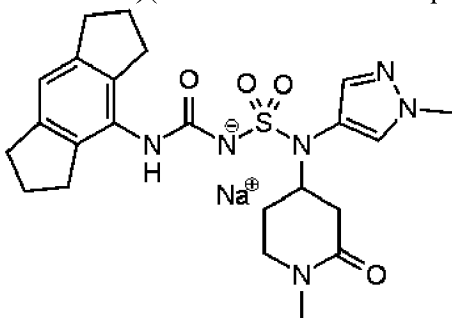


[0935] Стадия 1: 1-метил-N-(2-морфолиноэтил)пиразол-4-аминтрифторацетат. К раствору 1-метилпиразол-4-амина (400 мг, 4,12 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли 4-(2-хлорэтил)морфолин (616 мг, 4,12 ммоль), Cs₂CO₃ (2,01 г, 6,18 ммоль) и KI (684 мг, 4,12 ммоль). RM перемешивали при 100°C в течение 12 ч, затем растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Luna C18 10 мкм 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (0,1% TFA) - ACN]; В: 0-4%, 20 мин) и получали искомое соединение в виде коричневого масла (Y=13%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 7,30 (с, 1H), 7,21 (с, 1H), 3,95-3,90 (м, 4H), 3,80 (с, 3H), 3,40-3,33 (м, 8H).

[0936] Стадия 2: натриевая соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)[2-(морфолин-4-ил)этил]сульфамоил]мочевины. Применяли общую методику В и использовали {[1-(2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино}сульфонилхлорид и 1-метил-N-(2-морфолиноэтил)пиразол-4-аминтрифторацетат. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Agela Durashell 10 мкм 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃) - ACN]; В: 2-32%, 20 мин) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества (Y=7%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 7,74 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 3,99-3,92 (м, 2H), 3,92-3,83 (м, 7H), 3,27-3,20 (уш. с, 4H), 3,12-3,06 (м, 2H), 2,88 (т, J=7 Гц, 4H),

2,82 (т, J=7 Гц, 4H), 2,14-2,02 (м, 4H). LC-MS (ESI): m/z: $[M+H]^+ = 489,2$

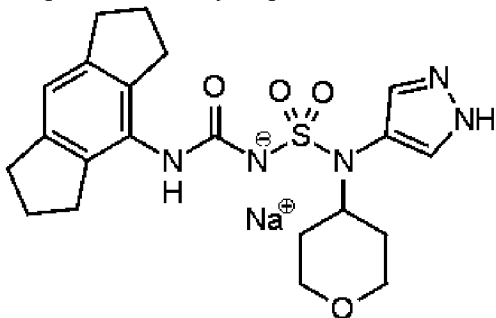
Пример 47. натриевая соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)(1-метил-2-оксопиперидин-4-ил)сульфамоил]мочевины



[0937] Стадия 1: 1-метил-4-[(1-метилпиразол-4-ил)амино]пиперидин-2-он трифторацетат. Применяли общую методику А и использовали 1-метилпиразол-4-амин и 1-метилпиперидин-2,4-дион. Неочищенное вещество очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Luna C18 10 мкм 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (0,1% TFA) - ACN]; В: 0-10%, 20 мин) и получали искомое соединение в виде бледно-желтого масла (Y=47%). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ м.д. 7,94 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,91-3,81 (м, 1H), 3,51-3,38 (м, 2H), 2,94 (с, 3H), 2,82-2,73 (м, 1H), 2,49-2,40 (м, 1H), 2,33-2,23 (м, 1H), 2,01-1,88 (м, 1H).

[0938] Стадия 2: натриевая соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)(1-метил-2-оксопиперидин-4-ил)сульфамоил]мочевины. Применяли общую методику В и использовали {[1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино}сульфонилхлорид и 1-метил-4-[(1-метилпиразол-4-ил)амино]пиперидин-2-он трифторацетат. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Nano-Micro Unisil 8-120 C18 Ultra Plus 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH_4HCO_3) - ACN]; В: 5-35%, 20 мин) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества (Y=13%). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ м.д. 7,77 (с, 1H), 7,47 (с, 1H), 6,99 (с, 1H), 4,69-4,55 (м, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,45-3,40 (м, 1H), 2,92-2,79 (м, 11H), 2,74-2,66 (м, 1H), 2,28-2,16 (м, 2H), 2,14-2,01 (м, 5H), 1,70-1,55 (м, 1H). LC-MS (ESI): m/z: $[M+H]^+ = 487,1$

Пример 48. натриевая соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-[(оксан-4-ил)(1H-пиразол-4-ил)сульфамоил]мочевины

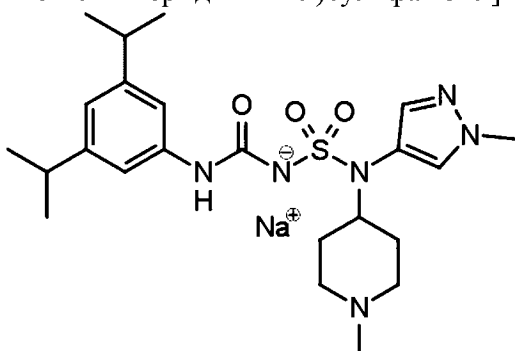


[0939] Стадия 1: n-тетрагидропиран-4-ил-1H-пиразол-4-амин трифторацетат. Применяли общую методику А и использовали 1H-пиразол-4-амин и тетрагидропиран-4-

он. Неочищенное вещество очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Luna C18 10 мкм 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (0,1% TFA) - ACN]; В: 0-10%, 20 мин) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества (Y=53%). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ м.д. 7,89 (с, 2H), 4,03 (дд, $J=4$, 12 Гц, 2H), 3,68-3,58 (м, 1H), 3,46-3,38 (м, 2H), 2,00-1,91 (м, 2H), 1,76-1,62 (м, 2H).

[0940] Стадия 2: натриевая соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-[(оксан-4-ил)(1H-пиразол-4-ил)сульфамойл]мочевины. Применяли общую методику В и использовали {[1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамойл]амино}сульфонилхлорид и н-тетрагидропиран-4-ил-1H-пиразол-4-аминтрифторацетат. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Agela Durashell 10 мкм 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH_4HCO_3) - ACN]; В: 2-32%, 20 мин) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества (Y=13%). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ м.д. 7,75 (с, 1H), 7,52 (с, 1H), 6,98 (с, 1H), 4,44-4,32 (м, 1H), 3,91 (дд, $J=4$, 12 Гц, 2H), 3,48 (т, $J=11$ Гц, 2H), 2,88 (т, $J=7$ Гц, 4H), 2,80 (т, $J=7$ Гц, 4H), 2,15-2,02 (м, 4H), 1,94-1,85 (м, 2H), 1,51-1,38 (м, 2H). LC-MS (ESI): m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 446,2$

Пример 49. натриевая соль 3-[3,5-бис(пропан-2-ил)фенил]-1-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)(1-метилпиперидин-4-ил)сульфамойл]мочевины



[0941] Стадия 1: 3,5-диизопропениланилин. К раствору 3,5-диброманилина (5,0 г, 19,9 ммоль) в диоксане (50 мл) и H_2O (5 мл) добавляли 2-изопропенил-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (10,19 мл, 53,8 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (729 мг, 1,00 ммоль) и Cs_2CO_3 (19,48 г, 59,8 ммоль) при КТ в атмосфере N_2 . Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч в атмосфере N_2 . Раствор концентрировали в вакууме и полученный остаток выливали в воду (50 мл) и перемешивали в течение 0,5 ч. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенную органическую фазу концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью FCC (17% EtOAc в петролейном эфире) и получали искомое соединение в виде желтого масла (Y=78%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 6,76 (с, 1H), 6,64 (с, 2H), 5,23 (с, 2H), 5,10 (с, 2H), 5,01 (с, 2H), 2,06 (с, 6H).

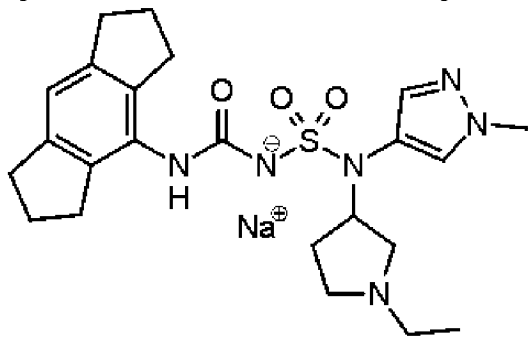
[0942] Стадия 2: 3,5-диизопропиланилин. К раствору 3,5-диизопропениланилина (1,0 г, 5,77 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли 10% Pd/C (200 мг) при КТ в атмосфере N_2 . Суспензию дегазировали в вакууме и несколько раз продували с помощью H_2 . Затем смесь

перемешивали в атмосфере H_2 (15 фунт-сила/дюйм²) при КТ в течение 3 ч. RM фильтровали и твердое вещество промывали с помощью MeOH (100 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали с помощью FCC (17% EtOAc в петролейном эфире) и получали искомое соединение в виде масла (Y=44%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 6,25 (с, 3H), 4,86 (с, 2H), 2,70-2,62 (м, 2H), 1,13 (д, J=7 Гц, 12H).

[0943] Стадия 3: N-[(3,5-диизопропилфенил)карбамоил]сульфамоилхлорид. К раствору N-(оксометилен)сульфамоилхлорида (50 мкл, 0,58 ммоль) в изопропиловом эфире (1 мл), охлажденному до -15°C, добавляли раствор 3,5-диизопропиланилина (103 мг, 0,58 ммоль) в изопропиловом эфире (1 мл). Смесь перемешивали при -15°C в течение 0,5 ч и получали искомое соединение в виде раствора в изопропиловом эфире (2 мл). Смесь использовали на следующей стадии без обработки (Y=100%). LC-MS в MeOH (ESI): m/z: [M+MeOH+H]⁺ = 315,3

[0944] Стадия 4: натриевая соль 3-[3,5-бис(пропан-2-ил)фенил]-1-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)(1-метилпиперидин-4-ил)сульфамоил]мочевины. Применяли общую методику В и использовали N-[(3,5-диизопропилфенил)карбамоил]сульфамоилхлорид и 1-метил-N-(1-метилпиразол-4-ил)пиперидин-4-амин (синтез описан в примере 2). Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Agela Durashell 10 мкм 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃) - ACN]; В: 2-32%, 20 мин) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества (Y=10%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 7,68 (с, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,11 (с, 2H), 6,78 (с, 1H), 4,45-4,27 (м, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,30-3,26 (м, 2H), 2,95-2,76 (м, 4H), 2,63 (с, 3H), 2,20-2,12 (м, 2H), 1,66-1,51 (м, 2H), 1,23 (д, J=7 Гц, 12H). LC-MS (ESI): m/z: [M+H]⁺ = 477,3

Пример 50. натриевая соль 1-[(1-этилпирролидин-3-ил)(1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфамоил]-3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)мочевины



[0945] Стадия 1: трет-бутил-3-[(1-метилпиразол-4-ил)амино]пирролидин-1-карбоксилат. Применяли общую методику А и использовали 1-метилпиразол-4-амин и трет-бутил-3-оксопирролидин-1-карбоксилат и получали искомое соединение в виде желтого масла (Y=73%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 7,70 (с, 1H), 7,42 (с, 1H), 5,29-5,21 (м, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,80-3,69 (м, 1H), 3,48-3,40 (м, 1H), 3,35-3,22 (м, 2H), 3,07-3,01 (м, 1H), 1,81-1,75 (м, 2H), 1,39 (с, 9H).

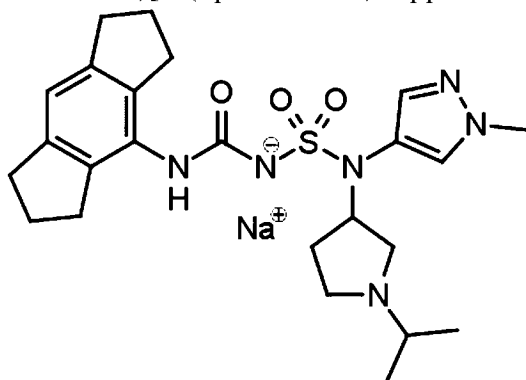
[0946] Стадия 2: 1-метил-N-пирролидин-3-илпиразол-4-амингидрохлорид. К раствору трет-бутил-3-[(1-метилпиразол-4-ил)амино]пирролидин-1-карбоксилата (5,0 г,

18,77 ммоль) добавляли 4 М НСl в EtOAc (51,6 мл). RM перемешивали при КТ в течение 1 ч. Раствор фильтровали и полученное твердое вещество сушили и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества (Y=100%). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ =8,05 (с, 1 H), 7,82 (с, 1 H), 4,05 (с, 3 H), 3,69-3,67 (м, 1 H), 3,59-3,54 (м, 2 H), 3,44-3,40 (м, 2 H), 2,45-2,34 (м, 2 H).

[0947] Стадия 3: N-(1-этилпирролидин-3-ил)-1-метилпиразол-4-аминтрифторацетат. Применяли общую методику А и использовали 1-метил-N-пирролидин-3-илпиразол-4-амингидрохлорид и ацетальдегид. Неочищенное вещество очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Luna C18 10 мкм 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (0,1% TFA) - ACN]; В: 1-25%, 20 мин) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества (Y=24%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ =9,91 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,52 (с, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,87-3,84 (м, 1H), 3,69-3,60 (м, 1H), 3,20-3,09 (м, 4H), 2,89-2,84 (м, 1H), 2,43-2,40 (м, 1H), 2,22-2,10 (м, 1H), 1,83-1,80 (м, 1H), 1,20 (т, J=7 Гц, 3H).

[0948] Стадия 4: натриевая соль 1-[(1-этилпирролидин-3-ил)(1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфамоил]-3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)мочевины. Применяли общую методику В и использовали {[1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино}сульфонилхлорид и N-(1-этилпирролидин-3-ил)-1-метилпиразол-4-аминтрифторацетат. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Nano-Micro Unisil 8-120 C18 Ultra Plus 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH_4HCO_3) - ACN]; В: 3-33%, 20 мин) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества (Y=3%). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ м.д. 7,73 (с, 1H), 7,50 (с, 1H), 6,94 (с, 1H), 5,02-4,97 (м, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,65-3,51 (м, 1H), 3,21-2,99 (м, 5H), 2,89-2,78 (м, 8H), 2,40-2,25 (м, 1H), 2,10-1,94 (м, 5H), 1,24 (т, J=7 Гц, 3H). LC-MS (ESI): m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 473,2$

Пример 51. натриевая соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)[1-(пропан-2-ил)пирролидин-3-ил]сульфамоил]мочевины



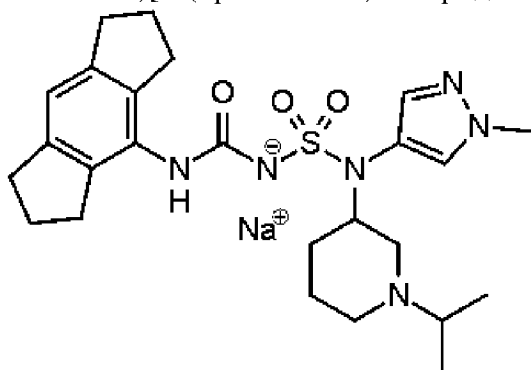
[0949] Стадия 1: N-(1-изопропилпирролидин-3-ил)-1-метилпиразол-4-аминтрифторацетат. Применяли общую методику А и использовали 1-метил-N-пирролидин-3-илпиразол-4-амингидрохлорид (синтез описан в примере 50) и ацетон. Неочищенное вещество очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Luna C18 10 мкм 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (0,1% TFA) - ACN]; В: 1-25%, 20 мин)

и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества (Y=52%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ =10,05-9,96 (м, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,52 (с, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,89-3,83 (м, 1H), 3,65-3,50 (м, 1H), 3,49-3,41 (м, 1H), 3,33-3,14 (м, 2H), 2,44-2,38 (м, 2H), 1,84-1,80 (м, 1H), 1,24 (д, J=3 Гц, 6H).

[0950] Стадия 2: натриевая соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)[1-(пропан-2-ил)пирролидин-3-ил]сульфамоил]мочевины.

Применяли общую методику В и использовали {[1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил]карбамоил}амино}сульфонилхлорид и N-(1-изопропилпирролидин-3-ил)-1-метилпиразол-4-аминтрифторацетат. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Nano-Micro Unisil 8-120 C18 Ultra Plus 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH_4HCO_3) - ACN]; В: 3-33%, 20 мин) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества (Y=5%). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ м.д. 7,72 (с, 1H), 7,50 (с, 1H), 6,92 (с, 1H), 4,97-4,92 (м, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,64-3,54 (м, 1H), 3,20-3,12 (м, 4H), 2,89-2,79 (м, 8H), 2,34-2,24 (м, 1H), 2,11-2,07 (м, 4H), 1,99-1,88 (м, 1H), 1,32-1,23 (м, 6H). LC-MS (ESI): m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 487,2$

Пример 52. натриевая соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)[1-(пропан-2-ил)пиперидин-3-ил]сульфамоил]мочевины



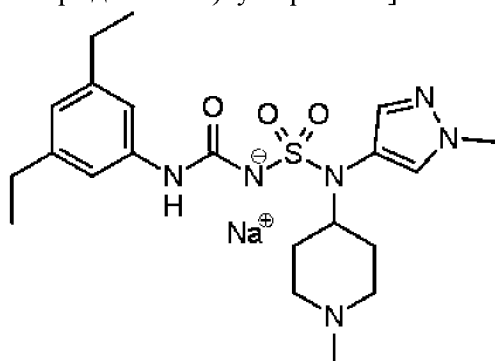
[0951] Стадия 1: N-(1-метилпиразол-4-ил)пиперидин-3-амингидрохлорид. Раствор трет-бутил-3-[(1-метилпиразол-4-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилата (2,0 г, 7,13 ммоль) (синтез описан в примере 62) в 4M HCl в EtOAc (21,4 мл) перемешивали при КТ в течение 1 ч. Раствор фильтровали и получали искомое соединение в виде желтого твердого вещества (Y=78%).

[0952] Стадия 2: 1-изопропил-N-(1-метилпиразол-4-ил)пиперидин-3-аминтрифторацетат. Применяли общую методику А и использовали N-(1-метилпиразол-4-ил)пиперидин-3-амингидрохлорид и ацетон. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Luna 10 мкм C18 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (0,1% TFA) - ACN]; В: 1-5%, 20 мин) и получали искомое соединение в виде желтого масла (Y=64%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 9,49 (с, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,19 (с, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,56-3,53 (м, 1H), 3,44-3,33 (м, 3H), 2,89-2,79 (м, 1H), 2,70-2,63 (м, 1H), 2,03-1,92 (м, 2H), 1,73-1,70 (м, 1H), 1,40-1,37 (м, 1H), 1,25-1,22 (м, 6H). Один NH не виден.

[0953] Стадия 3: натриевая соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)[1-(пропан-2-ил)пиперидин-3-ил]сульфамоил]мочевины.

Применяли общую методику В и использовали {[1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)карбамоил]амино}сульфонилхлорид и 1-изопропил-N-(1-метилпиразол-4-ил)пиперидин-3-аминтрифторацетат. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Nano-Micro Unisil 8-120 C18 Ultra Plus 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В: 3 -33%, 20 мин) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества (Y=10%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 7,66 (с, 1H), 7,44 (с, 1H), 6,92 (с, 1H), 4,45-4,35 (м, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,66-3,58 (м, 1H), 3,20-3,10 (м, 1H), 2,88-2,75 (м, 8H), 2,65-2,50 (м, 2H), 2,10-1,92 (м, 6H), 1,85-1,70 (м, 1H), 1,32-1,20 (м, 8H). NH не виден. LC-MS (ESI): m/z: [M+H]⁺ = 501,2

Пример 53. натриевая соль 3-(3,5-диэтилфенил)-1-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)(1-метилпиперидин-4-ил)сульфамоил]мочевины



[0954] Стадия 1: 3,5-диэтиланилин. К раствору 3,5-диброманилина (5,0 г, 19,9 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл) и H₂O (5 мл) добавляли 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолан (9,13 мл, 53,8 ммоль), Cs₂CO₃ (19,5 г, 59,8 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (729 мг, 1,0 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в атмосфере N₂ в течение 5 ч. Раствор концентрировали в вакууме и остаток выливали в воду (60 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 0,5 ч. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические вещества концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали с помощью FCC (17% EtOAc в петролейном эфире) и получали искомое соединение в виде масла (Y=17%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 6,71 (с, 1H), 6,60-6,52 (м, 4H), 5,70-5,64 (м, 2H), 5,17 (д, J=12 Гц, 2H), 5,10-5,06 (м, 2H).

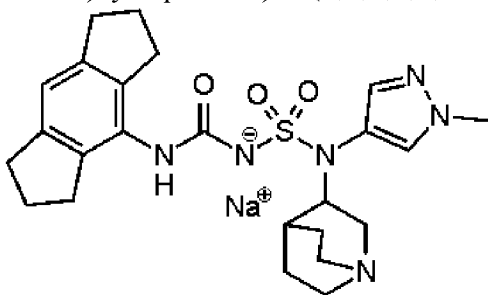
[0955] Стадия 2: 3,5-диэтиланилин. К раствору 3,5-диэтиланилин (600 мг, 4,13 ммоль) в MeOH (8 мл) добавляли 10% Pd/C (200 мг) и смесь перемешивали в атмосфере H₂ (15 фунт-сила/дюйм²) в течение 2 ч. Раствор фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью FCC (25% EtOAc в петролейном эфире) и получали искомое соединение в виде зеленого масла (Y=18%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=6,22-6,18 (м, 3H), 4,82 (с, 2H), 2,44-2,37 (м, 4H), 1,14-1,09 (м, 6H).

[0956] Стадия 3: {[3,5-диэтилфенил)карбамоил]амино}сульфонилхлорид. Применяли общую методику D и использовали 3,5-диэтиланилин и получали искомое соединение в виде раствора в изопропиловом эфире. LC-MS в MeOH (ESI): m/z: = 287,3

[0957] Стадия 4: натриевая соль 3-(3,5-диэтилфенил)-1-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)(1-метилпиперидин-4-ил)сульфамоил]мочевины. Применяли общую методику В и

использовали {[3,5-диэтилфенил)карбамоил]амино}сульфонилхлорид и 1-метил-N-(1-метилпиразол-4-ил) пиперидин-4-аминтрифторацетат (синтез описан в примере 2). Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Nano-Micro Unisil 8-120 C18 Ultra Plus 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В: 3 -33%, 20 мин) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества (Y=7%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 7,65 (с, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,07 (с, 2H), 6,71 (с, 1H), 4,31-4,25 (м, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,23 (д, J=12 Гц, 2H), 2,76 (т, J=12 Гц, 2H), 2,63-2,53 (м, 7H), 2,13 (д, J=13 Гц, 2H), 1,64-1,51 (м, 2H), 1,21 (т, J=8 Гц, 6H). LC-MS (ESI): m/z: [M+H]⁺ = 449,2

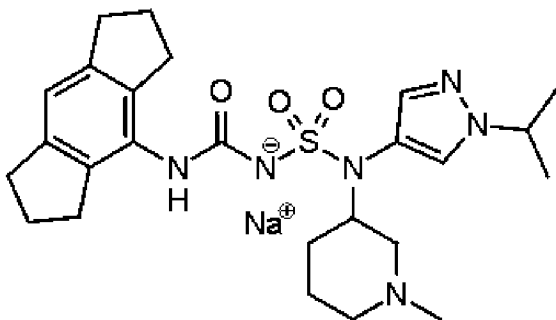
Пример 54. натриевая соль 1-({1-азабицикло[2.2.2] октан-3-ил})(1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфамойл)-3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)мочевины



[0958] Стадия 1: трет-бутил-N-(1-метилпиразол-4-ил)хинуклидин-3-аминтрифторацетат. Применяли общую методику А и использовали 1-метилпиразол-4-амин и хинуклидин-3-он. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Luna C18 10 мкм 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (0,1% TFA) - ACN]; В: 1-35%, 20 мин) и получали искомое соединение в виде желтого масла (Y=39%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 7,24 (с, 1H), 7,17 (с, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,68-3,62 (м, 2H), 3,36-3,27 (м, 4H), 3,02-3,00 (м, 1H), 2,29- 2,16 (м, 2H), 2,12-2,06 (м, 1H), 2,02-1,91 (м, 1H), 1,89-1,79 (м, 1H).

[0959] Стадия 2: натриевая соль 1-({1-азабицикло[2.2.2] октан-3-ил})(1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфамойл)-3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)мочевины. Применяли общую методику В и использовали {[1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино}сульфонилхлорид и трет-бутил-N-(1-метилпиразол-4-ил)хинуклидин-3-аминтрифторацетат. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Nano-Micro Unisil 8-120 C18 Ultra Plus 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В: 3 -33%, 20 мин) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества (Y=30%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 7,69 (с, 1H), 7,50 (с, 1H), 6,91 (с, 1H), 4,54-4,52 (м, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,68-3,60 (м, 1H), 3,52-3,44 (м, 1H), 3,42-3,34 (м, 1H), 3,16-3,05 (м, 3H), 2,90-2,78 (м, 8H), 2,24 (с, 1H), 2,09-2,03 (м, 4H), 1,99-1,89 (м, 3H), 1,56-1,53 (м, 1H). LC-MS (ESI): m/z: [M+H]⁺ = 485,3

Пример 55. натриевая соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-[(1-метилпиперидин-3-ил)[1-(пропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил]сульфамойл]мочевины

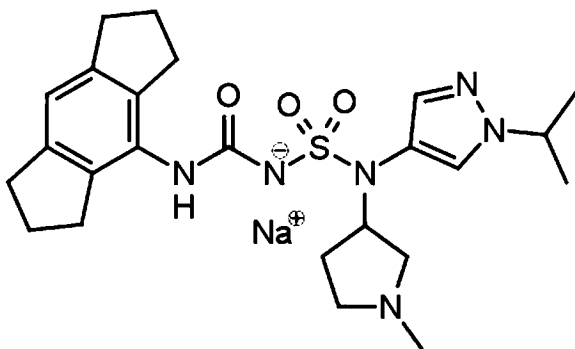


[0960] Стадия 1: трет-бутил-3-[(1-изопропилпиразол-4-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилат. Применяли общую методику А и использовали 1-изопропилпиразол-4-амин (синтез описан в примере 56) и трет-бутил-3-оксопиперидин-1-карбоксилат. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Agela Innoval ods-2 250×80 мм; подвижная фаза: [вода (0,1% TFA) - ACN]; В: 20-60%, 20 мин) и получали искомое соединение в виде желтой жидкости (Y=17%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 7,26 (с, 1H), 7,15 (с, 1H), 4,92-4,89 (м, 1H), 4,44-4,34 (м, 1H), 3,87-3,67 (м, 1H), 3,15-2,90 (м, 3H), 2,07-2,01 (м, 1H), 1,76-1,73 (м, 1H), 1,52-1,42 (м, 16H), 1,27-1,25 (м, 1H).

[0961] Стадия 2: N-(1-изопропилпиразол-4-ил)-1-метилпиперидин-3-аминтрифторацетат. К раствору трет-бутил-3-[(1-изопропилпиразол-4-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилат (550 мг, 1,78 ммоль) в THF (7 мл), охлажденному до 0°C, добавляли алюмогидрид лития (677 мг, 17,8 ммоль). RM перемешивали при 75°C в течение 2 ч. RM давали охладиться до rt и реакцию останавливали с помощью H₂O (0,66 мл) и 10% гидроксид натрия раствором (0,66 мл). Смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и получали остаток. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Luna C18 10 мкм 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (0,1% TFA) - ACN]; В: 0-25%, 20 мин) и получали искомое соединение в виде желтой жидкости (Y=32%). LC-MS (ESI): m/z: [M+H]⁺ = 223,4

[0962] Стадия 3: натриевая соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-[(1-метилпиперидин-3-ил)[1-(пропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил]сульфамоил]мочевины. Применяли общую методику В и использовали {[1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил]карбамоил}амино}сульфонилхлорид и N-(1-изопропилпиразол-4-ил)-1-метилпиперидин-3-аминтрифторацетат. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: YMC-Actus Triart C18 5 мкм 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃) - ACN]; В: 25-35%, 12 мин) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества (Y=6%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 7,71 (с, 1H), 7,45 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 4,51-4,45 (м, 1H), 4,37-4,31 (м, 1H), 3,53-3,45 (м, 1H), 3,06-3,00 (м, 1H), 2,87 (т, J=7 Гц, 4H), 2,82 (т, J=7 Гц, 4H), 2,57 (с, 3H), 2,40-2,21 (м, 2H), 2,10-1,98 (м, 5H), 1,88-1,84 (м, 1H), 1,79-1,69 (м, 1H), 1,48 (д, J=7 Гц, 6H), 1,22-1,12 (м, 1H). LC-MS (ESI): m/z: [M+H]⁺ = 501,3

Пример 56. натриевая соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-[(1-метилпиперидин-3-ил)[1-(пропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил]сульфамоил]мочевины



[0963] Стадия 1: 1-изопропил-4-нитропиразол. К раствору 4-нитро-1H-пиразола (10,0 г, 88,44 ммоль) в THF (200 мл) добавляли пропан-2-ол (8,12 мл, 106,1 ммоль) и PPh_3 (32,5 г, 123,8 ммоль) при КТ в атмосфере N_2 . Добавляли RM, охлажденную до 0°C , затем DIAD (20,6 мл, 106,1 ммоль). RM перемешивали при КТ в течение 12 ч, затем растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью FCC (9-20% EtOAc в петролейном эфире) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества ($Y=58\%$).

[0964] Стадия 2: 1-изопропилпиразол-4-амин. К раствору 1-изопропил-4-нитропиразола (3,0 г, 19,34 ммоль) в MeOH (40 мл) в атмосфере азота добавляли 10% Pd/C (600 мг). RM продували затем перемешивали в атмосфере H_2 при 15 фунт-сила/дюйм² в течение 2 ч. Смесь выпаривали при пониженном давлении и получали искомое соединение в виде коричневой жидкости ($Y=99\%$). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ м.д. 7,23 (с, 1H), 7,13 (с, 1H), 4,40- 4,33 (м, 1H), 1,42 (д, $J=6$ Гц, 6H).

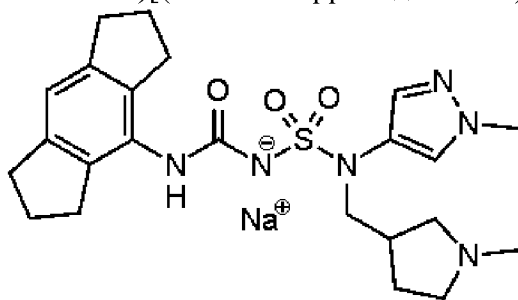
[0965] Стадия 3: трет-бутил-3-[(1-изопропилпиразол-4-ил)амино]пирролидин-1-карбоксилат. Применяли общую методику А и использовали 1-изопропилпиразол-4-амин и трет-бутил-3-оксопирролидин-1-карбоксилат. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Agela Innoval ods-2 250×80 мм; подвижная фаза: [вода (0,1% TFA) - ACN]; В: 27-57%, 20 мин) и получали искомое соединение в виде желтой жидкости ($Y=32\%$). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ м.д. 7,68 (с, 1H), 7,37 (с, 1H), 5,12-5,02 (м, 1H), 3,85-3,77 (м, 1H), 3,61-3,55 (м, 1H), 3,48-3,41 (м, 2H), 3,21 (дд, $J=4$, 11 Гц, 1H), 2,21-2,13 (м, 1H), 1,92-1,78 (м, 1H), 1,50 (д, $J=7$ Гц, 6H), 1,46 (с, 9H).

[0966] Стадия 4: 1-изопропил-N-(1-метилпирролидин-3-ил)пиразол-4-амин. К раствору трет-бутил-3-[(1-изопропилпиразол-4-ил)амино]пирролидин-1-карбоксилата (600 мг, 0,204 ммоль) в THF (10 мл), охлажденному до 0°C , порциями добавляли алюмогидрид лития (774 мг, 0,204 ммоль). RM нагревали при 80°C в течение 2 ч. Смесь разбавляли с помощью H_2O (1 мл и 10% водным раствором NaOH (1 мл). Смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали остаток, который использовали на следующей стадии без обработки.

[0967] Стадия 5: натриевая соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-[(1-метилпирролидин-3-ил)[1-(пропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил]сульфамоил]мочевины. Применяли общую методику В и использовали {[1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино}сульфонилхлорид и 1-изопропил-N-(1-метилпирролидин-3-

ил)пиразол-4-амин. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонок: Agela Durashell 10 мкм 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃) - ACN]; В: 8-38%, 20 мин) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества (Y=5%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 7,78 (с, 1H), 7,53 (с, 1H), 6,93 (с, 1H), 5,00-4,94 (м, 1H), 4,52-4,45 (м, 1H), 3,49-3,44 (м, 1H), 3,13-3,03 (м, 2H), 2,87 (т, J=7 Гц, 4H), 2,81 (т, J=7 Гц, 4H), 2,70 (с, 3H), 2,39-2,30 (м, 1H), 2,10-1,99 (м, 6H), 1,48 (д, J=7 Гц, 6H). LC-MS (ESI): m/z: [M+H]⁺ = 487,2

Пример 57. натриевая соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)][(1-метилпирролидин-3-ил)метил]сульфамоил]мочевины



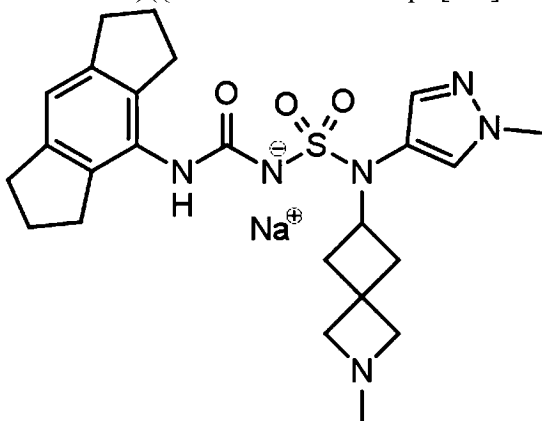
[0968] Стадия 1: трет-бутил 2-[[1-метилпиразол-4-ил)амино]метил]пирролидин-1-карбоксилат. Применяли общую методику А и использовали 1-метилпиразол-4-амин и трет-бутил-3-формилпирролидин-1-карбоксилат. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонок: Agela Innoval ods-2 250×80 мм; подвижная фаза: [вода (0,1% TFA) - ACN]) и получали искомое соединение в виде красного твердого вещества (Y=49%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 7,94 (с, 1H), 7,65 (с, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,64-3,57 (м, 1H), 3,54-3,47 (м, 1H), 3,41 (д, J=7Гц, 2H), 3,36-3,33 (м, 1H), 3,13-3,01 (м, 1H), 2,62-2,49 (м, 1H), 2,18-2,07 (м, 1H), 1,80-1,66 (м, 1H), 1,46 (с, 9H).

[0969] Стадия 2: 1-метил-N-[(1-метилпирролидин-3-ил)метил]пиразол-4-аминтрифторацетат. Смесь трет-бутил-3-[[1-метилпиразол-4-ил)амино]метил]пирролидин-1-карбоксилат (1,0 г, 3,57 ммоль) в THF (5 мл) дегазировали и трижды продували с помощью N₂. RM охлаждали до 0°C и порциями обрабатывали алюмогидридом лития (134 мг, 3,57 ммоль). Смесь нагревали при 85°C в течение 5 ч в атмосфере N₂. RM давали охладиться до гт и обрабатывали водой (0,13 мл) и 10% водным раствором NaOH (0,13 мл). Полученную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали остаток. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонок: C18; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃) - ACN]) и получали искомое соединение в виде красного масла (Y=54%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ=7,80 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,84-3,53 (м, 3H), 3,49-3,38 (м, 2H), 3,21-3,13 (м, 1H), 2,95 (с, 3H), 2,88-2,73 (м, 1H), 2,42-2,27 (м, 1H), 2,04-1,90 (м, 1H).

[0970] Стадия 3: натриевая соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)][(1-метилпирролидин-3-ил)метил]сульфамоил]мочевины. Применяли общую методику В и использовали {[1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино}сульфонилхлорид и 1-метил-N-[(1-метилпирролидин-3-

ил)метил]пиразол-4-аминтрифторацетат. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: C18; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃) - ACN]) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества (Y=11%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 7,68 (с, 1H), 7,51 (с, 1H), 6,91 (с, 1H), 3,92-3,75 (м, 4H), 3,68-3,42 (м, 3H), 3,27-3,16 (м, 1H), 3,15-3,06 (м, 1H), 2,90-2,73 (м, 11H), 2,69-2,55 (м, 1H), 2,20-2,11 (м, 1H), 2,09 -1,95 (м, 4H), 1,91-1,83 (м, 1H). LC-MS (ESI): m/z: [M+H]⁺ = 473,2

Пример 58. натриевая соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)(2-метил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)сульфамоил]мочевины



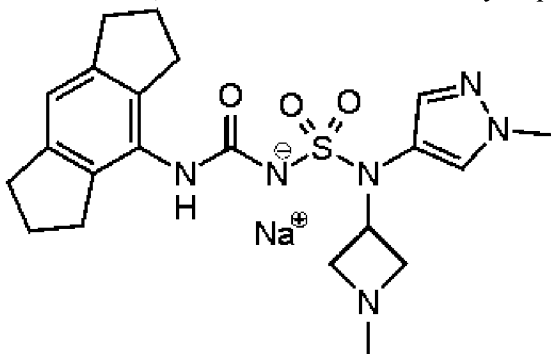
[0971] Стадия 1: трет-бутил-6-[(1-метилпиразол-4-ил)амино]-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат. Применяли общую методику А и использовали 1-метилпиразол-4-амин и трет-бутил-6-оксо-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат. Неочищенное вещество очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: C18; подвижная фаза: [вода (0,1% TFA) - ACN]) и получали искомое соединение в виде красного твердого вещества (Y=63%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 7,90 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 3,99-3,87 (м, 8H), 2,65-2,56 (м, 2H), 2,44-2,34 (м, 2H), 1,42 (с, 9H).

[0972] Стадия 2: 2-метил-N-(1-метилпиразол-4-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-6-аминтрифторацетат. К раствору трет-бутил-6-[(1-метилпиразол-4-ил)амино]-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (945 мг, 3,23 ммоль) в THF (10 мл), охлажденному до 0°C, порциями добавляли алюмогидрид лития (1,23 г, 32,3 ммоль). RM нагревали при 85°C в течение 12 ч в атмосфере N₂. Реакцию останавливали водой (1,3 мл) и 10% водным раствором NaOH (1,3 мл). Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали остаток. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: C18; подвижная фаза: [вода (0,1% TFA) - ACN]) и получали искомое соединение в виде красного твердого вещества (Y=85%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 7,74 (с, 1H), 7,48 (с, 1H), 4,40-4,27 (м, 2H), 4,10-4,03 (м, 2H), 3,94-3,90 (м, 1H), 3,88 (с, 3H), 2,88 (с, 3H), 2,78-2,65 (м, 2H), 2,55-2,39 (м, 2H).

[0973] Стадия 3: натриевая соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)(2-метил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)сульфамоил]мочевины. Применяли общую методику В и использовали {[1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино}сульфонилхлорид и 2-метил-N-(1-метилпиразол-4-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-6-аминтрифторацетат. Неочищенный продукт очищали с помощью

препаративной HPLC (колонка: C18; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃) - ACN]) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества (Y=12%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 7,63 (с, 1H), 7,43 (с, 1H), 6,92 (с, 1H), 4,58-4,46 (м, 1H), 4,02 (с, 2H), 3,84 (с, 3H), 3,76 (с, 2H), 2,86 (т, J=7 Гц, 4H), 2,77 (т, J=7 Гц, 4H), 2,70 (с, 3H), 2,57-2,46 (м, 2H), 2,16-1,96 (м, 6H). LC-MS (ESI): m/z: [M+H]⁺ = 485,2

Пример 59. натриевая соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)(1-метилазетидин-3-ил)сульфамоил]мочевины



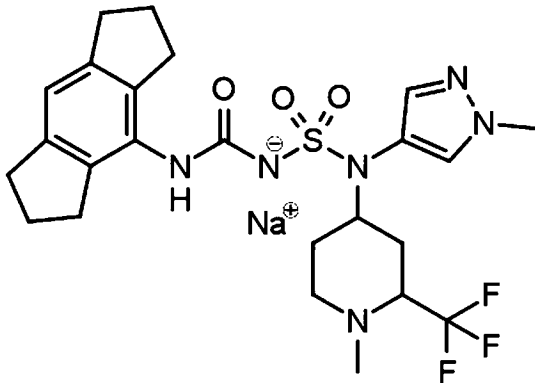
[0974] Стадия 1: трет-бутил-3-[(1-метилпиразол-4-ил)амино]азетидин-1-карбоксилат. Применяли общую методику А и использовали 1-метилпиразол-4-амин и трет-бутил-3-оксоазетидин-1-карбоксилат. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Agela Innoval ods-2 350×100 мм; подвижная фаза: [вода (0,1% TFA) - ACN]; В: 3-35%, 23 мин) и получали искомое соединение в виде красного твердого вещества (Y=37%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 7,12 (с, 1H), 7,08 (с, 1H), 4,50-4,47 (м, 1H), 4,19-4,09 (м, 4H), 3,77 (с, 3H), 1,44 (с, 9H).

[0975] Стадия 2: 1-метил-N-(1-метилазетидин-3-ил)пиразол-4-аминтрифторацетат. К раствору трет-бутил-3-[(1-метилпиразол-4-ил)амино]азетидин-1-карбоксилата (1,0 г, 2,73 ммоль) в THF (10 мл), охлажденному до 0°C, добавляли алюмогидрид лития (1,04 г, 27,3 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч, затем смесь нагревали при 85°C в течение 2,5 ч. RM разбавляли водой (1 мл) и 8% раствором NaOH (1 мл), затем смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали остаток. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Xtimate C18 10 мкм 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃) - ACN]; В: 0-8%, 20 мин) и получали искомое соединение в виде красного масла (Y=39%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ=7,18 (с, 1H), 7,11 (с, 1H), 4,61-4,57 (м, 1H), 4,24-4,08 (м, 3H), 3,84-3,81 (м, 1H), 3,78 (с, 3H), 2,96 (с, 3H).

[0976] Стадия 3: натриевая соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)(1-метилазетидин-3-ил)сульфамоил]мочевины. Применяли общую методику В и использовали {[1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил]карбамоил}амино}сульфонилхлорид и 1-метил-N-(1-метилазетидин-3-ил)пиразол-4-аминтрифторацетат. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: YMC-Triart prep C18-s 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃) - ACN]; В: 5-35%, 20 мин) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества

(Y=3%). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ м.д. 7,68 (с, 1H), 7,51 (с, 1H), 6,91 (с, 1H), 5,00-4,96 (м, 1H), 4,02-3,96 (м, 2H), 3,88 (с, 3H), 3,64-3,58 (м, 2H), 2,88-2,84 (м, 4H), 2,82-2,78 (м, 4H), 2,57 (с, 3H), 2,10-2,05 (м, 4H). LC-MS (ESI): m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 445,1$

Пример 60. натриевая соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)[1-метил-2-(трифторметил)пиперидин-4-ил]сульфамоил]мочевины



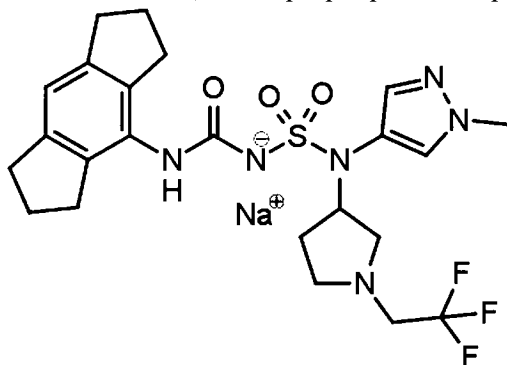
[0977] Стадия 1: трет-бутил-4-[(1-метилпиразол-4-ил)амино]-2-(трифторметил)пиперидин-1-карбоксилат. Применяли общую методику А и использовали 1-метилпиразол-4-амин и трет-бутил-4-оксо-2-(трифторметил)пиперидин-1-карбоксилат. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Nano-Micro Unisil 8-120 C18 Ultra Plus 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH_4HCO_3) - ACN]; В: 35-45%, 20 мин) и получали искомое соединение в виде желтого масла (Y=23%). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ =7,17 (с, 1H), 6,96 (с, 1H), 4,80-4,69 (м, 1H), 4,34-4,26 (м, 1H), 3,87-3,80 (м, 1H), 3,68 (с, 3H), 3,10-3,03 (м, 1H), 2,19-2,13 (м, 1H), 2,09-2,01 (м, 1H), 1,60-1,52 (м, 1H), 1,42 (с, 9H), 1,38-1,35 (м, 1H).

[0978] Стадия 2: 1-метил-N-(1-метилпиразол-4-ил)-2-(трифторметил)пиперидин-4-аминтрифторацетат. К раствору трет-бутил-4-[(1-метилпиразол-4-ил)амино]-2-(трифторметил)пиперидин-1-карбоксилата (250 мг, 0,72 ммоль) в THF (3 мл), охлажденному до 0°C, добавляли алюмогидрид лития (272 мг, 7,2 ммоль). RM нагревали при 90°C в течение 3,5 ч. RM охлаждали до 0°C и добавляли H_2O (0,3 мл) для остановки реакции. Затем RM разбавляли 10% водным раствором NaOH и перемешивали в течение 10 мин. Смесь фильтровали и твердое вещество промывали с помощью 10:1 DCM/MeOH (20 мл) и повторно фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Luna C18 10 мкм 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (0,1% TFA) - ACN]; В: 1-20%, 20 мин) и получали искомое соединение в виде желтого масла (Y=37%). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 7,84 (с, 1H), 7,49 (с, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,45-3,25 (м, 3H), 3,09-3,01 (м, 1H), 2,41 (с, 3H), 2,14-2,03 (м, 1H), 1,94-1,84 (м, 1H), 1,64-1,48 (м, 2H).

[0979] Стадия 3: натриевая соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)[1-метил-2-(трифторметил)пиперидин-4-ил]сульфамоил]мочевины. Применяли общую методику В и использовали {[1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил]карбамоил}амино}сульфонилхлорид и 1-метил-N-(1-метилпиразол-4-ил)-2-(трифторметил)пиперидин-4-аминтрифторацетат. Неочищенный

продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Agela Durashell C18 250×50 мм 10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃) - ACN]; В: 10-40%, 20 мин) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества (Y=8%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 7,85 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,31 (с, 1H), 6,96 (с, 1H), 4,17-4,11 (м, 1H), 3,84 (с, 3H), 2,93-2,90 (м, 1H), 2,86-2,76 (м, 5H), 2,72-2,69 (м, 4H), 2,37-2,34 (м, 1H), 2,20 (с, 3H), 2,03-1,95 (м, 5H), 1,76-1,70 (м, 1H), 1,34-1,12 (м, 2H). LC-MS (ESI): m/z: [M+H]⁺ = 541,2

Пример 61. натриевая соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)[1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-3-ил]сульфамойл]мочевины



[0980] Стадия 1: трет-бутил-3-[(1-метилпиразол-4-ил)амино]пирролидин-1-карбоксилат. Применяли общую методику А и использовали 1-метилпиразол-4-амин и трет-бутил-3-оксопирролидин-1-карбоксилат и получали искомое соединение в виде желтого масла (Y=42%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=7,08 (с, 1H), 6,93 (с, 1H), 4,56-4,50 (м, 1H), 3,68 (с, 3H), 3,63-3,53 (м, 1H), 3,45-3,38 (м, 1H), 3,28-3,23 (м, 1H), 3,08-3,03 (м, 1H), 2,05-1,97 (м, 1H), 1,81-1,65 (м, 1H), 1,49-1,45 (м, 1H), 1,38 (с, 9H).

[0981] Стадия 2: 1-метил-N-пирролидин-3-илпиразол-4-амингидрохлорид. Раствор трет-бутил-3-[(1-метилпиразол-4-ил)амино]пирролидин-1-карбоксилата (3,0 г, 11,26 ммоль) в 4М HCl в EtOAc (2,82 мл, 11,26 ммоль) перемешивали при КТ в течение 12 ч. Раствор концентрировали в вакууме и получали искомое соединение в виде желтого твердого вещества (Y=96%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 9,61 (с, 1H), 9,50 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,54-3,42 (м, 1H), 3,35-3,17 (м, 3H), 3,06-2,98 (м, 1H), 2,18-2,09 (м, 1H), 1,90-1,81 (м, 1H).

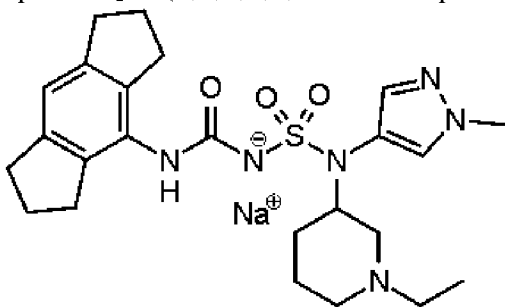
[0982] Стадия 3: 2,2,2-трифтор-1-[3-[(1-метилпиразол-4-ил)амино]пирролидин-1-ил]этанон. К раствору 1-метил-N-пирролидин-3-илпиразол-4-амингидрохлорида (608 мг, 3,01 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли этил-2,2,2-трифторацетат (5,00 мл, 36,3 ммоль). RM перемешивали при КТ в течение 1 ч. Затем к раствору добавляли DIPEA (2,10 мл, 12,0 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение еще 10 ч. RM концентрировали и остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Luna C18 10 мкм 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (0,1% TFA) - ACN]; В: 0-22%, 20 мин) и получали искомое соединение в виде желтого масла (Y=19%). LC-MS (ESI): m/z: [M+H]⁺ = 263,1

[0983] Стадия 4: 1-метил-N-[1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-3-ил]пиразол-4-аминтрифторацетат. 2,2,2-трифтор-1-[3-[(1-метилпиразол-4-ил)амино]пирролидин-1-

ил]этанон трифторацетат (270 мг, 0,72 ммоль) добавляли к 10 М $\text{BH}_3\text{-Me}_2\text{S}$ (3 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 23 ч. Раствор охлаждали до 0°C и по каплям обрабатывали с помощью MeOH (20 мл). Полученный раствор концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Luna C18 10 мкм 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (0,1% TFA) - ACN]; В: 0-25%, 23 мин) и получали искомое соединение в виде желтого масла ($Y=58\%$). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 7,87 (с, 1H), 7,53 (с, 1H), 4,01-3,95 (м, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,38 (кв, $J=10$ Гц, 2H), 3,00-2,86 (м, 3H), 2,72-2,66 (м, 1H), 2,19-2,11 (м, 1H), 1,85-1,76 (м, 1H). NH не были видны.

[0984] Стадия 5: натриевая соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)[1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-3-ил]сульфамойл]мочевины. Применяли общую методику В и использовали {[1-(2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамойл]амино}сульфонилхлорид и 1-метил-N-[1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-3-ил]пиразол-4-аминтрифторацетат. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Xtimate C18 10 мкм 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH_4HCO_3) - ACN]; В: 1-35%, 30 мин) и получали искомое соединение в виде почти белого твердого вещества ($Y=5\%$). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ м.д. 7,74 (с, 1H), 7,50 (с, 1H), 6,97 (с, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,13-2,96 (м, 4H), 2,88-2,77 (м, 8H), 2,71-2,67 (м, 1H), 2,65-2,53 (м, 2H), 2,22-2,12 (м, 1H), 2,10-2,02 (м, 4H), 1,83-1,78 (м, 1H). LC-MS (ESI): m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 527,2$

Пример 62. натриевая соль 1-[(1-этилпиперидин-3-ил)(1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфамойл]-3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)мочевины



[0985] Стадия 1: трет-бутил-3-[(1-метилпиразол-4-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилат. Применяли общую методику А и использовали 1-метилпиразол-4-амин и трет-бутил-3-оксопиперидин-1-карбоксилат и получали искомое соединение в виде желтого масла ($Y=55\%$). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) $\delta=7,04$ (с, 1H), 6,94 (с, 1H), 4,38-4,23 (м, 1H), 3,89-3,79 (м, 1H), 3,68 (с, 3H), 2,92-2,61 (м, 2H), 1,96-1,84 (м, 1H), 1,66-1,63 (м, 1H), 1,37 (с, 9H), 1,34-1,27 (м, 2H).

[0986] Стадия 2: трет-бутил-3-[(1-метилпиразол-4-ил)-(2,2,2-трифторацетил)амино]пиперидин-1-карбоксилат. К раствору трет-бутил-3-[(1-метилпиразол-4-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилата (3,0 г, 10,7 ммоль) в DCM (20 мл), охлажденному до 0°C , добавляли триэтиламин (2,23 мл, 16,1 ммоль) и трифторуксусный ангидрид (1,49 мл, 10,7 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Раствор

концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт реакции очищали с помощью FCC (0-100% EtOAc в петролейном эфире) и получали искомое соединение в виде желтого масла (Y=52%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 7,96 (с, 1H), 7,50 (с, 1H), 4,21-4,14 (м, 1H), 3,84 (с, 3H), 2,87-2,81 (м, 1H), 1,83-1,77 (м, 1H), 1,65-1,59 (м, 1H), 1,39 (с, 9H), 1,18-1,07 (м, 4H).

[0987] Стадия 3: 2,2,2-трифтор-N-(1-метилпиразол-4-ил)-N-(3-пиперидил)ацетамидгидрохлорид. Раствор трет-бутил-3-[(1-метилпиразол-4-ил)-(2,2,2-трифторацетил)амино]пиперидин-1-карбоксилата (2,0 г, 5,31 ммоль) и 4M HCl в EtOAc (1,33 мл, 5,31 ммоль) перемешивали при КТ в течение 3 ч. Раствор концентрировали в вакууме и получали искомое соединение в виде желтого твердого вещества (Y=90%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 7,99 (с, 1H), 7,92-7,62 (уш. с, 2H), 7,52 (с, 1H), 4,73-4,66 (м, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,38-3,30 (м, 1H), 3,14-3,06 (м, 1H), 2,69-2,62 (м, 1H), 2,49-2,43 (м, 1H), 1,87-1,75 (м, 3H), 1,36-1,26 (м, 1H).

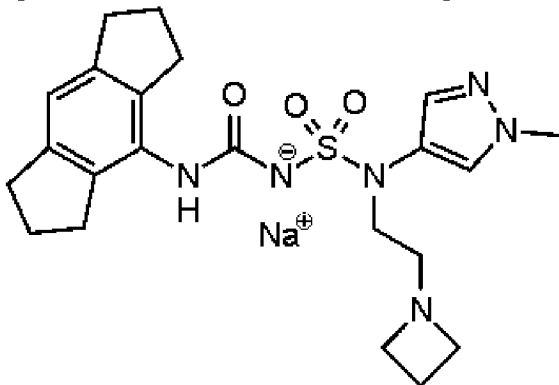
[0988] Стадия 4: N-(1-этил-3-пиперидил)-2,2,2-трифтор-N-(1-метилпиразол-4-ил)ацетамидтрифторацетат. К раствору 2,2,2-трифтор-N-(1-метилпиразол-4-ил)-N-(3-пиперидил)ацетамидгидрохлорида (1,13 г, 3,62 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли йодэтан (579 мкл, 7,24 ммоль) и K_2CO_3 (1,00 г, 7,24 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонок: Phenomenex Luna C18 10 мкм 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (0,1% TFA) - ACN]; В: 1-20%, 20 мин) и получали искомое соединение в виде желтого масла (Y=40%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 9,69 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,54 (с, 1H), 4,72-4,65 (м, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,61 (д, J=11 Гц, 1H), 3,37 (д, J=12 Гц, 1H), 3,16-3,08 (м, 2H), 2,74-2,59 (м, 2H), 1,93-1,84 (м, 2H), 1,78-1,68 (м, 1H), 1,27-1,20 (м, 4H).

[0989] Стадия 5: 1-этил-N-(1-метилпиразол-4-ил)пиперидин-3-аминтрифторацетат. К раствору N-(1-этил-3-пиперидил)-2,2,2-трифтор-N-(1-метилпиразол-4-ил)ацетамидтрифторацетата (756 мг, 1,81 ммоль) в MeOH (5 мл) и H_2O (5 мл) добавляли NaOH (145 мг, 3,61 ммоль). RM перемешивали при КТ в течение 5 ч. Раствор концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонок: Phenomenex Luna C18 10 мкм 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (0,1% TFA) - ACN]; В: 0-15%, 23 мин) и получали искомое соединение в виде желтого масла (Y=65%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 9,41 (с, 1H), 7,20 (с, 1H), 7,04 (с, 1H), 3,71 (с, 3H), 3,52-3,34 (м, 2H), 3,24-3,00 (м, 4H), 2,81-2,69 (м, 1H), 2,02-1,89 (м, 2H), 1,77-1,65 (м, 2H), 1,32-1,18 (м, 4H).

[0990] Стадия 6: натриевая соль 1-[(1-этилпиперидин-3-ил)(1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфамоил]-3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)мочевины. Применяли общую методику В и использовали {[1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино}сульфонилхлорид и 1-этил-N-(1-метилпиразол-4-ил)пиперидин-3-аминтрифторацетат. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонок: Xtimate C18 10 мкм 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH_4HCO_3) - ACN]; В: 1-33%, 25 мин) и получали искомое соединение в виде почти белого твердого

вещества (Y=10%). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ м.д. 7,67 (с, 1H), 7,44 (с, 1H), 6,94 (с, 1H), 4,41-4,33 (м, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,67-3,59 (м, 1H), 3,23-3,15 (м, 1H), 2,93-2,78 (м, 10H), 2,52-2,25 (м, 2H), 2,12-1,98 (м, 5H), 1,94-1,85 (м, 1H), 1,83-1,69 (м, 1H), 1,31-1,18 (м, 4H). LC-MS (ESI): m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 487,2$

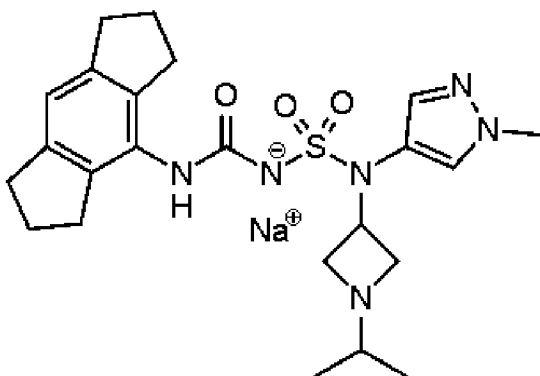
Пример 63. натриевая соль 1-{[2-(азетидин-1-ил)этил](1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфамоил}-3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)мочевины



[0991] Стадия 1: N-[2-(азетидин-1-ил)этил]-1-метилпиразол-4-аминтрифторацетат. К раствору 1-метилпиразол-4-амина (406 мг, 4,18 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли 1-(2-хлорэтил)азетидин (500 мг, 4,18 ммоль), Cs_2CO_3 (2,04 г, 6,27 ммоль) и KI (763 мг, 4,60 ммоль). РМ перемешивали при 100°C в течение 12 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Luna C18 10 мкм 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (0,1% TFA) - ACN]; В: 0-5%, 20 мин) и получали искомое соединение в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ м.д. 7,20 (с, 1H), 7,13 (с, 1H), 4,29-4,02 (м, 4H), 3,78 (с, 3H), 3,37-3,33 (м, 2H), 3,21-3,13 (м, 2H), 2,69-2,34 (м, 2H).

[0992] Стадия 2: натриевая соль 1-{[2-(азетидин-1-ил)этил](1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфамоил}-3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)мочевины. Применяли общую методику В и использовали {[1-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино}сульфонилхлорид и N-[2-(азетидин-1-ил)этил]-1-метилпиразол-4-аминтрифторацетат. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: YMC-Triart prep C18-s 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH_4HCO_3) - ACN]; В: 1-31%, 20 мин) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества (Y=5%). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ м.д. 7,67 (с, 1H), 7,50 (с, 1H), 6,92 (с, 1H), 4,27-4,06 (м, 4H), 3,85 (с, 3H), 3,81-3,75 (м, 2H), 3,28-3,22 (м, 2H), 2,86 (т, J=7 Гц, 4H), 2,80 (т, J=7 Гц, 4H), 2,53-2,40 (м, 2H), 2,12-2,01 (м, 4H). LC-MS (ESI): m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 459,2$

Пример 64. натриевая соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)[1-(пропан-2-ил)азетидин-3-ил]сульфамоил]мочевины



[0993] Стадия 1: трет-бутил-3-[(1-метилпиразол-4-ил)амино]азетидин-1-карбоксилат. Применяли общую методику А и использовали 1-метилпиразол-4-амин и трет-бутил-3-оксоазетидин-1-карбоксилат. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Agela Innoval ods-2 350×100 мм; подвижная фаза: [вода (0,1% TFA) - ACN]; В: 3-35%, 23 мин) и получали искомое соединение в виде красного твердого вещества (Y=58%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 7,24 (с, 1H), 7,16 (с, 1H), 4,22-4,14 (м, 2H), 4,03-3,99 (м, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,76-3,70 (м, 2H), 1,44 (с, 9H).

[0994] Стадия 2: трет-бутил-3-[(1-метилпиразол-4-ил)-(2,2,2-трифторацетил)амино]азетидин-1-карбоксилат. К раствору трет-бутил-3-[(1-метилпиразол-4-ил)амино]азетидин-1-карбоксилата (1,5 г, 5,95 ммоль) и триэтиламин (1,65 мл, 11,9 ммоль) в DCM (15 мл), охлажденному до 0°C, по каплям добавляли (2,2,2-трифторацетил)2,2,2-трифторацетат (0,99 мл, 7,13 ммоль). РМ перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и получали остаток. Остаток очищали с помощью FCC (0-40% этилацетат в петролейном эфире) и получали искомое соединение в виде желтого масла (Y=63%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ=7,94 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 5,23-5,16 (м, 1H), 4,17-4,11 (м, 2H), 3,95 (с, 3H), 3,83-3,77 (м, 2H), 1,38 (с, 9H).

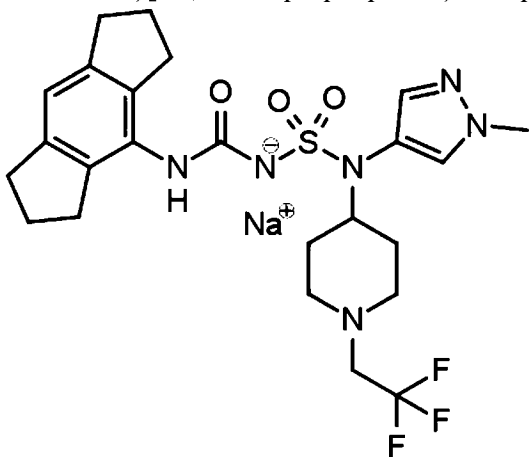
[0995] Стадия 3: N-(азетидин-3-ил)-2,2,2-трифтор-N-(1-метилпиразол-4-ил)ацетамидгидрохлорид. Смесь трет-бутил-3-[(1-метилпиразол-4-ил)-(2,2,2-трифторацетил)амино]азетидин-1-карбоксилата (1,0 г, 2,16 ммоль) и 4М HCl в EtOAc (10 мл) перемешивали при КТ в течение 23 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и получали остаток. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Luna C18 10 мкм 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (0,1% TFA) - ACN]; В: 1-20%, 20 мин) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества (Y=49%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ=7,94 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 5,32 (кв, J=8 Гц, 1H), 4,28-4,22 (м, 2H), 4,16-4,11 (м, 2H), 3,96 (с, 3H).

[0996] Стадия 4: 2,2,2-трифтор-N-(1-изопропилазетидин-3-ил)-N-(1-метилпиразол-4-ил)ацетамидгидрохлорид. Применяли общую методику А и использовали N-(азетидин-3-ил)-2,2,2-трифтор-N-(1-метилпиразол-4-ил)ацетамидгидрохлорид и ацетон и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества (Y=89%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ=7,91 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 5,03-4,99 (м, 1H), 4,04-3,96 (м, 2H), 3,94 (с, 3H), 3,92-3,86 (м, 1H), 3,60-3,47 (м, 2H), 1,06 (д, J=6 Гц, 6H).

[0997] Стадия 5: N-(1-изопропилазетидин-3-ил)-1-метилпиразол-4-аминтрифторацетат. К раствору 2,2,2-трифтор-N-(1-изопропилазетидин-3-ил)-N-(1-метилпиразол-4-ил)ацетамидгидрохлорида (254 мг, 0,78 ммоль) в MeOH (1,5 мл) и H₂O (1,5 мл) добавляли NaOH (62 мг, 1,55 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и получали остаток. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Luna C18 10 мкм 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (0,1% TFA) - ACN]; В: 0-5%, 20 мин) и получали искомое соединение в виде бесцветной жидкости (Y=67%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ=7,22-7,14 (м, 1H), 7,12 (с, 1H), 4,50-4,42 (м, 1H), 4,34-4,26 (м, 1H), 4,14-4,10 (м, 1H), 4,01-3,94 (м, 1H), 3,93-3,84 (м, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,45-3,38 (м, 1H), 1,25 (д, J=6 Гц, 6H).

[0998] Стадия 6: натриевая соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)[1-(пропан-2-ил)азетидин-3-ил]сульфамоил]мочевины. Применяли общую методику В и использовали [(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино}сульфонилхлорид и N-(1-изопропилазетидин-3-ил)-1-метилпиразол-4-аминтрифторацетат. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Xtimate C18 10 мкм 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃) - ACN]; В: 1-30%, 25 мин) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества (Y=11%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 7,70 (с, 1H), 7,52 (с, 1H), 6,92 (с, 1H), 5,09-5,05 (м, 1H), 4,21-4,11 (м, 2H), 3,88-3,82 (м, 5H), 3,16-3,08 (м, 1H), 2,86 (т, J=7 Гц, 4H), 2,79 (т, J=7 Гц, 4H), 2,11-2,01 (м, 4H), 1,11 (д, J=6 Гц, 6H). LC-MS (ESI): m/z: [M+H]⁺ = 473,2

Пример 65. натриевая соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)[1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил]сульфамоил]мочевины



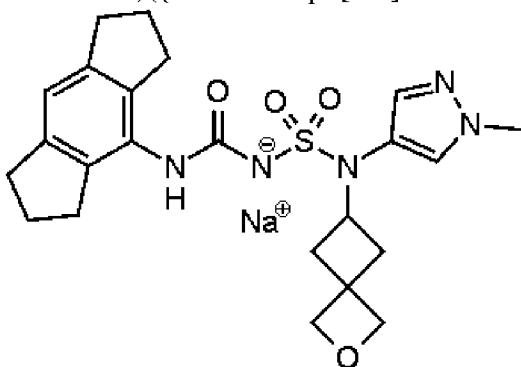
[0999] Стадия 1: 2,2,2-трифтор-1-[4-[(1-метилпиразол-4-ил)амино]-1-пиперидил]этанон. К раствору N-(1-метилпиразол-4-ил)пиперидин-4-амингидрохлорида (800 мг, 3,69 ммоль) (синтез описан в примере 45) в MeOH (8 мл) добавляли этил-2,2,2-трифторацетат (6,66 мл, 48,3 ммоль) и DIPEA (1,29 мл, 7,38 ммоль). RM перемешивали при КТ в течение 10 ч. Раствор концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Luna C18 10 мкм 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (0,1% TFA) - ACN]; В: 0-30%, 20 мин) и получали искомое соединение в виде

желтого масла ($Y=85\%$). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) $\delta=7,90$ (с, 1H), 7,53 (с, 1H), 4,35-4,27 (м, 1H), 3,94-3,86 (м, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,60-3,50 (м, 1H), 3,27 (т, $J=12$ Гц, 1H), 2,92 (т, $J=12$ Гц, 1H), 2,08-1,98 (м, 2H), 1,53-1,37 (м, 2H). NH не виден.

[01000] Стадия 2: N-(1-метилпиразол-4-ил)-1-(2, 2, 2-трифторэтил) пиперидин-4-аминтрифторацетат. К раствору 2,2,2-трифтор-1-[4-[(1-метилпиразол-4-ил)амино]-1-пиперидил]этанона (870 мг, 3,15 ммоль) добавляли 10 М $\text{NH}_3\text{-Me}_2\text{S}$ (10 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 24 ч. Реакцию останавливали путем добавления MeOH (10 мл) при 0°C , затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC колонка: Phenomenex Luna C18 10 мкм 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (0,1% TFA) - ACN]; В: 1-25%, 20 мин) и получали искомое соединение ($Y=10\%$). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) $\delta=7,98$ (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,34-3,20 (м, 3H), 3,01-2,93 (м, 2H), 2,39 (т, $J=12$ Гц, 2H), 1,89-1,81 (м, 2H), 1,59-1,49 (м, 2H). NH не были видны.

[01001] Стадия 3: натриевая соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)[1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил]сульфамоил]мочевины. Применяли общую методику В и использовали {[1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино}сульфонилхлорид и N-(1-метилпиразол-4-ил)-1-(2, 2, 2-трифторэтил) пиперидин-4-аминтрифторацетат. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Xtimate C18 10 мкм 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH_4HCO_3) - ACN]; В: 5-40%, 30 мин) и получали искомое соединение в виде желтого твердого вещества ($Y=10\%$). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ м.д. 7,71 (с, 1H), 7,43 (с, 1H), 6,99 (с, 1H), 4,17-4,02 (м, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,04-2,93 (м, 4H), 2,91-2,77 (м, 8H), 2,48 (т, $J=12$ Гц, 2H), 2,13-2,03 (м, 5H), 1,94-1,84 (м, 2H), 1,54-1,41 (м, 2H). LC-MS (ESI): m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 541,2$

Пример 66. натриевая соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)(2-окспиро[3.3]гептан-6-ил)сульфамоил]мочевины

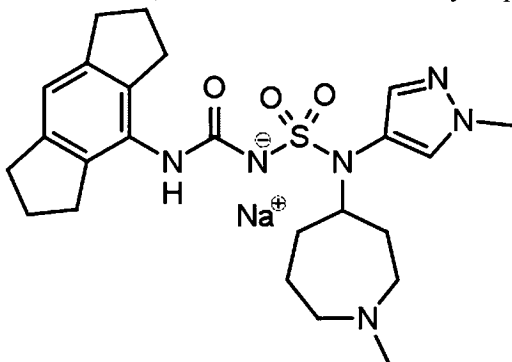


[01002] Стадия 1: 1-метил-N-(2-окспиро[3.3]гептан-6-ил)пиразол-4-аминтрифторацетат. Применяли общую методику А и использовали 1-метилпиразол-4-амин и 2-окспиро[3.3]гептан-6-он. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: C18; подвижная фаза: [вода (0,1% TFA) - ACN]) и получали искомое соединение в виде красного масла ($Y=36\%$). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ м.д. 8,10 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 4,47 (с, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,82 (с, 2H), 3,76 (с, 2H), 2,20 (д, $J=6$ Гц, 2H), 1,87-1,81 (м, 2H).

[01003] Стадия 2: натриевая соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)(2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)сульфамоил]мочевины.

Применяли общую методику В и использовали {[1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино}сульфонилхлорид и 1-метил-N-(2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)пиразол-4-аминтрифторацетат. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: YMC-Actus Triart C18 5 мкм 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃) - ACN]; В: 1-35%, 20 мин) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества (Y=1%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 7,25 (с, 1H), 7,19 (с, 1H), 6,99 (с, 1H), 4,52 (с, 2H), 3,97 (с, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,15 (с, 2H), 2,87 (т, J=7 Гц, 4H), 2,79 (т, J=7 Гц, 4H), 2,09-2,01 (м, 4H), 1,93-1,86 (м, 2H), 1,65-1,58 (м, 2H). LC-MS (ESI): m/z: [M+H]⁺ = 472,2

Пример 67. натриевая соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)(1-метилазепан-4-ил)сульфамоил]мочевины



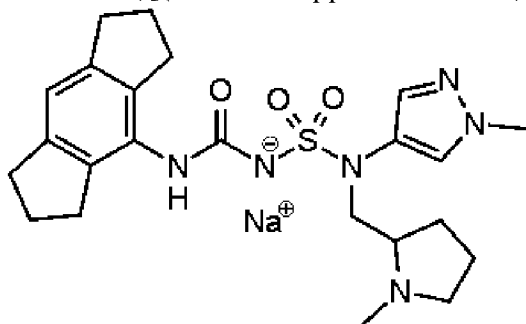
[01004] Стадия 1: трет-бутил-4-[(1-метилпиразол-4-ил)амино]азепан-1-карбоксилат. Применяли общую методику А и использовали 1-метилпиразол-4-амин и трет-бутил-4-оксоазепан-1-карбоксилат. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Agela Innoval ods-2 250×80 мм; подвижная фаза: [вода (0,1% TFA) - ACN]; В: 5-38%, 20 мин) и получали искомое соединение в виде красного твердого вещества (Y=33%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 7,16 (с, 1H), 7,11 (с, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,52-3,45 (м, 1H), 3,43-3,40 (м, 1H), 3,39-3,36 (м, 1H), 3,27-3,25 (м, 1H), 3,01-2,96 (м, 1H), 2,06-1,96 (м, 1H), 1,95-1,87 (м, 1H), 1,86-1,78 (м, 1H), 1,62-1,53 (м, 3H), 1,47 (с, 9H).

[01005] Стадия 2: 1-метил-N- (1-метилпиразол-4-ил)азепан-4-аминтрифторацетат. К раствору трет-бутил-4-[(1-метилпиразол-4-ил)амино]азепан-1-карбоксилата (1,0 г, 3,40 ммоль) в THF (10 мл), охлажденному до 0°C, добавляли алюмогидрид лития (0,93 г, 24,5 ммоль). РМ перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч, затем нагревали при 85°C в течение 2,5 ч. Реакцию останавливали водой (1 мл) и 8% NaOH водным раствором (1 мл). Смесь фильтровали и фильтрат выпаривали при пониженном давлении и получали остаток. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Luna C18 10 мкм 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (0,1% TFA) - ACN]; В: 0-5%, 20 мин) и получали искомое соединение в виде желтого твердого вещества (Y=37%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 7,69 (с, 1H), 7,47 (с, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,59-3,48 (м, 3H), 3,21-3,04 (м, 2H),

2,91 (с, 3H), 2,56-1,81 (м, 6H).

[01006] Стадия 3: натриевая соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)(1-метилазепан-4-ил)сульфамоил]мочевины. Применяли общую методику В и использовали {[1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино}сульфонилхлорид и 1-метил-N- (1-метилпиразол-4-ил)азепан-4-аминтрифторацетат. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: YMC-Actus Triart C18 5 мкм 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃) - ACN]; В: 5-35%, 20 мин) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества (Y=15%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 7,69 (с, 1H), 7,45 (с, 1H), 6,94 (с, 1H), 4,43-4,38 (м, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,16-3,09 (м, 4H), 2,95-2,76 (м, 8H), 2,71 (с, 3H), 2,42-2,28 (м, 1H), 2,25-2,12 (м, 1H), 2,05-1,95 (м, 4H), 1,86-1,78 (м, 3H), 1,62-1,58 (м, 1H). LC-MS (ESI): m/z: [M+H]⁺ = 487,2

Пример 68. натриевая соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)(1-метилпирролидин-2-ил)метил]сульфамоил]мочевины



[01007] Стадия 1: трет-бутил 2-[[1- метилпиразол-4-ил)амино]метил]пирролидин-1-карбоксилат. Применяли общую методику А и использовали 1-метилпиразол-4-амин и трет-бутил 2-формилпирролидин-1-карбоксилат. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Luna C18 10 мкм 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (0,1% TFA) - ACN]; В: 5-35%, 20 мин) и получали искомое соединение в виде желтого масла (Y=28%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 7,20 (с, 1H), 7,11 (с, 1H), 4,01-3,91 (м, 1H), 3,76 (с, 3H), 3,38-3,30 (м, 2H), 3,18-3,10 (м, 1H), 2,90-2,85 (м, 1H), 1,95-1,75 (м, 4H), 1,47 (с, 9H).

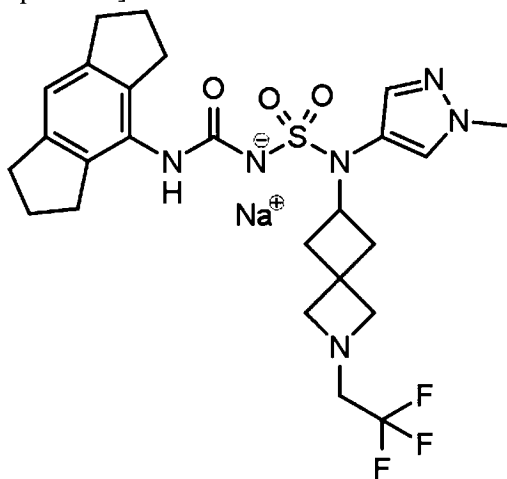
[01008] Стадия 2: 1-метил-N- [(1-метилпирролидин-2-ил)метил]пиразол-4-аминтрифторацетат. К раствору трет-бутил 2-[[1-метилпиразол-4-ил)амино]метил]пирролидин-1-карбоксилата (50 мг, 0,18 ммоль) в THF (1 мл) добавляли алюмогидрид лития (68 мг, 1,78 ммоль). RM перемешивали при 80°C в течение 1 ч. Смесь разбавляли с помощью H₂O (0,8 мл) и затем 10% водным раствором гидроксида натрия (0,8 мл). RM фильтровали при пониженном давлении и фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали остаток. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (условия; колонка: Phenomenex Luna C18 10 мкм 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (0,1% TFA) - ACN]; В: 0-5%, 20 мин) и получали искомое соединение в виде красной жидкости.

[01009] Стадия 3: натриевая соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-[(1-

метил-1Н-пиразол-4-ил)[(1-метилпирролидин-2-ил)метил]сульфамоил]мочевины.

Применяли общую методику В и использовали {[1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)карбамоил]амино}сульфонилхлорид и 1-метил-N- [(1-метилпирролидин-2-ил)метил]пиразол-4-аминтрифторацетат. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Waters Xbridge Prep OBD C18 10 мкм 150×40 мм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃) - ACN]; В: 15-35%, 11 мин) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества (Y=3%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 7,70 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 6,92 (с, 1H), 4,21-4,13 (м, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,82-3,75 (м, 3H), 3,53-3,41 (м, 1H), 3,14-3,09 (м, 2H), 2,93 (с, 3H), 2,88-2,83 (м, 8H), 2,14-1,97 (м, 6H). LC-MS (ESI): m/z: [M+H]⁺ = 473,2

Пример 69. натриевая соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)-1-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)[2-(2,2,2-трифторэтил)-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил]сульфамоил]мочевины



[01010] Стадия 1: N-(1-метилпиразол-4-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-6-амингидрохлорид. Смесь трет-бутил-6-[(1-метилпиразол-4-ил)амино]-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (600 мг, 2,05 ммоль) (синтез описан в примере 58) с 4М HCl в EtOAc (0,51 мл, 2,05 ммоль) перемешивали при КТ в течение 16 ч. Раствор концентрировали в вакууме и получали искомое соединение в виде желтого твердого вещества (Y=85%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 12,00-11,60 (уш. с, 1H), 9,02 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,05-8,01 (м, 1H), 7,59 (д, J=7 Гц, 1H), 4,09-3,90 (м, 5H), 3,85 (с, 3H), 3,11-3,04 (м, 1H), 2,56-2,51 (м, 2H), 2,41-2,30 (м, 1H).

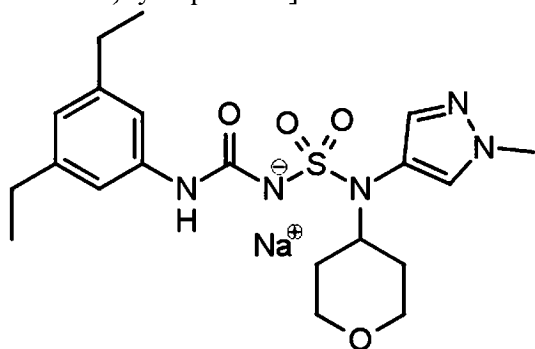
[01011] Стадия 2: 2,2,2-трифтор-1-[6-[(1-метилпиразол-4-ил)амино]-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил]этанон. К раствору N-(1-метилпиразол-4-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-6-амингидрохлорида (400 мг, 1,75 ммоль) в MeOH (1 мл) добавляли этил-2,2,2-трифторацетат (3,36 мл, 24,4 ммоль). Раствор перемешивали при КТ в течение 1 ч. Добавляли DIPEA (0,91 мл, 5,25 ммоль) и RM перемешивали при КТ в течение 14 ч. Раствор концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт реакции очищали с помощью препаративной TLC (10:1 этилацетат/метанол. R_f=0,56) и получали искомое соединение в виде желтого масла (Y=40%). LC-MS (ESI): m/z: [M+H]⁺ = 289,2

[01012] Стадия 3: N-(1-метилпиразол-4-ил)-2-(2,2,2-трифторэтил)-2-

азаспиро[3.3]гептан-6-аминтрифторацетат. Смесь 2,2,2-трифтор-1-[6-[(1-метилпиразол-4-ил)амино]-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил]этанона (200 мг, 0,69 ммоль) в 10 М $\text{BH}_3\text{-Me}_2\text{S}$ (3 мл) перемешивали при КТ в течение 7 ч. Раствор охлаждали до 0°C и по каплям добавляли MeOH (20 мл). РМ концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт реакции очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Luna C18 10 мкм 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (0,1% TFA) - ACN]; В: 1-20%, 20 мин) и получали искомое соединение в виде желтого масла ($Y=22\%$). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 8,35 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 4,31 (с, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,69-3,58 (м, 6H), 3,17-3,11 (м, 2H), 2,25-2,19 (м, 1H), 2,01 (с, 1H).

[01013] Стадия 4: натриевая соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)[2-(2,2,2-трифторэтил)-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил]сульфамоил]мочевины. Применяли общую методику В и использовали {[1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил]карбамоил}амино}сульфонилхлорид и N-(1-метилпиразол-4-ил)-2-(2,2,2-трифторэтил)-2-азаспиро[3.3]гептан-6-аминтрифторацетат. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Xtimate C18 5 мкм 150×25 мм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH_4HCO_3) - ACN]; В: 30-40%, 12 мин) и получали искомое соединение в виде почти белого твердого вещества ($Y=7\%$). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ м.д. 7,72 (с, 1H), 7,44 (с, 1H), 6,99 (с, 1H), 4,63-4,58 (м, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,44 (с, 2H), 3,19 (с, 2H), 3,08-3,00 (м, 2H), 2,90-2,76 (м, 8H), 2,46-2,41 (м, 2H), 2,12-2,00 (м, 6H). LC-MS (ESI): m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 553,2$

Пример 70. натриевая соль 3-(3,5-диэтилфенил)-1-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)(оксан-4-ил)сульфамоил]мочевины

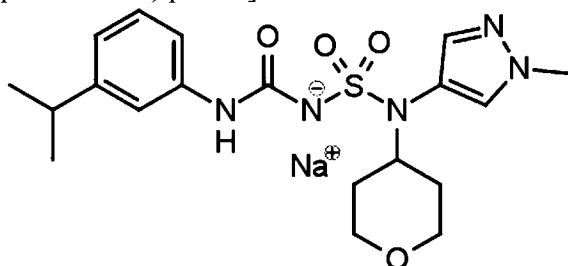


[01014] Стадия 1: N-[(3,5-диэтилфенил)карбамоил]сульфамоилхлорид. К раствору N-(оксометилен)сульфамоилхлорида (58 мкл, 0,67 ммоль) в изопропиловом эфире (1 мл), охлажденному до -30°C , добавляли раствор 3,5-диэтиланилина (156 мкл, 0,67 ммоль) в изопропиловом эфире (1 мл). РМ перемешивали при -30°C в течение 2 ч и получали искомое соединение в виде раствора в изопропиловом эфире (2 мл). Его сразу использовали.

[01015] Стадия 2: натриевая соль 3-(3,5-диэтилфенил)-1-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)(оксан-4-ил)сульфамоил]мочевины. Применяли общую методику В и использовали N-[(3,5-диэтилфенил)карбамоил]сульфамоилхлорид и 1-метил-N-тетрагидропиран-3-илпиразол-4-амин (синтез описан в примере 1). Неочищенный продукт очищали с

помощью препаративной HPLC (колонка: Nano-Micro Unisil 8-120 C18 Ultra Plus 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В: 0-30%, 26 мин) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества (Y=2%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 7,68 (с, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,07 (с, 2H), 6,70 (с, 1H), 4,38-4,19 (м, 1H), 3,96-3,88 (м, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,52-3,44 (м, 2H), 2,58 (кв, J=7 Гц, 4H), 1,94-1,86 (м, 2H), 1,51-1,38 (м, 2H), 1,21 (т, J=7 Гц, 6H). LC-MS (ESI): m/z: [M+H]⁺ = 436,2

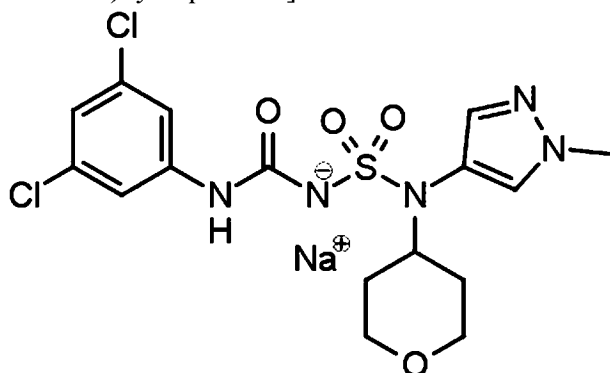
Пример 71. натриевая соль 1-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)(оксан-4-ил)сульфамоил]-3-[3-(пропан-2-ил)фенил]мочевины



[01016] Стадия 1: N-[(3-изопропилфенил)карбамоил]сульфамоилхлорид. К раствору N-(оксометилен)сульфамоилхлорида (96 мкл, 1,11 ммоль) в изопропиловом эфире (2 мл), охлажденному до -30°C, добавляли раствор 3-изопропиланилина (156 мкл, 1,11 ммоль) в изопропиловом эфире (2 мл). Смесь перемешивали при -30°C в течение 2 ч и получали искомое соединение в виде раствора в изопропиловом эфире (4 мл) (Y=98%). LC-MS в MeOH (ESI): m/z: [M+MeOH+H]⁺ = 273,1

[01017] Стадия 2: натриевая соль 1-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)(оксан-4-ил)сульфамоил]-3-[3-(пропан-2-ил)фенил]мочевины. Применяли общую методику В и использовали N-[(3-изопропилфенил)карбамоил]сульфамоилхлорид и 1-метил-N-тетрагидропиран-3-илпиразол-4-амин (синтез описан в примере 1). Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Nano-Micro Unisil 8-120 C18 Ultra Plus 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В: 0-30%, 25 мин) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества (Y=24%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 7,72 (с, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,27-7,19 (м, 3H), 6,99 (д, J=6 Гц, 1H), 4,41-4,31 (м, 1H), 3,99-3,88 (м, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,54-3,44 (м, 2H), 2,99-2,82 (м, 1H), 1,92-1,84 (м, 2H), 1,52-1,42 (м, 2H), 1,24 (д, J=7 Гц, 6H). LC-MS (ESI): m/z: [M+H]⁺ = 422,1

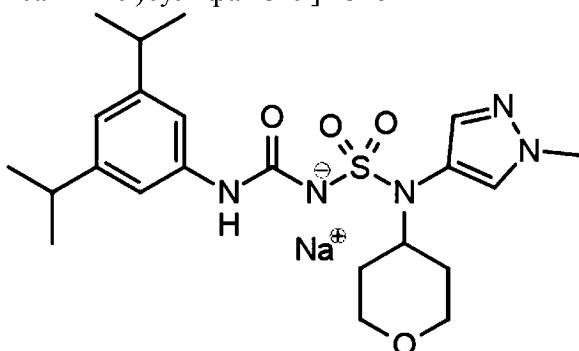
Пример 72. натриевая соль 3-(3,5-дихлорфенил)-1-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)(оксан-4-ил)сульфамоил]мочевины



[01018] Стадия 1: N-[(3,5-дихлорфенил)карбамоил]сульфамоилхлорид. К раствору N-(оксометил)сульфамоилхлорида (169 мкл, 1,94 ммоль) в изопропиловом эфире (3 мл), охлажденному до -78°C , добавляли 3,5-дихлоранилин (196 мкл, 1,85 ммоль) в изопропиловом эфире (3 мл). RM перемешивали при -78°C в течение 2 ч и получали искомое соединение в виде раствора в изопропиловом эфире (6 мл). LC-MS в MeOH (ESI): m/z : $[\text{M}+\text{MeOH}+\text{H}]^+ = 299,0$

[01019] Стадия 2: натриевая соль 3-(3,5-дихлорфенил)-1-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)(оксан-4-ил)сульфамоил]мочевины. Применяли общую методику В и использовали N-[(3,5-дихлорфенил)карбамоил]сульфамоилхлорид и 1-метил-N-тетрагидропиран-3-илпиразол-4-амин (синтез описан в примере 1). Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Nano-Micro Unisil 8-120 C18 Ultra Plus 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; В: 0-30%, 25 мин) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества ($Y=17\%$). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ м.д. 7,63 (с, 1H), 7,48 (д, $J=2$ Гц, 2H), 7,40 (с, 1H), 6,97-6,94 (д, $J=2$ Гц, 2H), 4,33-4,24 (м, 1H), 3,94-3,88 (м, 2H), 3,84 (с, 3H), 3,54-3,44 (м, 2H), 1,91 (д, $J=10$ Гц, 2H), 1,45-1,39 (м, 2H). LC-MS (ESI): m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 448,0$

Пример 73. натриевая соль 3-[3,5-бис(пропан-2-ил)фенил]-1-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)(оксан-4-ил)сульфамоил]мочевины

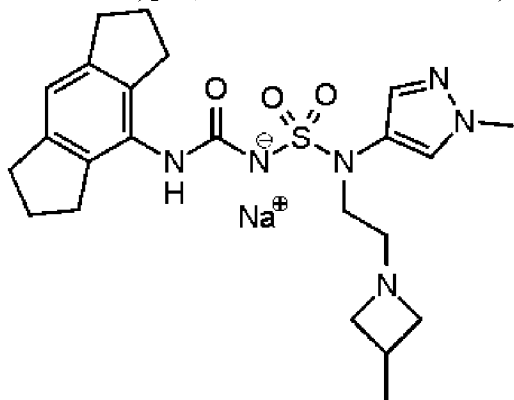


[01020] Стадия 1: N-[(3,5-диизопропилфенил)карбамоил]сульфамоилхлорид. К раствору N-(оксометил)сульфамоилхлорида (73 мкл, 0,85 ммоль) в диизопропиловом эфире (3 мл), охлажденному до -30°C , добавляли 3,5-диизопропиланилин (156 мкл, 0,85 ммоль) в диизопропиловом эфире (3 мл). RM перемешивали при -30°C в течение 1 ч и получали искомое соединение в виде раствора в диизопропиловом эфире (6 мл). LC-MS в MeOH (ESI): m/z : = 315,3

[01021] Стадия 2: натриевая соль 3-[3,5-бис(пропан-2-ил)фенил]-1-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)(оксан-4-ил)сульфамоил]мочевины. Применяли общую методику В и использовали N-[(3,5-диизопропилфенил)карбамоил]сульфамоилхлорид и 1-метил-N-тетрагидропиран-4-илпиразол-4-амин (синтез описан в примере 1). Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Nano-Micro Unisil 8-120 C18 Ultra Plus 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; В: 5-35%, 28 мин) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества ($Y=10\%$). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ м.д. 7,70 (с, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,10 (с, 2H), 6,84 (с, 1H), 4,43-4,33 (м,

1H), 3,93 (дд, J=11, 4 Гц, 2H), 3,84 (с, 3H), 3,49 (т, J=12 Гц, 2H), 2,92-2,77 (м, 2H), 1,89 (дд, J=12, 2 Гц, 2H), 1,50-1,36 (м, 2H), 1,24 (д, J=7 Гц, 12H). LC-MS (ESI): m/z: [M+H]⁺ = 464,2

Пример 74. натриевая соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)[2-(3-метилазетидин-1-ил)этил]сульфамойл]мочевины



[01022] Стадия 1: трет-бутил-N-(1-метилпиразол-4-ил)карбамат. К смеси 1-метилпиразол-4-амин (5,0 г, 51,5 ммоль) с DCM (50 мл) добавляли триэтиламин (14,33 мл, 103 ммоль) и ди-трет-бутилдикarbonат (14,2 мл, 61,8 ммоль). RM перемешивали при КТ в течение 3 ч. Раствор концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью FCC (50% EtOAc в петролейном эфире) и получали искомое соединение в виде масла (Y=98%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,09 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,24 (с, 1H), 3,72 (с, 3H), 1,41 (с, 9H).

[01023] Стадия 2: трет-бутил-N-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]-N-(1-метилпиразол-4-ил)карбамат. К раствору трет-бутил-N-(1-метилпиразол-4-ил)карбамата (10 г, 50,7 ммоль) в DMF (20 мл), охлажденному до 0°C, добавляли NaNH (60% в минеральном масле, 4,06 г, 101 ммоль). RM перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. Добавляли 2-бромэтокси-трет-бутилдиметилсилан (24,3 г, 101 ммоль), поддерживая температуру реакционной смеси равной 0°C. RM давали нагреться до гт и перемешивали в течение 2 ч. H₂O (100 мл) добавляли и органические вещества экстрагировали с помощью EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические фазы сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью FCC (9% EtOAc в петролейном эфире) и получали искомое соединение в виде желтого масла (Y=51%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,80-7,50 (м, 1H), 7,45-7,25 (м, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,69-3,51 (м, 4H), 1,42 (с, 9H), 0,82 (с, 9H), -0,03 (с, 6H).

[01024] Стадия 3: трет-бутил-N-(2-гидроксиэтил)-N-(1-метилпиразол-4-ил)карбамат. Трет-бутил-N-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]-N-(1-метилпиразол-4-ил)карбамат (2,0 г, 5,63 ммоль) обрабатывали с помощью 1M TBAF в THF (8,44 мл) в атмосфере N₂. RM перемешивали при КТ в течение 2 ч. Раствор концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью FCC (0-100% EtOAc в петролейном эфире) и получали искомое соединение в виде желтого масла (Y=77%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,80-7,45 (м, 1H), 7,36 (с, 1H), 4,68 (с, 1H), 3,74 (с, 3H), 3,52-3,47 (м, 4H), 1,40 (с, 9H).

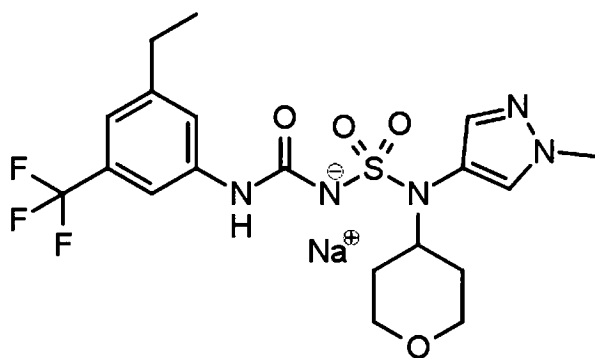
[01025] Стадия 4: трет-бутил-N-(1-метилпиразол-4-ил)-N-(2-оксоэтил)карбамат. Раствор оксалилхлорида (330 мкл, 3,77 ммоль) в DCM (3 мл) охлаждали до -78°C и обрабатывали раствором DMSO (567 мкл, 7,25 ммоль) в DCM (3 мл). RM перемешивали при -78°C в течение 10 мин. RM по каплям обрабатывали раствором трет-бутил-N-(2-гидроксиэтил)-N-(1-метилпиразол-4-ил)карбамата (700 мг, 2,90 ммоль) в DCM (3 мл). RM перемешивали при -78°C в течение 15 мин, обрабатывали триэтиламино (2,10 мл, 15,1 ммоль) и перемешивали в течение еще 5 мин. Добавляли H₂O (10 мл) и полученную смесь экстрагировали с помощью DCM (10 мл). Органическую фазу промывали с помощью NH₄Cl (3×10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение в виде желтого масла (Y=73%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,60-9,52 (м, 1H), 7,78-7,56 (м, 1H), 7,45-7,24 (м, 1H), 4,41 (д, J=15 Гц, 2H), 3,76 (с, 3H), 1,41 (с, 9H).

[01026] Стадия 5: трет-бутил-N-[2-(3-метилазетидин-1-ил)этил]-N-(1-метилпиразол-4-ил)карбаматтрифторацетат. Применяли общую методику А и использовали 3-метилазетидин и трет-бутил-N-(1-метилпиразол-4-ил)-N-(2-оксоэтил)карбамат. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Luna C18 10 мкм 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (0,1% TFA) - ACN]; В: 1-30%, 20 мин) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества (Y=41%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 10,08-9,96 (м, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,45 (с, 1H), 4,12-4,04 (м, 2H), 3,79 (с, 3H), 3,73-3,68 (м, 4H), 3,32-3,26 (м, 2H), 2,86-2,82 (м, 1H), 1,44 (с, 9H), 1,18-1,11 (м, 3H).

[01027] Стадия 6: 1-метил-N-[2-(3-метилазетидин-1-ил)этил]пиразол-4-амин. К раствору трет-бутил-N-[2-(3-метилазетидин-1-ил)этил]-N-(1-метилпиразол-4-ил)карбаматтрифторацетата (486 мг, 1,19 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли TFA (1 мл). RM перемешивали при КТ в течение 2 ч. Раствор концентрировали в вакууме и получали искомое соединение в виде желтого масла (Y=100%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,29 (с, 1H), 7,11 (с, 1H), 6,24-5,50 (уш. с, 2H), 4,11 (т, J=10 Гц, 2H), 3,73-3,67 (м, 5H), 3,32-3,24 (м, 2H), 3,11-3,03 (м, 2H), 3,09-3,05 (м, 1H), 1,20-1,15 (м, 3H).

[01028] Стадия 7: натриевая соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)[2-(3-метилазетидин-1-ил)этил]сульфамоил]мочевины. Применяли общую методику В и использовали N-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)сульфамоилхлорид и 1-метил-N-[2-(3-метилазетидин-1-ил)этил]пиразол-4-аминтрифторацетат. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Nano-Micro Unisil 8-120 C18 Ultra Plus 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В: 5 -40%, 28 мин) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества (Y=4%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 7,67 (с, 1H), 7,50 (с, 1H), 6,92 (с, 1H), 4,28-4,16 (м, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,80-3,65 (м, 4H), 3,26-3,18 (м, 2H), 2,95-2,79 (м, 9H), 2,07-2,03 (м, 4H), 1,26 (д, J=6 Гц, 3H). LC-MS (ESI): m/z: [M+H]⁺ = 473,2

Пример 75. натриевая соль 3-[3-этил-5-(трифтометил)фенил]-1-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)(оксан-4-ил)сульфамоил]мочевины

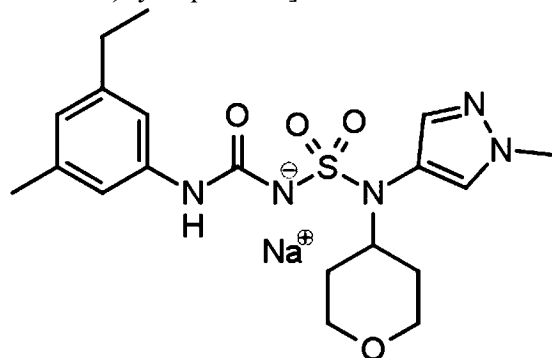


[01029] Стадия 1: 3-этил-5-(трифторметил)анилин. К раствору 3-этил-5-(трифторметил)анилина (500 мг, 2,67 ммоль) в MeOH (5 мл) в атмосфере азота добавляли 10% Pd/C (100 мг). Суспензию дегазировали в вакууме и несколько раз продували с помощью H₂. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (15 фунт-сила/дюйм²) при КТ в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали в вакууме и получали искомое соединение в виде зеленого масла (Y=87%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 6,66 (с, 1H), 6,64 (с, 1H), 6,60 (с, 1H), 5,46 (с, 2H), 2,52-2,36 (м, 2H), 1,14 (т, J=7 Гц, 3H).

[01030] Стадия 2: ([3-этил-5-(трифторметил)фенил]карбамоил)аминосульфонилхлорид. Применяли общую методику D и использовали 3-этил-5-(трифторметил)анилин и получали искомое соединение в виде раствора в изопропиловом эфире. LC-MS в MeOH (ESI): m/z: = 327,2

[01031] Стадия 3: натриевая соль 3-[3-этил-5-(трифторметил)фенил]-1-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)(оксан-4-ил)сульфамоил]мочевины. Применяли общую методику B и использовали ([3-этил-5-(трифторметил)фенил]карбамоил)аминосульфонилхлорид и 1-метил-N-тетрагидропиран-4-илпиразол-4-амин (синтез описан в примере 1). Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Nano-Micro Unisil 8-120 C18 Ultra Plus 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В: 5 -35%, 25 мин) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества (Y=14%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 7,71 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,18 (с, 1H), 4,39-4,30 (м, 1H), 3,95-3,90 (м, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,53-3,46 (м, 2H), 2,70 (кв, J=8 Гц, 2H), 1,92-1,88 (м, 2H), 1,51-1,44 (м, 2H), 1,26 (т, J=8 Гц, 3H). LC-MS (ESI): m/z: [M+H]⁺ = 476,1

Пример 76. натриевая соль 3-(3-этил-5-метилфенил)-1-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)(оксан-4-ил)сульфамоил]мочевины



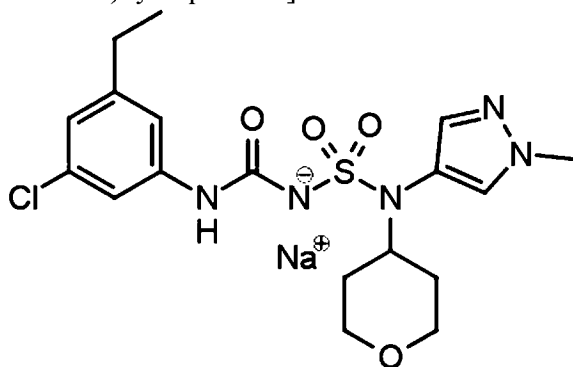
[01032] Стадия 1: 3-этинил-5-метиланилин. К раствору 3-бром-5-метиланилина (2,0 г, 10,75 ммоль) в диоксане (20 мл) и H₂O (2 мл) добавляли 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолан (4,92 мл, 29,0 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (1,18 г, 1,61 ммоль) и Cs₂CO₃ (10,5 г, 32,3 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч в атмосфере N₂. Раствор фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью FCC (25% EtOAc в петролейном эфире) и получали искомое соединение в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 6,57-6,49 (м, 1H), 6,45 (с, 1H), 6,43 (с, 1H), 6,32 (с, 1H), 5,62 (д, J=16 Гц, 1H), 5,12 (д, J=11 Гц, 1H), 4,97 (с, 2H), 2,15 (с, 3H).

[01033] Стадия 2: 3-этил-5-метиланилин. К раствору 3-этинил-5-метиланилина (0,98 г, 7,36 ммоль) в MeOH (10 мл) в атмосфере азота добавляли 10% Pd/C (200 мг). Суспензию дегазировали в вакууме и несколько раз продували с помощью H₂. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (15 фунт-сила/дюйм²) при КТ в течение 12 ч. Раствор фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме и получали искомое соединение в виде черного масла (Y=80%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 6,25-6,19 (м, 3H), 4,82 (с, 2H), 2,41 (кв, J=8 Гц, 2H), 2,11 (с, 3H), 1,11 (т, J=8 Гц, 3H).

[01034] Стадия 3: {[3-этил-5-метилфенил]карбамоил}сульфонилхлорид. Применяли общую методику D и использовали 3-этил-5-метиланилин и получали искомое соединение в виде раствора в изопропиловом эфире. LC-MS в MeOH (ESI): m/z: = 273,1

[01035] Стадия 4: натриевая соль 3-(3-этил-5-метилфенил)-1-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)(оксан-4-ил)сульфамоил]мочевины. Применяли общую методику B и использовали {[3-этил-5-метилфенил]карбамоил}сульфонилхлорид и 1-метил-N-тетрагидропиран-4-илпиразол-4-амин (синтез описан в примере 1). Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Nano-Micro Unisil 5-100 C18 Ultra 5 мкм 250×100 мм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В: 5 -35%, 22 мин) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества (Y=13%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 7,70 (с, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,04 (д, J=4 Гц, 2H), 6,77 (с, 1H), 4,40-4,35 (м, 1H), 3,94-3,87 (м, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,49 (т, J=11 Гц, 2H), 2,58 (кв, J=8 Гц, 2H), 2,29 (с, 3H), 1,91-1,86 (м, 2H), 1,51-1,43 (м, 2H), 1,21 (т, J=8 Гц, 3H). LC-MS (ESI): m/z: [M+H]⁺ = 422,1

Пример 77. натриевая соль 3-(3-хлор-5-этилфенил)-1-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)(оксан-4-ил)сульфамоил]мочевины



[01036] Стадия 1: 3-хлор-5-этиланилин. Смесь 3-бром-5-хлоранилина (5,0 г, 24,2

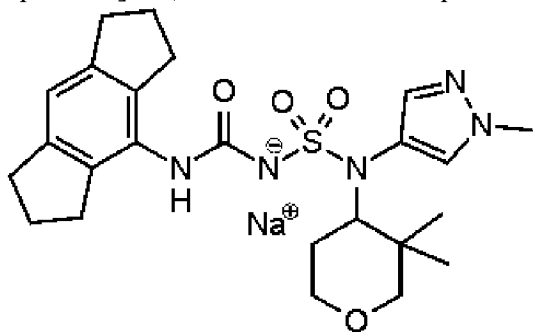
ммоля), 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана (11,1 мл, 65,4 ммоля), Cs_2CO_3 (7,89 г, 24,2 ммоля) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (2,66 г, 3,6 ммоля) в диоксане (50 мл) и H_2O (5 мл) нагревали при 100°C в атмосфере N_2 в течение 22 ч. Раствор фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью FCC (0-100% EtOAc в петролейном эфире) и получали искомое соединение в виде желтого масла ($Y=24\%$). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) $\delta=6,63$ (с, 1H), 6,58-6,53 (м, 2H), 6,52-6,50 (м, 1H), 5,71 (д, $J=18$ Гц, 1H), 5,41 (с, 2H), 5,22 (д, $J=11$ Гц, 1H).

[01037] Стадия 2: 3-хлор-5-этиланилин. К раствору 3-хлор-5-этиланилина (500 мг, 3,26 ммоля) в MeOH (5 мл) добавляли 10% Pd/C (100 мг) в атмосфере N_2 . Суспензию дегазировали в вакууме и несколько раз продували с помощью H_2 . Смесь перемешивали в атмосфере H_2 (30 фунт-сила/дюйм²) при КТ в течение 12 ч. RM фильтровали и фильтрат концентрировали и разбавляли водой (20 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические фазы промывали рассолом (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение в виде масла. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) $\delta=6,44$ (т, $J=2$ Гц, 1H), 6,39 (с, 1H), 6,37 (с, 1H), 2,43 (кв, $J=8$ Гц, 2H), 1,11 (т, $J=8$ Гц, 3H). NH не были видны.

[01038] Стадия 3: {[3-хлор-5-этилфенил]карбамоил}амино}сульфонилхлорид. Применяли общую методику D и использовали 3-хлор-5-этиланилин и получали искомое соединение в виде раствора в изопропиловом эфире. LC-MS в MeOH (ESI): m/z : = 293,2

[01039] Стадия 4: натриевая соль 3-(3-хлор-5-этилфенил)-1-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)(оксан-4-ил)сульфамоил]мочевины. Применяли общую методику B и использовали {[3-хлор-5-этилфенил]карбамоил}амино}сульфонилхлорид и 1-метил-N-тетрагидропиран-4-илпиразол-4-амин (синтез описан в примере 1). Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Xtimate C18 10 мкм 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH_4HCO_3) - ACN]; B: 2-30%, 27 мин) и получали искомое соединение в виде желтого твердого вещества ($Y=10\%$). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ м.д. 7,60 (с, 1H), 7,48 (т, $J=2$ Гц, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,05 (с, 1H), 6,75 (с, 1H), 4,28-4,20 (м, 1H), 3,90 (дд, $J=4, 12$ Гц, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,53-3,46 (м, 2H), 2,56 (кв, $J=8$ Гц, 2H), 1,95-1,89 (м, 2H), 1,47-1,36 (м, 2H), 1,20 (т, $J=8$ Гц, 3H). LC-MS (ESI): m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 442,1$

Пример 78. натриевая соль 1-[(3,3-диметилоксан-4-ил)(1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфамоил]-3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)мочевины

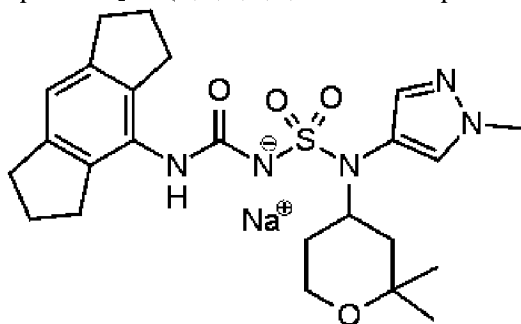


[01040] Стадия 1: N-(3,3-диметилтетрагидропиран-4-ил)-1-метилпиразол-4-аминтрифторацетат. Применяли общую методику A и использовали 1-метилпиразол-4-

амин и 3,3-диметилтетрагидропиран-4-он. Неочищенное вещество очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: C18, подвижная фаза: [вода (0,1% TFA) - ACN]) и получали искомое соединение в виде красного твердого вещества (Y=43%). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ =7,98 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 4,01 (дд, J=5, 5 Гц, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,51 (д, J=12 Гц, 1H), 3,39-3,31 (м, 2H), 3,18 (д, J=11 Гц, 1H), 1,87-1,71 (м, 2H), 1,18 (с, 3H), 1,12 (с, 3H). LC-MS (ESI): m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 210,3$

[01041] Стадия 2: натриевая соль 1-[(3,3-диметилоксан-4-ил)(1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфамоил]-3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)мочевины. Применяли общую методику В и использовали N-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)сульфамоилхлорид и N-(3,3-диметилтетрагидропиран-4-ил)-1-метилпиразол-4-аминтрифторацетат. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: C18; подвижная фаза: [вода (10 mM NH_4HCO_3) - ACN]) и получали искомое соединение в виде розового твердого вещества (Y=2%). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ м.д. 7,73 (с, 1H), 7,43 (с, 1H), 6,98 (с, 1H), 4,27-4,20 (м, 1H), 4,02-3,92 (м, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,51 (т, J=11 Гц, 1H), 3,40-3,35 (м, 1H), 3,22-3,14 (м, 1H), 2,92-2,84 (м, 4H), 2,82-2,74 (м, 4H), 2,12-2,04 (м, 4H), 1,96-1,88 (м, 1H), 1,83-1,75 (м, 1H), 1,05 (с, 3H), 0,82 (с, 3H). LC-MS (ESI): m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 488,2$

Пример 79. натриевая соль 1-[(2,2-диметилоксан-4-ил)(1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфамоил]-3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)мочевины

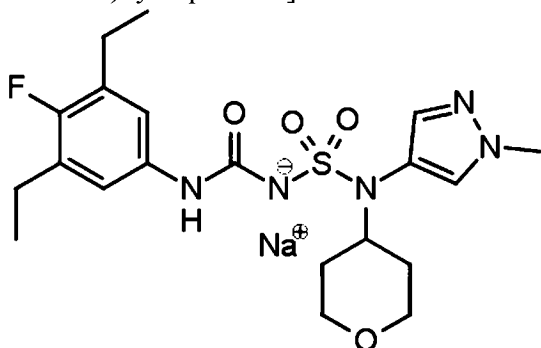


[01042] Стадия 1: N-(2,2-диметилтетрагидропиран-4-ил)-1-метилпиразол-4-аминтрифторацетат. Применяли общую методику А и использовали 1-метилпиразол-4-амин и 2,2-диметилтетрагидропиран-4-он. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: C18, подвижная фаза: [вода (0,1% TFA) - ACN]) и получали искомое соединение в виде красного твердого вещества (Y=25%). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ =7,97 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 3,95 (с, 3H), 3,86-3,67 (м, 3H), 1,97-1,93 (м, 2H), 1,60-1,41 (м, 2H), 1,27 (с, 3H), 1,23 (с, 3H). LC-MS (ESI): m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 210,2$

[01043] Стадия 2: натриевая соль 1-[(2,2-диметилоксан-4-ил)(1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфамоил]-3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)мочевины. Применяли общую методику В и использовали N-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)сульфамоилхлорид и N-(2,2-диметилтетрагидропиран-4-ил)-1-метилпиразол-4-аминтрифторацетат. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: C18; подвижная фаза: [вода (10 mM NH_4HCO_3) - ACN]) и получали искомое соединение в виде твердого вещества (Y=12%). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ м.д. 7,71

(с, 1H), 7,41 (с, 1H), 6,99 (с, 1H), 4,59-4,50 (м, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,77-3,67 (м, 2H), 2,89 (т, J=8 Гц, 4H), 2,80 (т, J=7 Гц, 4H), 2,12-2,05 (м, 4H), 1,86 (дд, J=4, 4 Гц, 2H), 1,35-1,24 (м, 5H), 1,15 (с, 3H). LC-MS (ESI): m/z: $[M+H]^+ = 488,2$

Пример 80. натриевая соль 3-(3,5-диэтил-4-фторфенил)-1-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)(оксан-4-ил)сульфамоил]мочевины



[01044] Стадия 1: 4-фтор-3,5-этиленанилин. К раствору 3,5-дибром-4-фторанилина (1,0 г, 3,72 ммоль) в диоксане (10 мл) и H₂O (1 мл) добавляли 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолан (1,70 мл, 10,0 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (408 мг, 0,56 ммоль) и Cs₂CO₃ (3,63 г, 11,2 ммоль) при КТ в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч в атмосфере N₂. Раствор фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью FCC (25% этилацетата в петролейном эфире) и получали искомое соединение в виде желтого твердого вещества (Y=25%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 6,80-6,68 (м, 4H), 5,72 (д, J=18 Гц, 2H), 5,34 (д, J=11 Гц, 2H), 4,96 (с, 2H).

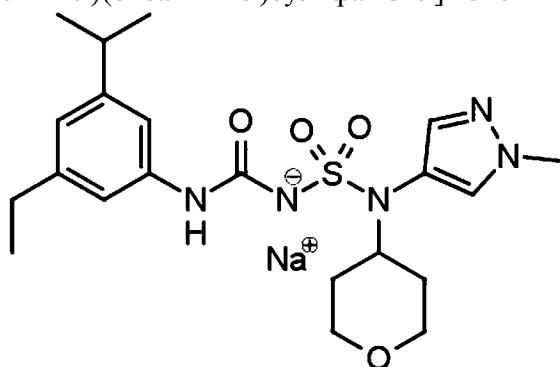
[01045] Стадия 2: 3,5-диэтил-4-фторанилин. К раствору 4-фтор-3,5-этиленанилина (150 мг, 0,92 ммоль) в MeOH (3 мл) добавляли 10% Pd/C (50 мг) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали в вакууме и несколько раз продували с помощью H₂. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (15 фунт-сила/дюйм²) при КТ в течение 12 ч. Раствор фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме и получали искомое соединение в виде желтого масла (Y=98%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 6,34 (д, J=6 Гц, 2H), 2,49-2,41 (м, 4H), 1,12-1,05 (м, 6H).

[01046] Стадия 3: {[3,5-диэтил-4-фторфенил]карбамоил}сульфонилхлорид. Применяли общую методику D и использовали 3,5-диэтил-4-фторанилин и получали искомое соединение в виде раствора в изопропиловом эфире. LC-MS в MeOH (ESI): m/z: = 305,3

[01047] Стадия 4: натриевая соль 3-(3,5-диэтил-4-фторфенил)-1-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)(оксан-4-ил)сульфамоил]мочевины. Применяли общую методику B и использовали {[3,5-диэтил-4-фторфенил]карбамоил}сульфонилхлорид и 1-метил-N-тетрагидропиран-4-илпиразол-4-амин (синтез описан в примере 1). Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Agela Durashell 10 мкм 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃) - ACN]; В: 5-30%, 20 мин) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества (Y=2%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 7,61 (с, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,10 (д, J=6 Гц, 2H), 4,26-4,21 (м, 1H),

3,90 (дд, $J=4$, 12 Гц, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,48 (т, $J=11$ Гц, 2H), 2,59 (кв, $J=8$ Гц 4H), 1,95 -1,86 (м, 2H), 1,44 -1,38 (м, 2H), 1,20 (т, $J=8$ Гц, 6H). LC-MS (ESI): m/z : $[M+H]^+ = 454,2$

Пример 81. натриевая соль 3-[3-этил-5-(пропан-2-ил)фенил]-1-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)(оксан-4-ил)сульфамоил]мочевины



[01048] Стадия 1: 3-этинил-5-(проп-1-ен-2-ил)анилин. К раствору 3-бром-5-этиниланилина (900 мг, 4,54 ммоль) в диоксане (10 мл) и H_2O (1 мл) добавляли 2-изопропилил-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (2,06 г, 12,3 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (0,50 г, 0,68 ммоль) и Cs_2CO_3 (4,44 г, 13,6 ммоль). РМ перемешивали при $100^\circ C$ в атмосфере N_2 в течение 12 ч. Раствор фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Luna C18 10мкм 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (0,1% TFA) - ACN]; В: 5-35%, 20 мин) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества ($Y=47\%$). LC-MS (ESI): m/z : $[M+H]^+ = 160,1$

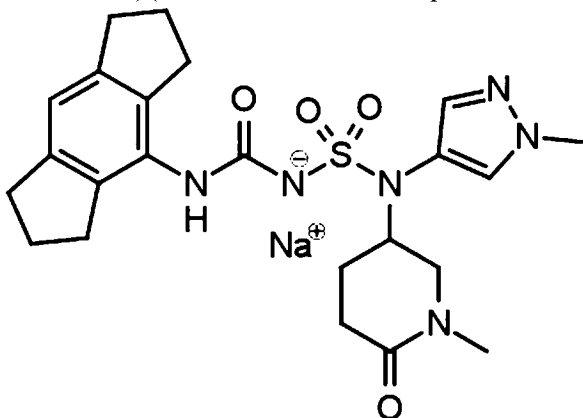
[01049] Стадия 2: 3-этил-5-изопропиланилин. К раствору 3-этинил-5-(проп-1-ен-2-ил)анилина (400 мг, 2,51 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли 10% Pd/C (100 мг) в атмосфере H_2 . Суспензию дегазировали в вакууме и несколько раз продували с помощью H_2 . Смесь перемешивали в атмосфере H_2 (15 фунт-сила/дюйм²) при КТ в течение 2 ч. Раствор фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме и получали искомое соединение в виде желтого масла ($Y=98\%$). 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ м.д. 6,95 (с, 1H), 6,86 (с, 1H), 6,83 (с, 1H), 4,00-3,28 (уш. с, 2H), 2,87-2,80 (м, 1H), 2,58 (кв, $J=8$ Гц, 2H), 1,19-1,15 (м, 9H).

[01050] Стадия 3: ({[3-этил-5-(пропан-2-ил)фенил]карбамоил}амино)сульфонилхлорид. Применяли общую методику D и использовали 3-этил-5-изопропиланилин и получали искомое соединение в виде раствора в изопропиловом эфире. LC-MS в MeOH (ESI): m/z : = 301,1

[01051] Стадия 4: натриевая соль 3-[3-этил-5-(пропан-2-ил)фенил]-1-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)(оксан-4-ил)сульфамоил]мочевины. Применяли общую методику B и использовали ({[3-этил-5-(пропан-2-ил)фенил]карбамоил}амино)сульфонилхлорид и 1-метил-N-тетрагидропиран-4-илпиразол-4-амин (синтез описан в примере 1). Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Agela Durashell 10 мкм 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH_4HCO_3) - ACN]; В: 5-35%, 20 мин) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества ($Y=2\%$). 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ м.д. 7,71 (с, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,08 (с, 2H), 6,83 (с, 1H), 4,42-

4,32 (м, 1H), 3,93 (дд, J=4, 12 Гц, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,49 (т, J=10 Гц, 2H), 2,91-2,80 (м, 1H), 2,61 (кв, J=8 Гц, 2H), 1,89 (дд, J=2, 12 Гц, 1H), 1,53-1,45 (м, 1H), 1,25-1,20 (м, 9H). LC-MS (ESI): m/z: $[M+H]^+ = 450,2$

Пример 82. натриевая соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)(1-метил-6-оксопиперидин-3-ил)сульфамоил]мочевины

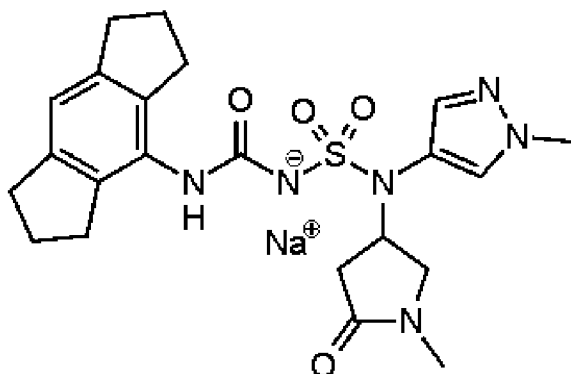


[01052] Стадия 1: 1-метил-5-[(1-метилпиразол-3-ил)амино]пиперидин-2-он. Смесь 5-амино-1-метилпиперидин-2-она (100 мг, 0,78 ммоль), 3-йод-1-метилпиразола (160 мг, 0,77 ммоль), трет-бутоксид натрия (142 мг, 1,48 ммоль) и [2-(2-аминоэтил)фенил]-хлорпалладия; ди-трет-бутил-[2-(2,4,6-триизопропилфенил)фенил]фосфана (также известного, как tBuXPhos Pd G1) (51 мг, 74 мкмоль) в толуоле (1 мл) перемешивали при 110°C в атмосфере N₂ в течение 1 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Nano-Micro Kromasil C18 5 мкм 100×30 мм; подвижная фаза: [вода (0,1% TFA) - ACN]; В: 1-20%, 10 мин) и получали искомое соединение в виде бесцветного смолообразного вещества (Y=26%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 7,66 (с, 1H), 7,45 (с, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,77-3,67 (м, 1H), 3,64-3,58 (м, 1H), 3,38-3,33 (м, 1H), 2,94 (с, 3H), 2,56-2,38 (м, 2H), 2,23-2,11 (м, 1H), 1,98-1,85 (м, 1H).

[01053] Стадия 2: натриевая соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)(1-метил-6-оксопиперидин-3-ил)сульфамоил]мочевины.

Применяли общую методику В и использовали {[1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино}сульфонилхлорид и 1-метил-5-[(1-метилпиразол-3-ил)амино]пиперидин-2-он. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Luna C18 5 мкм 100×30 мм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃) - ACN]; В: 20-37%, 10 мин) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества (Y=8%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 7,76 (с, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,00 (с, 1H), 4,69-4,60 (м, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,65-3,56 (м, 1H), 3,29-3,22 (м, 1H), 2,94-2,76 (м, 1H), 2,54-2,35 (м, 2H), 2,14-2,04 (м, 5H), 1,68-1,54 (м, 1H). LC-MS (ESI): m/z: $[M+H]^+ = 487,2$

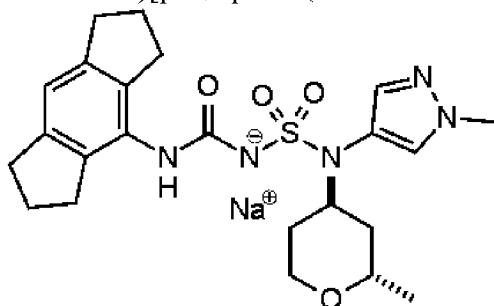
Пример 83. натриевая соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)(1-метил-5-оксопирролидин-3-ил)сульфамоил]мочевины



[01054] Стадия 1: 1-метил-4-[(1-метилпиразол-4-ил)амино]пирролидин-2-он трифторацетат. К раствору 4-амино-1-метилпирролидин-2-она (100 мг, 0,88 ммоль) в толуоле (2 мл) добавляли 4-йод-1-метилпиразол (200 мг, 0,96 ммоль), трет-бутоксид натрия (168 мг, 1,75 ммоль) и [2-(2-аминоэтил)фенил]-хлор-палладий, ди-трет-бутил-[2-(2,4,6-триизопропилфенил)фенил]фосфан (также известный, как tBuXPhos Pd G1) (60 мг, 88 мкмоль), затем смесь перемешивали при 100°C в течение 3 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Waters Xbridge Prep OBD C18 5 мкм 150×30; подвижная фаза: [вода (0,1% TFA) - ACN]; В: 1-30%, 10 мин) и получали искомое соединение в виде бесцветного смолообразного вещества (Y=20%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 7,63 (с, 1H), 7,43 (с, 1H), 4,17-4,05 (м, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,84-3,76 (м, 1H), 3,43 (дд, J=3, 11 Гц, 1H), 2,90-2,79 (м, 4H), 2,41 (дд, J=3, 18 Гц, 1H).

[01055] Стадия 2 натриевая соль: 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)(1-метил-5-оксопирролидин-3-ил)сульфамоил]мочевины. Применяли общую методику В и использовали {[1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино}сульфонилхлорид и 1-метил-4-[(1-метилпиразол-4-ил)амино]пирролидин-2-он трифторацетат. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Agela Durashell C18 10 мкм 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃) - ACN]; В: 5-30%, 20 мин) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества (Y=6%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 7,73 (с, 1H), 7,49 (с, 1H), 6,94 (с, 1H), 5,10-4,96 (м, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,83-3,78 (м, 1H), 3,53-3,48 (м, 1H), 2,87 (т, J=7 Гц, 4H), 2,81 (т, J=7 Гц, 4H), 2,77-2,67 (м, 1H), 2,63 (с, 3H), 2,45-2,35 (м, 1H), 2,13-2,02 (м, 4H). LC-MS (ESI): m/z: [M+H]⁺ = 473,2

Пример 84. натриевая соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)[рац-транс-(2-метилоксан-4-ил)]сульфамоил]мочевины



[01056] Стадия 1: 1-метил-N-(2-метилтетрагидропиран-4-ил)пиразол-4-аминтрифторацетат. Применяли общую методику А и использовали 1-метилпиразол-4-амин и 2-метилтетрагидропиран-4-он. Неочищенное вещество очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Luna C18 10 мкм 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (0,1% TFA) - ACN]; В: 0-25%, 20 мин) и получали искомое соединение в виде твердого вещества (Y=38%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ=7,96 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 4,06-3,99 (м, 1H), 3,95 (с, 3H), 3,83-3,77 (м, 2H), 3,50-3,43 (м, 1H), 2,02-1,78 (м, 4H), 1,24-1,22 (м, 3H).

[01057] Стадия 2: трет-бутил(1-метил-1H-пиразол-4-ил)((рац-транс)-2-метилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)карбамат и трет-бутил(1-метил-1H-пиразол-4-ил)((рац-цис)-2-метилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)карбамат. К раствору 1-метил-N-(2-метилтетрагидропиран-4-ил)пиразол-4-аминтрифторацетата (400 мг, 2,05 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (565 мкл, 2,46 ммоль) и Et₃N (0,57 мл, 4,10 ммоль). RM перемешивали при КТ в течение 12 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и получали остаток. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Luna C18 10 мкм 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (0,1% TFA) - ACN]; В: 16-46%, 20 мин) и получали искомые соединения. Трет-бутил(1-метил-1H-пиразол-4-ил)((рац-цис)-2-метилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)карбамат (350 мг) получали в виде желтого масла. Трет-бутил(1-метил-1H-пиразол-4-ил)((рац-транс)-2-метилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)карбамат (320 мг) получали в виде желтого масла.

[01058] Трет-бутил(1-метил-1H-пиразол-4-ил)((рац-цис)-2-метилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)карбамат. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ=7,55 (с, 1H), 7,29 (с, 1H), 4,53-4,48 (м, 1H), 4,12-4,06 (м, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,82-3,78 (м, 1H), 3,63-3,60 (м, 1H), 1,70-1,63 (м, 3H), 1,47-1,42 (м, 1H), 1,40 (с, 9H), 1,30 (д, J=7 Гц, 3H).

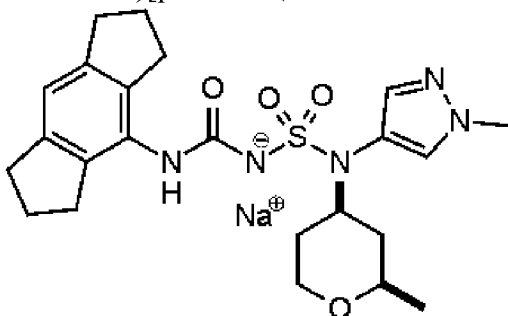
[01059] Трет-бутил(1-метил-1H-пиразол-4-ил)((рац-транс)-2-метилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)карбамат. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ=7,54 (с, 1H), 7,29 (с, 1H), 4,27-4,21 (м, 1H), 3,95-3,90 (м, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,53-3,47 (м, 2H), 1,77-1,66 (м, 3H), 1,48-1,37 (м, 10H), 1,13 (д, J=6 Гц, 3H).

[01060] Стадия 3: 1-метил-N-((рац-транс)-2-метилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-аминтрифторацетат. К раствору трет-бутил(1-метил-1H-пиразол-4-ил)((рац-транс)-2-метилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)карбамата (320 мг, 0,78 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли TFA (0,40 мл, 5,40 ммоль). RM перемешивали при КТ в течение 3 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и получали искомое соединение в виде желтого масла (Y=42%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ=7,98 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 4,04-4,00 (м, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,84-3,78 (м, 3H), 2,10-1,99 (м, 1H), 1,98-1,86 (м, 1H), 1,81-1,74 (м, 2H), 1,22 (д, J=6 Гц, 3H).

[01061] Стадия 4: натриевая соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)[рац-транс-(2-метилоксан-4-ил)]сульфамоил]мочевины. Применяли общую методику В и использовали {(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил}амино}сульфонилхлорид и 1-метил-N-((рац-транс)-2-метилтетрагидро-2H-

пиран-4-ил)-1H-пиразол -4-аминтрифторацетат. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонок: Agela Durashell C18 10 мкм 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃) - ACN]; В: 10-35%, 20 мин) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества (Y=2%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 7,72 (с, 1H), 7,42 (с, 1H), 6,99 (с, 1H), 4,63-4,57 (м, 1H), 4,12-3,97 (м, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,86-3,74 (м, 1H), 3,65-3,54 (м, 1H), 2,88 (т, J=7 Гц, 4H), 2,79 (т, J=7 Гц, 4H), 2,15-2,01 (м, 4H), 1,90-1,82 (м, 1H), 1,78-1,68 (м, 1H), 1,67-1,62 (м, 1H), 1,56-1,42 (м, 1H), 1,27 (д, J =7 Гц, 3H). LC-MS (ESI): m/z: [M+H]⁺ = 474,1

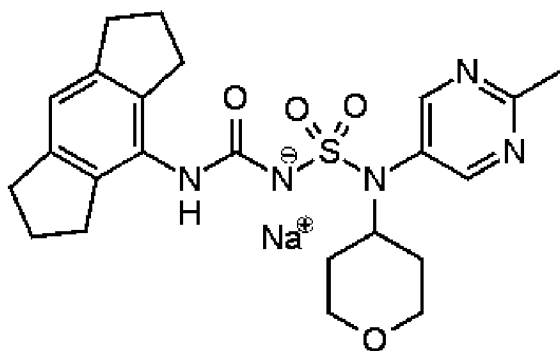
Пример 85. натриевая соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)[рац-цис-(2-метилоксан-4-ил)]сульфамоил]мочевины



[01062] Стадия 1: 1-метил-N-((рац-цис)-2-метилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-аминтрифторацетат. К раствору трет-бутил(1-метил-1H-пиразол-4-ил)((рац-цис)-2-метилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)карбамата (310 мг, 0,76 ммоль)(синтез описан в примере 84) в DCM (2 мл) добавляли TFA (0,40 мл, 5,40 ммоль). RM перемешивали при КТ в течение 3 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и получали искомое соединение в виде желтого масла (Y=43%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ=7,97 (с, 1H), 7,65 (с, 1H), 4,04-4,02 (м, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,67-3,56 (м, 1H), 3,53-3,42 (м, 2H), 2,03-1,93 (м, 2H), 1,63-1,58 (м, 1H), 1,30-1,22 (м, 1H), 1,21 (д, J=6 Гц, 3H).

[01063] Стадия 2: натриевая соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)[рац-цис-(2-метилоксан-4-ил)]сульфамоил]мочевины. Применяли общую методику В и использовали {[1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино}сульфонилхлорид и 1-метил-N-((рац-цис)-2-метилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол -4-аминтрифторацетат. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонок: Agela Durashell C18 10 мкм 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃) - ACN]; В: 10-35%, 20 мин) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества (Y=4%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 7,72 (с, 1H), 7,42 (с, 1H), 6,99 (с, 1H), 4,42-4,27 (м, 1H), 3,94-3,92 (м, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,54-3,48 (м, 2H), 2,88 (т, J=7 Гц, 4H), 2,79 (т, J=7 Гц, 4H), 2,15-2,02 (м, 4H), 1,98-1,89 (м, 1H), 1,87-1,76 (м, 1H), 1,48-1,31 (м, 1 H), 1,11 (д, J=6 Гц, 3H), 1,09-1,01 (м, 1H). LC-MS (ESI): m/z: [M+H]⁺ = 474,1

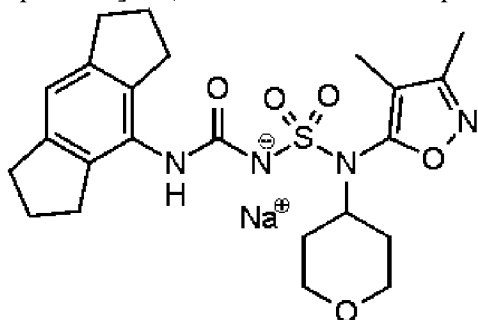
Пример 86. натриевая соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-[(2-метилпиримидин-5-ил)(оксан-4-ил)сульфамоил]мочевины



[01064] Стадия 1: 2-метил-N-тетрагидропиран-4-илпиримидин-5-амин. К раствору 5-бром-2-метилпиримидина (700 мг, 4,05 ммоль) и тетрагидропиран-4-амина (818 мг, 8,09 ммоль) в толуоле (12 мл) добавляли BINAP (504 мг, 0,81 ммоль), Pd(OAc)₂ (91 мг, 0,40 ммоль) и Cs₂CO₃ (2,64 г, 8,09 ммоль). Смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 100°C в течение 3 ч. Смесь выливали в этилацетат (100 мл) и промывали с помощью 10:1 H₂O/метанол (4×100 мл). Содержащую EtOAc фазу концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью FCC (33-100% EtOAc в петролейном эфире) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества (Y=45%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 8,07 (с, 2H), 4,05-3,95 (м, 2H), 3,57-3,48 (м, 3H), 2,61 (с, 3H), 2,06-2,00 (м, 2H), 1,55-1,44 (м, 2H).

[01065] Стадия 2: натриевая соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-[(2-метилпиримидин-5-ил)(оксан-4-ил)сульфоил]мочевины. Применяли общую методику В и использовали {[1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино}сульфонилхлорид и 2-метил-N-тетрагидропиран-4-илпиримидин-5-амин. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Agela Durashell C18 10 мкм 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃) - ACN]; В: 5-30%, 20 мин) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества (Y=7%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,63 (с, 2H), 7,00 (с, 1H), 5,17 (с, 1H), 4,54-4,40 (м, 1H), 3,93 (дд, J=4, 11 Гц, 2H), 3,53-3,43 (м, 2H), 2,89 (т, J=7 Гц, 4H), 2,81 (т, J=7 Гц, 4H), 2,75 (с, 3H), 2,13-2,03 (м, 4H), 2,01-1,94 (м, 2H), 1,47-1,30 (м, 2H). LC-MS (ESI): m/z: [M+H]⁺ = 472,1

Пример 87. натриевая соль 1-[(3,4-диметил-1,2-оксазол-5-ил)(оксан-4-ил)сульфоил]-3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)мочевины



[01066] Стадия 1: трет-бутил-N-хлорсульфонилкарбамат. К раствору N-(оксометил)сульфоилхлорида (491 мкл, 5,65 ммоль) в DCM (5 мл), охлажденному до

0°C в атмосфере N₂ добавляли раствор трет-бутанол (541 мкл, 5,65 ммоль) в DCM (5 мл). RM перемешивали при 0°C в течение 2 ч и получали раствор искомого соединения в DCM (10 мл). Смесь использовали на следующей стадии без обработки.

[01067] Стадия 2: 3,4-диметил-N-тетрагидропиран-4-илизоксазол-5-аминтрифторацетат. Применяли общую методику А и использовали 3,4-диметилизоксазол-5-амин и тетрагидропиран-4-он. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Luna C18 10 мкм 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (0,1% TFA) - ACN]; В: 5-35%, 20 мин) и получали искомое соединение в виде желтого масла (Y=58%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 8,75-8,25 (уш. с, 1H), 4,06-4,01 (м, 2H), 3,75-3,65 (м, 1H), 3,55-3,49 (м, 2H), 2,18 (с, 3H), 2,05-1,99 (м, 2H), 1,77 (с, 3H), 1,61-1,52 (м, 2H).

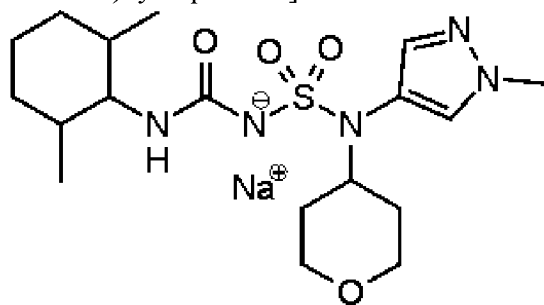
[01068] Стадия 3: трет-бутил-N-[(3,4-диметилизоксазол-5-ил)-тетрагидропиран-4-илсульфамоил]карбамат. К раствору 3,4-диметил-N-тетрагидропиран-4-илизоксазол-5-аминтрифторацетата (600 мг, 1,93 ммоль) в DCM (6 мл) добавляли раствор трет-бутил-N-хлорсульфонилкарбамата (417 мг, 1,93 ммоль) в DCM (3,42 мл). Добавляли DIPEA (1,01 мл, 5,80 ммоль) и RM перемешивали при КТ в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и получали остаток. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Luna C18 10 мкм 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (0,1% TFA) - ACN]; В: 20-50%, 20 мин) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества (Y=16%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 4,52-4,35 (м, 1H), 3,95 (дд, J=4, 11 Гц, 2H), 3,47 (т, J=11 Гц, 2H), 2,25 (с, 3H), 2,02-1,98 (м, 2H), 1,95 (с, 3H), 1,51 (с, 9H), 1,49-1,42 (м, 2H).

[01069] Стадия 4: 3,4-диметил-5-[сульфамоил(тетрагидропиран-4-ил)амино]изоксазолтрифторацетат. К раствору трет-бутил-N-[(3,4-диметилизоксазол-5-ил)-тетрагидропиран-4-илсульфамоил]карбамата (100 мг, 0,20 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли TFA (400 мкл, 5,40 ммоль), затем RM перемешивали при КТ в течение 3 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества (Y=88%).

[01070] Стадия 5: натриевая соль 1-[(3,4-диметил-1,2-оксазол-5-ил)(оксан-4-ил)сульфамоил]-3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)мочевины. К раствору 3,4-диметил-5-[сульфамоил(тетрагидропиран-4-ил)амино]изоксазолтрифторацетата (100 мг, 0,26 ммоль) в THF (2 мл), охлажденному до 0°C, добавляли NaN (60% в минеральном масле, 41 мг, 1,03 ммоль). RM перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч, затем добавляли 4-изоцианато-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен (51 мг, 0,26 ммоль). RM давали нагреться до rt и перемешивали в течение 1,5 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и получали остаток. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Agela Durashell 10 мкм 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃) - ACN]; В: 10-36%, 20 мин) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества (Y=19%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 6,98 (с, 1H), 4,52-4,48 (м, 1H), 3,96-3,88 (м, 2H), 3,46 (т, J=11 Гц, 2H), 2,93-2,78 (м, 8H), 2,24 (с, 3H), 2,11-2,04 (м, 6H), 1,99 (с, 3H), 1,47-1,39 (м,

2H). LC-MS (ESI): m/z : $[M+H]^+ = 475,1$

Пример 88. натриевая соль 1-(2,6-диметилциклогексил)-3-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)(оксан-4-ил)сульфамоил]мочевины



[01071] Стадия 1: N-(2,6-диметилциклогексиден)гидроксиламин. К раствору 2,6-диметилциклогексанона (1,5 г, 11,9 ммоль) в EtOH (15 мл) и H₂O (3 мл) добавляли гидроксиламингидрохлорид (1,24 г, 17,8 ммоль) и ацетат натрия (1,56 г, 19,0 ммоль). RM нагревали при 80°C в течение 2 ч. RM концентрировали для удаления EtOH, затем разбавляли водой (10 мл). Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (3×30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение в виде желтого масла (Y=91%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 10,13 (с, 1H), 1,45-1,18 (м, 8H), 1,10-0,96 (м, 6H).

[01072] Стадия 2: 2,6-диметилциклогексанамин. К раствору N-(2,6-диметилциклогексиден)гидроксиламина (1,52 г, 10,8 ммоль) в MeOH (8 мл) добавляли Raney-Ni (400 мг). RM перемешивали в атмосфере H₂ (50 фунт-сила/дюйм²) в течение 12 ч. RM фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме и получали искомое соединение в виде желтого масла (Y=64%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=2,50-2,44 (м, 1H), 2,06-2,02 (м, 2H), 1,74-1,71 (м, 2H), 1,47 -1,35 (м, 6H), 0,89 (д, J=7 Гц, 6H).

[01073] Стадия 3: 2-изоцианато-1,3-диметилциклогексан. Применяли общую методику С и использовали 2,6-диметилциклогексанамин и получали искомое соединение в виде желтого твердого вещества. LC-MS в бензилаmine (ESI): m/z : = 261,2

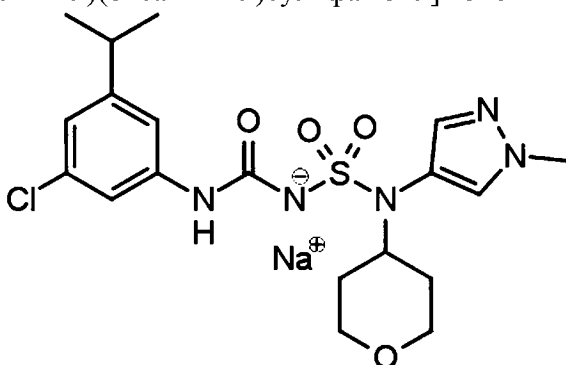
[01074] Стадия 4: трет-бутил-N-[(1-метилпиразол-4-ил)-тетрагидропиран-4-илсульфамоил]карбамат. К раствору 1-метил-N-тетрагидропиран-4-илпиразол-4-амина (1,26 г, 6,94 ммоль) (синтез описан в примере 1) в DCM (20 мл) добавляли DIPEA (3,63 мл, 20,8 ммоль) и RM перемешивали при КТ в течение 0,5 ч. RM по каплям обрабатывали раствором трет-бутил-N-хлорсульфонилкарбамата (1,5 г, 6,96 ммоль) (синтез описан в примере 87) в DCM (12 мл) и смесь перемешивали при КТ в течение 4,5 ч. Раствор концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью FCC (0-100% EtOAc в петролейном эфире) и получали искомое соединение в виде розового твердого вещества (Y=76%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 11,04 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,25 (с, 1H), 4,21-4,13 (м, 1H), 3,84-3,81 (м, 5H), 3,37-3,34 (м, 2H), 1,72-1,69 (м, 2H), 1,45 (с, 9H), 1,35-1,24 (м, 2H).

[01075] Стадия 5: 1-метил-4-[сульфамоил(тетрагидропиран-4-ил)амино]пиразол. Смесь трет-бутил-N-[(1-метилпиразол-4-ил)-тетрагидропиран-4-илсульфамоил]карбамата

(1,0 г, 2,77 ммоль) с 4 М HCl в EtOAc (15 мл) перемешивали при КТ в течение 12 ч. Раствор концентрировали в вакууме и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 7,72 (с, 1H), 7,35 (с, 1H), 5,50-4,98 (уш. с, 2H), 4,05-3,95 (м, 1H), 3,85-3,80 (м, 5H), 3,33 (т, $J=12$ Гц, 2H), 1,90-1,83 (м, 2H), 1,17-1,08 (м, 2H).

[01076] Стадия 6: натриевая соль 1-(2,6-диметилциклогексил)-3-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)(оксан-4-ил)сульфамоил]мочевины. К раствору 1-метил-4-[сульфамоил(тетрагидропиран-4-ил)амино]пиразола (147 мг, 0,49 ммоль) в THF (1,5 мл) добавляли NaNH (60% в минеральном масле, 39 мг, 0,98 ммоль). К RM добавляли 2-изоцианато-1,3-диметилциклогексан (60 мг, 0,39 ммоль) и RM перемешивали в течение 2 ч. Раствор концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Nuap C8 Extreme BDS 5 мкм 15030 мм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH_4HCO_3) - ACN]; В: 15-45%, 10 мин) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества ($Y=7\%$). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ м.д. 7,64 (с, 1H), 7,37 (с, 1H), 4,29-4,25 (м, 1H), 3,93-3,87 (м, 4H), 3,50-3,41 (м, 3H), 2,20-1,95 (м, 1H), 1,88-1,41 (м, 10H), 1,18-1,09 (м, 1H), 1,02-0,82 (м, 7H). LC-MS (ESI): m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 414,2$

Пример 89. натриевая соль 1-[3-хлор-5-(пропан-2-ил)фенил]-3-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)(оксан-4-ил)сульфамоил]мочевины



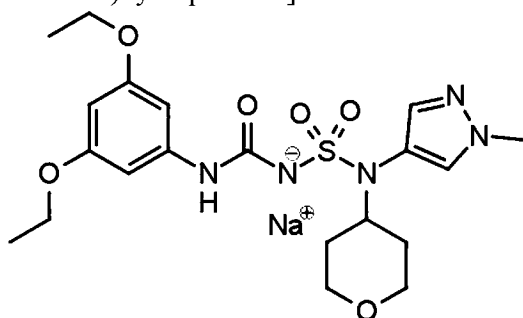
[01077] Стадия 1: 3-хлор-5-изопропениланилин. К раствору 3-бром-5-хлоранилина (3,0 г, 14,5 ммоль) в диоксане (30 мл) и H_2O (3 мл) добавляли 2-изопропенил-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (2,93 г, 17,44 ммоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (1,06 г, 1,45 ммоль) и Cs_2CO_3 (14,20 г, 43,6 ммоль). Смесь перемешивали при 130°C в течение 3 ч. Раствор фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью FCC (25% этилацетата в петролейном эфире) и получали искомое соединение в виде желтого масла ($Y=82\%$). LC-MS (ESI): m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 168,3$

[01078] Стадия 2: 3-хлор-5-изопропиланилин. К раствору 3-хлор-5-изопропениланилина (2,0 г, 11,93 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли 10% Pd/C (200 мг) в атмосфере N_2 . Суспензию дегазировали в вакууме и несколько раз продували с помощью H_2 . Смесь перемешивали в атмосфере H_2 (15 фунт-сила/дюйм 2) при КТ в течение 2 ч. Раствор фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме и получали искомое соединение в виде зеленого масла ($Y=47\%$). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 6,46-6,41 (м, 3H), 2,74-2,61 (м, 1H), 1,13 (д, $J=7$ Гц, 6H). NH_2 не виден.

[01079] Стадия 3: 1-хлор-3-изоцианато-5-(пропан-2-ил)бензол. Применяли общую методику С и использовали 3-хлор-5-изопропиланилин и получали искомое соединение в виде желтого твердого вещества.

[01080] Стадия 4: натриевая соль 1-[3-хлор-5-(пропан-2-ил)фенил]-3-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)(оксан-4-ил)сульфамоил]мочевины. К раствору 1-метил-4-[сульфамоил(тетрагидропиран-4-ил)амино]пиразола (182 мг, 0,61 ммоль) (синтез описан в примере 88) в THF (2 мл), охлажденному до 0°C, в атмосфере азота добавляли NaNH (60% в минеральном масле, 61 мг, 1,53 ммоль) и затем 1-хлор-3-изоцианато-5-(пропан-2-ил)бензол (120 мг, 0,61 ммоль). RM перемешивали при КТ в течение 2 ч. Раствор концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Agela Durashell 10 мкм 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃) - ACN]; В: 8-38%, 20 мин) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества (Y=47%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 7,70 (с, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,09 (с, 1H), 6,94 (с, 1H), 4,43-4,26 (м, 1H), 3,96-3,88 (м, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,52-3,46 (м, 2H), 2,88-2,84 (м, 1H), 1,93-1,85 (м, 2H), 1,50-1,42 (м, 2H), 1,23 (д, J=7 Гц, 6H).

Пример 90. натриевая соль 3-(3,5-диэтоксифенил)-1-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)(оксан-4-ил)сульфамоил]мочевины

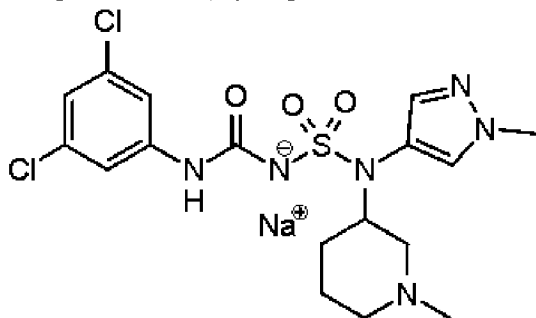


[01081] Стадия 1: 1,3-диэтоксифенил-5-изоцианатобензол. Применяли общую методику С и использовали 3,5-диэтоксанилин и получали искомое соединение в виде желтого твердого вещества (Y=100%). LC-MS в MeOH (ESI): m/z: = 239,9

[01082] Стадия 2: натриевая соль 3-(3,5-диэтоксифенил)-1-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)(оксан-4-ил)сульфамоил]мочевины. К раствору 1-метил-4-[сульфамоил(тетрагидропиран-4-ил)амино]пиразола (150 мг, 0,40 ммоль) (синтез описан в примере 88) в THF (2 мл), охлажденному до 0°C, добавляли NaNH (60% в минеральном масле, 64 мг, 1,60 ммоль). RM перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч, затем к реакционной смеси добавляли 1,3-диэтоксифенил-5-изоцианатобензол (83 мг, 0,40 ммоль). RM перемешивали при 0°C в течение еще 1,5 ч. RM разбавляли с помощью MTBE (20 мл) и растворитель удаляли при пониженном давлении и получали остаток. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Agela Durashell 10 мкм 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃) - ACN]; В: 5-30%, 20 мин) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества (Y=16%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 7,68 (с, 1H), 7,41 (с, 1H), 6,61 (с, 1H), 6,60 (с, 1H), 6,18 (с, 1H), 4,37-4,30 (м, 1H), 3,99 (кв, J=7 Гц, 4H), 3,94-3,90 (м, 2H), 3,84 (с, 3H), 3,49 (т, J=11 Гц, 2H), 1,93-1,85 (м, 2H), 1,51-1,43 (м, 2H), 1,36 (т,

$J=7$ Гц, 6H). LC-MS (ESI): m/z : $[M+H]^+ = 468,1$

Пример 91. натриевая соль 3-(3,5-дихлорфенил)-1-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)(1-метилпиперидин-3-ил)сульфамоил]мочевины



[01083] Стадия 1: 1,3-дихлор-5-изоцианатобензол. Применяли общую методику С и использовали 3,5-дихлоранилин и получали искомое соединение в виде коричневой жидкости ($Y=99\%$).

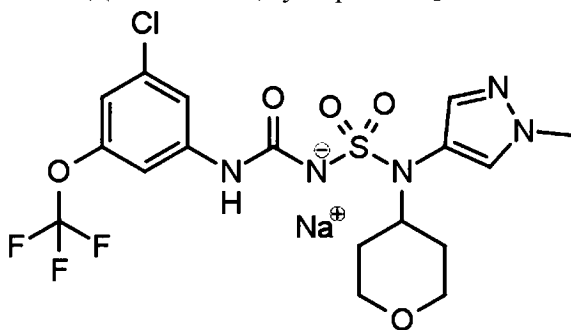
[01084] Стадия 2: трет-бутил-N-[(1-метил-3-пиперидил)-(1-метилпиразол-4-ил)сульфамоил]карбаматтрифторацетат. К раствору 1-метил-N-(1-метилпиразол-4-ил)пиперидин-3-амин (600 мг, 2,78 ммоль) (синтез описан в примере 23) в DCM (10 мл) добавляли DIPEA (1,45 мл, 8,34 ммоль) и раствор перемешивали при КТ в течение 0,5 ч. RM по каплям обрабатывали раствором трет-бутил-N-хлорсульфонилкарбамат (599 мг, 2,78 ммоль) (синтез описан в примере 87) в DCM (5 мл) и смесь перемешивали при КТ в течение 0,5 ч. Раствор концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Luna C18 10 мкм 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (0,1% TFA) - ACN]; В: 5-35%, 20 мин) и получали искомое соединение в виде желтого твердого вещества ($Y=52\%$). 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 11,30 (с, 1H), 10,00 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,29 (с, 1H), 4,41-4,35 (м, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,48 (д, $J=9$ Гц, 1H), 3,28 (д, $J=12$ Гц, 1H), 2,78 (с, 3H), 2,77-2,61 (м, 2H), 1,94-1,84 (м, 2H), 1,74-1,63 (м, 1H), 1,47 (с, 9H), 1,20-1,11 (м, 1H).

[01085] Стадия 3: 1-метил-3-[(1-метилпиразол-4-ил)-сульфамоиламино]пиперидинтрифторацетат. К раствору трет-бутил-N-[(1-метил-3-пиперидил)-(1-метилпиразол-4-ил)сульфамоил]карбаматтрифторацетата (700 мг, 1,87 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли TFA (2 мл) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 5 ч. Раствор концентрировали в вакууме и получали искомое соединение в виде желтого масла ($Y=96\%$). 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 9,77 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,05 (с, 2H), 4,19-4,12 (м, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,54-3,50 (м, 1H), 3,29-3,25 (м, 1H), 2,76 (д, $J=4$ Гц, 3H), 2,73-2,60 (м, 2H), 1,96-1,84 (м, 2H), 1,72-1,62 (м, 1H), 1,23-1,11 (м, 1H).

[01086] Стадия 4: натриевая соль 3-(3,5-дихлорфенил)-1-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)(1-метилпиперидин-3-ил)сульфамоил]мочевины. К раствору 1-метил-3-[(1-метилпиразол-4-ил)-сульфамоиламино]пиперидинтрифторацетата (100 мг, 0,26 ммоль) в THF (3 мл), охлажденному до 0°C, добавляли NaNH (60% в минеральном масле, 41 мг, 1,0 ммоль), затем смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. К этой смеси добавляли 1,3-дихлор-5-изоцианатобензол (35 мкл, 0,26 ммоль) и RM перемешивали при 0°C в течение

1,5 ч. Смесь разбавляли с помощью МТВЕ (20 мл). Растворитель выпаривали при пониженном давлении и получали остаток. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Agela Durashell 10 мкм 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В: 8-35%, 20 мин) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества (Y=19%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 7,63 (с, 1H), 7,48 (с, 2H), 7,42 (с, 1H), 6,93 (т, J=2 Гц, 1H), 4,43-4,37 (м, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,68-3,62 (м, 1H), 3,23-3,17 (м, 1H), 2,72 (с, 3H), 2,56-2,49 (м, 2H), 2,11-2,05 (м, 1H), 1,96-1,92 (м, 1H), 1,87-1,77 (м, 1H), 1,30-1,20 (м, 1H). LC-MS (ESI): m/z: [M+H]⁺ = 461,0

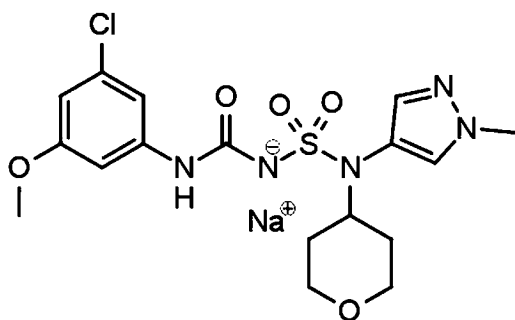
Пример 92. натриевая соль 1-[3-хлор-5-(трифторметокси)фенил]-3-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)(оксан-4-ил)сульфамоил]мочевины



[01087] Стадия 1: 1-хлор-3-изоцианато-5-(трифторметокси)бензол. Применяли общую методику С и использовали 3-хлор-5-(трифторметокси)анилин и получали искомое соединение в виде желтого твердого вещества (Y=100%). LC-MS в MeOH (ESI): m/z: = 270,2

[01088] Стадия 2: натриевая соль 1-[3-хлор-5-(трифторметокси)фенил]-3-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)(оксан-4-ил)сульфамоил]мочевины. К раствору 1-метил-4-[сульфамоил(тетрагидропиран-4-ил)амино]пиразола (150 мг, 0,51 ммоль) (синтез описан в примере 106) в THF (3 мл), охлажденному до 0°C, добавляли NaNH (60% в минеральном масле, 81 мг, 2,0 ммоль). РМ перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч затем обрабатывали 1-хлор-3-изоцианато-5-(трифторметокси)бензолом (120 мг, 0,50 ммоль). РМ перемешивали при 0°C в течение 1,5 ч. РМ разбавляли с помощью МТВЕ (20 мл) и растворитель удаляли при пониженном давлении и получали остаток. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Xtimate C18 10 мкм 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃) - ACN]; В: 2-35%, 20 мин) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества (Y=22%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 7,67 (с, 1H), 7,52 (т, J=2 Гц, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,41 (с, 1H), 6,92 (с, 1H), 4,35-4,29 (м, 1H), 3,92 (дд, J=4, 12 Гц, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,53-3,47 (м, 2H), 1,90 (дд, J=2, 12 Гц, 2H), 1,50-1,40 (м, 2H). LC-MS (ESI): m/z: [M+H]⁺ = 498,0

Пример 93. натриевая соль 3-(3-хлор-5-метоксифенил)-1-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)(оксан-4-ил)сульфамоил]мочевины

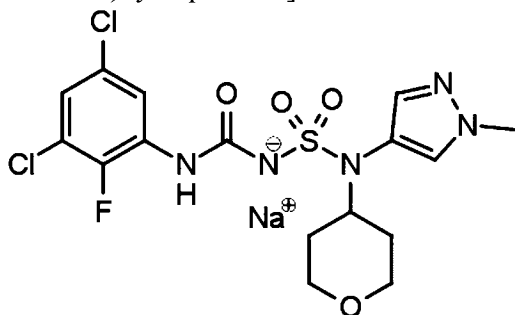


[01089] Стадия 1: 3-хлор-5-метоксианилин. К раствору 1-хлор-3-метокси-5-нитробензола (500 мг, 2,67 ммоль) в MeOH (3 мл) добавляли NH_4Cl (1,28 г, 24,0 ммоль), H_2O (1 мл) и Fe (1,04 г, 18,7 ммоль) в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч. Реакционной смеси давали охладиться до rt, фильтровали и фильтрат концентрировали и получали искомое соединение в виде коричневого масла (Y=71%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 6,19 (т, J=4 Гц, 1H), 6,10 (т, J=4 Гц, 1H), 6,06 (т, J=4 Гц, 1H), 5,62-5,15 (уш. с, 2H), 3,65 (с, 3H).

[01090] Стадия 2: 1-хлор-3-изоцианато-5-метоксибензол. Применяли общую методику С и использовали 3-хлор-5-метоксианилин и получали искомое соединение в виде желтого твердого вещества (Y=86%). LC-MS в MeOH (ESI): m/z : = 216,0

[01091] Стадия 3: натриевая соль 3-(3-хлор-5-метоксифенил)-1-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)(оксан-4-ил)сульфамоил]мочевины. К раствору 1-метил-4-[сульфамоил(тетрагидропиран-4-ил)амино]пиразола (170 мг, 0,66 ммоль) (синтез описан в примере 88) в THF (5 мл), охлажденному до 0°C, добавляли NaH (60% в минеральном масле, 105 мг, 2,61 ммоль). RM перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. RM обрабатывали 1-хлор-3-изоцианато-5-метоксибензолом (0,12 г, 0,66 ммоль) и перемешивали при 0°C в течение еще 0,5 ч. RM разбавляли с помощью MTBE (10 мл) и затем концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Agela Durashell 10 мкм 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; В: 5-30%, 20 мин) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества (Y=40%). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ м.д. 7,69 (с, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,10 (т, J=2 Гц, 1H), 6,96 (т, J=2 Гц, 1H), 6,63 (т, J=2 Гц, 1H), 4,43-4,28 (м, 1H), 3,94-3,91 (м, 2H), 3,84 (с, 3H), 3,77 (с, 3H), 3,52-3,46 (м, 2H), 1,90-1,87 (м, 2H), 1,50-1,40 (м, 2H). LC-MS (ESI): m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 444,1$

Пример 94. натриевая соль 3-(3,5-дихлор-2-фторфенил)-1-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)(оксан-4-ил)сульфамоил]мочевины

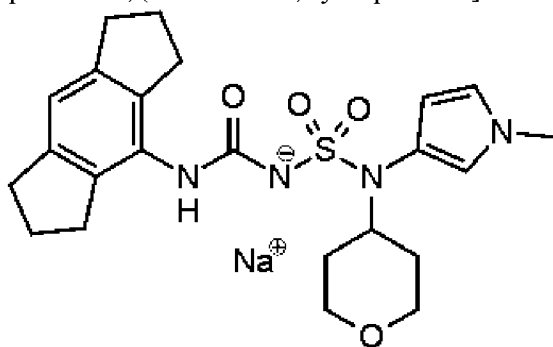


[01092] Стадия 1: 1,5-дихлор-2-фтор-3-изоцианатобензол. Применяли общую

методику С и использовали 3,5-дихлор-2-фторанилин и получали искомое соединение в виде желтого твердого вещества (Y=87%). LC-MS в MeOH (ESI): m/z: = 238,0

[01093] Стадия 2 натриевая соль: 3-(3,5-дихлор-2-фторфенил)-1-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)(оксан-4-ил)сульфамоил]мочевины. К раствору 1-метил-4-[сульфамоил(тетрагидропиран-4-ил)амино]пиразола (253 мг, 0,97 ммоль) (синтез описан в примере 88) в THF (3 мл), охлажденному до 0°C, добавляли NaNH (60% в минеральном масле, 155 мг, 3,88 ммоль). RM перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. RM обрабатывали 1,5-дихлор-2-фтор-3-изоцианатобензолом (0,20 г, 0,97 ммоль) и перемешивали при 0°C в течение еще 0,5 ч. RM разбавляли с помощью MTBE (10 мл) и затем концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Agela Durashell 10 мкм 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В: 10-35%, 20 мин) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества (Y=10%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,21-8,18 (м, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,20-7,18 (м, 1H), 4,37-4,31 (м, 1H), 3,95-3,91 (м, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,52-3,47 (м, 2H), 1,93-1,85 (м, 2H), 1,51-1,42 (м, 2H). LC-MS (ESI): m/z: [M+H]⁺ = 466,0

Пример 95. натриевая соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-[(1-метил-1H-пиррол-3-ил)(оксан-4-ил)сульфамоил]мочевины



[01094] Стадия 1: 1-метил-3-нитропиррол. К раствору 3-нитро-1H-пиррола (2,2 г, 19,63 ммоль) в DMF (40 мл) добавляли K₂CO₃ (5,43 г, 39,26 ммоль) и MeI (2,44 мл, 39,26 ммоль) и смесь перемешивали при КТ в течение 12 ч. Раствор разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали рассолом (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение в виде желтого твердого вещества (Y=97%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=7,91 (т, J=2Гц, 1H), 6,87 (т, J=3 Гц, 1H), 6,73-6,59 (м, 1H), 3,70 (с, 3H).

[01095] Стадия 2: 1-метилпиррол-3-амин. К раствору 1-метил-3-нитропиррола (0,5 г, 3,96 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли 10% Pd/C (200 мг) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали в вакууме и несколько раз продували с помощью H₂. Смесь перемешивали при КТ в атмосфере H₂ (давление 15 фунт-сила/дюйм²) в течение 20 ч. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме и получали искомое соединение в виде коричневого масла (Y=92%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=6,28 (т, J=2Гц, 1H), 5,98 (т, J=2 Гц, 1H), 5,43 (т, J=2 Гц, 1H), 3,40 (с, 3H). NH₂ не виден.

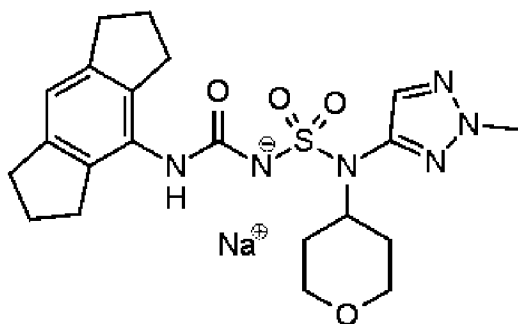
[01096] Стадия 3: 1-метил-N-тетрагидропиран-4-илпиррол-3-аминтрифторацетат. Применяли общую методику А и использовали 1-метилпиррол-3-амин и тетрагидропиран-4-он. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонок: Phenomenex Luna C18 10 мкм 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (0,1% TFA) - ACN]; В: 0-20%, 20 мин) и получали искомое соединение в виде желтого масла (Y=33%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 7,94 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 6,18 (т, J=55 Гц, 1H), 4,62-4,58 (м, 2H), 3,65-3,57 (м, 3H), 3,15-3,05 (м, 2H), 2,88 (с, 3H), 2,36-2,25 (м, 2H), 1,99-1,90 (м, 2H).

[01097] Стадия 4: трет-бутил-N-[(1-метилпиррол-3-ил)-тетрагидропиран-4-илсульфамоил]карбамат. К раствору 1-метил-N-тетрагидропиран-4-илпиррол-3-аминтрифторацетата (250 мг, 0,85 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли DIPEA (444 мкл, 2,55 ммоль) и раствор перемешивали при КТ в течение 0,5 ч. К раствору добавляли раствор трет-бутил-N-хлорсульфонилкарбамата (183 мг, 0,85 ммоль) в DCM (6 мл) и RM перемешивали при КТ в течение 2 ч. Раствор концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью FCC (0-100% EtOAc в петролейном эфире) и получали искомое соединение в виде желтого масла (Y=49%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 10,80 (с, 1H), 6,66-6,63 (м, 2H), 5,78 (т, J=2 Гц, 1H), 4,20-4,13 (м, 1H), 3,85-3,73 (м, 2H), 3,60 (с, 3H), 3,36-3,31 (м, 1H), 3,15-3,09 (м, 1H), 1,70-1,62 (м, 2H), 1,42 (с, 9H), 1,37-1,31 (м, 2H).

[01098] Стадия 5: 1-метил-3-[сульфамоил(тетрагидропиран-4-ил)амино]пиррол. Смесь трет-бутил-N-[(1-метилпиррол-3-ил)-тетрагидропиран-4-илсульфамоил]карбамата (100 мг, 0,28 ммоль) с TFA (0,4 мл) и DCM (2 мл) перемешивали при КТ в течение 7 мин. Раствор концентрировали в вакууме и получали искомое соединение в виде желтого масла (Y=96%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 6,67 (т, J=2 Гц, 1H), 6,61 (т, J=3 Гц, 1H), 5,92 (т, J=2 Гц, 1H), 3,97-3,87 (м, 3H), 3,59 (с, 3H), 3,33 (т, J=11 Гц, 2H), 1,73-1,69 (м, 2H), 1,40-1,32 (м, 2H).

[01099] Стадия 6: натриевая соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-[(1-метил-1H-пиррол-3-ил)(оксан-4-ил)сульфамоил]мочевины. К раствору 1-метил-3-[сульфамоил(тетрагидропиран-4-ил)амино]пиррола (100 мг, 0,27 ммоль) в THF (2 мл), охлажденному до 0°C, добавляли NaH (60% в минеральном масле, 43 мг, 1,07 ммоль). RM перемешивали при 0°C в течение 15 мин. Добавляли раствор 4-изоцианато-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен (53 мг, 0,27 ммоль) в THF (1 мл) и RM перемешивали при 0°C в течение 15 мин. Раствор концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонок: Agela Durashell 10 мкм 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃) - ACN]; В: 15-45%, 20 мин) и получали искомое соединение в виде желтого твердого вещества (Y=23%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 6,98 (с, 1H), 6,71 (т, J=2 Гц, 1H), 6,64 (т, J=3 Гц, 1H), 6,02-6,00 (м, 1H), 4,38-4,28 (м, 1H), 3,92-3,87 (м, 2H), 3,66 (с, 3H), 3,49-3,42 (м, 2H), 2,90-2,76 (м, 8H), 2,15-1,99 (м, 4H), 1,86-1,81 (м, 2H), 1,59-1,48 (м, 2H). LC-MS (ESI): m/z: [M+H]⁺ = 459,1

Пример 96. натриевая соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-[(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)(оксан-4-ил)сульфамоил]мочевины



[01100] Стадия 1: 2-метил-N-тетрагидро пиран-4-илтриазол-4-аминтрифторацетат. Применяли общую методику А и использовали 2-метилтриазол-4-амин и тетрагидропиран-4-он. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Luna C18 10 мкм 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (0,1% TFA) - ACN]; В: 0-16%, 20 мин) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества (Y=28%). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ м.д. 6,92 (с, 1H), 4,85-4,58 (уш. с, 2H), 3,88 (с, 3H), 3,86-3,80 (м, 2H), 3,39-3,28 (м, 3H), 1,88-1,83 (м, 2H), 1,43-1,31 (м, 2H).

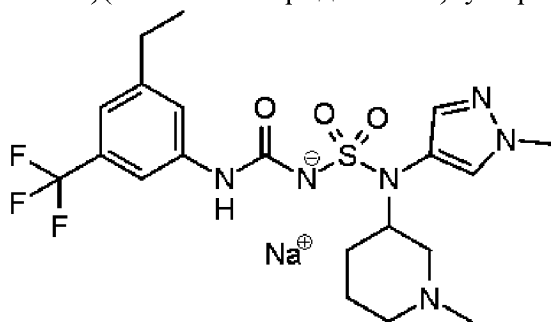
[01101] Стадия 2: трет-бутил-N-[(2-метилтриазол-4-ил)-тетрагидропиран-4-илсульфамоил]карбамат. К раствору 2-метил-N-тетрагидропиран-4-илтриазол-4-аминтрифторацетата (220 мг, 0,74 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли DIPEA (388 мкл, 2,23 ммоль). Раствор охлаждали до 0°C и по каплям обрабатывали раствором трет-бутил-N-хлорсульфонилкарбамата (160 мг, 0,74 ммоль) (синтез описан в примере 87) в DCM (1 мл). RM перемешивали при КТ в течение 1,5 ч. Раствор концентрировали в вакууме и полученный остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Agela Durashell 10 мкм 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH_4HCO_3) - ACN]; В: 1-20%, 20 мин) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества (Y=71%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 11,45-1,19 (уш. с, 1H), 7,64 (с, 1H), 4,25-4,16 (м, 1H), 4,13 (с, 3H), 3,87-3,81 (м, 2H), 3,37-3,34 (м, 2H), 1,78-1,68 (м, 2H), 1,43 (с, 9H), 1,28-1,20 (м, 2H).

[01102] Стадия 3: 2-метил-4-[сульфамоил(тетрагидропиран-4-ил)амино]триазолтрифторацетат. Раствор трет-бутил-N-[(2-метилтриазол-4-ил)-тетрагидропиран-4-илсульфамоил]карбамата (40 мг, 0,11 ммоль) в 5:1 DCM/TFA (5 мл) перемешивали при КТ в течение 1,5 ч. Раствор концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение в виде желтого масла и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. LC-MS (ESI): m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 262,0$

[01103] Стадия 4: натриевая соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-[(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)(оксан-4-ил)сульфамоил]мочевины. К раствору 2-метил-4-[сульфамоил(тетрагидропиран-4-ил)амино]триазолтрифторацетата (30 мг, 0,10 ммоль) в THF (0,5 мл), охлажденному до 0°C, добавляли NaNH (60% в минеральном масле, 12 мг, 0,30 ммоль). RM по каплям обрабатывали 4-изоцианато-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индаценом (22 мг, 0,11 ммоль) и затем перемешивали при КТ в течение 1 ч. RM фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Waters Xbridge Prep OBD C18 10 мкм 150×40 мм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH_4HCO_3) - ACN]; В: 10-30%, 11

мин) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества (Y=45%). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ м.д. 7,64 (с, 1H), 6,98 (с, 1H), 4,44-4,33 (м, 1H), 4,14 (с, 3H), 3,91 (дд, J=4, 12 Гц, 2H), 3,46 (т, J=12 Гц, 2H), 2,88 (т, J=7 Гц, 4H), 2,81 (т, J=7 Гц, 4H), 2,11-2,03 (м, 4H), 1,96-1,88 (м, 2H), 1,61-1,47 (м, 2H). LC-MS (ESI): m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 461,2$

Пример 97. натриевая соль 3-[3-этил-5-(трифторметил)фенил]-1-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)(1-метилпиперидин-3-ил)сульфамоил]мочевины



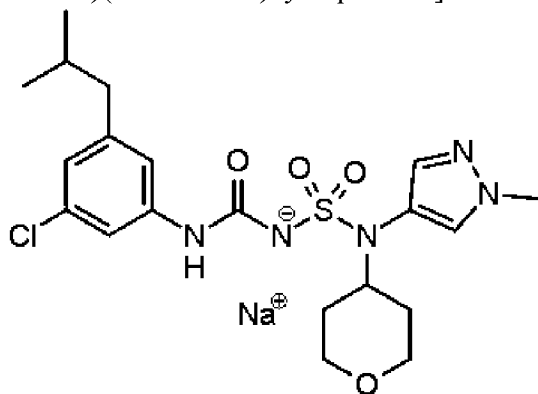
[01104] Стадия 1: 1-этил-3-изоцианато-5-(трифторметил)бензол. Применяли общую методику С и использовали 3-этил-5-(трифторметил)анилин (синтез описан в примере 75) и получали искомое соединение в виде желтого масла (Y=75%). LC-MS в MeOH (ESI): m/z: $[\text{M}+\text{MeOH}+\text{H}]^+ = 248,2$

[01105] Стадия 2: 1-метил-3-[(1-метилпиразол-4-ил)-сульфамоиламино]пиперидинтрифторацетат. Раствор трет-бутил-N-[(1-метил-3-пиперидил)-(1-метилпиразол-4-ил)сульфамоил]карбаматтрифторацетата (200 мг, 0,41 ммоль) (синтез описан в примере 91) в DCM (3 мл) и TFA (0,6 мл) перемешивали при КТ в течение 0,5 ч. РМ концентрировали в вакууме и получали искомое соединение в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ =9,70 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,05 (с, 2H), 4,20-4,13 (м, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,56-3,48 (м, 1H), 3,31-3,23 (м, 1H), 2,77 (д, J=4 Гц, 3H), 2,71-2,59 (м, 2H), 1,99-1,83 (м, 2H), 1,72-1,62 (м, 1H), 1,26-1,08 (м, 1H).

[01106] Стадия 3: натриевая соль 3-[3-этил-5-(трифторметил)фенил]-1-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)(1-метилпиперидин-3-ил)сульфамоил]мочевины. К раствору 1-метил-3-[(1-метилпиразол-4-ил)-сульфамоиламино]пиперидинтрифторацетата (210 мг, 0,54 ммоль) в THF (2 мл), охлажденному до 0°C, добавляли NaNH (60% в минеральном масле, 87 мг, 2,17 ммоль) и раствор перемешивали при 0°C в течение 15 мин. Добавляли 1-этил-3-изоцианато-5-(трифторметил)бензол (117 мг, 0,54 ммоль) добавляли и смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Раствор концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Agela Durashell 10 мкм 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH_4HCO_3) - ACN]; В: 10-40%, 20 мин) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества (Y=18%). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ м.д. 7,77 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,06 (с, 1H), 4,46-4,37 (м, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,71-3,63 (м, 1H), 3,26-3,22 (м, 2H), 2,76 (с, 3H), 2,66 (кв, J=7 Гц, 3H), 2,12-2,04 (м, 1H), 2,00-1,91 (м, 1H), 1,87-1,71 (м, 1H), 1,25 (т, J=7 Гц, 4H). LC-MS (ESI): m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 489,2$

Пример 98. натриевая соль 3-[3-хлор-5-(2-метилпропил)фенил]-1-[(1-метил-1H-

пиразол-4-ил)(оксан-4-ил)сульфамоил]мочевины



[01107] Стадия 1: 3-хлор-5-(2-метилпроп-1-енил)анилин. К раствору 3-бром-5-хлоранилина (500 мг, 2,42 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и H₂O (1 мл) добавляли 4,4,5,5-тетраметил-2-(2-метилпроп-1-енил)-1,3,2-диоксаборолан (529 мг, 2,90 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (177 мг, 0,24 ммоль) и Cs₂CO₃ (2,37 г, 7,26 ммоль). RM нагревали при 120°C в течение 12 ч в атмосфере N₂. Раствор концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью FCC (25% EtOAc в петролейном эфире) и получали искомое соединение в виде зеленого масла (Y=41%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 6,42 (т, J=2 Гц, 1H), 6,37 (с, 1H), 6,34 (с, 1H), 6,08 (с, 1H), 5,35 (с, 2H), 1,83 (с, 3H), 1,80 (с, 3H).

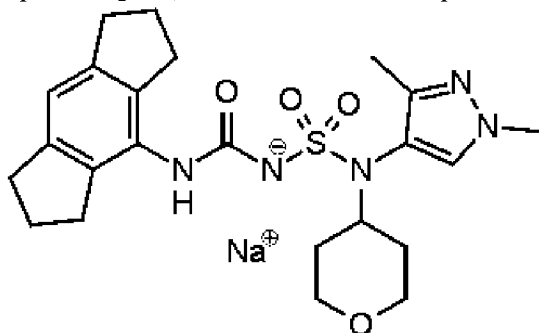
[01108] Стадия 2: 3-хлор-5-изобутиланилин. К раствору 3-хлор-5-(2-метилпроп-1-енил)анилина (75 мг, 0,41 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли 10% Pd/C (50 мг) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали в вакууме и несколько раз продували с помощью H₂. Затем смесь перемешивали в атмосфере H₂ (15 фунт-сила/дюйм²) при КТ в течение 15 мин. Смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали в вакууме и получали искомое соединение в виде зеленого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 7,34 (т, J=8 Гц, 1H), 7,12-7,07 (м, 1H), 7,04 (с, 1H), 3,70-3,30 (уш. с, 2H), 2,47-2,42 (м, 2H), 1,83-1,77 (м, 1H), 0,86 (д, J=7 Гц, 6H).

[01109] Стадия 3: 1-хлор-3-изобутил-5-изоцианатобензол. Применяли общую методику С и использовали 3-хлор-5-изобутиланилин и получали искомое соединение в виде желтого масла. LC-MS в MeOH (ESI): m/z: [M+MeOH+H]⁺ = 242,1

[01110] Стадия 4: натриевая соль 3-[3-хлор-5-(2-метилпропил)фенил]-1-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)(оксан-4-ил)сульфамоил]мочевины. К раствору 1-метил-4-[сульфамоил(тетрагидропиран-4-ил)амино]пиразола (100 мг, 0,34 ммоль) (синтез описан в примере 88) в THF (2 мл), охлажденному до 0°C, добавляли NaNH (60% в минеральном масле, 27 мг, 0,67 ммоль). Затем добавляли 1-хлор-3-изобутил-5-изоцианатобензол (71 мг, 0,34 ммоль) и RM перемешивали при КТ в течение 2 ч. Остаток концентрировали в вакууме и очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: HUAPU C8 Extreme BDS 5 мкм 150×30 мм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃) - ACN]; В: 30-50%, 10 мин) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества (Y=16%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 7,71 (с, 1H), 7,46 (т, J=2 Гц, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,03 (с, 1H), 6,87 (с, 1H), 4,43-4,26 (м, 1H), 3,92 (дд, J=5, 11 Гц, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,49 (т, J=11 Гц, 2H), 2,44 (д,

$J=7$ Гц, 2H), 1,94-1,80 (м, 3H), 1,50-1,43 (м, 2H), 0,91 (д, $J=7$ Гц, 6H). LC-MS (ESI): m/z : $[M+H]^+ = 470,2$

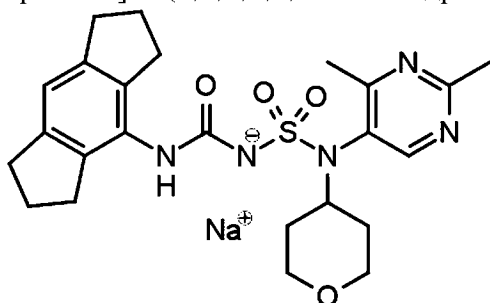
Пример 99. натриевая соль 1-[(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)(оксан-4-ил)сульфамоил]-3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)мочевины



[01111] Стадия 1: 1,3-диметил-N-тетрагидропиран-4-илпиразол-4-амин. Применяли общую методику А и использовали 1,3-диметилпиразол-4-амин и тетрагидропиран-4-он и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества ($Y=89\%$). 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ м.д. 7,16 (с, 1H), 4,00-3,90 (м, 2H), 3,72 (с, 3H), 3,46-3,40 (м, 2H), 3,08-2,92 (м, 1H), 2,13 (с, 3H), 1,97-1,86 (м, 2H), 1,53-1,38 (м, 2H).

[01112] Стадия 2: натриевая соль 1-[(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)(оксан-4-ил)сульфамоил]-3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)мочевины. Применяли общую методику В и использовали $\{[(1,2,3,5,6,7\text{-гексагидро-}s\text{-индацен-4-ил)карбамоил}]\text{амино}\}$ сульфонилхлорид и 1,3-диметил-N-тетрагидропиран-4-илпиразол-4-амин. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Agela Durashell C18 10 мкм 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3) - ACN]; В: 10-35%, 20 мин) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества ($Y=10\%$). 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ м.д. 7,58 (с, 1H), 6,98 (с, 1H), 4,42-4,28 (м, 1H), 3,93-3,89 (м, 2H), 3,82 (с, 3H), 3,53-3,42 (м, 2H), 2,88 (т, $J=7$ Гц, 4H), 2,77 (т, $J=7$ Гц, 4H), 2,19 (с, 3H), 2,14-2,01 (м, 4H), 1,96-1,82 (м, 2H), 1,50-1,38 (м, 2H). LC-MS (ESI): m/z : $[M+H]^+ = 474,2$

Пример 100. натриевая соль 1-[(2,4-диметилпиримидин-5-ил)(оксан-4-ил)сульфамоил]-3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)мочевины

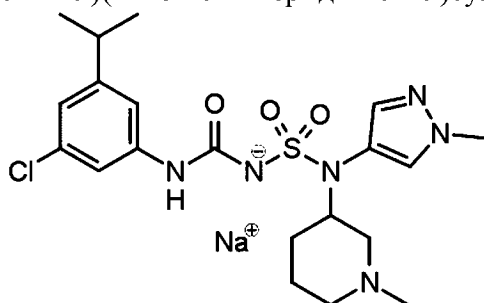


[01113] Стадия 1: 2,4-диметил-N-тетрагидропиран-4-илпиримидин-5-амин. К раствору тетрагидропиран-4-амина (1,35 г, 13,4 ммоль) в толуоле (5 мл) добавляли 5-бром-2,4-диметилпиримидин (500 мг, 2,67 ммоль), BINAP (333 мг, 0,53 ммоль), CS_2CO_3 (1,74 г, 5,35 ммоль) и $Pd(OAc)_2$ (60 мг, 0,27 ммоль) при КТ в атмосфере N_2 . Смесь

нагревали при 120°C в течение 3 ч в атмосфере N₂. Добавляли H₂O (10 мл) и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (5 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и получали остаток. Остаток очищали с помощью FCC (0-50% MeOH в EtOAc) и получали искомое соединение в виде коричневого твердого вещества (Y=90%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 7,98 (с, 1H), 4,02-3,99 (м, 2H), 3,62-3,54 (м, 3H), 2,51 (с, 3H), 2,39 (с, 3H), 2,05-1,92 (м, 2H), 1,66-1,56 (м, 2H).

[01114] Стадия 2: натриевая соль 1-[(2,4-диметилпиримидин-5-ил)(оксан-4-ил)сульфамоил]-3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)мочевины. Применяли общую методику В и использовали {[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино}сульфонилхлорид и 2,4-диметил-N-тетрагидропиран-4-илпиримидин-5-амин. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Agela Durashell C18 10 мкм 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃) - ACN]; В: 10-35%, 20 мин) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества (Y=12%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,58 (с, 1H), 6,92 (с, 1H), 4,46-4,39 (м, 1H), 3,97-3,87 (м, 2H), 3,50-3,42 (м, 2H), 2,86 (т, J=7Гц, 4H), 2,80 (т, J=7Гц, 4H), 2,65 (с, 3H), 2,59 (с, 3H), 2,10-2,03 (м, 6H), 1,32-1,26 (м, 2H). LC-MS (ESI): m/z: [M+H]⁺ = 486,2

Пример 101. натриевая соль 3-[3-хлор-5-(пропан-2-ил)фенил]-1-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)(1-метилпиперидин-3-ил)сульфамоил]мочевины

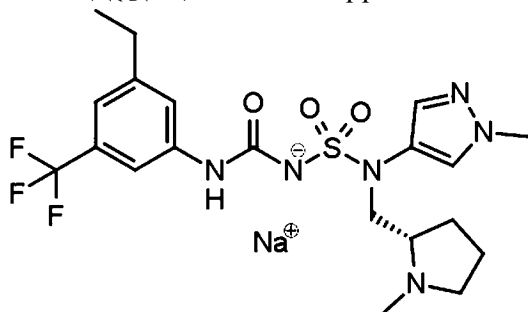


[01115] Стадия 1: 1-хлор-3-изоцианато-5-изопропилбензол. Применяли общую методику С и использовали 3-хлор-5-изопропиланилин и получали искомое соединение в виде бледно-желтой смолы. LC-MS в MeOH (ESI): m/z: [M+MeOH+H]⁺ = 228,2

[01116] Стадия 2: натриевая соль 3-[3-хлор-5-(пропан-2-ил)фенил]-1-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)(1-метилпиперидин-3-ил)сульфамоил]мочевины. К раствору 1-метил-3-[(1-метилпиразол-4-ил)-сульфамоиламино]пиперидина (104 мг, 0,27 ммоль) (синтез описан в примере 97) в THF (1 мл), охлажденному до 0°C, добавляли NaNH (60% в минеральном масле, 43 мг, 1,07 ммоль). RM перемешивали при 0°C в течение 15 мин затем обрабатывали 1-хлор-3-изоцианато-5-изопропилбензолом (53 мг, 0,27 ммоль). RM перемешивали при КТ в течение еще 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Xtimate C18 5 мкм 150×25 мм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃) - ACN]; В: 20-50%, 10 мин) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества (Y=8%). ¹H ЯМР (400

МГц, метанол-d₄) δ м.д. 7,66 (с, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,08 (с, 1H), 6,85 (с, 1H), 4,53-4,36 (м, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,73-3,63 (м, 1H), 3,27-3,23 (м, 1H), 2,88-2,80 (м, 1H), 2,79 (с, 3H), 2,72-2,46 (м, 2H), 2,17-2,03 (м, 1H), 2,01-1,91 (м, 1H), 1,89-1,76 (м, 1H), 1,36-1,25 (м, 1H), 1,23 (д, J=7 Гц, 6H). LC-MS (ESI): m/z: [M+H]⁺ = 469,2

Пример 102. натриевая соль 1-[3-этил-5-(трифторметил)фенил]-3-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)(([(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метил})сульфамоил]мочевины



[01117] Стадия 1: 1-этил-3-изоцианато-5-(трифторметил)бензол. Применяли общую методику С и использовали 3-этил-5-(трифторметил)анилин и получали искомое соединение в виде желтого масла (Y=75%). LC-MS в MeOH (ESI): m/z: [M+MeOH+H]⁺ = 248,1

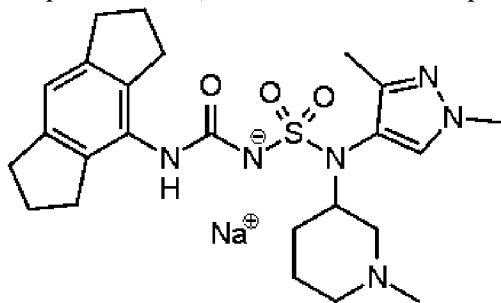
[01118] Стадия 2: трет-бутил-N-[(1-метилпиразол-4-ил)-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метил]сульфамоил]карбаматтрифторацетат. К раствору 1-метил-N-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метил]пиразол-4-амин (1,32 г, 6,78 ммоль) (синтез описан в примере 107) в DCM (10 мл) добавляли DIPEA (3,54 мл, 20,3 ммоль). RM, охлажденную до 0°C и обрабатывали раствором трет-бутил-N-хлорсульфонилкарбамата (1,9 г, 8,81 ммоль) в THF (10 мл). RM перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Luna C18 10 мкм 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (0,1% TFA) - ACN]; В: 0-35%, 20 мин) и получали искомое соединение в виде белого смолообразного вещества (Y=60%). LC-MS (ESI): m/z: [M+H]⁺ = 374,1

[01119] Стадия 3: 1-метил-4-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метилсульфамоиламино]пиразолтрифторацетат. Раствор трет-бутил-N-[(1-метилпиразол-4-ил)-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метил]сульфамоил]карбаматтрифторацетата (123 мг, 0,33 ммоль) в DCM (3 мл) и TFA (0,6 мл) перемешивали при КТ в течение 1 ч. RM концентрировали в вакууме и получали искомое соединение в виде желтого масла (Y=100%). LC-MS (ESI): m/z: [M+H]⁺ = 274,1

[01120] Стадия 4: натриевая соль 1-[3-этил-5-(трифторметил)фенил]-3-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)(([(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метил})сульфамоил]мочевины. К раствору 1-метил-4-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метилсульфамоиламино]пиразолтрифторацетата (127 мг, 0,33 ммоль) в THF (3 мл), охлажденному до 0°C, добавляли NaNH (60% в минеральном масле, 52 мг, 1,31 ммоль) и раствор перемешивали при 0°C в течение 15 мин. RM обрабатывали 1-этил-3-изоцианато-5-(трифторметил)бензолом (71 мг, 0,33 ммоль) и RM перемешивали при 0°C в течение 1 ч.

Раствор концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Agela Durashell 10 мкм 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃) - ACN]; В: 10-40%, 20 мин) и получали искомое соединение в виде желтого твердого вещества (Y=31%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 7,85 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,06 (с, 1H), 4,23-4,17 (м, 1H), 3,93-3,78 (м, 5H), 3,58-3,47 (м, 1H), 3,29-3,18 (м, 1H), 3,02 (с, 3H), 2,67 (кв, J=8 Гц, 2H), 2,18-2,07 (м, 3H), 2,05-1,94 (м, 1H), 1,25 (т, J=8 Гц, 3H). LC-MS (ESI): m/z: [M+H]⁺ = 489,2

Пример 103. натриевая соль 1-[(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)(1-метилпиперидин-3-ил)сульфамоил]-3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)мочевины



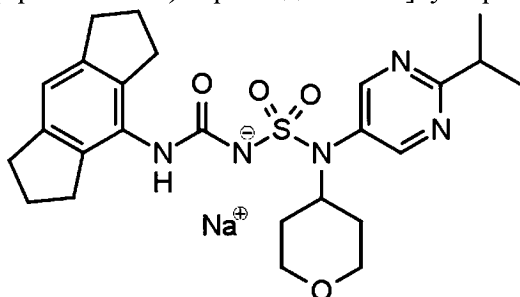
[01121] Стадия 1: трет-бутил-3-[(1,3-диметилпиразол-4-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилат. Применяли общую методику А и использовали 1,3-диметилпиразол-4-амин и трет-бутил-3-оксопиперидин-1-карбоксилат и получали искомое соединение в виде желтого смолообразного вещества (Y=68%). ¹H ЯМР (400МГц, метанол-d₄) δ м.д. 7,14 (с, 1H), 4,09-3,76 (м, 2H), 3,72 (с, 3H), 3,00-2,81 (м, 2H), 2,12 (с, 3H), 2,08-2,00 (м, 1H), 1,84-1,66 (м, 1H), 1,52-1,36 (м, 12H)

[01122] Стадия 2: N-(1,3-диметилпиразол-4-ил)-1-метилпиперидин-3-амин. К раствору трет-бутил-3-[(1,3-диметилпиразол-4-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилата (1,0 г, 3,40 ммоль) в THF (10 мл), охлажденному до 0°C, добавляли LiAlH₄ (1,29 г, 34 ммоль). RM нагревали при 80°C в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали до rt и реакцию останавливали с помощью H₂O (1 мл) и 10% водным раствором NaOH (1 мл). RM фильтровали через целит и фильтрат концентрировали в вакууме и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества (Y=64%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 7,12 (с, 1H), 3,72 (с, 3H), 3,00-2,89 (м, 2H), 2,79-2,70 (м, 1H), 2,27 (с, 3H), 2,12 (с, 3H), 1,97-1,86 (м, 2H), 1,78-1,72 (м, 1H), 1,66-1,53 (м, 1H), 1,28-1,18 (м, 1H).

[01123] Стадия 3: натриевая соль 1-[(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)(1-метилпиперидин-3-ил)сульфамоил]-3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)мочевины. Применяли общую методику В и использовали {(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил}амино}сульфонилхлорид и N-(1,3-диметилпиразол-4-ил)-1-метилпиперидин-3-амин. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Agela Durashell C18 10 мкм 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃) - ACN]; В: 10-35%, 20 мин) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества (Y=14%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 7,54 (с, 1H), 6,94 (с, 1H), 4,45-4,32 (м, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,53-3,44 (м, 1H), 3,3-2,97 (м, 1H), 2,87 (т, J=7 Гц, 4H),

2,79 (т, $J=7$ Гц, 4H), 2,54 (с, 3H), 2,34-2,17 (м, 5H), 2,13-1,98 (м, 5H), 1,89-1,68 (м, 2H), 1,25-1,06 (м, 1H). LC-MS (ESI): m/z : $[M+H]^+ = 487,3$

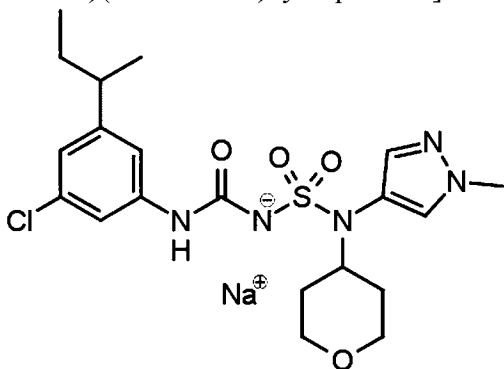
Пример 104. натриевая соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)-1-[(оксан-4-ил)[2-(пропан-2-ил)пиримидин-5-ил]сульфамоил]мочевины



[01124] Стадия 1: 2-изопропил-N-тетрагидропиран-4-илпиримидин-5-амин. К раствору 5-бром-2-изопропилпиримидина (500 мг, 2,49 ммоль) и тетрагидропиран-4-амин (1,26 г, 12,43 ммоль) в толуоле (8 мл) добавляли BINAP (310 мг, 0,50 ммоль), Cs_2CO_3 (1,62 г, 4,97 ммоль) и $Pd(OAc)_2$ (56 мг, 0,25 ммоль). RM нагревали в атмосфере азота при 120°C в течение 12 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью FCC (9-18% EtOAc в петролейном эфире) и получали искомое соединение в виде темно-коричневого твердого вещества ($Y=55\%$). 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ м.д. 8,10 (с, 2H), 3,99-3,95 (м, 2H), 3,58-3,52 (м, 3H), 3,13-2,99 (м, 1H), 2,01-1,95 (м, 2H), 1,55-1,44 (м, 2H), 1,26 (д, $J=7$ Гц, 6H).

[01125] Стадия 2: натриевая соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)-1-[(оксан-4-ил)[2-(пропан-2-ил)пиримидин-5-ил]сульфамоил]мочевины. Применяли общую методику В и использовали {[1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил]карбамоил}амино}сульфонилхлорид и 2-изопропил-N-тетрагидропиран-4-илпиримидин-5-амин. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Agela Durashell C18 10 мкм 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH_4HCO_3) - ACN]; В: 12-38%, 20 мин) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества ($Y=17\%$). 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ м.д. 8,61 (с, 2H), 7,04 (с, 1H), 4,52-4,40 (уш. с, 1H), 4,00-3,90 (м, 2H), 3,49-3,42 (м, 2H), 3,31-3,22 (м, 1H), 2,88 (т, $J=7$ Гц, 4H), 2,80-2,70 (м, 4H), 2,13-2,03 (м, 4H), 2,02-1,96 (м, 2H), 1,47-1,38 (м, 2H), 1,37 (д, $J=7$ Гц, 6H). LC-MS (ESI): m/z : $[M+H]^+ = 500,2$

Пример 105. натриевая соль 3-[3-(Бутан-2-ил)-5-хлорфенил]-1-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)(оксан-4-ил)сульфамоил]мочевины



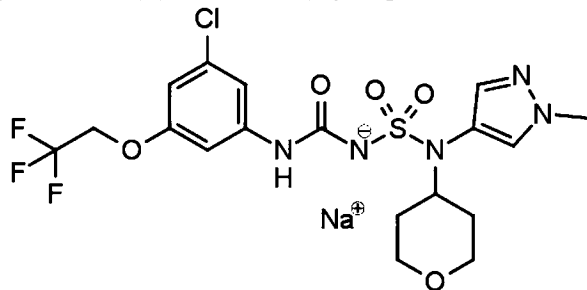
[01126] Стадия 1: 3-(бут-2-ен-2-ил)-5-хлоранилин. К раствору 3-бром-5-хлоранилина (280 мг, 1,36 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) и H₂O (0,5 мл) добавляли 4,4,5,5-тетраметил-2-[1-метилпроп-1-енил]-1,3,2-диоксаборолан (296 мг, 1,63 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (99 мг, 0,14 ммоль) и Cs₂CO₃ (1,33 г, 4,07 ммоль) в атмосфере N₂. Смесь нагревали при 130°C в течение 12 ч в атмосфере N₂. Раствор фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью FCC (25% EtOAc в петролейном эфире) и получали искомое соединение в виде зеленого масла (Y=81%). LC-MS (ESI): m/z: [M+H]⁺ = 182,1

[01127] Стадия 2: 3-Хлор-5-втор-бутиланилин. К раствору 3-(бут-2-ен-2-ил)-5-хлоранилин (160 мг, 0,88 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли 10% Pd/C (20 мг) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали в вакууме и несколько раз продували с помощью H₂. Смесь перемешивали при КТ в атмосфере H₂ (15 фунт-сила/дюйм²) в течение 10 мин. RM фильтровали через целит и фильтрат концентрировали в вакууме и получали искомое соединение в виде зеленого масла. LC-MS (ESI): m/z: [M+H]⁺ = 184,1

[01128] Стадия 3: 1-Хлор-3-изоцианато-5-втор-бутилбензол. Применяли общую методику С и использовали 3-хлор-5-втор-бутиланилин и получали искомое соединение в виде желтого масла. LC-MS в MeOH (ESI): m/z: [M+MeOH+H]⁺ = 242,1

[01129] Стадия 4: натриевая соль 3-[3-(Бутан-2-ил)-5-хлорфенил]-1-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)(оксан-4-ил)сульфамоил]мочевины. К раствору 1-метил-4-[сульфамоил(тетрагидропиран-4-ил)амино]пиразола (273 мг, 1,05 ммоль) (синтез описан в примере 106) в THF (4 мл), охлажденному до 0°C, добавляли NaNH (60% в минеральном масле, 105 мг, 2,63 ммоль). Затем добавляли 1-хлор-3-изоцианато-5-втор-бутилбензол (220 мг, неочищенный, 1,05 ммоль) и смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Остаток концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Waters Xbridge Prep OBD C18 10 мкм 150×40 мм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃) - ACN]; В: 15-35%, 11 мин) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества (Y=14%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 7,70 (с, 1H), 7,47 (т, J=2 Гц, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,05 (с, 1H), 6,88 (с, 1H), 4,39-4,29 (м, 1H), 3,92 (дд, J=4, 11 Гц, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,49 (т, J=11 Гц, 2H), 2,59-2,53 (м, 1H), 1,93-1,86 (м, 2H), 1,65-1,54 (м, 2H), 1,51-1,40 (м, 2H), 1,22 (д, J=7 Гц, 3H), 0,83 (т, J=7 Гц, 3H). LC-MS (ESI): m/z: [M+H]⁺ = 470,2

Пример 106. натриевая соль 3-[3-Хлор-5-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]-1-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)(оксан-4-ил)сульфамоил]мочевины



[01130] Стадия 1: 3-хлор-5-(2,2,2-Трифторэтокси)анилин. К раствору 3-амино-5-

хлорфенола (350 мг, 2,44 ммоль) и 1,1,1-трифтор-2-йодэтана (263 мкл, 2,68 ммоль) в DMF (4 мл) добавляли K_2CO_3 (505 мг, 3,66 ммоль). RM нагревали при 100°C в течение 8 ч. RM разбавляли с помощью H_2O (8 мл) и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×12 мл). Объединенные органические фазы сушили и концентрировали при пониженном давлении и получали остаток. Остаток очищали с помощью FCC (0-100% EtOAc в петролейном эфире) и получали искомое соединение в виде желтого масла (Y=27%). 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 6,38 (т, J=2 Гц, 1H), 6,33 (т, J=2 Гц, 1H), 6,16 (т, J=2 Гц, 1H), 4,29 (кв, J=8 Гц, 2H), 3,84-3,74 (уш. с, 2H).

[01131] Стадия 2: 1-Хлор-3-изоцианато-5-(2,2,2-трифторэтокси)бензол. Применяли общую методику С и использовали 3-хлор-5-(2,2,2-трифторэтокси)анилин и получали искомое соединение в виде желтого масла. LC-MS в MeOH (ESI): m/z: $[M+MeOH+H]^+$ = 284,0

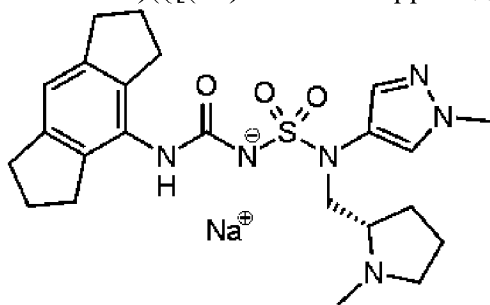
[01132] Стадия 3: трет-Бутил-N-[(1-метилпиразол-4-ил)-тетрагидропиран-4-илсульфамоил]карбамат. К раствору 1-метил-N-тетрагидропиран-4-илпиразол-4-амина (7,0 г, 38,6 ммоль)(синтез описан в примере 1) в DCM (70 мл), охлажденному до 0°C, добавляли DIPEA (20,2 мл, 116 ммоль). К этому раствору порциями добавляли трет-бутил-N-хлорсульфонилкарбамат (8,33 г, 38,6 ммоль) и RM перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Раствор концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Luna C18 10 мкм 250×100 мм; подвижная фаза: [вода (0,1% TFA) - ACN]; В: 5-35%, 20 мин) и получали искомое соединение в виде желтого масла (Y=26%). LC-MS (ESI): m/z: $[M+H]^+$: 361,0

[01133] Стадия 4: 1-Метил-4-[сульфамоил(тетрагидропиран-4-ил)амино]пиразол. Раствор трет-бутил-N-[(1-метилпиразол-4-ил)-тетрагидропиран-4-илсульфамоил]карбамата (560 мг, 1,55 ммоль) в 4 М HCl в EtOAc (10 мл) перемешивали при КТ в течение 12 ч. Раствор концентрировали в вакууме и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): m/z: $[M+H]^+$: 261,0

[01134] Стадия 5: натриевая соль 3-[3-Хлор-5-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]-1-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)(оксан-4-ил)сульфамоил]мочевины. К раствору 1-метил-4-[сульфамоил(тетрагидропиран-4-ил)амино]пиразола (0,12 г, 0,40 ммоль) в THF (2 мл), охлажденному до 0°C, добавляли NaN (60% в минеральном масле, 40 мг, 1,0 ммоль). Полученную смесь по каплям обрабатывали 1-хлор-3-изоцианато-5-(2,2,2-трифторэтокси)бензолом (112 мг, 0,44 ммоль) и RM перемешивали при КТ в течение 2 ч. Раствор концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Нуари C18 Extreme BDS 5 мкм 150×30 мм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH_4HCO_3) - ACN]; В: 20-40%, 10 мин) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества (Y=35%). 1H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 7,67 (с, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,19 (т, J=2 Гц, 1H), 7,10 (т, J=2 Гц, 1H), 6,70 (т, J=2 Гц, 1H), 4,53 (кв, J=8 Гц, 2H), 4,38-4,25 (м, 1H), 3,95-3,90 (м, 2H), 3,84 (с, 3H), 3,49 (т, J=11 Гц, 2H), 1,93-1,86 (м, 2H), 1,50-1,38 (м, 2H). LC-MS (ESI): m/z: $[M+H]^+$: 512,1

Пример 107. натриевая соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-[(1-метил-

1H-пиразол-4-ил)([(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метил})сульфамоил]мочевины



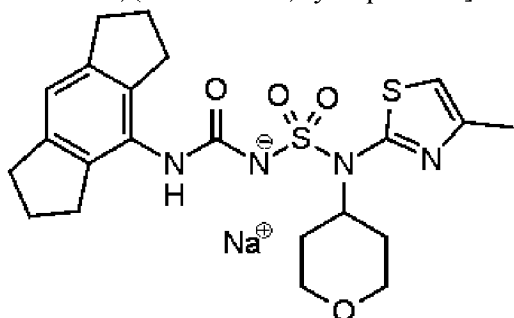
[01135] Стадия 1: трет-Бутил(2S)-2-[(1-метилпиразол-4-ил)карбамоил]пирролидин-1-карбоксилат. К раствору (2S)-1-трет-бутоксикарбонилпирролидин-2-карбоновой кислоты (5,0 г, 23,2 ммоль) в DMF (60 мл), охлажденному до 0°C, добавляли HATU (13,25 г, 35 ммоль) и смесь перемешивали в течение 0,5 ч. Добавляли DIPEA (12,1 мл, 70 ммоль) и 1-метилпиразол-4-амин (2,48 г, 25,6 ммоль) и RM перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью H₂O (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали с помощью H₂O (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с помощью FCC (0-100% EtOAc в петролейном эфире) и получали искомое соединение в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,17 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,40 (с, 1H), 4,11-4,06 (м, 1H), 3,77 (с, 3H), 3,67-3,56 (м, 1H), 3,16-3,11 (м, 1H), 2,21-2,07 (м, 1H), 1,91-1,72 (м, 3H), 1,26 (с, 9H).

[01136] Стадия 2: 1-Метил-N-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метил]пиразол-4-амин. К раствору трет-бутил(2S)-2-[(1-метилпиразол-4-ил)карбамоил]пирролидин-1-карбоксилата (8,0 г, 27,2 ммоль) в THF (100 мл), охлажденному до 0°C, добавляли алюмогидрид лития (10,3 г, 272 ммоль). RM нагревали при 70°C в течение 12 ч. RM давали охладиться и выливали в смесь воды со льдом (10 мл), затем перемешивали в течение 20 мин. Полученную смесь выливали в 1M NaOH (10 мл), фильтровали через целит и фильтрат концентрировали в вакууме и получали искомое соединение в виде бесцветного масла (Y=78%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 7,02 (с, 1H), 6,93 (с, 1H), 4,05-4,01 (м, 1H), 3,67 (с, 3H), 3,40-3,36 (м, 1H), 2,97-2,88 (м, 2H), 2,74-2,67 (м, 1H), 2,25 (с, 3H), 1,89-1,81 (м, 1H), 1,61-1,57 (м, 1H), 1,42-1,34 (м, 1H), 1,33-1,27 (м, 1H). NH не виден.

[01137] Стадия 3: натриевая соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)((2S)-1-метилпирролидин-2-ил)метил})сульфамоил]мочевины. Применяли общую методику В и использовали {[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино}сульфонилхлорид и 1-метил-N-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метил]пиразол-4-амин. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Нуари C8 Extreme BDS 5 мкм 150×30 мм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃) - ACN]; В: 25-45%, 10 мин) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества (Y=9%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 7,70 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 6,92 (с, 1H), 4,17 (дд, J=3, 16 Гц, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,84-3,72 (м, 2H), 3,52-3,44 (м, 1H), 3,14-3,07 (м, 1H), 2,93 (с, 3H), 2,89-2,78 (м, 8H), 2,11-2,00 (м, 7H), 1,99-1,90 (м, 1H). LC-MS

(ESI): m/z : $[M+H]^+ = 473,2$

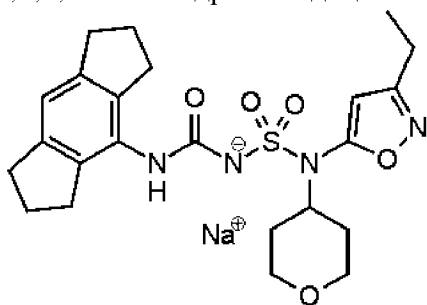
Пример 108. натриевая соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)-1-[(4-метил-1,3-тиазол-2-ил)(оксан-4-ил)сульфамоил]мочевины



[01138] Стадия 1: 4-Метил-N-тетрагидропиран-4-илтиазол-2-аминтрифторацетат. Применяли общую методику А и использовали 4-метилтиазол-2-амин и тетрагидропиран-4-он. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Luna C18 10 мкм 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (0,1% TFA) - ACN]; В: 1-20%, 22 мин) и получали искомое соединение в виде желтого твердого вещества (Y=10%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 9,43 (с, 1H), 6,47 (с, 1H), 5,82-5,66 (м, 1H), 3,89-3,85 (м, 3H), 3,41-3,35 (м 2H), 2,17 (с, 3H), 1,94-1,88 (м, 2H), 1,55-1,38 (м, 2H).

[01139] Стадия 2: натриевая соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)-1-[(4-метил-1,3-тиазол-2-ил)(оксан-4-ил)сульфамоил]мочевины. Применяли общую методику В и использовали {[1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)карбамоил]амино}сульфонилхлорид и 4-метил-N-тетрагидропиран-4-илтиазол-2-аминтрифторацетат. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Нуари C8 Extreme BDS 5 мкм 150×30 мм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3) - ACN]; В: 20-40%, 10 мин) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества (Y=1%). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ м.д. 7,16 (с, 1H), 6,99 (с, 1H), 4,52-4,40 (м, 1H), 3,94 (дд, J=5, 11 Гц, 2H), 3,47 (т, J=11 Гц, 2H), 2,92-2,78 (м, 8H), 2,38 (с, 3H), 2,09-2,01 (м, 4H), 2,00-1,91 (м, 2H), 1,80-1,69 (м, 2H). LC-MS (ESI): m/z : $[M+H]^+ = 477,1$

Пример 109. натриевая соль 1-[(3-Этил-1,2-оксазол-5-ил)(оксан-4-ил)сульфамоил]-3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)мочевины



[01140] Стадия 1: 3-Этил-N-тетрагидропиран-4-илизоксазол-5-амин. Применяли общую методику А и использовали 3-этилизоксазол-5-амин и тетрагидропиран-4-он. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Phenomenex

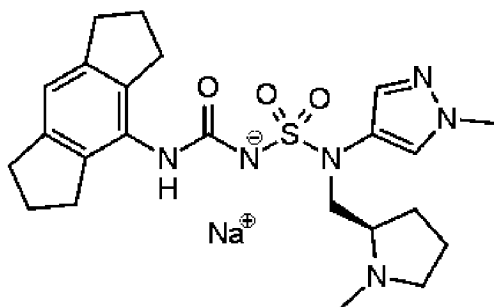
Luna C18 10 мкм 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (0,1% TFA) - ACN]; В: 5-40%, 23 мин) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества (Y=38%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 4,87 (с, 1H), 4,43-4,35 (м, 1H), 4,04-3,98 (м, 2H), 3,52-3,45 (м, 3H), 2,55 (кв, J=8 Гц, 2H), 2,04-1,96 (м, 2H), 1,59-1,51 (м, 2H), 1,23 (т, J=8 Гц, 3H).

[01141] Стадия 2: трет-бутил-N-[(3-этилизоксазол-5-ил)-тетрагидропиран-4-илсульфамоил]карбамат. К раствору 3-этил-N-тетрагидропиран-4-илизоксазол-5-амин (200 мг, 1,02 ммоль) в DCM (10 мл), охлажденному до 0°C, добавляли трет-бутил-N-хлорсульфонилкарбамат (220 мг, 1,02 ммоль) и DIPEA (533 мкл, 3,06 ммоль). RM перемешивали при 0°C в течение 6 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и получали остаток. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Welch Ultimate AQ-C18 5 мкм 150×30 мм; подвижная фаза: [вода (0,1% TFA) - ACN]; В: 35-65%, 12 мин) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества (Y=52%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 7,33 (с, 1H), 6,15 (с, 1H), 4,50-4,46 (м, 1H), 4,00 (дд, J=4, 11 Гц, 2H), 3,51-3,46 (м, 2H), 2,71 (кв, J=8 Гц, 2H), 1,98-1,95 (м, 2H), 1,67-1,58 (м, 2H), 1,52 (с, 9H), 1,30 (т, J=8 Гц, 3H).

[01142] Стадия 3: 4-Этил-5-[сульфамоил(тетрагидропиран-4-ил)амино]изоксазол. К раствору трет-бутил-N-[(4-этилизоксазол-5-ил)-тетрагидропиран-4-илсульфамоил]карбамата (100 мг, 0,27 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли TFA (1,30 мл, 17,6 ммоль). RM перемешивали при КТ в течение 4 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и получали искомое соединение в виде желтого масла.

[01143] Стадия 4: натриевая соль 1-[(3-Этил-1,2-оксазол-5-ил)(оксан-4-ил)сульфамоил]-3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)мочевины. К раствору 3-этил-5-[сульфамоил(тетрагидропиран-4-ил)амино]изоксазола (70 мг, 0,25 ммоль) в THF (2 мл), охлажденному до 0°C, добавляли NaN (60% в минеральном масле, 10 мг, 0,25 ммоль). RM перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. RM обрабатывали 4-изоцианато-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индаценом (51 мг, 0,25 ммоль) и перемешивали при КТ в течение еще 1,5 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и получали остаток. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Agela Durashell 10 мкм 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃) - ACN]; В: 10-36%, 20 мин) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества (Y=20%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 7,04 (с, 1H), 6,16 (с, 1H), 4,34-4,27 (м, 1H), 3,98 (дд, J=4, 12 Гц, 2H), 3,43 (т, J=12 Гц, 2H), 2,89 (т, J=7 Гц, 4H), 2,80 (т, J=7 Гц, 4H), 2,67 (кв, J=8 Гц, 2H), 2,10-2,06 (м, 4H), 2,03-1,87 (м, 2H), 1,66-1,55 (м, 2H), 1,27 (т, J=8 Гц, 3H). NH не виден. LC-MS (ESI): m/z: [M+H]⁺ = 475,2

Пример 110. натриевая соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-[(1-метил-1H-пирозол-4-ил)((2R)-1-метилпирролидин-2-ил)метил]сульфамоил]мочевины

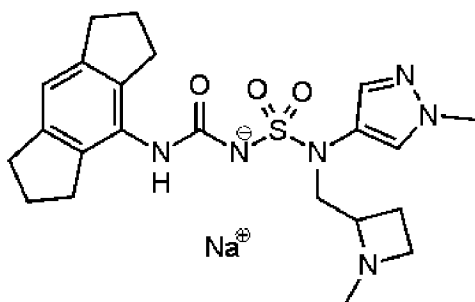


[01144] Стадия 1: трет-Бутил(2R)-2-[(1-метилпиразол-4-ил)карбамоил]пирролидин-1-карбоксилат. К раствору 1-метилпиразол-4-амина (2,48 г, 25,6 ммоль) в DMF (60 мл) при 0°C добавляли NATU (13,25 г, 34,8 ммоль) и смесь перемешивали в течение 0,5 ч. RM обрабатывали с помощью DIPEA (12,14 мл, 69,7 ммоль) и (2R)-1-трет-бутоксикарбонилпирролидин-2-карбоновой кислотой (5,00 г, 23,2 ммоль) и перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью H₂O (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали с помощью H₂O (80 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали, и концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с помощью FCC (0-100% EtOAc в петролейном эфире) и получали искомое соединение в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 9,93 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,40 (с, 1H), 4,12-4,08 (м, 1H), 3,77 (с, 3H), 3,45-3,37 (м, 2H), 2,25-2,08 (м, 2H), 1,84-1,78 (м, 2H), 1,40-1,25 (м, 9H).

[01145] Стадия 2: 1-Метил-N-[[[(2R)-1-метилпирролидин-2-ил]метил]пиразол-4-амин. К раствору трет-бутил(2R)-2-[(1-метилпиразол-4-ил)карбамоил]пирролидин-1-карбоксилата (2,0 г, 6,79 ммоль) в THF (20 мл), охлажденному до 0°C, добавляли алюмогидрид лития (3,09 г, 81,5 ммоль). RM нагревали при 70°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до rt, выливали в воду со льдом и перемешивали в течение 20 мин. Полученную смесь выливали в 1M NaOH (30 мл) и перемешивали. Реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали в вакууме и получали искомое соединение в виде желтого масла (Y=61%). LC-MS (ESI): m/z: [M+H]⁺ = 195,2

[01146] Стадия 3: натриевая соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил){[(2R)-1-метилпирролидин-2-ил]метил}сульфамоил]мочевины. Применяли общую методику В и использовали {[1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино}сульфонилхлорид и 1-метил-N-[[[(2R)-1-метилпирролидин-2-ил]метил]пиразол-4-амин. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Nuap C8 Extreme BDS 5 мкм 150×30 мм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃) - ACN]; В: 25-45%, 10 мин) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества (Y=7%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 7,70 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 6,92 (с, 1H), 4,16 (дд, J=3, 16 Гц, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,83-3,72 (м, 2H), 3,50-3,45 (м, 1H), 3,14-3,06 (м, 1H), 2,92 (с, 3H), 2,89-2,80 (м, 8H), 2,10-2,00 (м, 7H), 1,99-1,89 (м, 1H). LC-MS (ESI): m/z: [M+H]⁺ = 473,2

Пример 111. натриевая соль 3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил){(1-метилазетидин-2-ил)метил}сульфамоил]мочевины

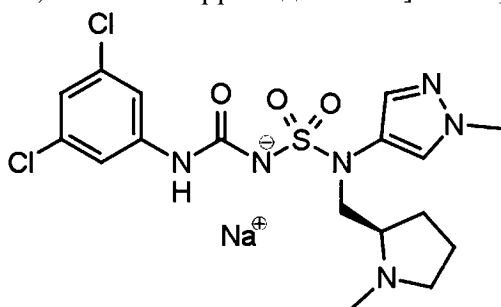


[01147] Стадия 1: трет-Бутил-2-[(1-метилпиразол-4-ил)карбамоил]азетидин-1-карбоксилат. К смеси 1-трет-бутоксикарбонилазетидин-2-карбоновой кислоты (900 мг, 4,47 ммоль) в DMF (9 мл), охлажденной до 0°C, добавляли НАТУ (2,04 г, 5,37 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч затем обрабатывали 1-метилпиразол-4-амином (478 мг, 4,92 ммоль) и DIPEA (1,56 мл, 8,95 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Добавляли H₂O (10 мл) и РМ экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным рассолом (5 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и получали остаток. Остаток очищали с помощью FCC (20-100% EtOAc в петролейном эфире) и получали искомое соединение в виде коричневого масла (Y=71%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 7,92 (с, 1H), 7,53 (с, 1H), 4,68-4,64 (м, 1H), 4,00-3,92 (м, 2H), 3,86 (с, 3H), 2,56-2,47 (м, 1H), 2,27-2,18 (м, 1H), 1,40-1,34 (м, 9H).

[01148] Стадия 2: 1-Метил-N-[(1-метилазетидин-2-ил)метил]пиразол-4-амин. К раствору трет-бутил 2-[(1-метилпиразол-4-ил)карбамоил]азетидин-1-карбоксилата (500 мг, 1,78 ммоль) в THF (5 мл), охлажденному до 0°C в атмосфере азота, порциями добавляли LiAlH₄ (677 мг, 17,8 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 20 мин, затем нагревали при 70°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали 0°C и реакцию останавливали путем добавления H₂O (0,6 мл) и 10% водного раствора NaOH (0,6 мл). РМ фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение в виде коричневого масла (Y=52%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 7,14 (с, 1H), 7,10 (с, 1H), 3,77 (с, 3H), 3,40-3,36 (м, 1H), 3,28-3,26 (м, 1H), 3,10-2,98 (м, 2H), 2,91-2,85 (м, 1H), 2,37 (с, 3H), 2,11-2,06 (м, 1H), 1,98-1,89 (м, 1H).

[01149] Стадия 3: натриевая соль 3-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-1-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)](1-метилазетидин-2-ил)метил]сульфамоил]мочевины. Применяли общую методику В и использовали {[1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино}сульфонилхлорид и 1-метил-N-[(1-метилазетидин-2-ил)метил]пиразол-4-амин. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Agela Durashell C18 10 мкм 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃) - ACN]; В: 15-40%, 20 мин) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества (Y=18%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 7,73 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 6,94 (с, 1H), 4,44-4,39 (м, 2H), 4,02-3,92 (м, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,78-3,71 (м, 1H), 3,50-3,44 (м, 1H), 2,91-2,83 (м, 1H), 2,58-2,53 (м, 1H), 2,20-2,17 (м, 1H), 2,08-2,04 (м, 4H). LC-MS (ESI): m/z: [M+H]⁺ = 459,2

Пример 112. натриевая соль 1-(3,5-дихлорфенил)-3-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)(([(2R)-1-метилпирролидин-2-ил]метил))сульфамоил]мочевины



[01150] Стадия 1: 1,3-дихлор-5-изоцианатобензол. Применяли общую методику С и использовали 3,5-дихлоранилин и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества (Y=100%). LC-MS в MeOH (ESI): m/z: = 220,0

[01151] Стадия 2: трет-Бутил-N-(хлорсульфонил)карбамат. К раствору N-(оксометил)сульфамоилхлорида (368 мкл, 4,24 ммоль) в THF (3 мл), охлажденному до 0°C, по каплям добавляли 2-метилпропан-2-ол (405 мкл, 4,24 ммоль). RM перемешивали при 0°C в течение 2 ч и получали искомое соединение в виде раствора в THF (3 мл).

[01152] Стадия 3: трет-Бутил-N-[(1-метилпиразол-4-ил)-[(2R)-1-метилпирролидин-2-ил]метил]сульфамоил]карбаматтрифторацетат. К раствору 1-метил-N-[(2R)-1-метилпирролидин-2-ил]метил]пиразол-4-амин (300 мг, 1,54 ммоль) (синтез описан в примере 110) в THF (4 мл), охлажденному до 0°C, добавляли DIPEA (807 мкл, 4,63 ммоль) и трет-бутил-N-хлорсульфонилкарбамат (500 мг, 2,32 ммоль). RM перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Agela Durashell 10 мкм 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (0,1% TFA) - ACN]; В: 2-30%, 20 мин) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества (Y=53%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ=7,82 (с, 1H), 7,54 (с, 1H), 4,28-4,13 (м, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,81-3,71 (м, 1H), 3,61-3,52 (м, 1H), 3,25-3,18 (м, 1H), 3,04 (с, 3H), 2,36-2,24 (м, 1H), 2,17-2,02 (м, 2H), 1,94-1,83 (м, 1H), 1,51 (с, 9H).

[01153] Стадия 4: 1-Метил-4-[(2R)-1-метилпирролидин-2-ил]метилсульфамоиламино]пиразолтрифторацетат. К раствору трет-бутил-N-[(1-метилпиразол-4-ил)-[(2R)-1-метилпирролидин-2-ил]метил]сульфамоил]карбаматтрифторацетата (100 мг, 0,21 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли TFA (0,4 мл, 5,4 ммоль). RM перемешивали при КТ в течение 1 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и получали искомое соединение в виде бесцветного смолообразного вещества (Y=100%). LC-MS (ESI): m/z: [M+H]⁺ = 274,2

[01154] Стадия 5: натриевая соль 1-(3,5-дихлорфенил)-3-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)(([(2R)-1-метилпирролидин-2-ил]метил))сульфамоил]мочевины. К раствору 1-метил-4-[(2R)-1-метилпирролидин-2-ил]метилсульфамоиламино]пиразолтрифторацетата (79 мг, 0,21 ммоль) в THF (2 мл), охлажденному до 0°C, добавляли NaH (60% в минеральном масле, 33 мг, 0,82 ммоль). RM перемешивали при 0°C в течение 15 мин, затем обрабатывали 1,3-дихлор-5-изоцианатобензолом (39 мг, 0,21 ммоль). RM перемешивали

при КТ в течение 1 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Agela Durashell 10 мкм 250×50 мм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃) - ACN]; В: 18-45%, 20 мин) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества (Y=45%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 7,67 (с, 1H), 7,52 (д, 2H), 7,49 (с, 1H), 6,97 (т, J=2 Гц, 1H), 4,18 (дд, J=3, 16 Гц, 1H), 3,93-3,85 (м, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,59-3,47 (м, 1H), 3,29-3,21 (м, 1H), 3,03 (с, 3H), 2,19-2,08 (м, 3H), 2,01-1,92 (м, 1H). LC-MS (ESI): m/z: [M+H]⁺ = 461,1

Пример 113. Биологическая активность соединений, предлагаемых в настоящем изобретении.

[01155] Биологическую активность соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, исследовали с помощью анализа, описанного в настоящем изобретении.

Определение PBMC IC₅₀

[01156] Исследовали ингибирующую активность соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, по отношению к высвобождению IL-1β после активации NLRP3 в моноядерных клетках периферической крови (PBMC).

Протокол А

[01157] PBMC выделяли из лейкоцитарных пленок путем центрифугирования в градиенте плотности с использованием Histopaque-1077 (Sigma, cat no. 10771). Выделенные клетки высевали в лунки 96-луночного планшета и инкубировали в течение 3 ч с липополисахаридом (LPS). После замены среды добавляли соединения, предлагаемые в настоящем изобретении (одно соединение на лунку) и клетки инкубировали в течение 30 мин. Затем клетки стимулировали с помощью АТР (5 mM) или нигерицина (10 мкМ) в течение 1 ч и культуральные среды из лунок собирали для анализа.

[01158] Высвобождение IL-1β в среды определяли путем количественного детектирования IL-1β в средах с использованием иммуноферментного анализа с применением IL-1β (ELISA) Ready-SET-Go!, eBioscience cat. No. 88-7261-88. Вкратце, на первой стадии на высокоафинные связывающие планшеты (Corning, Costar 9018 или NUNC Maxisorp Cat No. 44-2404) на ночь при 4°C наносили специфические иммобилизованные антитела, включенные в набор (IL-1β против человека ref. 14-7018-68). Затем планшеты блокировали блокирующим буфером в течение 1 ч при комнатной температуре (rt) и после промывки буфером (PBS с 0,05% Tween-20) инкубировали со стандартным белком и культуральной средой. После инкубирования в течение 2 ч при КТ планшеты промывали и инкубировали с биотинилированными детектирующими антителами, включенным в набор (IL-1β биотин против человека ref. 33-7110-68) в течение 1 ч при КТ. Планшеты промывали и инкубировали с HRP-стрептавидином в течение 30 мин при КТ и повторно промывали. Сигнал развивался после добавления 3,3',5,5'-тетраметилбензидинпероксидазы (TMB) до появления окраски и реакцию останавливали с помощью 2 М H₂SO₄. Для детектирования сигналов при 450 нм использовали спектрофотометр для микропланшетов (BioTek). Диапазон детектирования в IL-1β ELISA составлял 2-150 нг/мл.

Протокол В

[01159] PBMC выделяли из лейкоцитарных пленок путем центрифугирования в градиенте плотности с использованием Histopaque-1077 (Sigma, cat no. 10771). Выделенные клетки высевали в лунки (280000 клеток/лунка) 96-луночного планшета и инкубировали в течение 3 ч с липополисахаридом (LPS, 1 мкг/мл разводили 1000× из 1 мг/мл исходного раствора). Добавляли соединения, предлагаемые в настоящем изобретении (одно соединение на лунку) и клетки инкубировали в течение 30 мин. Затем клетки стимулировали с помощью АТФ (5 мМ конечные концентрации, разведенные 20× из 100 мМ исходного раствора) в течение 1 ч и культуральные среды из лунок собирали для анализа.

[01160] Высвобождение IL-1 β в среды определяли путем количественного детектирования IL-1 β в средах с использованием HTRF®, CisBio cat. No. 62HIL1BPEH. Вкратце, надосадочную жидкость клеточной культуры вводили прямо в планшет для анализа, содержащий антитела, меченые донором и акцептором HTRF®. Для детектирования сигналов при 655 нм Диапазон детектирования в IL-1 β HTRF® составлял 39-6500 пг/мл.

[01161] Определение значений IC₅₀ определяли с использованием программного обеспечения Graph Pad Prism и измеренные значения IC₅₀ для соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, приведены ниже в таблице А ("++++" означает <1 мкМ; "+++" означает ≥ 1 и <3 мкМ; "++" означает ≥ 3 и <10 мкМ; "+" означает ≥ 10 и <50 мкМ). Эти результаты показывают, что соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, могут ингибировать высвобождение IL-1 β после активации инфламмосомы.

Таблица А

Соединение №	Среднее значение PBMC IC ₅₀ (мкМ)
1	++++
2	++++
3	+++
4	++++
5	++++
6	++++
7	++++
8	++++
9	++++
10	++++
11	++++
12	++
13	++++

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

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

82	++++
83	+++
84	++++
85	++++
86	++++
87	++++
88	++++
89	+++
90	+
91	++++
92	+++
93	++++
94	+++
95	++++
96	++++
97	++++
98	+++
99	++++
100	+++
101	++++
102	++++
103	++++
104	++++
105	++++
106	++++
107	++++
108	++++
109	++++
110	++++
111	++++
112	++++
113	++++
114	++++
115	++++

116	++++
-----	------

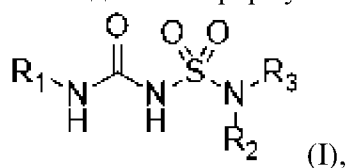
ЭКВИВАЛЕНТЫ

[01162] Подробное описание одного или большего количества вариантов осуществления настоящего изобретения приведено в представленном выше описании. Хотя любые способы и материалы, аналогичные или эквивалентные описанным в настоящем изобретении можно использовать при практическом осуществлении или тестировании настоящего изобретения, описаны предпочтительные способы и материалы. Другие особенности, объекты и преимущества настоящего изобретения должны быть очевидны из описания и из формулы изобретения. В описании и формуле определения формы единственного числа также включают формы множественного числа, если из контекста ясно не следует иное. Если не приведено другое определение, все технические и научные термины, используемые в настоящем изобретении, обладают таким же значением, как обычно понимает специалист с общей подготовкой в области техники, к которой относится настоящее изобретение. Все патенты и публикации, цитированные в настоящем описании, включены в настоящее изобретение в качестве ссылки.

[01163] Предшествующее описание представлено только для иллюстрации и не предназначено для ограничения настоящего изобретения точной раскрытой формой, но оно ограничивается прилагаемой формулой изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



или его пролекарство, сольват или фармацевтически приемлемая соль, где:

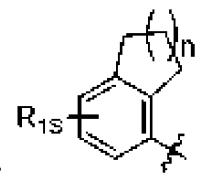
R_1 означает C_3 - C_{16} циклоалкил или C_5 - C_{10} арил, где C_3 - C_8 моноциклический циклоалкил, полициклический циклоалкил или C_5 - C_6 арил необязательно замещен одним или большим количеством R_{1S} ; где каждый R_{1S} независимо означает C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 алкоксигруппу, C_1 - C_6 галогеналкоксигруппу или галоген;

R_2 означает $-(CX_2X_2)_n-R_{2S}$, где n равно 0, 1 или 2, и каждый X_2 независимо означает H, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил или C_2 - C_6 алкинил, где C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил или C_2 - C_6 алкинил необязательно замещен одним или большим количеством следующих: галоген, -CN, -OH, -O(C_1 - C_6 алкил), -NH₂, -NH(C_1 - C_6 алкил), -N(C_1 - C_6 алкил)₂ или оксогруппа;

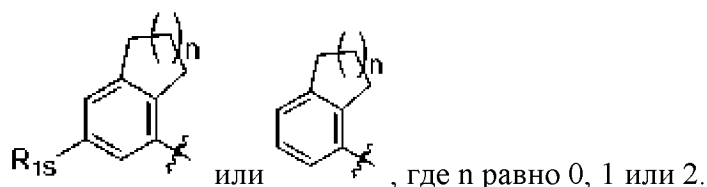
R_{2S} означает 4-8-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 галогеналкил, галоген, -CN, -OH, -O(C_1 - C_6 алкил), -NH₂, -NH(C_1 - C_6 алкил), -N(C_1 - C_6 алкил)₂ или оксогруппа; и

R_3 означает 7-12-членный гетероциклоалкил или 5- или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или большим количеством R_{3S} , где каждый R_{3S} независимо означает C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_3 - C_8 циклоалкил, галоген или C_3 - C_8 гетероциклоалкил, где C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_3 - C_8 циклоалкил или C_3 - C_8 гетероциклоалкил необязательно замещен группой -O(C_1 - C_6 алкил), -N(C_1 - C_6 алкил)₂, галоген или -CN.

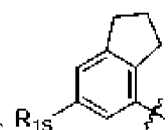
2. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R_1 означает C_9 - C_{10} бициклический циклоалкил.



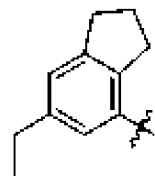
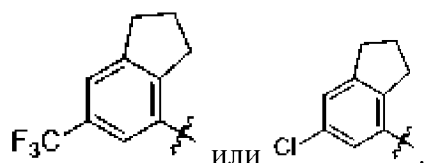
3. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R_1 означает



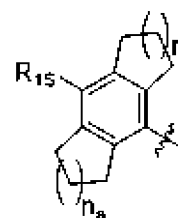
4. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R_1 означает



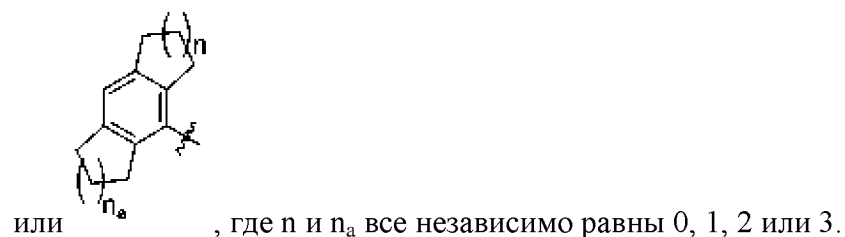
5. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R_1 означает



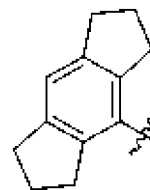
6. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R_1 означает C_{12} - C_{16} трициклический циклоалкил.



7. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R_1 означает

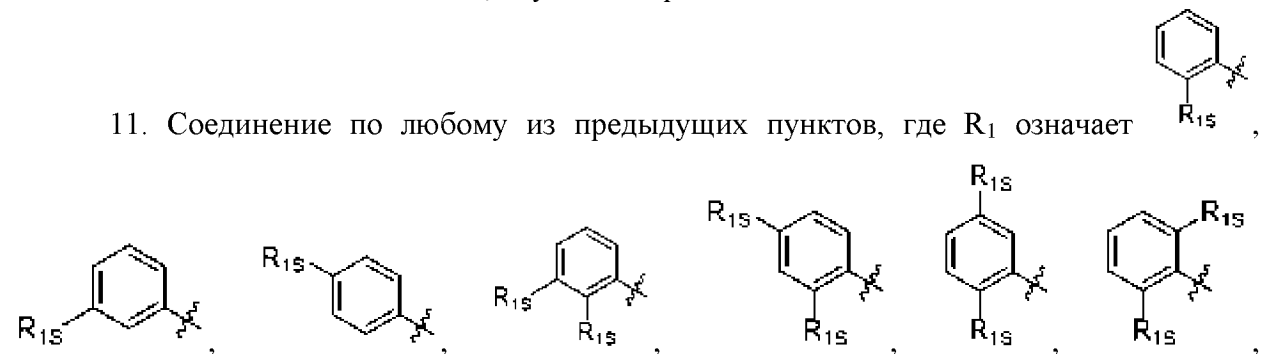


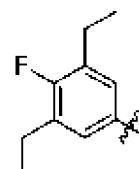
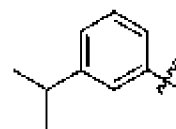
8. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R_1 означает



9. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R_1 означает C_5 - C_{10} арил, необязательно замещенный одним или большим количеством R_{1S} .

10. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R_1 означает фенил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя R_{1S} .

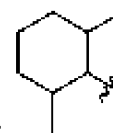




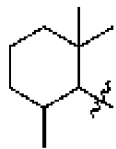


 или
 

15. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R_1 означает цикlopентил, циклогексил или циклогептил, где цикlopентил, циклогексил или циклогептил необязательно замещен одним или большим количеством R_{1s} .



16. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R_1 означает



или

17. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где по меньшей мере один R_{1S} означает метил, этил, изопропил, изобутил, втор-бутил, метоксигруппу, этоксигруппу, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCH_2CF_3$, F или Cl.

18. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R_2 означает $-R_{2S}$.

19. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R_2 означает $-(CX_2X_2)-R_{2S}$.

20. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R_2 означает $-(CX_2X_2)_2-R_{2S}$.

21. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где каждый X_2 означает H.

22. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X_2 означает C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил или C_2 - C_6 алкинил, где C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил или C_2 - C_6 алкинил необязательно замещен одним или большим количеством следующих: галоген, $-CN$, $-OH$, $-O(C_1$ - C_6 алкил), $-NH_2$, $-NH(C_1$ - C_6 алкил), $-N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$ или оксогруппа.

23. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R_{2S} означает 4-8-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 галогеналкил, галоген, $-CN$, $-OH$, $-O(C_1$ - C_6 алкил), $-NH_2$, $-NH(C_1$ - C_6 алкил), $-N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$ или оксогруппа.

24. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R_{2S} означает 4-8-членный гетероциклоалкил.

25. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R_{2S} означает 5-8-членный гетероциклоалкил.

26. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R_{2S} означает 5-7-членный гетероциклоалкил.

27. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R_{2S} означает 5-6-членный гетероциклоалкил.

28. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R_{2S} означает 6-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 галогеналкил, галоген, $-CN$, $-OH$, $-O(C_1$ - C_6 алкил), $-NH_2$, $-NH(C_1$ - C_6 алкил), $-N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$ или оксогруппа.

29. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R_{2S} означает тетрагидропиранил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил или оксогруппа.

30. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R_{2S} означает пиперидинил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил или оксогруппа.

31. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R_{2S} означает морфолинил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил или оксогруппа.

32. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R_{2S} означает 5-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₁-C₆ галогеналкил, галоген, -CN, -OH, -O(C₁-C₆ алкил), -NH₂, -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂ или оксогруппа.

33. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R_{2S} означает тетрагидрофуранил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил или оксогруппа.

34. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R_{2S} означает пирролидинил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил или оксогруппа.

35. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R_{2S} означает 4-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₁-C₆ галогеналкил, галоген, -CN, -OH, -O(C₁-C₆ алкил), -NH₂, -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂ или оксогруппа.

36. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R_{2S} означает оксетанил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил или оксогруппа.

37. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R_{2S} означает азетидинил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил или оксогруппа.

38. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R_{2S} означает 7-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₁-C₆ галогеналкил, галоген, -CN, -ОН, -О(C₁-C₆ алкил), -NH₂, -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂ или оксогруппа.

39. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R_{2S} означает азепабил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил или оксогруппа.

40. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R_{2S} означает 8-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₁-C₆ галогеналкил, галоген, -CN, -OH, -O(C₁-C₆ алкил), -NH₂, -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂ или оксогруппа.

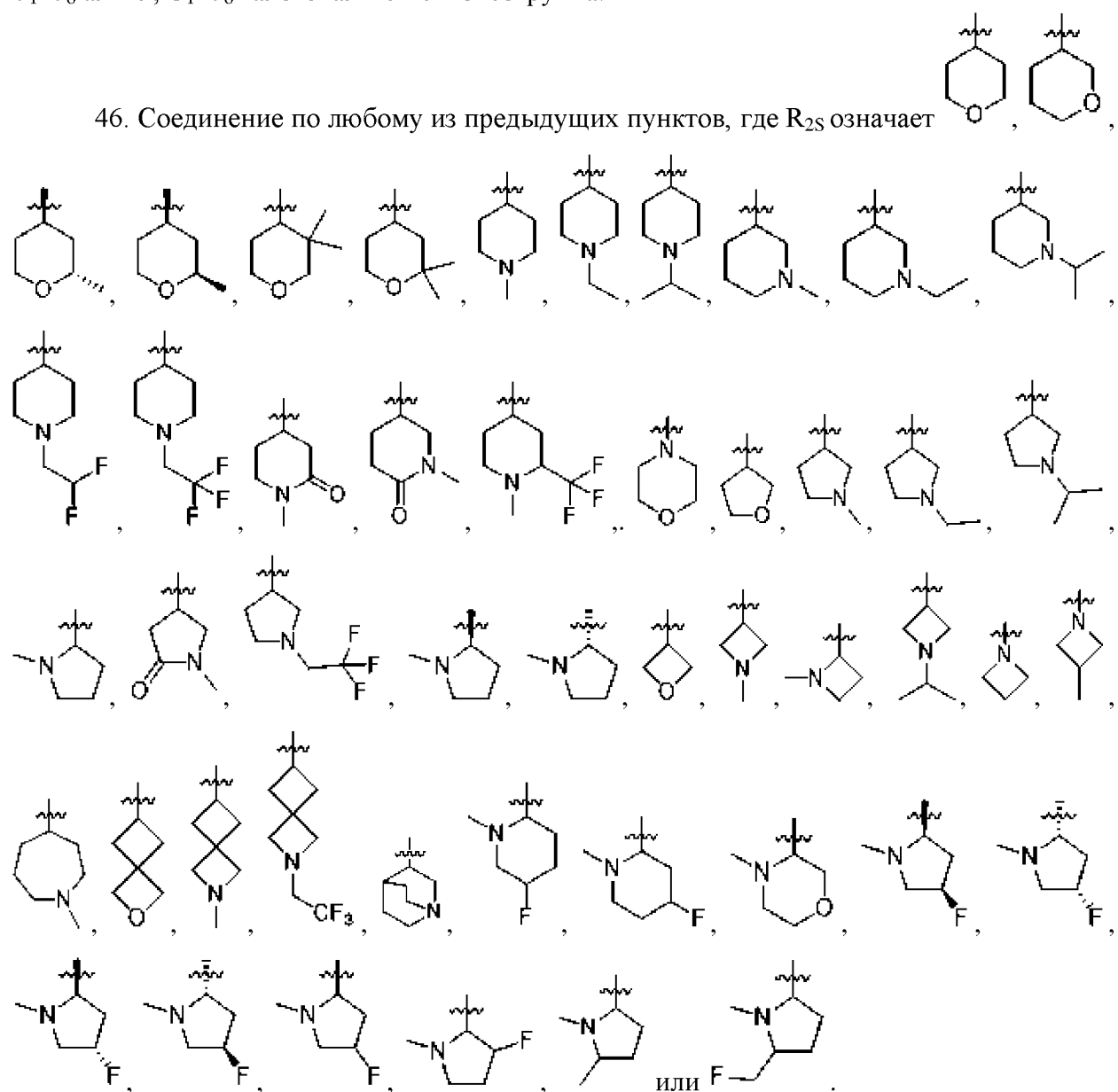
41. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R_{2S} означает спиросочлененный 7-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил или оксогруппа.

42. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R_{2S} означает 2-азаспиро[3.3]гептан, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил или оксогруппа.

43. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R_{2S} означает 2-оксаспиро[3.3]гептан, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил или оксогруппа.

44. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R_{2S} означает мостиковый гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 галогеналкил, галоген, $-CN$, $-OH$, $-O(C_1$ - C_6 алкил), $-NH_2$, $-NH(C_1$ - C_6 алкил), $-N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$ или оксогруппа.

45. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R_{2S} означает мостиковый хинуклидинил, необязательно замещенный одним или большим количеством следующих: C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил или оксогруппа.



47. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R_3 означает 7-12-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или большим количеством R_{3S} .



49. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R_3 означает 5- или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или большим количеством R_{3S} , где каждый R_{3S} независимо означает C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_3 - C_8 циклоалкил, галоген или C_3 - C_8 гетероциклоалкил, где C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_3 - C_8 циклоалкил или C_3 - C_8 гетероциклоалкил необязательно замещен группой $-O(C_1$ - C_6 алкил), $-N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$, галоген или $-CN$.

50. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R_3 означает 5-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или большим количеством R_{3S} , где каждый R_{3S} независимо означает C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_3 - C_8 циклоалкил, галоген или C_3 - C_8 гетероциклоалкил, где C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_3 - C_8 циклоалкил или C_3 - C_8 гетероциклоалкил необязательно замещен группой $-O(C_1$ - C_6 алкил), $-N(C_1$ - C_6 алкил)₂, галоген или $-CN$.

51. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R_3 означает 6-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или большим количеством R_{3S} , где каждый R_{3S} независимо означает C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_3 - C_8 циклоалкил, галоген или C_3 - C_8 гетероциклоалкил, где C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_3 - C_8 циклоалкил или C_3 - C_8 гетероциклоалкил необязательно замещен группой $-O(C_1$ - C_6 алкил), $-N(C_1$ - C_6 алкил)₂, галоген или $-CN$.

52. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R_3 означает пирролил, необязательно замещенный одним или большим количеством R_{35} .

53. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R_3 означает пиразолил, необязательно замещенный одним или большим количеством R_{3S} .

54. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R_3 означает имидазолил, необязательно замещенный одним или большим количеством R_{3S} .

55. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R_3 означает триазолил, необязательно замещенный одним или большим количеством R_{3S} .

56. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R_3 означает тетразолил, необязательно замещенный одним или большим количеством R_{3S} .

57. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R_3 означает изоксазолил, необязательно замещенный одним или большим количеством R_{3s} .

58. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R_3 означает фуранил, необязательно замещенный одним или большим количеством R_{3S} .

59. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R_3 означает оксазолил, необязательно замещенный одним или большим количеством R_{3S} .

60. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R_3 означает изотиазолил, необязательно замещенный одним или большим количеством R_{3S} .

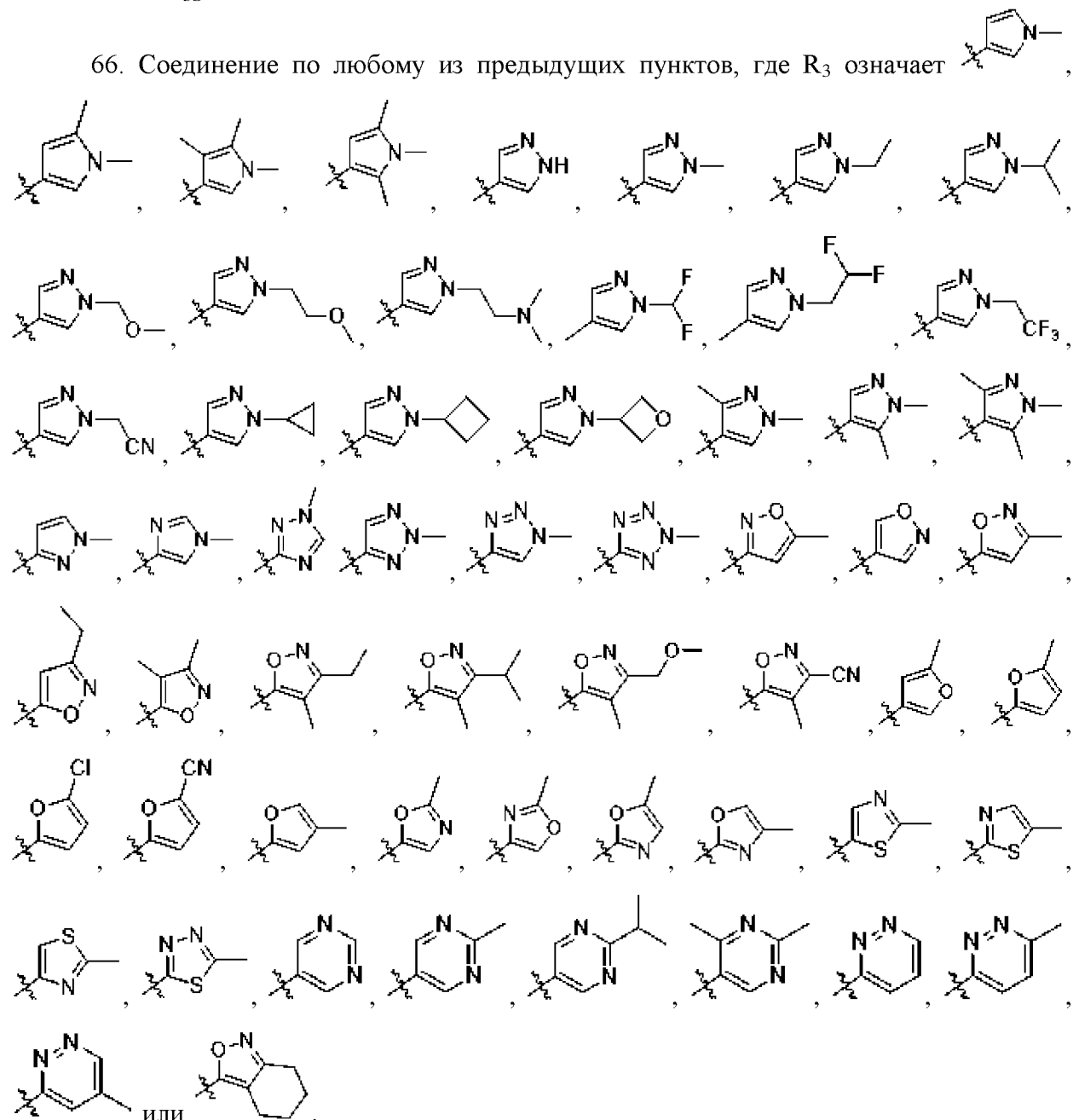
61. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R_3 означает тиадиазолил, необязательно замещенный одним или большим количеством R_{3S} .

62. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R₃ означает пиридинил, необязательно замещенный одним или большим количеством R₃₅.

63. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R_3 означает пиримидинил, необязательно замещенный одним или большим количеством R_{3S} .

64. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R_3 означает пиридазинил, необязательно замещенный одним или большим количеством R_{3S} .

65. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R_3 означает 4,5,6,7-тетрагидробензо[с]изоксазол, необязательно замещенный одним или большим количеством R_{3S} .

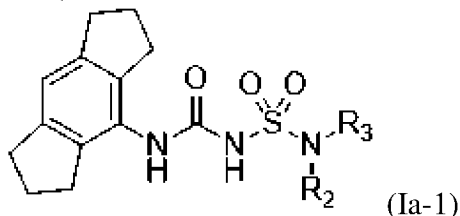


67. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где по меньшей мере один R_{3S} означает C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_3 - C_8 циклоалкил, галоген или C_3 - C_8 гетероциклоалкил, где C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_3 - C_8 циклоалкил или C_3 - C_8 гетероциклоалкил необязательно замещен группой $-O(C_1$ - C_6 алкил), $-N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$, галоген или $-CN$.

68. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где по меньшей мере один R_{3S}

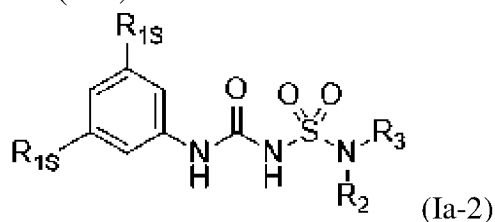
означает , метил, этил, изопропил, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CN}$, CH_2CF_2 или $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$.

69. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где соединение описывается формулой (Ia-1):



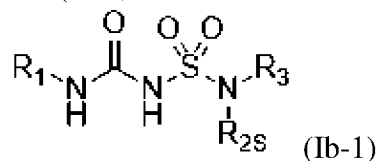
или его пролекарство, сольват или фармацевтически приемлемая соль, где R_2 и R_3 являются такими, как описано в настоящем изобретении.

70. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где соединение описывается формулой (Ia-2):



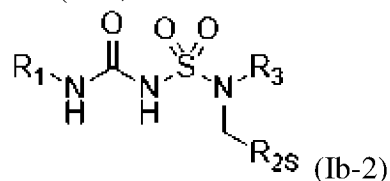
или его пролекарство, сольват или фармацевтически приемлемая соль, где R_{1S} , R_2 и R_3 являются такими, как описано в настоящем изобретении.

71. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где соединение описывается формулой (Ib-1):



или его пролекарство, сольват или фармацевтически приемлемая соль, где R_1 , R_{2S} и R_3 являются такими, как описано в настоящем изобретении.

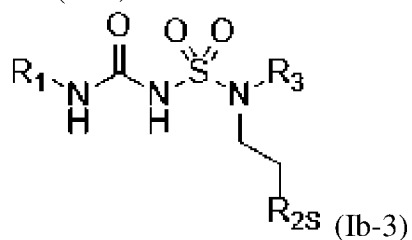
72. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где соединение описывается формулой (Ib-2):



или его пролекарство, сольват или фармацевтически приемлемая соль, где R_1 , R_{2S} и R_3 являются такими, как описано в настоящем изобретении.

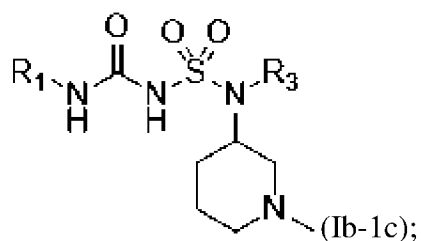
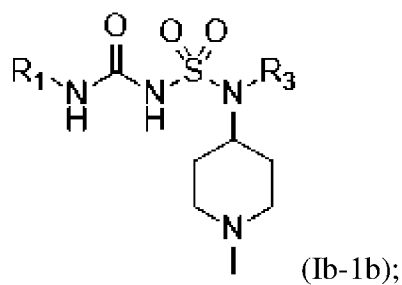
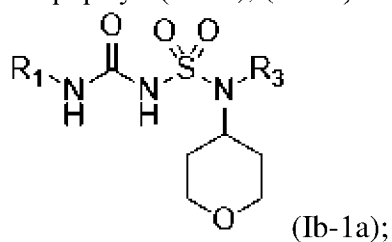
73. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где соединение описывается

формулой (Ib-3):



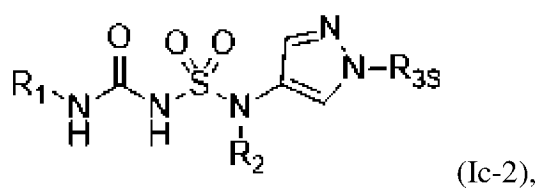
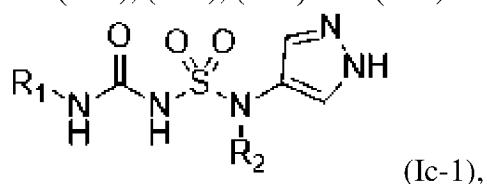
или его пролекарство, сольват или фармацевтически приемлемая соль, где R_1 , R_{2S} и R_3 являются такими, как описано в настоящем изобретении.

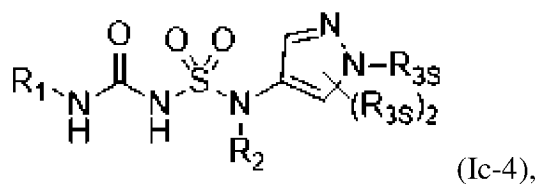
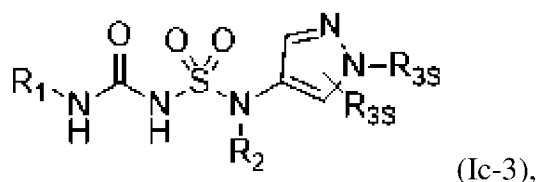
74. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где соединение описывается любой из формул (Ib-1a), (Ib-1b) или (Ib-1c):



или его пролекарство, сольват или фармацевтически приемлемая соль, где R_1 и R_3 являются такими, как описано в настоящем изобретении.

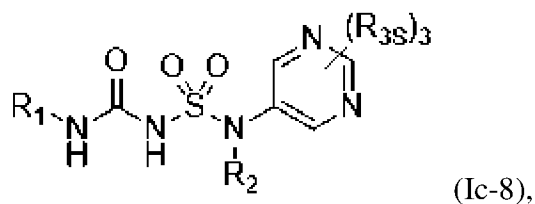
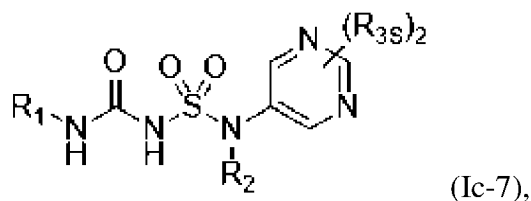
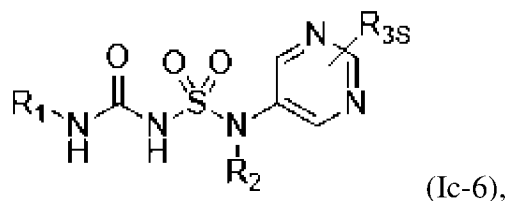
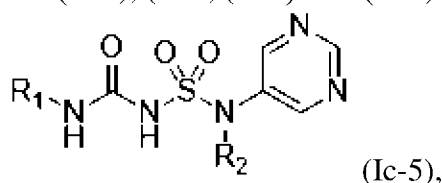
75. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где соединение описывается формулой (Ic-1), (Ic-2), (Ic-3) или (Ic-4):





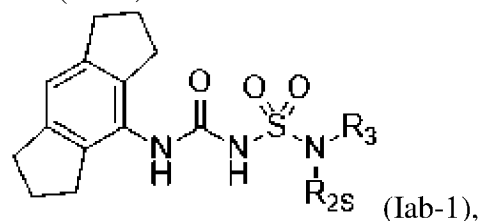
или его пролекарство, сольват или фармацевтически приемлемая соль, где R_1 , R_2 и R_{3S} являются такими, как описано в настоящем изобретении.

76. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где соединение описывается формулой (Ic-5), (Ic-6), (Ic-7) или (Ic-8):



или его пролекарство, сольват или фармацевтически приемлемая соль, где R_1 , R_2 и R_{3S} являются такими, как описано в настоящем изобретении.

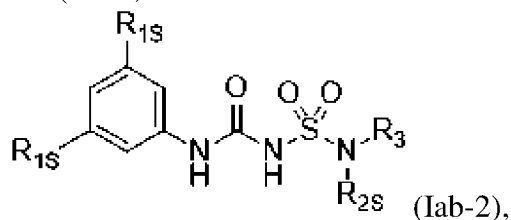
77. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где соединение описывается формулой (Iab-1):



или его пролекарство, сольват или фармацевтически приемлемая соль, где R_{2S} и R_3

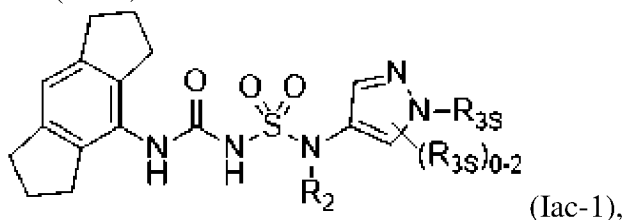
являются такими, как описано в настоящем изобретении.

78. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где соединение описывается формулой (Iab-2):



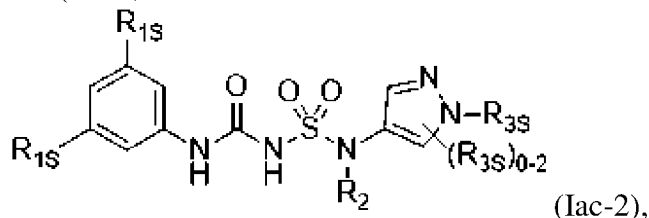
или его пролекарство, сольват или фармацевтически приемлемая соль, где R_{1s} , R_{2s} и R_3 являются такими, как описано в настоящем изобретении.

79. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где соединение описывается формулой (Iac-1):



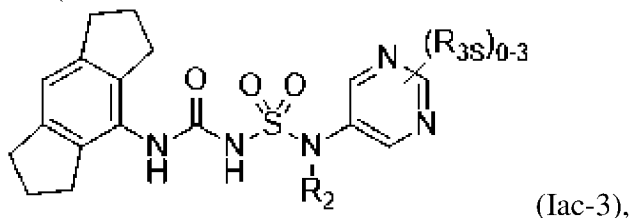
или его пролекарство, сольват или фармацевтически приемлемая соль, где R_2 и R_{3s} являются такими, как описано в настоящем изобретении.

80. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где соединение описывается формулой (Iac-2):



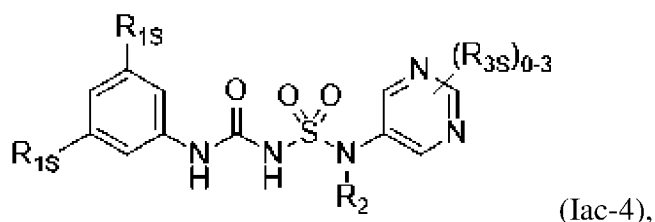
или его пролекарство, сольват или фармацевтически приемлемая соль, где R_{1s} , R_2 и R_{3s} являются такими, как описано в настоящем изобретении.

81. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где соединение описывается формулой (Iac-3):



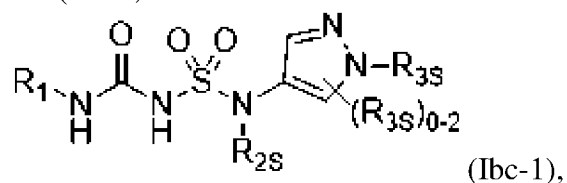
или его пролекарство, сольват или фармацевтически приемлемая соль, где R_2 и R_{3s} являются такими, как описано в настоящем изобретении.

82. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где соединение описывается формулой (Iac-4):



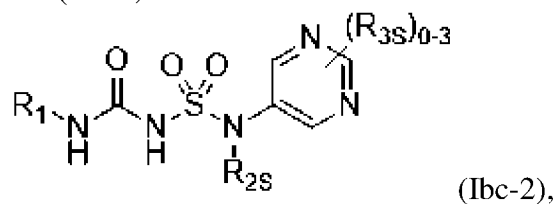
или его пролекарство, сольват или фармацевтически приемлемая соль, где R_{1S} , R_2 и R_{3S} являются такими, как описано в настоящем изобретении.

83. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где соединение описывается формулой (Ibc-1):



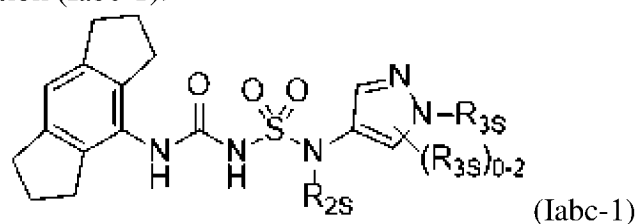
или его пролекарство, сольват или фармацевтически приемлемая соль, где R_1 , R_{2S} и R_{3S} являются такими, как описано в настоящем изобретении.

84. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где соединение описывается формулой (Ibc-2):



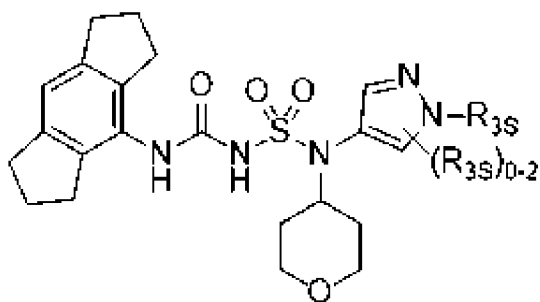
или его пролекарство, сольват или фармацевтически приемлемая соль, где R_1 , R_{2S} и R_{3S} являются такими, как описано в настоящем изобретении.

85. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где соединение описывается формулой (Iabc-1):



или его пролекарство, сольват или фармацевтически приемлемая соль, где R_{2S} и R_{3S} являются такими, как описано в настоящем изобретении.

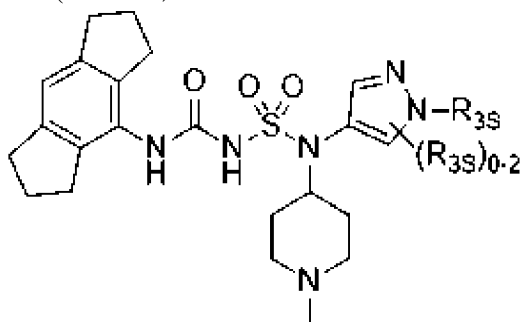
86. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где соединение описывается формулой (Iabc-1a):



(Iabc-1a)

или его пролекарство, сольват или фармацевтически приемлемая соль, где R_{3S} является таким, как описано в настоящем изобретении.

87. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где соединение описывается формулой (Iabc-1b):



(Iabc-1b)

или его пролекарство, сольват или фармацевтически приемлемая соль, где R_{3S} является таким, как описано в настоящем изобретении.

88. Соединение по любому из п.п. 1-87, выбранное из соединений №№ 1-166 и их пролекарств и фармацевтически приемлемых солей.

89. Соединение по любому из п.п. 1-87, выбранное из соединений №№ 1-166 и их фармацевтически приемлемых солей.

90. Соединение по любому из п.п. 1-87, выбранное из соединений №№ 1-166.

91. Соединение по любому из п.п. 1-87, выбранное из соединений №№ 1A-166A и их пролекарств и фармацевтически приемлемых солей.

92. Соединение по любому из п.п. 1-87, выбранное из соединений №№ 1A-166A и их фармацевтически приемлемых солей.

93. Соединение по любому из п.п. 1-87, выбранное из соединений №№ 1A-166A.

94. Соединение, являющееся изотопосодержащим производным соединения по любому из п.п. 1-93.

95. Соединение по п. 94, являющееся меченым дейтерием соединением.

96. Соединение по п. 94, являющееся меченым дейтерием соединением любого из соединений №№ 1-166 и их пролекарств и фармацевтически приемлемых солей.

97. Соединение по п. 94, являющееся меченым дейтерием соединением любого из соединений №№ 1-166.

98. Соединение по п. 94, являющееся меченым дейтерием соединением любого из соединений №№ 1A-166A и их пролекарств и фармацевтически приемлемых солей.

99. Соединение по п. 94, являющееся меченым дейтерием соединением любого из

соединений №№ 1A-166A.

100. Соединение, получаемое или полученное способом, описанным в настоящем изобретении;

способ необязательно включает одну или большее количество стадий, описанных на схемах 1-2.

101. Соединение, полученное способом получения соединения по любому из п.п. 1-93 в качестве промежуточного соединения;

необязательно, промежуточный продукт выбран из числа промежуточных продуктов, описанных в примерах 1-166.

102. Фармацевтическая композиция, включающая соединение по любому из п.п. 1-101 или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.

103. Фармацевтическая композиция по п. 102, где соединение выбрано из соединений №№ 1-166.

104. Фармацевтическая композиция по п. 102, где соединение выбрано из соединений №№ 1A-166A.

105. Способ ингибирования активности инфламмасы, включающий взаимодействие клетки с эффективным количеством соединения по любому из п.п. 1-101 или его фармацевтически приемлемой соли; инфламмасомой необязательно является NLRP3 инфламмазома и активность проявляется *in vitro* или *in vivo*.

106. Способ лечения или предупреждения заболевания или нарушения у нуждающегося в нем субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из п.п. 1-101 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по любому из п.п. 102-104.

107. Способ по п. 106, где заболевание или нарушение связано с участием активности инфламмасы; заболевание или нарушение необязательно представляет собой заболевание или нарушение, в котором участвует активность инфламмасы.

108. Способ по п. 106 или п. 107, где заболевание или нарушение представляет собой воспалительное нарушение, аутовоспалительное нарушение, аутоиммунное нарушение, нейродегенеративное заболевание или рак.

109. Способ по любому из п.п. 106-108, где заболевание или нарушение представляет собой воспалительное нарушение, аутовоспалительное нарушение или аутоиммунное нарушение; заболевание или нарушение необязательно выбрано из группы, включающей криопирин-ассоциированный аутовоспалительный синдром (CAPS; например, семейный холодовой аутовоспалительный синдром (FCAS), синдром Маки-Веллса (MWS), хронический младенческий неврологический кожно-артикулярный (CINCA) синдром/младенческое мультисистемное воспалительное заболевание (NOMID)), семейную средиземноморскую лихорадку (FMF), неалкогольную жировую инфильтрацию печени (NAFLD), неалкогольный стеатогепатит (NASH), подагру, ревматоидный артрит, остеоартрит, болезнь Крона, хроническое обструктивное заболевание легких (COPD),

хроническое заболевание почек (CKD), фиброз, ожирение, диабет типа 2, рассеянный склероз, кожное заболевание (например, акне) и нейровоспаление, происходящее при заболеваниях, вызванных мисфолдингом белка (например, прионные заболевания).

110. Способ по любому из п.п. 106-108, где заболевание или нарушение представляет собой нейродегенеративное заболевание; заболевание или нарушение необязательно представляет собой болезнь Паркинсона или болезнь Альцгеймера.

111. Способ по любому из п.п. 106-108, где заболевание или нарушение представляет собой рак; необязательно, рак представляет собой метастазирующий рак, рак головного мозга, желудочно-кишечный рак, рак кожи, немелкоклеточную карциному легких, плоскоклеточную карциному головы и шеи или колоректальную аденокарциному.

112. Соединение по любому из п.п. 1-99 или фармацевтическая композиция по любому из п.п. 102-104, для применения для ингибирования активности инфламмасы; инфламмасой необязательно является NLRP3 инфламмаза и активность проявляется *in vitro* или *in vivo*.

113. Соединение по любому из п.п. 1-99 или фармацевтическая композиция по любому из п.п. 102-104 для применения для лечения или предупреждения заболевания или нарушения.

114. Соединение или фармацевтическая композиция по п. 113, где заболевание или нарушение связано с участием активности инфламмасы; заболевание или нарушение необязательно представляет собой заболевание или нарушение, в котором участвует активность инфламмасы.

115. Соединение или фармацевтическая композиция по п. 113 или п. 114, где заболевание или нарушение представляет собой воспалительное нарушение, аутовоспалительное нарушение, аутоиммунное нарушение, нейродегенеративное заболевание или рак.

116. Соединение или фармацевтическая композиция по любому из п.п. 113-115, где заболевание или нарушение представляет собой воспалительное нарушение, аутовоспалительное нарушение или аутоиммунное нарушение; заболевание или нарушение необязательно выбрано из группы, включающей криопирин-ассоциированный аутовоспалительный синдром (CAPS; например, семейный холодовой аутовоспалительный синдром (FCAS), синдром Маки-Веллса (MWS), хронический младенческий неврологический кожно-артикулярный (CINCA) синдром/младенческое мультисистемное воспалительное заболевание (NOMID)), семейную средиземноморскую лихорадку (FMF), неалкогольную жировую инфильтрацию печени (NAFLD), неалкогольный стеатогепатит (NASH), подагру, ревматоидный артрит, остеоартрит, болезнь Крона, хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), хроническое заболевание почек (CKD), фиброз, ожирение, диабет типа 2, рассеянный склероз, кожные заболевания (например, акне) и нейровоспаление, происходящее при заболеваниях, вызванных мисфолдингом белка (например, прионные заболевания).

117. Соединение или фармацевтическая композиция по любому из п.п. 113-115, где

заболевание или нарушение представляет собой нейродегенеративное заболевание; заболевание или нарушение необязательно представляет собой болезнь Паркинсона или болезнь Альцгеймера.

118. Соединение или фармацевтическая композиция по любому из п.п. 113-115, где заболевание или нарушение представляет собой рак; необязательно, рак представляет собой метастазирующий рак, желудочно-кишечный рак, рак головного мозга, рак кожи, немелкоклеточную карциному легких, плоскоклеточную карциному головы и шеи или колоректальную аденокарциному.

119. Применение соединения по любому из п.п. 1-99 или его фармацевтически приемлемой соли для приготовления лекарственного средства для ингибирования активности инфламмасы; инфламмасой необязательно является NLRP3 инфламмазома и активность проявляется *in vitro* или *in vivo*.

120. Применение соединения по любому из п.п. 1-99 или его фармацевтически приемлемой соли для приготовления лекарственного средства для лечения или предупреждения заболевания или нарушения.

121. Применение по п. 120, где заболевание или нарушение связано с участием активности инфламмасы; заболевание или нарушение необязательно представляет собой заболевание или нарушение, в котором участвует активность инфламмасы.

122. Применение по п. 120 или п. 121, где заболевание или нарушение представляет собой воспалительное нарушение, аутовоспалительное нарушение, аутоиммунное нарушение, нейродегенеративное заболевание или рак.

123. Применение по любому из п.п. 120-122, где заболевание или нарушение представляет собой воспалительное нарушение, аутовоспалительное нарушение или аутоиммунное нарушение; заболевание или нарушение необязательно выбрано из криопирин-ассоциированного аутовоспалительного синдрома (CAPS; например, семейный холодовой аутовоспалительный синдром (FCAS), синдром Маки-Веллса (MWS), хронический младенческий неврологический кожно-артикулярный (CINCA) синдром/младенческое мультисистемное воспалительное заболевание (NOMID)), семейной средиземноморской лихорадки (FMF), неалкогольной жировой инфильтрации печени (NAFLD), неалкогольного стеатогепатита (NASH), подагры, ревматоидного артрита, остеоартрита, болезни Крона, хронического обструктивного заболевания легких (COPD), хронического заболевания почек (CKD), фиброза, ожирения, диабета типа 2, рассеянного склероза, кожных заболеваний (например, акне) и нейровоспаления, происходящего при заболеваниях, вызванных мисфолдингом белка (например, прионные заболевания).

124. Применение по любому из п.п. 120-122, где заболевание или нарушение представляет собой нейродегенеративное заболевание; заболевание или нарушение необязательно представляет собой болезнь Паркинсона или болезнь Альцгеймера.

125. Применение по любому из п.п. 120-122, где заболевание или нарушение представляет собой кожное заболевание; заболевание или нарушение необязательно

представляет собой акне.

126. Применение по любому из п.п. 120-122, где заболевание или нарушение представляет собой рак; необязательно, рак представляет собой метастазирующий рак, рак головного мозга, желудочно-кишечный рак, рак кожи, немелкоклеточную карциному легких, плоскоклеточную карциному головы и шеи или колоректальную аденокарциному.

По доверенности