

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202390050 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.02.07(22) Дата подачи заявки
2021.06.18

(51) Int. Cl. C07D 263/28 (2006.01)
C07C 335/16 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
C07D 233/64 (2006.01)
C07D 213/64 (2006.01)
C07D 213/55 (2006.01)
C07D 309/06 (2006.01)
C07D 261/08 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)
A61K 31/421 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 19/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ДИГИДРООКСАЗОЛА И ТИОМОЧЕВИНЫ ИЛИ МОЧЕВИНЫ, МОДУЛИРУЮЩИЕ ПУТЬ NLRP3-ИНФЛАММАСОМЫ

(31) 20 18 1221.1; 21 16 4097.4

(32) 2020.06.19; 2021.03.22

(33) EP

(86) PCT/EP2021/066695

(87) WO 2021/255279 2021.12.23

(71) Заявитель:

АЦ ИММУНЕ СА (CH)

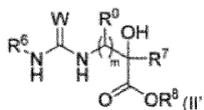
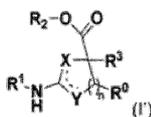
(72) Изобретатель:

Габелльери Эмануэле (CH), Молетт
Жером (FR), Деленже Вероник (CH)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к новым соединениям для лечения, облегчения или предотвращения группы заболеваний, расстройств и аномалий, которые отвечают на модуляцию или ингибирование активации компонента пути NLRP3-инфламмосомы. В частности, компонент пути инфламмосомы представляет собой белок 3, содержащий пириновый домен семейства NOD-подобных рецепторов (NLR), инфламмосому. Более конкретно, соединения по настоящему изобретению обладают способностью модулировать путь NLRP3-инфламмосомы. Кроме того, соединения по настоящему изобретению подходят для лечения, облегчения или предотвращения группы заболеваний, расстройств и аномалий, которые отвечают на модуляцию, в частности на снижение, уровней IL-1 бета и/или IL-18.



A1

202390050

202390050

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-576485EA/030

ПРОИЗВОДНЫЕ ДИГИДРООКСАЗОЛА И ТИОМОЧЕВИНЫ ИЛИ МОЧЕВИНЫ, МОДУЛИРУЮЩИЕ ПУТЬ NLRP3-ИНФЛАММАСОМЫ

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к новым соединениям, которые могут быть использованы для лечения, облегчения или профилактики заболевания, расстройства или аномалии, которые отвечают на модуляцию, в частности на ингибирование активации, компонента пути NLRP3-инфламماسомы. В частности, компонент пути инфламماسомы представляет собой белок 3, содержащий пириновый домен семейства NOD-подобных рецепторов (NLR), инфламмасому. Более конкретно, соединения по настоящему изобретению обладают способностью модулировать, например, ингибировать активацию пути NLRP3 инфламмасомы. Кроме того, соединения по настоящему изобретению обладают способностью модулировать, в частности снижать, уровни IL-1 бета и/или IL-18. Настоящее изобретение относится к новым соединениям для лечения, облегчения или профилактики заболевания, расстройства или аномалии, которые отвечают на ингибирование активации пути NLRP3 инфламмасомы. Настоящее изобретение относится к новым соединениям для лечения, облегчения или профилактики заболевания, расстройства или аномалии, которые отвечают на модуляцию уровней IL-1 бета и/или IL-18. Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим указанные соединения, способам применения указанных соединений при лечении различных заболеваний, расстройству или аномалий, которые отвечают на вышеупомянутую модуляцию, содержащим их лекарственным средствам и их применению.

Уровень техники изобретения

Белковые комплексы инфламмасомы являются ключевыми компонентами воспалительной передачи сигналов. Эти комплексы собираются в ответ на различные сигналы опасности, такие как молекулы инфекционных агентов (патоген-ассоциированные молекулярные паттерны, PAMP), а также измененные молекулы хозяина, продукты стерильного повреждения тканей и факторы окружающей среды (опасно-ассоциированные молекулярные паттерны, DAMP). Семейство инфламмасом состоит из NALP1-14, IPAF и NAIP 1-6, причем каждый член семейства обеспечивает специфичность в отношении различных PAMP/DAMP, включая нуклеиновые кислоты, бактериальные белки, метаболиты, белковые агрегаты и активность токсинов (Sharma, D. & Kanneganti, T.D. The cell biology of inflammasomes: mechanisms of inflammasome activation and regulation. *J. Cell Biol.* 213, 617-629 (2016)). Инфламмасомы обычно состоят из сенсора (цитозольного паттерн-распознающего рецептора, PRR) и адапторного белка, называемого апоптозассоциированный speck-подобный белок, содержащий рекрутинговый домен каспазы (CARD) (ASC), и эффектором, таким как протеаза каспаза-1 (Broz, P.; Dixit, V. M. Inflammasomes: Mechanism of Assembly, Regulation and Signalling. *Nat. Rev. Immunol.* 2016, 16,

407-420).

NLRP3-инфламмосома (белок 3, содержащий пириновый домен семейства NOD-подобных рецепторов (NLR)) является одним из наиболее хорошо описанных членов семейства. Это трехкомпонентный белок семейства NLR, который содержит аминоконцевой домен PYRIN (PYD), нуклеотид-связывающий домен NACHT и карбоксиконцевой домен, богатый лейциновыми повторами (LRR). В ответ на различные агенты, включая агрегированные белки, кристаллы и измененный ионный гомеостаз клеток, сенсорная молекула NLRP3 собирается в мультимолекулярный комплекс с апоптоз-ассоциированным speck-подобным белком, содержащим адапторный белок домена активации и рекрутирования каспазы (ASC, также известный как PYCARD). Полимеризация белка ASC в большой комплекс (ASC speck) приводит к активации эффекторного белка каспазы-1 и последующему расщеплению pro-IL-1 бета (β) и pro-IL18 на их активные секретлируемые формы и опосредует пироптоз (Heneka *et al.*, 2018 *Nat Rev Neurosci*). IL-1 бета (β) действует через рецепторы IL-1 бета (β), индуцирует вторичные провоспалительные сигналы, включая секрецию IL-6 и TNF альфа, привлекает и активирует клетки адаптивной иммунной системы в очагах инфекции. Комплексы NLRP3/ASC, по-видимому, высвобождаются во внеклеточную среду, где они могут распространять воспаление.

Многочисленные генетические и фармакологические данные подчеркивают важность NLRP3-инфламмосомы при заболеваниях человека. Мутации с усилением функции NLRP3 приводят к наследственным криопирин-ассоциированным периодическим синдромам (CAPS), включая синдром Макла-Уэллса (MWS), семейный холодовой аутовоспалительный синдром (FCAS) и мультисистемное воспалительное заболевание неонатального возраста (NOMID).

Накопление продуктов повреждения тканей, связанных со старением, приводит к активации NLRP3-инфламмосомы при множественных заболеваниях, включая нарушения обмена веществ, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз, атеросклероз, ожирение, заболевания легких, заболевания печени и подагру.

Обширные экспериментальные данные на животных моделях указывают на пагубную роль чрезмерной активации NLRP3 при широком спектре заболеваний. Генетическая или фармакологическая даунрегуляция NLRP3-инфламмосомы показала защиту в моделях болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, бокового амиотрофического склероза, демиелинизации, вирусного энцефалита, эпилепсии, инсульта, атеросклероза, астмы, аллергического воспаления, криопирин-ассоциированного периодического синдрома (CAPS), подагры, воспалительного заболевания кишечника, неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), неалкогольного стеатогепатита (NASH), гипертензии, инфаркта миокарда, оксалат-индуцированной нефропатии, реакции «трансплантат против хозяина», диабета 1 и 2 типа, ревматоидного артрита, миелодиспластического синдрома, и других (Heneka *et al.*, *Nat. Rev. Neurosci.* 2018 Oct;19(10):610-621; Mangan *et al.*, *Nat. Rev. Drug Discov.* 2018 Aug; 17(8):588-606).

По причинам, описанным выше, модуляция активности пути NLRP3-инфламмосомы представляет собой многообещающий терапевтический подход.

Текущие методы лечения заболеваний, связанных с NLRP3, включают биологические препараты, нацеленные на IL-1. Это рекомбинантный антагонист рецептора IL-1 анакинра, нейтрализующее антитело к IL-1 бета (β) канакинумаб и растворимый рецептор-ловушка IL-1 рилонацепт. Однако их активность ограничена нижележащими эффекторами инфламмосомы, а их биодоступность для применения в центральной нервной системе (ЦНС) ограничена.

Было показано, что несколько небольших молекул ингибируют путь NLRP3-инфламмосомы (Baldwin, A. G., Brough, D. & Freeman, S. Inhibiting the NLRP3 inflammasome pathway: a chemical perspective. *J. Med. Chem.* **59**, 1691-1710 (2016); reviewed in Mangan *et al.*, *Nat Rev Drug Discov.* 2018 Aug;17(8):588-606). К ним относятся различные химические классы, такие как соединения на основе сульфонилмочевины (глибурид, CP-456,773 (также называемый CRID3 и MCC950) и его производные); фенаматы классов нестероидных противовоспалительных средств; аналог гидроксисульфонида JC-171; новая серия соединений бора; бензимидазолсодержащая структура Fc11a-2; поликетид спиродалезол; производные акрилата и акриламида; 3,4-метилendioкси- β -нитростирол; молекула β -сульфонилнитрила OLT1177; CY-09; BOT-4-one; и акцепторы Михаэля. Большинство из этих соединений имеют неизбирательный механизм действия и ограниченную эффективность.

WO2016131098, WO2017/140778 и WO2018215818 относятся к сульфонилмочевине и родственным соединениям и их применению для лечения или выявления заболевания или состояния, реагирующего на ингибирование NLRP3 или ингибирование активации NLRP3 или родственных компонентов воспалительного процесса.

WO2019008025, WO2019008029, WO2019034686, WO2019034688, WO2019034690, WO2019034692, WO2019034693, WO2019034696, WO2019034697, WO2019068772, WO2019092170, WO2019092171 и WO2019092172 относятся к новым соединениям (например, сульфонилмочевинам, сульфонилтиомочевинам, сульфоксиминмочевинам и сульфоксиминтиомочевинам), полезным для лечения и профилактики медицинских расстройств и заболеваний, особенно путем ингибирования NLRP3.

WO2017184604, WO2017184623, WO2017184624, WO2019023145, WO2019023147 и WO2019079119 относятся к химическим соединениям, которые применимы для лечения состояния, заболевания или расстройства, при котором снижение или повышение активности NLRP3 способствует патологии и/или симптомам, и/или прогрессированию состояния, заболевания или расстройства у субъекта.

В WO2019211463, WO2020021447 и WO2021043966 описаны соединения для ингибирования NLRP3 и/или пути инфламмосомы NLRP3.

WO2018136890 относится к соединениям сульфонилмочевины и сульфонилтиомочевины и их применению для лечения заболевания или состояния, реагирующего на модуляцию цитокинов, таких как IL-1 бета (β) и IL-18, модуляцию NLRP3

или ингибирование активации NLRP3 или родственных компонентов воспалительного процесса.

WO2018225018 и WO2019043610 относятся к модуляторам NLRP3, а также к применению новых соединений-ингибиторов при лечении заболеваний или состояний, а также к лечению болезненных состояний, опосредованных NLRP3, а также к лечению заболеваний или состояний, в которых задействованы активность интерлейкина 1 бета (β) и интерлейкина-18 (IL-18).

WO2018015445 относится к соединениям сульфонилмочевины, которые обладают ингибирующей инфламмасом активностью и, соответственно, применимы в способах лечения человека или животного.

В WO2020018975 описаны производные сульфонидамида, определенные как ингибиторы активности интерлейкина-1 и модуляторы NLRP3 в связи с воспалительными процессами.

WO9832733 относится к арил- и гетероарилзамещенным сульфонилмочевинам, которые являются ингибиторами процессинга и высвобождения интерлейкина-1 альфа (α) и интерлейкина-1 бета (β).

В WO2020018970 описаны сульфонилмочевины, определенные как ингибиторы активности интерлейкина-1.

Недавно была расшифрована взаимосвязь между путем NLRP3-инфламмосомы и патологией тау-белка. Ising *et al.* (*Nature* 2019 Nov; 575(7784):669-673) исследовали важную роль активации микроглии и пути NLRP3-инфламмосомы в патогенезе тауопатий на мышинной модели лобно-височной деменции (FTD) Tau22. Генетическая абляция компонентов пути NLRP3-инфламмосомы у мышей Tau22 уменьшила агрегацию/фосфорилирование тау-белка, а также улучшила когнитивные функции. Stancu *et al.* (*Acta Neuropathol.* 2019; 137(4): 599-617) исследовали роль активации инфламмосом в прионоподобном или матричном посеве тау-патологии. Значительное ингибирование патологии экзогенно засеянного тау было обнаружено у трансгенных мышей с дефицитом ASC - PS19 Тау. Кроме того, было продемонстрировано, что хроническое внутримозговое введение ингибитора NLRP3, MCC950, ингибирует экзогенно засеянную патологию тау. Наконец, дефицит ASC также снижал неэкзогенную патологию тау-белка у мышей PS19.

Существует необходимость в выявлении и разработке специфических ингибиторов пути NLRP3-инфламмосомы и/или модуляторов активности интерлейкинов с улучшенными фармакологическими, и/или физиологическими, и/или физико-химическими свойствами.

Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I'), соединению формулы (I), соединению формулы (II') или соединениям формулы (II), которые неожиданно оказались способными модулировать компонент пути NLRP3-инфламмосомы, в частности, ингибировать активацию компонента пути инфламмосомы NLRP3, такого как NLRP3-инфламмосома. Таким образом, такие соединения полезны при лечении заболевания, расстройства или аномалии, которые отвечают на модуляцию компонента

пути NLRP3-инфламмосомы и/или которые отвечают на модуляцию уровней IL-1 бета и/или IL-18, которые обычно приводят к патологическому воспалению

Сущность изобретения

Соответственно, настоящее изобретение предоставляет соединения формулы (I'), соединения формулы (I), соединения формулы (II') или соединения формулы (II), или их стереоизомеры, или рацемические смеси, или таутомеры, или полиморфы, или фармацевтически приемлемые соли, или пролекарства, или гидраты, или сольваты. В рамках настоящего изобретения любая ссылка на соединения формулы (I'), (I), (II') или (II) или их предпочтительные варианты осуществления подразумевает также ссылку на их стереоизомеры, или рацемические смеси, или таутомеры, или полиморфы, или фармацевтически приемлемые соли, или пролекарства, или гидраты, или сольваты.

Соединения формулы (I'), (I), (II') или (II), или их стереоизомеры, рацемические смеси, таутомеры, полиморфы, фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, гидраты или сольваты, подходят для лечения, облегчения или профилактики заболевания, расстройства или аномалии, которое отвечает на модуляцию, в частности ингибирование, компонента пути NLRP3-инфламмосомы, или которое отвечает на модуляцию, в частности на снижение, уровней IL-1 бета и/или IL-18. В частности, компонентом пути инфламмосомы является NLRP3-инфламмосома. Активация пути NLRP3-инфламмосомы может запускать образование ASC specks, расщепление и активацию каспазы-1 и каспазы-8 и последующую активацию и высвобождение IL-1 бета, IL-18, расщепление гасдермина D и образование пор, пироптоз и высвобождение белков IL-1 альфа, IL-33, IL-17 и белка высокомолекулярной группы (HMGB). Соединения формулы (I'), (I), (II') или (II), или их стереоизомеры, рацемические смеси, таутомеры, полиморфы, фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, гидраты или сольваты, обладают способностью модулировать, в частности снижать, уровни IL-1 бета и/или IL-18.

Соединения формулы (I'), (I), (II') и (II), или их стереоизомеры, рацемические смеси, таутомеры, полиморфы, фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, гидраты или сольваты, проявляют высокую способность модулировать и, в частности, ингибировать активацию, компонента пути NLRP3-инфламмосомы, где компонент пути инфламмосомы представляет собой NLRP3-инфламмосому. Благодаря своим уникальным конструктивным особенностям эти соединения проявляют такие свойства, как модуляция или ингибирование активации пути NLRP3-инфламмосомы, что позволяет им быть успешными лекарственными средствами для лечения, облегчения или профилактики заболеваний, расстройств и аномалий, отвечающих на модуляцию или ингибирование компонента пути NLRP3-инфламмосомы, таких как, например, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, CAPS, неалкогольная жировая болезнь печени (NAFLD), неалкогольный стеатогепатит (NASH) и подагра.

В другом варианте осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I'), (I), (II') или (II), или его стереоизомер, рацемическую смесь, таутомер, полиморф, фармацевтически приемлемую соль,

пролекарство, гидрат или сольват, и необязательно содержащей по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель, адъювант или эксципиент.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I'), (I), (II') или (II), или его стереоизомеру, рацемической смеси, таутомеру, полиморфу, фармацевтически приемлемой соли, пролекарству, гидрату или сольвату, для применения в качестве лекарственного средства.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I'), (I), (II') или (II), или его стереоизомеру, рацемической смеси, таутомеру, полиморфу, фармацевтически приемлемой соли, пролекарству, гидрату или сольвату для применения в лечении, облегчении или профилактики заболевания, расстройства или аномалии, которое отвечают на модуляцию, в частности на ингибирование активации, компонента пути NLRP3-инфламмосомы и/или которое отвечает на модуляцию, в частности на снижение, уровней IL-1 бета и/или IL-18.

Еще один вариант осуществления относится к применению соединения формулы (I'), (I), (II') или (II), или его стереоизомера, рацемической смеси, таутомера, полиморфа, фармацевтически приемлемой соли, пролекарства, гидрата или сольвата, для получения лекарственного средства для лечения, облегчения или профилактики заболевания, расстройства или аномалии, которое отвечает на модуляцию, в частности на ингибирование активации, компонента пути NLRP3-инфламмосомы и/или которое отвечает на модуляцию, в частности на снижение, уровней IL-1 бета и/или IL-18.

В еще в одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения, облегчения или профилактики заболевания, расстройства или аномалии, которое отвечает на модуляцию, в частности ингибирование активации, компонента пути NLRP3-инфламмосомы, или которое отвечает на модуляцию, в частности на снижение, уровней IL-1 бета и/или IL-18, причем способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I'), (I), (II') или (II), или его стереоизомера, рацемической смеси, таутомера, полиморфа, фармацевтически приемлемой соли, пролекарства, гидрата или сольвата, субъекту, нуждающемуся в этом (например, пациенту).

Фармацевтическая композиция, включающая комбинацию соединения формулы (I'), (I), (II') или (II), или его стереоизомерв, рацемической смеси, таутомера, полиморфа, фармацевтически приемлемой соли, пролекарства, гидрата или сольвата, и по меньшей мере еще одного биологически активного соединения, отличного от соединения формулы (I'), (I), (II') или (II), или его стереоизомера, рацемической смеси, таутомера, полиморфа, фармацевтически приемлемой соли, пролекарства, гидрата или сольвата, и необязательно содержащей по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель, адъювант или эксципиент, также является предметом настоящего изобретение.

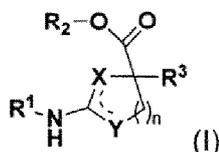
В частности, дополнительным биологически активным соединением может быть такое соединение, которое используется для лечения заболевания, расстройства или аномалии, связанных с заболеванием, нацеленным на другой патомеханизм, например, антитело против бета-амилоида, антитело против тау, низкомолекулярный ингибитор бета-

амилоида, низкомолекулярный ингибитор агрегации тау, антитело против альфа-синуклеина или низкомолекулярный ингибитор агрегации альфа-синуклеина, антитело против TDP-43 или низкомолекулярный ингибитор агрегации TDP-43, среди прочего. Когда соединение по изобретению используется в комбинации с другим биологически активным соединением, доза каждого соединения может отличаться от дозы, если соединение используется в качестве монотерапии.

Дополнительный вариант осуществления относится к применению соединения формулы (I'), (I), (II') или (II) или его стереоизомера, рацемической смеси, таутомера, полиморфа, фармацевтически приемлемой соли, пролекарства, гидрата или сольвата в качестве аналитического стандарта или *in vitro* инструмента скрининга.

Следующие пункты также являются частью изобретения:

A1. Соединение формулы (I)



или его стереоизомеры, рацемические смеси, таутомеры, фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, гидраты или сольваты;

где

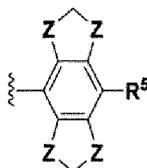
X независимо выбран из группы, состоящей из O, N и S;

Y независимо выбран из группы, состоящей из N и O;

как допускает валентность, --- представляет собой комбинацию одинарной связи и двойной связи или представляет собой две одинарные связи;

n имеет значение 1 или 2;

R¹ представляет собой



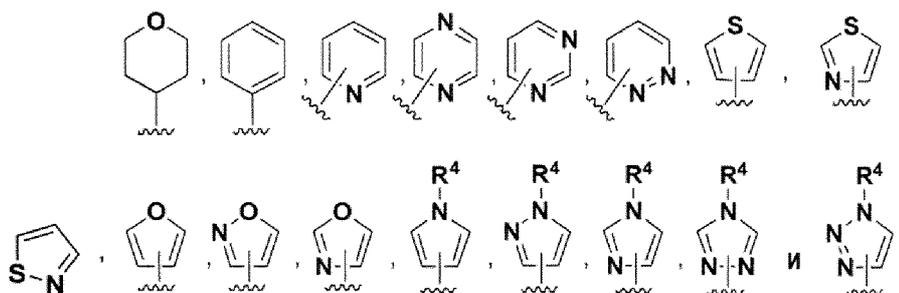
где

Z независимо выбран из группы, состоящей из CH₂ и O, при условии, что не более двух из Z представляют собой O;

R⁵ независимо выбран из группы, состоящей из водорода и галогена;

R² независимо выбран из группы, состоящей из C₁-C₆алкила и C₃-C₆циклоалкила;

R³ независимо выбран из группы, состоящей из



где

кроме положения R^4 , R^3 может быть необязательно замещен галогеном, C_1 - C_6 алкилом или -ОМе;

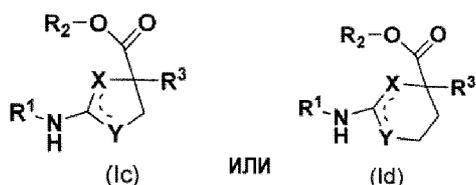
R^4 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила;

где

любой упомянутый C_1 - C_6 алкил может быть необязательно замещен -ОН; и

C_3 - C_6 циклоалкил может быть необязательно замещен -ОН.

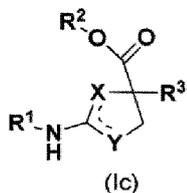
A2. Соединение формулы (I) по пункту A1, которое представляет собой соединение формулы (Ic) или соединение формулы (Id)



или его стереоизомеры, рацемические смеси, таутомеры, фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, гидраты или сольваты

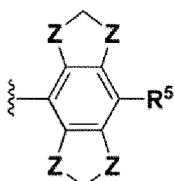
где --- , X, Y, R^1 , R^2 и R^3 имеют значения, как определено в пункте 1.

A3. Соединение формулы (I) по пункту A2, которое представляет собой соединение формулы (Ic)



где --- , X, Y, R^1 , R^2 и R^3 имеют значения, как определено в пункте 1.

A4. Соединение формулы (I) по пункту A3, где



R^1 представляет собой

где

Z представляет собой CH_2 ;

R^5 представляет собой водород;

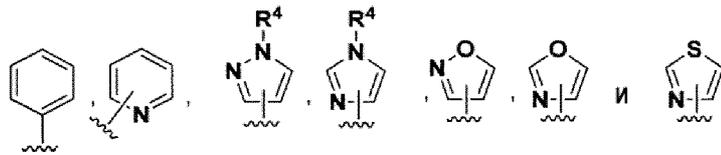
X представляет собой O;

Y представляет собой N;

как допускает валентность, R^6 представляет собой комбинацию одинарной связи и двойной связи;

R^2 представляет собой этил;

R^3 независимо выбран из группы, состоящей из

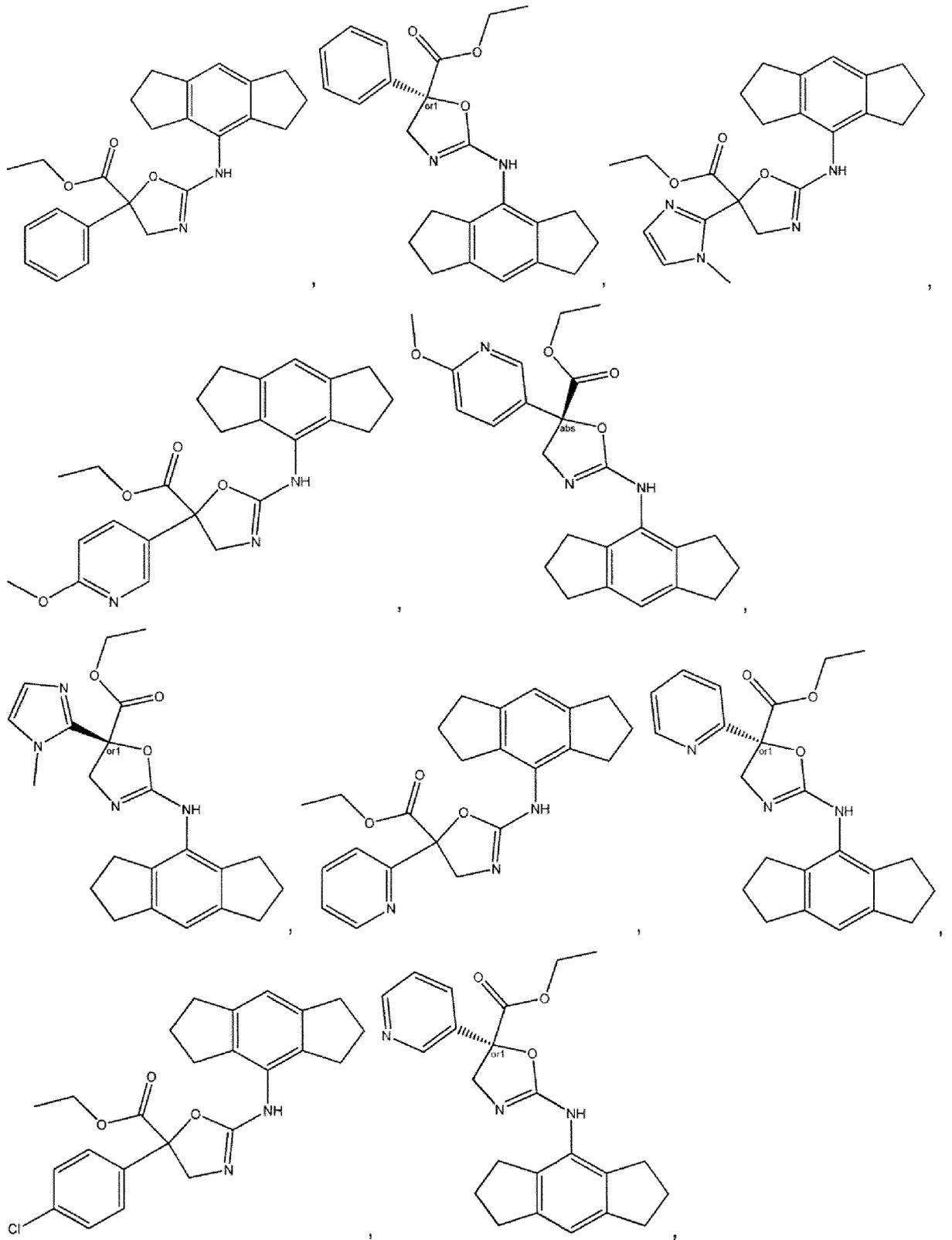


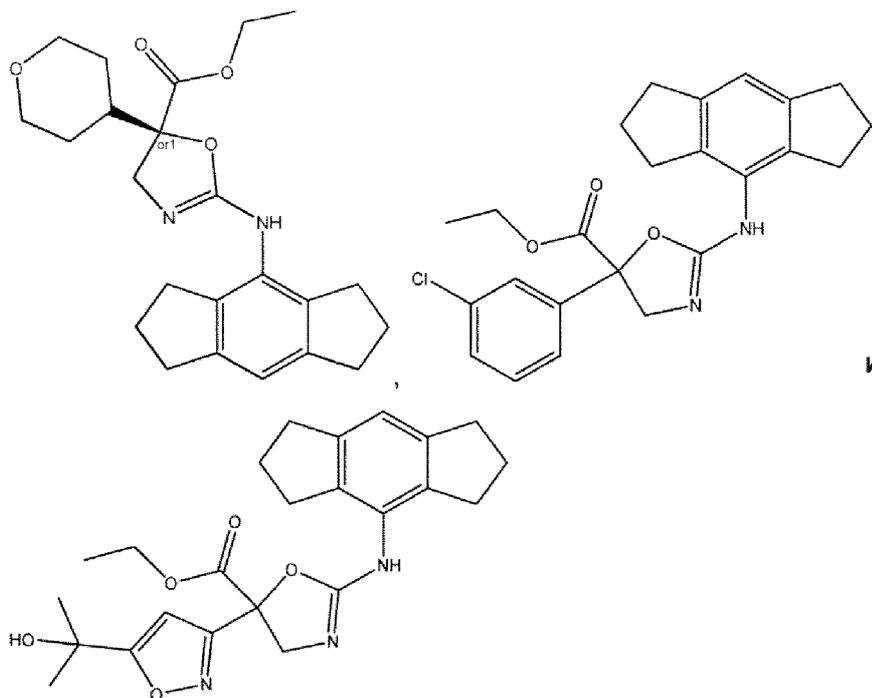
где

кроме положения R^4 , R^3 может быть необязательно замещен Cl, изопропилом или -OMe, где изопропил может быть необязательно замещен -OH; и

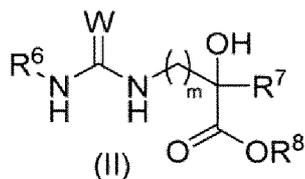
R^4 представляет собой метил или этил.

A5. Соединение по пунктам A1-A4, выбранное из





А6. Соединение формулы (II)



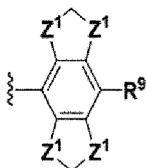
или его стереоизомеры, рацемические смеси, таутомеры, фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, гидраты или сольваты;

где

W независимо выбран из группы, состоящей из O и S;

m имеет значение 1 или 2;

R⁶ представляет собой



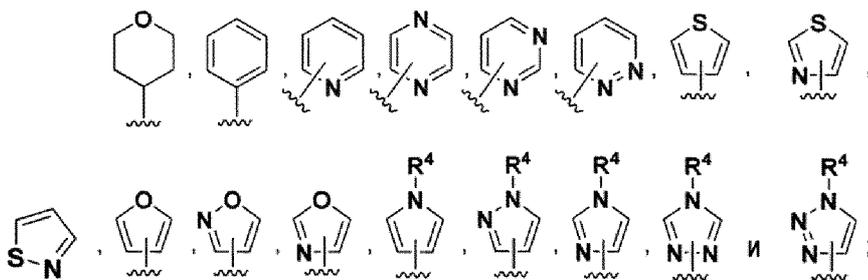
где

Z¹ независимо выбран из группы, состоящей из CH₂ и O, при условии, что не более двух из Z¹ представляют собой O;

R⁹ независимо выбран из группы, состоящей из водорода и галогена;

R⁸ независимо выбран из группы, состоящей из C₁-C₆алкила и C₃-C₆циклоалкила;

R⁷ независимо выбран из группы, состоящей из



где

кроме положения R^4 , R^7 может быть необязательно замещен галогеном, C_1 - C_6 алкилом или -OMe;

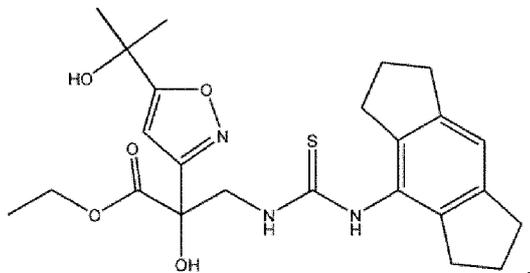
R^4 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила;

где

любой упомянутый C_1 - C_6 алкил может быть необязательно замещен -OH; и

C_3 - C_6 циклоалкил может быть необязательно замещен -OH.

A7. Соединение по пункту A6, которое представляет собой



A8. Фармацевтическая композиция, включающая соединение формулы (I) или формулы (II), как определено в любом из предшествующих пунктов и необязательно содержащая по меньшей мере фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель, адъювант или эксципиент.

A9. Соединение формулы (I) или формулы (II) по любому из пунктов A1-A7 для применения в качестве лекарственного средства.

A10. Соединение формулы (I) или формулы (II) по любому из пунктов A1-A7 для применения при лечении, облегчении или профилактики расстройства или аномалии, связанной с модуляцией компонента пути инфламмосомы и/или модуляцией уровней IL-1 бета и/или IL-18.

A11. Соединение формулы (I) или формулы (II) для применения по пункту A10, где компонентом пути инфламмосомы является NLRP3-инфламмосома.

A12. Соединение формулы (I) или формулы (II) для применения по пункту A10 или A11, где компонент пути инфламмосомы ингибируется.

A13. Соединение формулы (I) или формулы (II) для применения по любому из пунктов A10-A12, где расстройство или аномалия выбраны из болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, бокового амиотрофического склероза, демиелинизации, вирусного энцефалита, эпилепсии, инсульта, атеросклероза, астмы, аллергического воспаления, криопирин-ассоциированных периодических синдромов (CAPS), синдрома Макла-Уэллса

(MWS), семейного холодового аутовоспалительного синдрома (FCAS), мультисистемного воспалительного заболевания неонатального возраста (NOMID), подагры, псевдоподагры, воспалительного заболевания кишечника, неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольного стеатогепатита, гипертензии, инфаркта миокарда, оксалат-индуцированной нефропатии, реакции «трансплантат против хозяина», диабета 1 типа, диабета 2 типа, ревматоидного артрита, миелодиспластического синдрома, семейной средиземноморской лихорадки (FMF), периодического синдрома, ассоциированного с рецептором TNF (TRAPS), дефицита мевалонаткиназы (MKD), гипериммуноглобулинемии D, синдрома периодической лихорадки (HIDS), дефицита антагониста рецептора интерлейкина 1 (DIRA), синдрома Маджида, акне, пиогенного артрита, гангренозной пиодермии и акне (PAPA), гаплонедостаточности A20 (HA20), PLCG2-ассоциированного дефицита антител и иммунной дисрегуляции (PLAID), педиатрического гранулематозного артрита (PGA), PLCG2-ассоциированного аутовоспаления, дефицита антител и иммунной дисрегуляции (APLAID), сидеробластной анемии с В-клеточным иммунодефицитом, периодических лихорадок, задержки в развитии (SIFD), хронического небактериального остеомиелита (CNO), синдрома Свита, хронического рецидивирующего множественного остеомиелита (CRM0), синовита, пустулеза, акне, гиперостоза, синдрома остита (SAPHO), рассеянного склероза (MS), псориаза, болезни Бехчета, синдрома Шегрена, синдрома Шницлера, хронической обструктивной болезни легких (COPD), стероид-резистентной астмы, асбестоза, силикоза, муковисцидоза, болезни двигательных нейронов, болезни Гентингтона, церебральной малярии, поражения головного мозга пневмококковым менингитом, ожирения, возрастной дегенерации желтого пятна (AMD), инфекции роговицы, увеита, сухости глаза, хронического заболевания почек, диабетической нефропатии, алкогольной болезни печени, кожной контактной гиперчувствительности, солнечного ожога, остеоартрита, системного ювенильного идиопатического артрита, болезни Стилла, развившейся у взрослых, рецидивирующего полихондрита, вируса чикунгунья, вируса Росс-ривер, гриппа, ВИЧ, коронавирусов, лихорадки денге, вируса Зика, гнойного гидраденита (HS), рака легкого с метастазами, рака поджелудочной железы, рака желудка, миелодиспластического синдрома, лейкоза; полимиозита, колита, глистной инфекции, бактериальной инфекции, аневризмы брюшной аорты, заживления ран, депрессии, психологического стресса, перикардита, включая синдром Дресслера, ишемического реперфузионного повреждения, лобно-височной деменции, ВИЧ-ассоциированного нейрокогнитивного расстройства, коронавирус-ассоциированных воспалительных патологий и черепно-мозговой травмы; предпочтительно расстройство выбрано из болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, бокового амиотрофического склероза, демиелинизации, вирусного энцефалита, эпилепсии, инсульта, атеросклероза, астмы, аллергического воспаления, криопирин-ассоциированных периодических синдромов (CAPS), подагры, воспалительного заболевания кишечника, неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), неалкогольного стеатогепатита (NASH), гипертензии, инфаркта миокарда, оксалат-индуцированной нефропатии, реакции «трансплантат против

хозяина», диабета 1 типа, диабета 2 типа, ревматоидного артрита, миелодиспластического синдрома, васкулита, ассоциированного с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (AAV), волчаночного нефрита, заболевания с образованием антител к базальной мембране клубочков (GMB), Ig A-нефропатии, гломерулонефрита (GN), системной красной волчанки (SLE), фокально-сегментарного гломерулосклероза, болезни минимальных изменений (MCD), псориатического артрита псориатического артрита, и наследственных возвратных лихорадок (HRF).

A14. Соединение формулы (I) или формулы (II) для применения по пункту A13, где расстройство или аномалия выбраны из болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, криопирин-ассоциированных периодических синдромов (CAPS), неалкогольной жировой болезни печени, NASH и подагры.

A15. Фармацевтическая композиция, включающая комбинацию соединения формулы (I) или формулы (II) по любому из пунктов A1-A7 и по меньшей мере еще одного биологически активного соединения, отличного от соединения формулы (I) или формулы (II), и необязательно содержащая по меньшей мере фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель, адъювант или эксципиент.

A16. Фармацевтическая смесь, содержащая комбинацию соединения формулы (I) или формулы (II) по любому из пунктов A1 - A7.

A17. Применение соединения формулы (I) или формулы (II) по любому из пунктов A1-A7 в качестве аналитического стандарта или *in vitro* инструмента скрининга.

A18. Способ получения соединения формулы (Ic) по пунктам A1-A5, включающий стадию циклизации соединения формулы (II) в присутствии конденсирующего агента



где R^6 , W , R^7 , R^8 , X , Y , R^1 , R^2 и R^3 имеют значения, как определено в любом из пунктов A1 - A4 и A6.

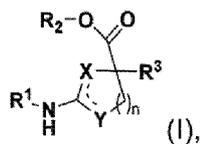
A19. Способ получения соединения формулы (II) по пункту A6 или A7, включающий стадию сочетания соединения формулы (III) с производным мочевины или тиомочевины формулы (IV) в присутствии растворителя и основания



где R^6 , W , R^7 и R^8 имеют значения, как определено в любом из пунктов A1 - A4 и A6.

В другом аспекте следующие пункты также являются частью изобретения:

B1. Соединение формулы (I)



или его стереоизомер, рацемическая смесь, таутомер, полиморф, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, гидрат или сольват;

где

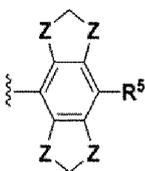
X независимо выбран из группы, состоящей из O, N и S;

Y независимо выбран из группы, состоящей из N и O;

как допускает валентность, --- представляет собой комбинацию одинарной связи и двойной связи или представляет собой две одинарные связи;

n имеет значение 1 или 2;

R¹ представляет собой



где

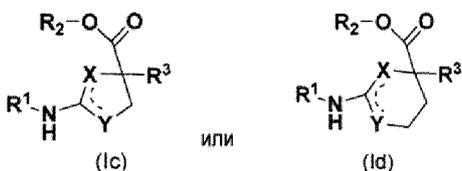
Z независимо выбран из группы, состоящей из CH₂ и O, при условии, что не более двух из Z представляют собой O;

R⁵ независимо выбран из группы, состоящей из водорода и галогена;

R² независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₆алкила, C₃-C₆циклоалкила; и

R³ независимо выбран из группы, состоящей из гетероC₃-C₆циклоалкила, арила или гетероарила, где каждый из них может быть необязательно замещен -C₁-C₆алкилом, -O-C₁-C₆алкилом, -Hal, или -C₁-C₆алкил-ОН.

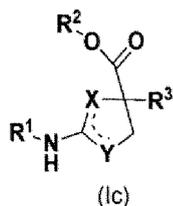
V2. Соединение по пункту В1, которое представляет собой соединение формулы (Ic) или соединение формулы (Id)



или его стереоизомер, рацемическая смесь, таутомер, полиморф, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, гидрат или сольват,

где --- , X, Y, R¹, R² и R³ имеют значения, как определено в пункте В1.

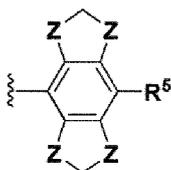
V3. Соединение по пункту В2, которое представляет собой соединение формулы (Ic)



где X , Y , R^1 , R^2 и R^3 имеют значения, как определено в пункте В1.

В4. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где R^2 представляет собой водород или этил.

В5. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где



R^1 представляет собой

где

Z представляет собой CH_2 ;

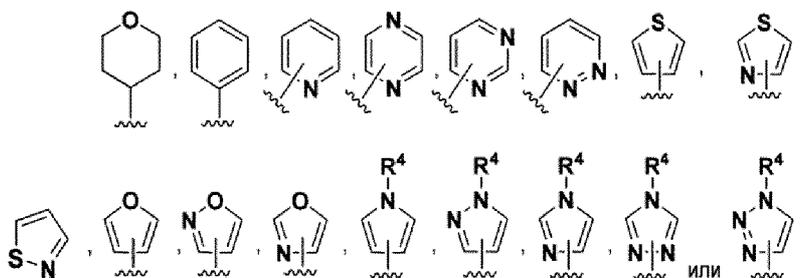
R^5 представляет собой водород;

X представляет собой O ;

Y представляет собой N ;

как допускает валентность, X представляет собой комбинацию одинарной связи и двойной связи; и

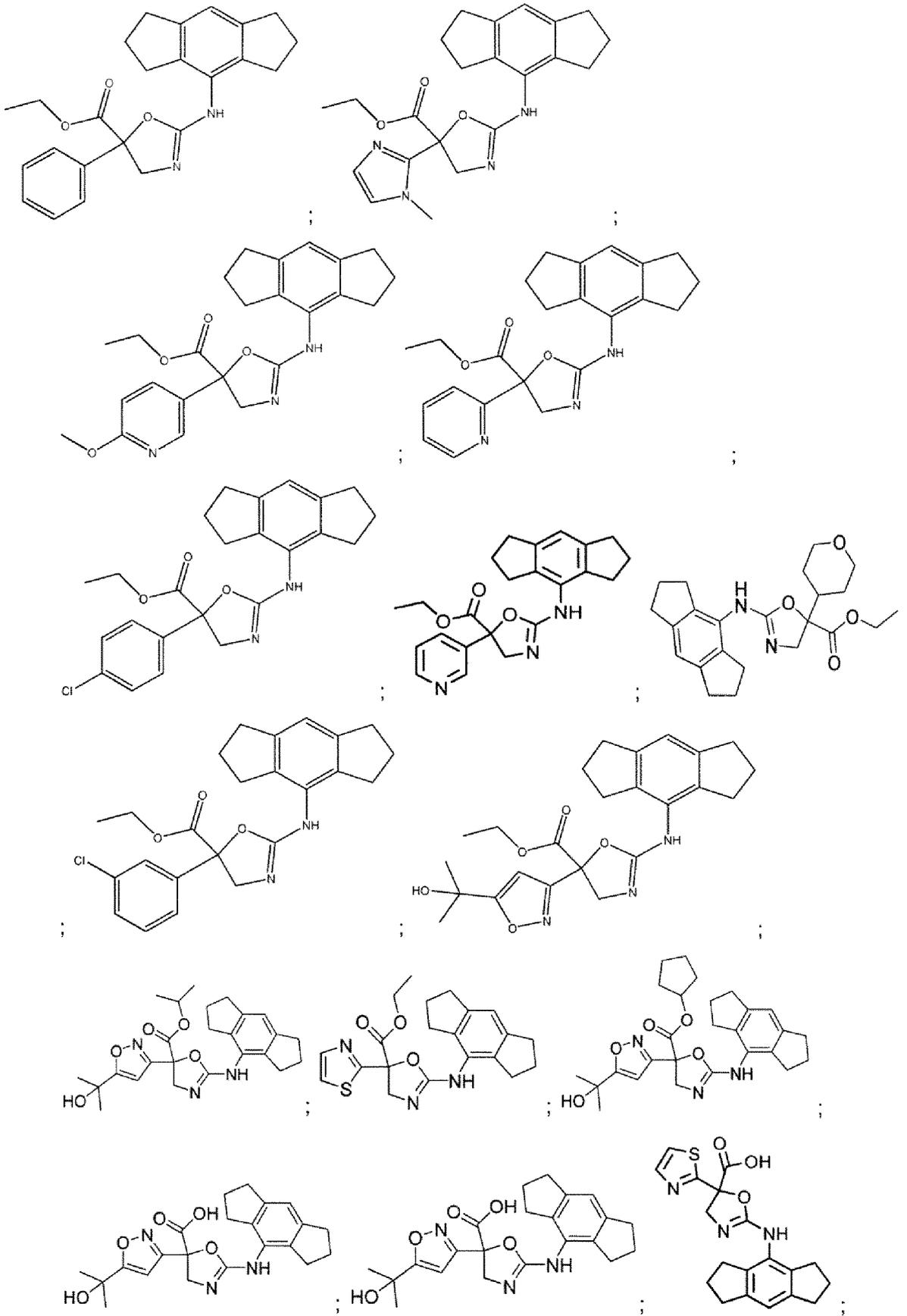
R^3 представляет собой

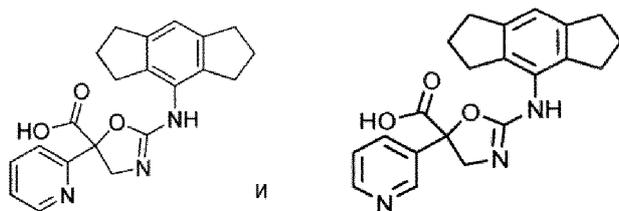


; каждый из них может

быть необязательно замещен, и R^4 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила.

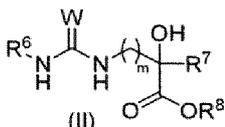
В6. Соединение по любому из предшествующих пунктов, которое выбрано из





или его стереоизомер, рацемическая смесь, таутомер, полиморф, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, гидрат или сольват.

B7. Соединение формулы (II)



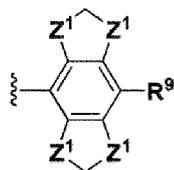
или его стереоизомер, рацемическая смесь, таутомер, полиморф, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, гидрат или сольват,

где

W независимо выбран из группы, состоящей из O и S;

m имеет значение 1 или 2;

R⁶ представляет собой



где

Z¹ независимо выбран из группы, состоящей из CH₂ и O, при условии, что не более двух из Z¹ представляют собой O;

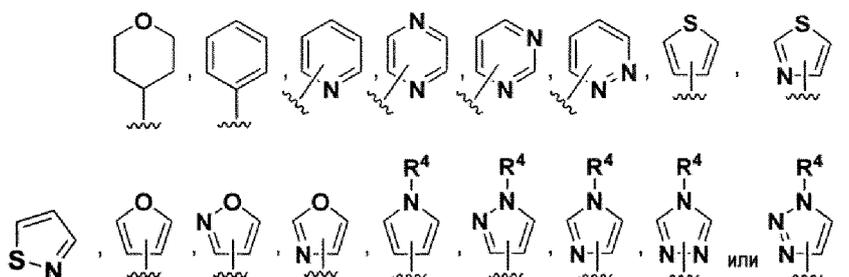
R⁹ независимо выбран из группы, состоящей из водорода и галогена;

R⁸ независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₆алкила, C₃-C₆циклоалкила; и

R⁷ независимо выбран из группы, состоящей из гетероC₃-C₆циклоалкила, арила или гетероарила, где каждый из них может быть необязательно замещен.

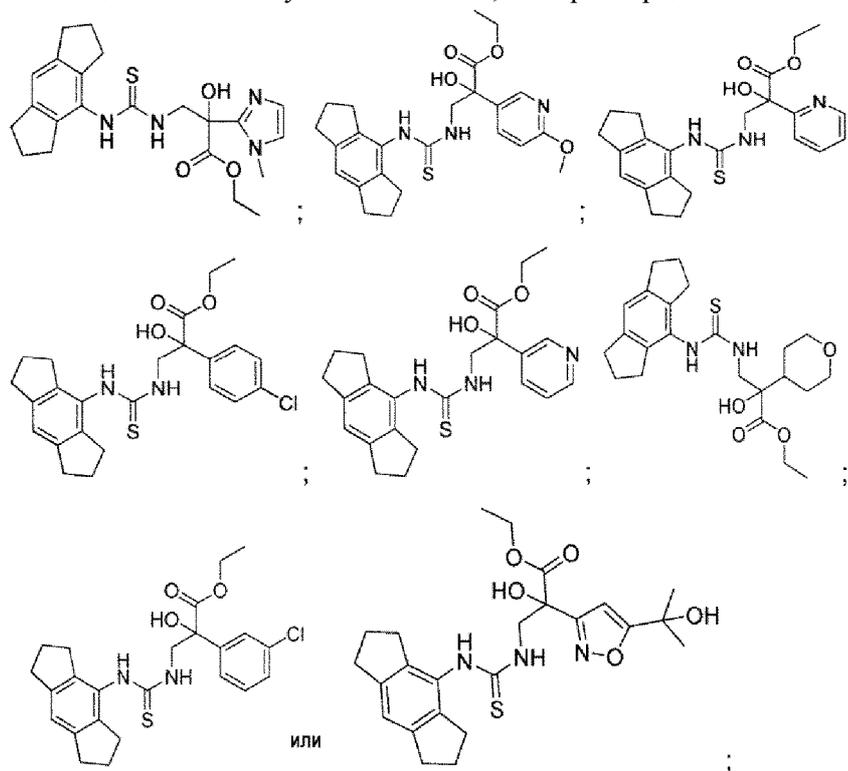
B8. Соединение по пункту B7, где R⁸ представляет собой водород или этил.

B9. Соединение по пункту B8, где R⁷ представляет собой



каждый из них может быть необязательно замещен и R^4 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила.

B10. Соединение по пунктам B7 - B9, которое представляет собой



или его стереоизомер, рацемическая смесь, таутомер, полиморф, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, гидрат или сольват.

B11. Фармацевтическая композиция, включающая соединение формулы (I) или соединение формулы (II), как определено в любом из пунктов B1 - B10, или его стереоизомер, рацемическую смесь, таутомер, полиморф, фармацевтически приемлемую соль, пролекарство, гидрат или сольват, и необязательно включающая по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель, адъювант или эксципиент.

B12. Соединение по любому из пунктов B1-B10 или его стереоизомер, рацемическая смесь, таутомер, полиморф, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, гидрат или сольват, для применения в качестве лекарственного средства.

B13. Соединение по любому из пунктов B1 - B10 или его стереоизомер, рацемическая смесь, таутомер, полиморф, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, гидрат или сольват, для применения для лечения, облегчения или профилактики заболевания, расстройства или аномалии, которое отвечает на модуляцию компонента пути NLRP3-инфламмосомы и/или которое отвечает на модуляцию уровней IL-1 бета и/или IL-18.

B14. Соединение для применения по пункту 13, где компонентом пути инфламмосомы является NLRP3-инфламмосома.

B15. Соединение для применения по пункту B13 или B14, ингибируется активация пути NLRP3-инфламмосомы.

В16. Соединение для применения по любому из пунктов В13 - В15, где заболевание, расстройство или аномалия выбраны из болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, бокового амиотрофического склероза, демиелинизации, вирусного энцефалита, эпилепсии, инсульта, атеросклероза, астмы, аллергического воспаления, криопирин-ассоциированных периодических синдромов (CAPS), синдрома Макла-Уэллса (MWS), семейного холодового аутовоспалительного синдрома (FCAS), мультисистемного воспалительного заболевания неонатального возраста (NOMID), подагры, псевдоподагры, воспалительного заболевания кишечника, неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольного стеатогепатита, гипертензии, инфаркта миокарда, оксалат-индуцированной нефропатии, реакции «трансплантат против хозяина», диабета 1 типа, диабета 2 типа, ревматоидного артрита, миелодиспластического синдрома, семейной средиземноморской лихорадки (FMF), периодического синдрома, ассоциированного с рецептором TNF (TRAPS), дефицита мевалонаткиназы (MKD), гипериммуноглобулинемии D, синдрома периодической лихорадки (HIDS), дефицита антагониста рецептора интерлейкина 1 (DIRA), синдрома Маджида, акне, пиогенного артрита, гангренозной пиодермии и акне (PAPA), гаплонедостаточности A20 (HA20), PLCG2-ассоциированного дефицита антител и иммунной дисрегуляции (PLAID), педиатрического гранулематозного артрита (PGA), PLCG2-ассоциированного аутовоспаления, дефицита антител и иммунной дисрегуляции (APLAID), сидеробластной анемии с B-клеточным иммунодефицитом, периодических лихорадок, задержки в развитии (SIFD), хронического небактериального остеомиелита (CNO), синдрома Свита, хронического рецидивирующего множественного остеомиелита (CRMО), синовита, пустулеза, акне, экземы, очаговой алопеции, актинического кератоза, гиперостоза, синдрома остита (SAPHO), рассеянного склероза (MS), псориаза, болезни Бехчета, синдрома Шегрена, синдрома Шницлера, хронической обструктивной болезни легких (COPD), стероид-резистентной астмы, асбестоза, силикоза, муковисцидоза, болезни двигательных нейронов, болезни Гентингтона, церебральной малярии, поражения головного мозга пневмококковым менингитом, ожирения, возрастной дегенерации желтого пятна (AMD), инфекции роговицы, увеита, сухости глаза, хронического заболевания почек, диабетической нефропатии, алкогольной болезни печени, кожной контактной гиперчувствительности, солнечного ожога, остеоартрита, системного ювенильного идиопатического артрита, болезни Стилла, развившейся у взрослых, рецидивирующего полихондрита, вируса чикунгунья, вируса Росс-ривер, гриппа, ВИЧ, коронавирусов, лихорадки денге, вируса Зика, гнойного гидраденита (HS), рака легкого с метастазами, рака поджелудочной железы, рака желудка, миелодиспластического синдрома, лейкоза, полимиозита, колита, глистной инфекции, бактериальной инфекции, аневризмы брюшной аорты, заживления ран, депрессии, психологического стресса, перикардита, включая синдром Дресслера, ишемического реперфузионного повреждения, лобно-височной деменции, ВИЧ-ассоциированного нейрокогнитивного расстройства, коронавирус-ассоциированных воспалительных патологий и черепно-мозговой травмы; предпочтительно расстройство выбрано из болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона,

бокового амиотрофического склероза, демиелинизации, вирусного энцефалита, эпилепсии, инсульта, атеросклероза, астмы, аллергического воспаления, криопирин-ассоциированных периодических синдромов (CAPS), подагры, воспалительного заболевания кишечника, неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольного стеатогепатита (NASH), гипертензии, инфаркта миокарда, оксалат-индуцированной нефропатии, реакции «трансплантат против хозяина», диабета 1 типа, диабета 2 типа, ревматоидного артрита, миелодиспластического синдрома, васкулита, ассоциированного с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (AAV), волчаночного нефрита, заболевания с образованием антител к базальной мембране клубочков (GMB), Ig A-нефропатии, гломерулонефрита (GN), системной красной волчанки (SLE), фокально-сегментарного гломерулосклероза, болезни минимальных изменений (MCD), псориатического артрита и наследственных возвратных лихорадок (HRF).

V17. Соединение для применения по пункту V16, где заболевание, расстройство или аномалия выбраны из болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, криопирин-ассоциированных периодических синдромов (CAPS), неалкогольной жировой болезни печени, NASH и подагры.

V18. Соединение для применения по любому из пунктов V13 - V15, где заболевание, расстройство или аномалия представляют собой заболевание, расстройство или аномалию иммунной системы.

V19. Соединение для применения по любому из пунктов V13 - V15, где заболевание, расстройство или аномалия представляет собой воспалительное заболевание, расстройство или аномалию.

V20. Соединение для применения по любому из пунктов V13 - V15, где заболевание, расстройство или аномалия представляет собой аутоиммунное заболевание, расстройство или аномалию.

V21. Соединение для применения по любому из пунктов V13 - V15, где заболевание, расстройство или аномалия представляет собой заболевание, расстройство или аномалию кожи.

V22. Соединение для применения по пункту V21, где заболевание, расстройство или аномалия кожи выбраны из псориаза, акне, экземы, очаговой алопеции или актинического кератоза.

V23. Соединение для применения по любому из пунктов V13 - V15, где заболевание, расстройство или аномалия представляет собой заболевание, расстройство или аномалию сердечно-сосудистой системы.

V24. Соединение для применения по любому из пунктов V13 - V15, где заболевание, расстройство или аномалия представляют собой рак, опухоль или злокачественное новообразование.

V25. Соединение для применения по любому из пунктов V13 - V15, где заболевание, расстройство или аномалия представляет собой заболевание, расстройство или аномалию мочевыделительной системы.

В26. Соединение для применения по любому из пунктов В13 - В15, где заболевание, расстройство или аномалия представляет собой заболевание, расстройство или аномалию желудочно-кишечного тракта.

В27. Соединение для применения по любому из пунктов В13 - В15, где заболевание, расстройство или аномалия представляет собой заболевание, расстройство или аномалию дыхательной системы.

В28. Соединение для применения по любому из пунктов В13 - В15, где заболевание, расстройство или аномалия представляет собой заболевание, расстройство или аномалию эндокринной системы.

В29. Соединение для применения по любому из пунктов В13 - В15, где заболевание, расстройство или аномалия представляет собой заболевание, расстройство или аномалию центральной нервной системы (ЦНС).

В30. Соединение для применения по любому из пунктов В13 - В15, где заболевание, расстройство или аномалия представляет собой заболевание, расстройство или аномалию печени.

В31. Фармацевтическая композиция, включающая комбинацию соединения по любому из пунктов В1 - В10 или его стереоизомера, рацемической смеси, таутомера, полиморфа, фармацевтически приемлемой соли, пролекарства, гидрата или сольвата, и по меньшей мере еще одного биологически активного соединения, отличного от соединения формулы (I), и необязательно содержащая по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель, адъювант или эксципиент.

В32. Комбинация, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пунктов В1 - В10 или его стереоизомера, рацемической смеси, таутомера, полиморфа, фармацевтически приемлемой соли, пролекарства, гидрата или сольвата, и по меньшей мере еще одного биологически активного соединения, отличного от соединения формулы (I) или соединения формулы (II), и необязательно по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого носителя, разбавителя, адъюванта или эксципиента.

В33. Фармацевтическая композиция по пункту В31 или комбинация по пункту В32 для применения в качестве лекарственного средства.

В34. Применение соединения формулы (I) по любому из пунктов В1 - В10, или его стереоизомера, рацемической смеси, таутомера, полиморфа, фармацевтически приемлемой соли, пролекарства, гидрата или сольвата, в качестве аналитического стандарта или *in vitro* инструмента скрининга.

Настоящее изобретение описано ниже.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ФИГУРЫ

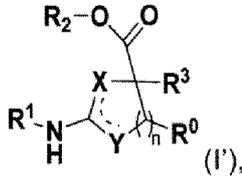
На фиг. 1 показано высвобождение IL-1 β в образцах перитонеального лаважа у мышей, получавших (1 мг/кг или 3 мг/кг) соединения примера 16 и примера 23 путем внутривентральной инъекции в модели перитонита, индуцированного LPS-АТФ.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I'), соединениям

формулы (I), включая подварианты (Ia), (Ib), (Ic), (Ic'), (Id), (Id'), (Id''), (Id'''), (Ie) и (If), и к соединениям формулы (II'), соединениям формулы (II), включая подварианты (IIa'), (IIa), (IIb') и (IIb), включая их стереоизомеры, рацемические смеси, таутомеры, полиморфы, фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, гидраты или сольваты.

Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I'), как определено ниже



или их стереоизомерам, рацемическим смесям, таутомерам, полиморфам, фармацевтически приемлемым солям, пролекарствам, гидратам или сольватам;

где

X независимо выбран из группы, состоящей из O, N и S;

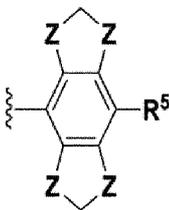
Y независимо выбран из группы, состоящей из N и O;

как допускает валентность, $\overset{\curvearrowright}{\text{---}}$ представляет собой комбинацию одинарной связи и двойной связи или представляет собой две одинарные связи;

n имеет значение 1 или 2;

R⁰ представляет собой H или C₁-C₃алкил;

R¹ представляет собой



где

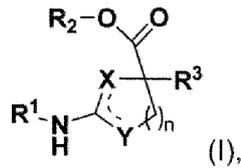
Z независимо выбран из группы, состоящей из CH₂ и O, при условии, что не более двух из Z представляют собой O;

R⁵ независимо выбран из группы, состоящей из водорода и галогена;

R² независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₆алкила, C₃-C₆циклоалкила; и

R³ независимо выбран из группы, состоящей из гетероC₃-C₆циклоалкила, арила или гетероарила, где каждый из них может быть необязательно замещен -C₁-C₆алкилом, -O-C₁-C₆алкилом, -Hal, или -C₁-C₆алкил-ОН.

Кроме того, в одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I'), где R⁰ представляет собой H, имеющему формулу (I), как определено ниже



или его стереоизомерам, рацемическим смесям, таутомерам, полиморфам, фармацевтически приемлемым солям, пролекарствам, гидратам или сольватам;

где

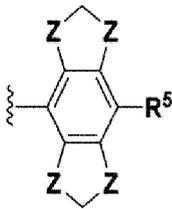
X независимо выбран из группы, состоящей из O, N и S;

Y независимо выбран из группы, состоящей из N и O;

как допускает валентность, X представляет собой комбинацию одинарной связи и двойной связи или представляет собой две одинарные связи;

n имеет значение 1 или 2;

R¹ представляет собой



где

Z независимо выбран из группы, состоящей из CH₂ и O, при условии, что не более двух из Z представляют собой O;

R⁵ независимо выбран из группы, состоящей из водорода и галогена;

R² независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₆алкила и C₃-C₆циклоалкила;

R³ независимо выбран из группы, состоящей из гетероC₃-C₆циклоалкила, арила или гетероарила, где каждый из них может быть необязательно замещен -C₁-C₆алкилом, -O-C₁-C₆алкилом, -Hal, или -C₁-C₆алкил-OH.

В другом варианте осуществления изобретение относится к соединению формулы (I'), в частности, оно относится к соединению формулы (I), или его стереоизомерам, или рацемическим смесям, или таутомерам, или полиморфам, или фармацевтически приемлемым солям, или гидратам, или сольватам.

В другом варианте осуществления настоящего изобретение относится к соединению формулы (I'), в частности, оно относится к соединению формулы (I), где X независимо выбран из группы, состоящей из O и N; и Y независимо выбран из группы, состоящей из N и O.

Более предпочтительно, X независимо выбран из группы, состоящей из O и N; и Y независимо выбран из группы, состоящей из N и O; где X и Y никогда не бывают одинаковыми.

Еще более предпочтительно, X представляет собой O; и Y представляет собой N.

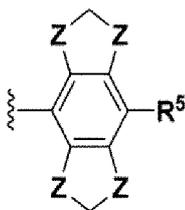
В другом варианте осуществления настоящего изобретение относится к соединению формулы (I'), в частности, оно относится к соединению формулы (I), где, как допускает валентность,  представляет собой комбинацию одинарной связи и двойной связи. Более

предпочтительно,  представлен следующим образом .

В другом варианте осуществления настоящего изобретение относится к соединению формулы (I'), в частности, оно относится к соединению формулы (I), где, **n** имеет значение 1.

В одном варианте осуществления настоящего изобретение относится к соединению формулы (I'), в частности, оно относится к соединению формулы (I), где R^0 представляет собой H или C_1 - C_3 алкил. Предпочтительно, R^0 представляет собой H, метил или этил. Более предпочтительно, R^0 представляет собой H.

В другом варианте осуществления настоящего изобретение относится к соединению формулы (I'), в частности, оно относится к соединению формулы (I), где R^1 представляет собой



где

Z выбран из CH_2 ; и

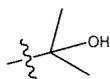
R^5 выбран из галогена или водорода. Предпочтительно, R^5 представляет собой галоген, где галоген представляет собой, предпочтительно, фтор. Более предпочтительно, R^5 представляет собой водород.

В другом варианте осуществления настоящего изобретение относится к соединению формулы (I'), в частности, оно относится к соединению формулы (I), где R^2 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила.

Предпочтительно, R^2 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила и C_5 - C_6 циклоалкила. В одном предпочтительном варианте осуществления R^2 представляет собой водород. В другом предпочтительном варианте осуществления R^2 представляет собой C_1 - C_6 алкил, где R^2 предпочтительно выбран из группы, состоящей из метила, этила, пропила, изопропила, бутила, трет-бутила, пентила или гексила. В еще одном варианте осуществления R^2 представляет собой C_5 - C_6 циклоалкил, более предпочтительно, R^2 представляет собой циклопентан.

Более предпочтительно, R^2 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_3 алкила и C_5 - C_6 циклоалкила. Еще более предпочтительно, R^2 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, метила, этила, пропила, изопропила или циклопентана.

Еще более предпочтительно, R^2 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, этила, изопропила или циклопентана. R^2 может быть необязательно замещен OH, как



например в

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I'), в частности, оно относится к соединению формулы (I), где R^3 независимо выбран из группы, состоящей из гетеро- C_3 - C_6 циклоалкила, арила или гетероарила, где каждый из них может быть необязательно замещен $-C_1$ - C_6 алкилом, $-O$ - C_1 - C_6 алкилом, $-Hal$, или $-C_1$ - C_6 алкил-OH.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I'), в частности, оно относится к соединению формулы (I), где R^3 независимо выбран из группы, состоящей из гетеро- C_3 - C_6 циклоалкила, содержащего один или два гетероатома, выбранных из N или O, арила или C_5 - C_6 гетероарила, содержащего один, два или три гетероатома независимо друг от друга, выбранные из S, N и O; где каждый из них может быть необязательно замещен $-C_1$ - C_6 алкилом, $-O$ - C_1 - C_6 алкилом, $-Hal$, или $-C_1$ - C_6 алкил-OH.

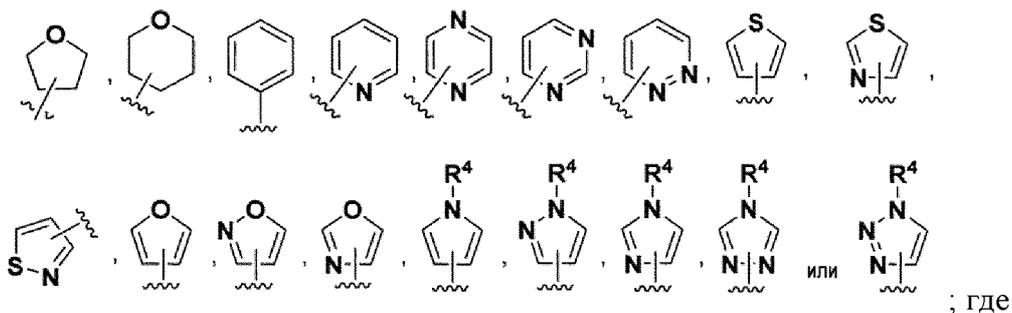
В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I'), в частности, оно относится к соединению формулы (I), где R^3 представляет собой арил, необязательно замещенный $-C_1$ - C_6 алкилом, $-O$ - C_1 - C_6 алкилом, $-Hal$ или $-C_1$ - C_6 алкил-OH. В конкретном варианте осуществления арильная группа необязательно замещена $-O$ - C_1 - C_6 алкилом или $-Hal$. В конкретном варианте осуществления арильная группа необязательно замещена $-O$ - C_1 алкилом или $-Hal$, где галоген ($-Hal$) представляет собой, предпочтительно, хлор.

Более предпочтительно, R^3 независимо выбран из группы, состоящей из гетеро- C_3 - C_6 циклоалкила, содержащего один или два гетероатома, выбранных из N или O, C_5 - C_6 арила или C_5 - C_6 гетероарила, содержащего один, два или три гетероатома независимо друг от друга, выбранных из S, N и O; где каждый из них может быть необязательно замещен $-C_1$ - C_6 алкилом, $-O$ - C_1 - C_6 алкилом, $-Hal$ или $-C_1$ - C_6 алкил-OH.

Еще более предпочтительно, R^3 представляет собой гетеро- C_3 - C_6 циклоалкил, содержащий один гетероатом, где гетероатом представляет собой O; и R^3 необязательно замещен $-C_1$ - C_6 алкилом, $-O$ - C_1 - C_6 алкилом, $-Hal$ или $-C_1$ - C_6 алкил-OH.

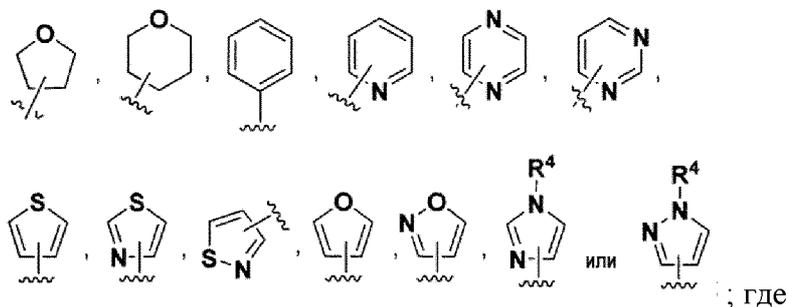
Еще более предпочтительно, R^3 представляет собой C_5 - C_6 гетероарил, содержащий один, два или три гетероатома независимо друг от друга, выбранных из S, N и O; где каждый из них может быть необязательно замещен одним заместителем, выбранным из $-C_1$ - C_6 алкила, $-O$ - C_1 - C_6 алкила, $-Hal$, или $-C_1$ - C_6 алкил-OH.

В другом варианте осуществления изобретение относится к соединению формулы (I'), в частности, оно относится к соединению формулы (I), где R^3 выбран из следующих:



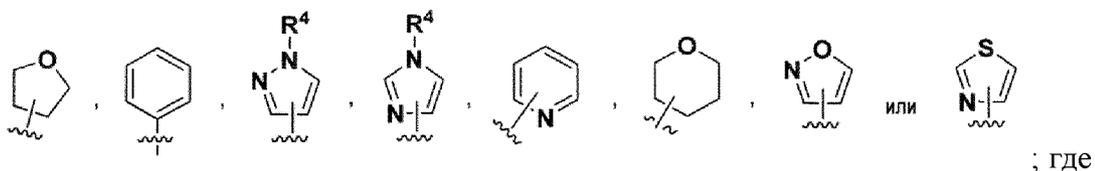
R^4 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила, и где каждый из них может быть необязательно замещен $-C_1$ - C_6 алкилом, $-O$ - C_1 - C_6 алкилом, $-Hal$, или $-C_1$ - C_6 алкил-ОН.

Более предпочтительно, R^3 выбран из следующих:



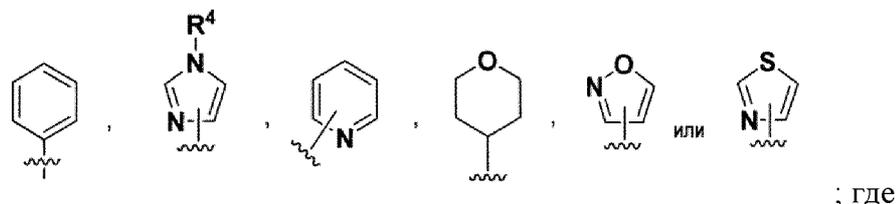
R^4 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила, и где каждый из них может быть необязательно замещен $-C_1$ - C_6 алкилом, $-O$ - C_1 - C_6 алкилом, $-Hal$, или $-C_1$ - C_6 алкил-ОН.

Еще более предпочтительно, R^3 выбран из следующих:



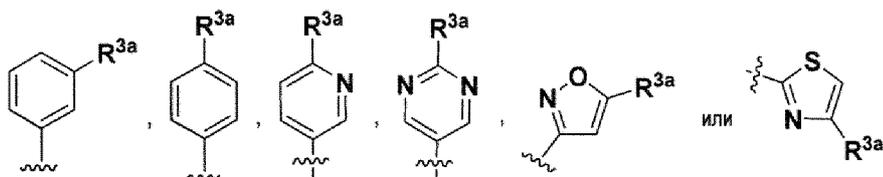
R^4 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила, и где каждый из них может быть необязательно замещен $-C_1$ - C_6 алкилом, $-O$ - C_1 - C_6 алкилом, $-Hal$, или $-C_1$ - C_6 алкил-ОН.

Еще более предпочтительно, R^3 представляет собой

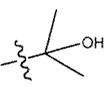


R^4 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила.

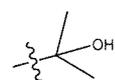
В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к соединению формулы (I'), в частности, оно относится к соединению формулы (I), где R^3 выбран из следующих:

; где R^3

необязательно замещен R^{3a} , и где R^{3a} выбран из водорода, галогена, $-O-C_1-C_6$ алкила, $-C_1-C_6$ алкил-ОН или C_1-C_6 алкила. Более предпочтительно, R^{3a} выбран из водорода, хлора,

метокси, метила, изопропила, или .

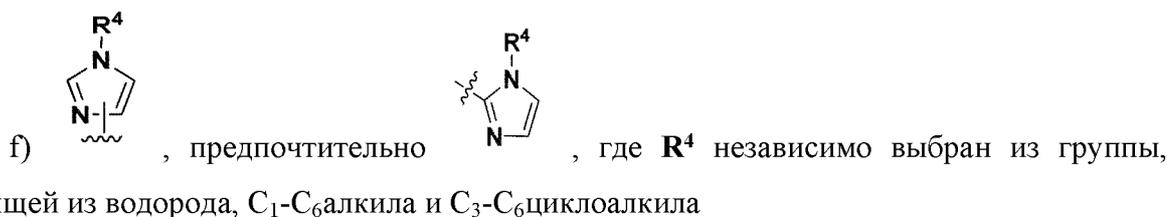
В R^3 , C_1-C_6 алкил предпочтительно представляет собой метил, этил, изопропил, пропил, изобутил или бутил и может быть необязательно замещен $-OH$, как например



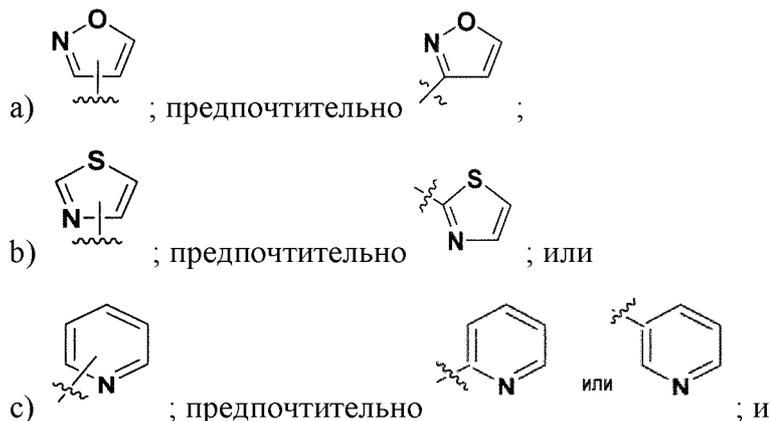
В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I'), в частности, оно относится к соединению формулы (I), где R^4 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, метила, этила, изопропила и пропила. Предпочтительно, R^4 представляет собой метил или изопропил. Более предпочтительно, R^4 представляет собой метил.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I'), в частности, оно относится к соединению формулы (I), где R^2 представляет собой водород и R^3 представляет собой

- a)  ; предпочтительно  ;
- b)  ; предпочтительно  ;
- c)  ; предпочтительно  или  ;
- d)  ;
- e)  , предпочтительно  ; или



В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (Г'), в частности, оно относится к соединению формулы (I), где **R²** представляет собой водород и **R³** представляет собой



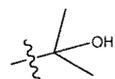
где каждый **R³** может быть необязательно замещен -C₁-C₆алкилом, -O-C₁-C₆алкилом, -Hal, или -C₁-C₆алкил-ОН.

R⁴ независимо выбран из группы, состоящей из водорода, метила, этила, изопропила и пропила. Более предпочтительно, **R⁴** представляет собой метил.

В каждом из вышеуказанных вариантов осуществления **R³** может быть необязательно замещен галогеном, -O-C₁-C₆алкилом, -C₁-C₆алкил-ОН или C₁-C₆алкилом. Более предпочтительно, **R³** может быть необязательно замещен хлором, метокси, метилом,

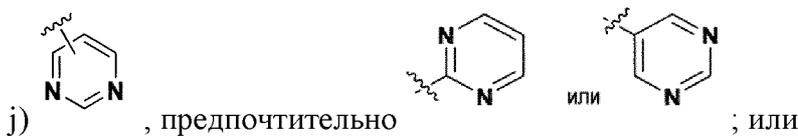
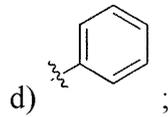
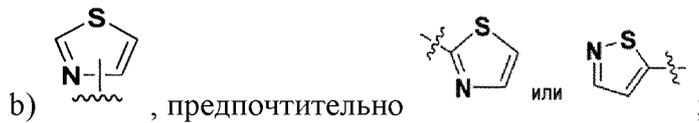


В **R³**, C₁-C₆алкил предпочтительно представляет собой метил, этил, изопропил, пропил, изобутил или бутил и может быть необязательно замещен -ОН, как например в



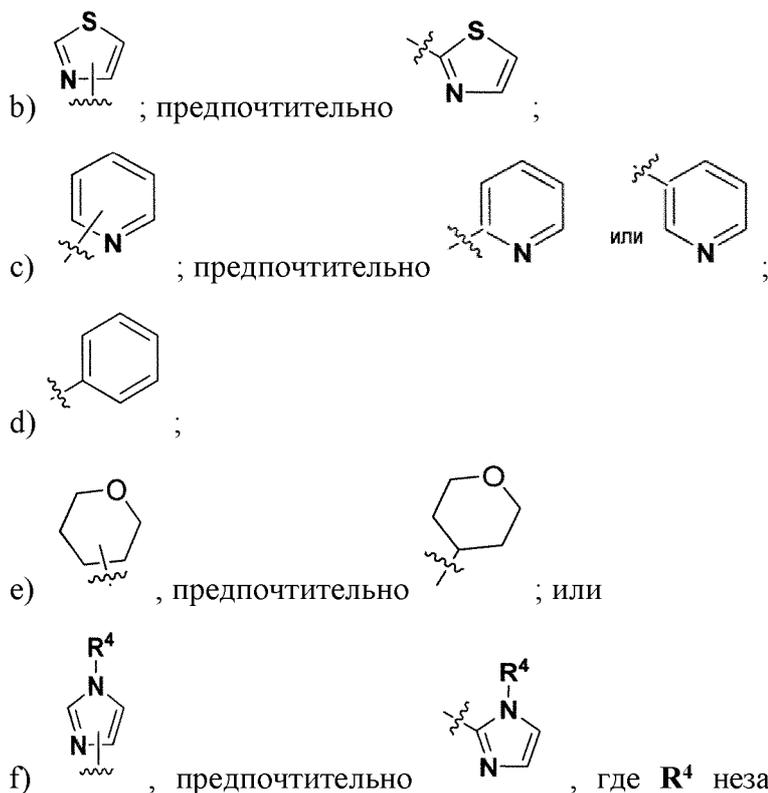
В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (Г'), в частности, оно относится к соединению формулы (I), где **R²** представляет собой C₁-C₆алкил и **R³** представляет собой





В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I'), в частности, оно относится к соединению формулы (I), где **R²** представляет собой C₁-C₆ алкил и **R³** представляет собой



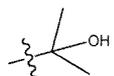


состоящей из водорода, C₁-C₆ алкила и C₃-C₆ циклоалкила.

В каждом из вышеуказанных вариантов осуществления **R³** может быть необязательно замещен галогеном, -O-C₁-C₆алкилом, -C₁-C₆алкил-ОН или C₁-C₆алкилом. Более предпочтительно, **R³** может быть необязательно замещен хлором, метокси, метилом



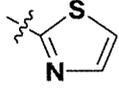
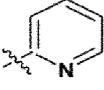
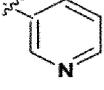
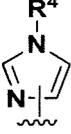
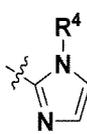
В **R³**, C₁-C₆алкил предпочтительно представляет собой метил, этил, изопропил, пропил, изобутил или бутил и может быть необязательно замещен -ОН, как например в



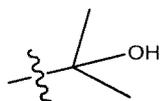
Предпочтительно, **R²** представляет собой C₁-C₆алкил, где **R²** предпочтительно выбран из группы, состоящей из метила, этила, пропила, изопропила, бутила, трет-бутила, пентила или гексила. Более предпочтительно, **R²** представляет собой C₁-C₃алкил. Более предпочтительно, **R²** независимо выбран из группы, состоящей из метила, этила, пропила или изопропила. Еще более предпочтительно, **R²** независимо выбран из группы, состоящей из этила или изопропила. **R²** может быть необязательно замещен ОН.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I'), в частности, оно относится к соединению формулы (I), где **R²** представляет собой C₃-C₆циклоалкил и **R³** представляет собой



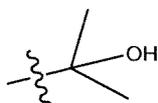
- b)  ; предпочтительно  ;
- c)  ; предпочтительно  или  ;
- d)  ;
- e)  , предпочтительно  ; или
- f)  , предпочтительно  , где R^4 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила.

В каждом из вышеуказанных вариантов осуществления R^3 может быть необязательно замещен галогеном, $-O-C_1-C_6$ алкилом, $-C_1-C_6$ алкил-ОН или C_1-C_6 алкилом. Более предпочтительно, R^3 может быть необязательно замещен хлором, метокси, метилом



или изопропилом или

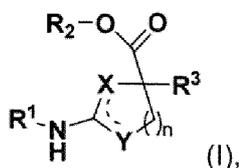
В R^3 , C_1-C_6 алкил предпочтительно представляет собой метил, этил, изопропил, пропил, изобутил или бутил и может быть необязательно замещен -ОН, как например в



Предпочтительно, R^2 представляет собой C_5-C_6 циклоалкил. Более предпочтительно, R^2 представляет собой циклопентан. R^2 может быть необязательно замещен ОН.

Предпочтительно, R^4 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, метила, этила, изопропила и пропила. Более предпочтительно, R^4 представляет собой метил.

Кроме того, в одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), как определено ниже



или их стереоизомерам, рацемическим смесям, таутомерам, фармацевтически

приемлемым солям, пролекарствам, гидратам или сольватам;

где

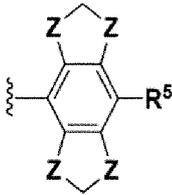
X независимо выбран из группы, состоящей из O, N и S;

Y независимо выбран из группы, состоящей из N и O;

как допускает валентность, --- представляет собой комбинацию одинарной связи и двойной связи или представляет собой две одинарные связи;

n имеет значение 1 или 2;

R¹ представляет собой



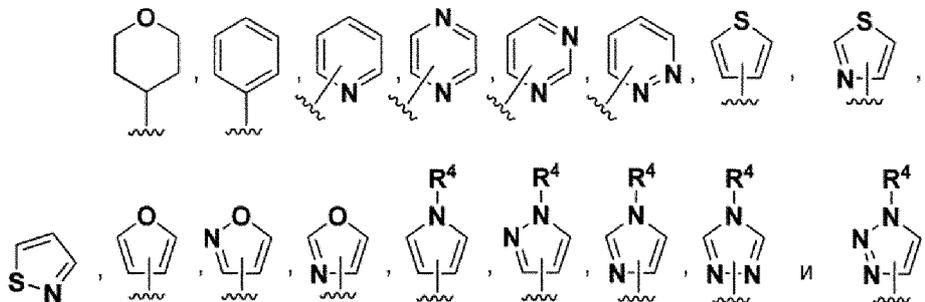
где

Z независимо выбран из группы, состоящей из CH₂ и O, при условии, что не более двух из Z представляют собой O;

R⁵ независимо выбран из группы, состоящей из водорода и галогена;

R² независимо выбран из группы, состоящей из C₁-C₆ алкила и C₃-C₆ циклоалкила;

R³ независимо выбран из группы, состоящей из



где

кроме положения **R⁴**, **R³** может быть необязательно замещен галогеном, C₁-C₆ алкилом или -OMe;

R⁴ независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₆ алкила и C₃-C₆ циклоалкила;

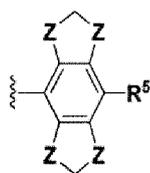
где

любой упомянутый C₁-C₆ алкил может быть необязательно замещен -ОН; и

C₃-C₆ циклоалкил может быть необязательно замещен -ОН.

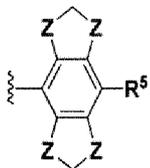
В одном варианте осуществления, изобретение относится к соединениям формулы (I), или их стереоизомерам, или рацемическим смесям, или таутомерам, или полиморфам, или фармацевтически приемлемым солям, или гидратам, или сольватам.

Предпочтительно, **R¹** представляет собой



, где **Z** представляет собой CH_2 и **R⁵** представляет собой водород или галоген.

Более предпочтительно, **R¹** представляет собой



, где **Z** представляет собой CH_2 и **R⁵** представляет собой водород или F (фтор).

Предпочтительно, **R⁵** представляет собой водород или галоген, выбранный из F и Cl. Более предпочтительно, **R⁵** представляет собой F или Cl, Еще более предпочтительно, **R⁵** представляет собой F (фтор).

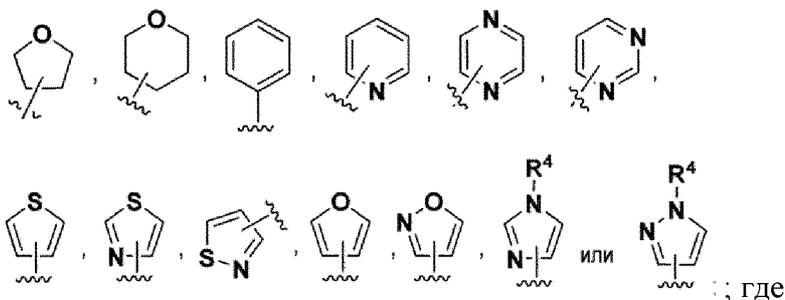
Предпочтительно, **X** предпочтительно представляет собой O.

Предпочтительно, **Y** предпочтительно представляет собой N.

n предпочтительно имеет значение 1.

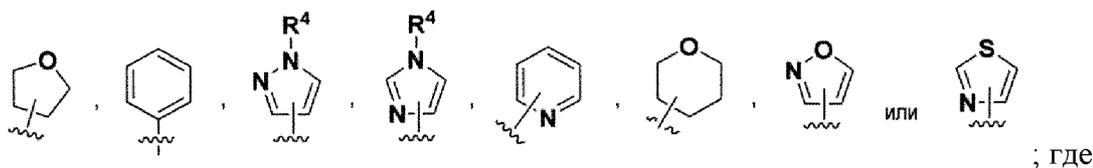
R² независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_6 циклоалкила. Предпочтительно, **R²** независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила и C_5 - C_6 циклоалкила. В одном предпочтительном варианте осуществления **R²** представляет собой водород. Предпочтительно, **R²** C_1 - C_6 алкил, где **R²** предпочтительно выбран из группы, состоящей из метила, этила, пропила, изопропила, бутила, трет-бутила, пентила или гексила. В еще одном варианте осуществления **R²** представляет собой C_5 - C_6 циклоалкил, более предпочтительно, **R²** представляет собой циклопентан. Предпочтительно, **R²** представляет собой метил, этил, пропил или циклопропил. Более предпочтительно, **R²** представляет собой этил.

В предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к соединению формулы (I), где **R³** выбран из следующих **R³** выбран из следующих:



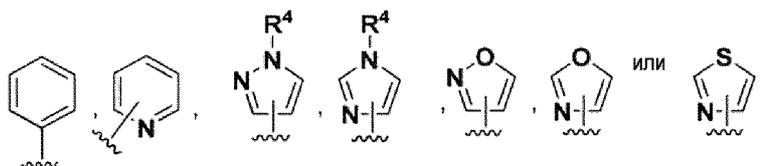
R⁴ независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила, и где каждый из них может быть необязательно замещен $-\text{C}_1$ - C_6 алкилом, $-\text{O}-\text{C}_1$ - C_6 алкилом, $-\text{Hal}$ или $-\text{C}_1$ - C_6 алкил-ОН.

Предпочтительно, **R³** выбран из следующих:

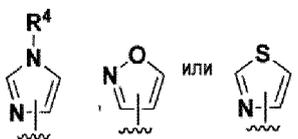


R^4 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила, и где каждый из них может быть необязательно замещен $-C_1$ - C_6 алкилом, $-O$ - C_1 - C_6 алкилом, $-Hal$, или $-C_1$ - C_6 алкил-ОН.

Предпочтительно, R^3 представляет собой

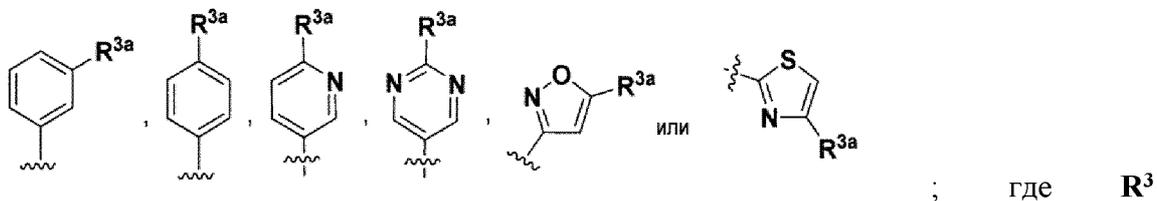


Более предпочтительно, R^3 выбран из следующих:



Предпочтительно, кроме положения R^4 , R^3 может быть необязательно замещен одной или двумя группами, выбранными из галогена, C_1 - C_6 алкила или $-OMe$. Предпочтительно, R^3 может быть необязательно замещен одним или двумя C_1 - C_6 алкилами, которые могут быть дополнительно необязательно замещены $-OH$. Более предпочтительно, R^3 может быть необязательно замещен одной или двумя группами, выбранными из $-Cl$, C_1 - C_4 алкила или $-OMe$, где C_1 - C_4 алкил необязательно может быть замещен $-OH$. Еще более предпочтительно, R^3 может быть необязательно замещен одной или двумя группами, выбранными из $-Cl$, изопропила и $-OMe$, где изопропил может быть необязательно замещен $-OH$.

Более предпочтительно, R^3 выбран из следующих:



необязательно замещен R^{3a} , и где R^{3a} выбран из водорода, галогена, $-O$ - C_1 - C_6 алкила, $-C_1$ - C_6 алкил-ОН или C_1 - C_6 алкила. Более предпочтительно, R^{3a} выбран из водорода, хлора,

метокси, метила, изопропила, или

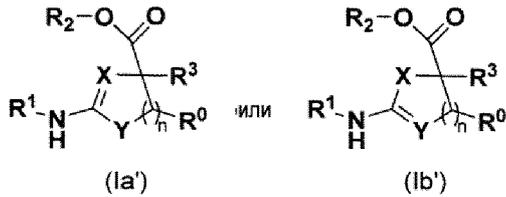
Предпочтительно, R^4 выбран из группы, состоящей из водорода и C_1 - C_6 алкила. Более предпочтительно, R^4 представляет собой метил, изопропил или этил; в частности, метил или изопропил. Более предпочтительно, R^4 представляет собой метил или этил. Еще

более предпочтительно, R^4 представляет собой метил.

Предпочтительно, в любом из случаев C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкил может быть необязательно замещен -ОН.

Предпочтительно, в любом из случаев C_3 - C_6 циклоалкила, C_3 - C_6 циклоалкил может быть необязательно замещен -ОН.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I'), тогда как, допускает валентность, $\text{C}(\text{X})(\text{R}^3)(\text{R}^0)$ представляет собой комбинацию одинарной связи и двойной связи, как описано в формулах (Ia') или (Ib')



или их стереоизомерам, или рацемическим смесям, или таутомерам, или полиморфам, или фармацевтически приемлемым солям, или гидратам, или сольватам,

где X, Y, n, R^0 , R^1 , R^2 и R^3 имеют значения, как определено выше. Здесь применяются варианты осуществления, определенные для соединений формулы (I').

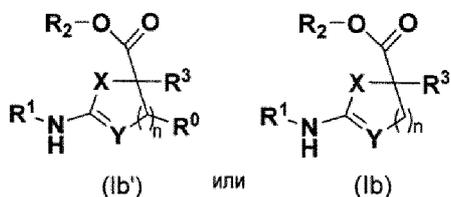
В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I'), в частности, оно относится к соединению формулы (I), тогда как, допускает валентность, $\text{C}(\text{X})(\text{R}^3)(\text{R}^0)$ представляет собой комбинацию одинарной связи и двойной связи, как описано в формуле (Ia) или (Ib)



или их стереоизомерам, или рацемическим смесям, или таутомерам, или полиморфам, или фармацевтически приемлемым солям, или гидратам, или сольватам,

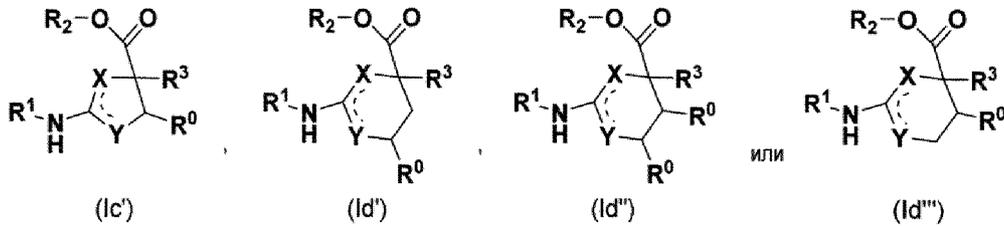
где X, Y, n, R^1 , R^2 и R^3 имеют значения, как определено выше. Здесь применяются варианты осуществления, определенные для соединений формулы (I'), где R^0 представляет собой H, или формулы (I).

Предпочтительно, комбинация одинарной связи и двойной связи является такой, как описано для соединений формулы (Ib') или (Ib)



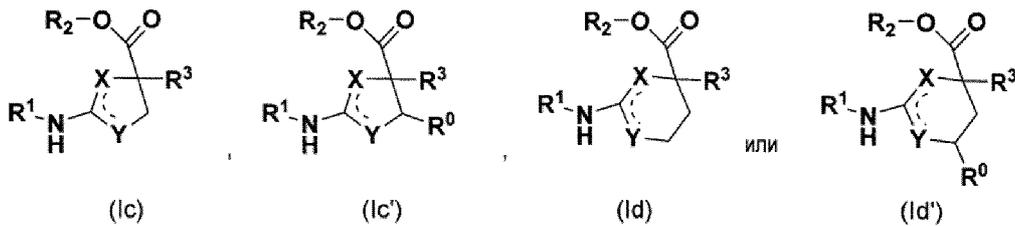
или их стереоизомеров, или рацемических смесей, или таутомеров, или полиморфов, или фармацевтически приемлемых солей, или гидратов, или сольватов, где X , Y , n , R^0 , R^1 , R^2 и R^3 имеют значения, как определено выше.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I'), определяемому как соединения формулы (Ic'), (Id'), (Id'') или (Id''')



или его стереоизомерам, или рацемическим смесям, или таутомерам, или полиморфам, или фармацевтически приемлемым солям, или гидратам, или сольватам, где X , Y , n , R^0 , R^1 , R^2 и R^3 имеют значения, как определено выше.

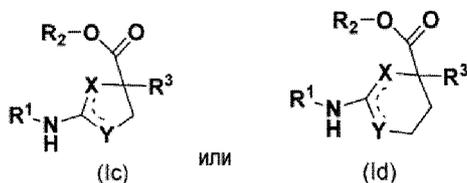
В предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I'), определяемому как соединения формулы (Ic), (Ic'), (Id) или (Id')



или его стереоизомерам, или рацемическим смесям, или таутомерам, или полиморфам, или фармацевтически приемлемым солям, или гидратам, или сольватам, где X , Y , R^1 , R^2 и R^3 имеют значения, как определено выше; и

где R^0 представляет собой C_1 - C_3 алкил.

В более предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I'), в частности, оно относится к соединению формулы (I), определяемому как соединения формулы (Ic) или (Id)



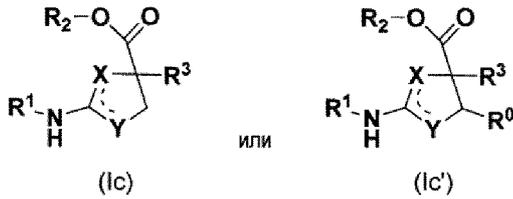
или его стереоизомерам, или рацемическим смесям, или таутомерам, или полиморфам, или фармацевтически приемлемым солям, или гидратам, или сольватам,

где X , Y , R^1 , R^2 и R^3 имеют значения, как определено выше. Здесь применяются варианты осуществления, определенные для соединений формулы (I') или (I).

Соединения формулы (Ic) или (Ic') соответствуют соединению формулы (I'), когда n имеет значение 1. Соединения формулы (Id), (Id'), (Id'') или (Id''') соответствуют

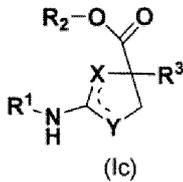
соединению формулы (I'), когда n имеет значение 2.

Предпочтительно, соединение формулы (I') представляет собой соединение формулы (Ic) или (Ic')



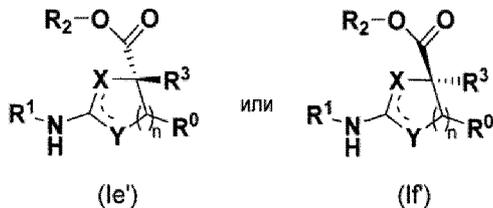
или их стереоизомеры, или рацемические смеси, или таутомеры, или полиморфы, или фармацевтически приемлемые соли, или гидраты, или сольваты, где R⁰ представляет собой метил или этил.

Более предпочтительно, соединение формулы (I') представляет собой соединение формулы (Ic)



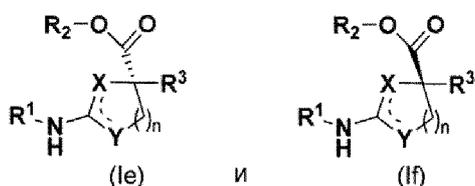
или его стереоизомеры, или рацемические смеси, или таутомеры, или полиморфы, или фармацевтически приемлемые соли, или гидраты, или сольваты.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к стереоизомерам соединений формулы (I'), которые определены как соединения формулы (Ie') или (If')



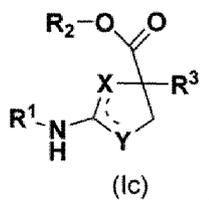
или их стереоизомерам, или рацемическим смесям, или таутомерам, или полиморфам, или фармацевтически приемлемым солям, или гидратам, или сольватам, где X, Y, n, R⁰, R¹, R² и R³ имеют значения, как определено выше. Здесь применяются варианты осуществления, определенные для соединений формулы (I').

В предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к стереоизомерам соединений формулы (I), которые определяются как соединения формулы (Ie) или (If)



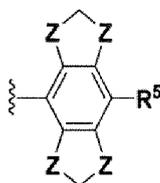
или их стереоизомерам, или рацемическим смесям, или таутомерам, или полиморфам, или фармацевтически приемлемым солям, или гидратам, или сольватам, где **X**, **Y**, **n**, **R¹**, **R²** и **R³** имеют значения, как определено выше. Здесь применяются варианты осуществления, определенные для соединений формулы (I).

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (Ic)



или их стереоизомерам, рацемическим смесям, таутомерам, полиморфам, фармацевтически приемлемым солям, пролекарствам, гидратам или сольватам;

где



R¹ представляет собой

где

Z представляет собой CH₂;

R⁵ независимо выбран из группы, состоящей из водорода или галогена;

X представляет собой O;

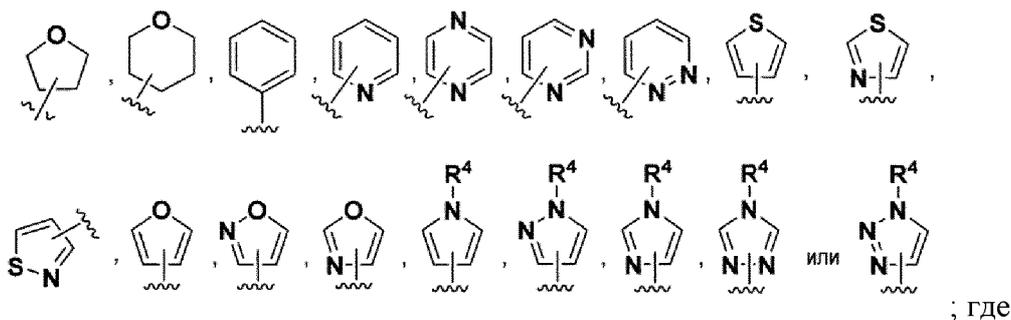
Y представляет собой N;

как допускает валентность,  представляет собой комбинацию одинарной связи и двойной связи;

R² независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₆алкила, C₃-C₆циклоалкила. В предпочтительном варианте осуществления, **R²** имеет значение такое, как определено здесь выше. В другом варианте осуществления **R²** представляет собой этил.

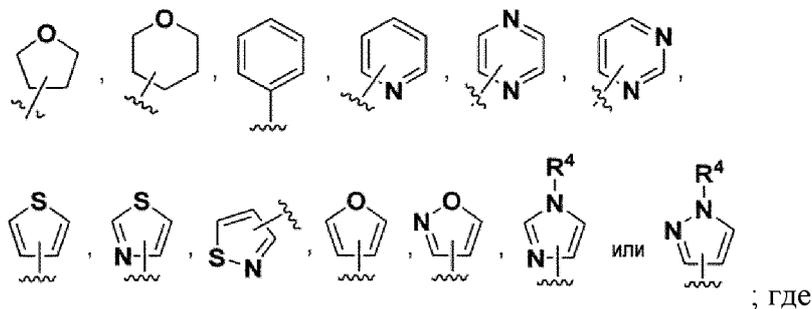
В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I'), где **R³** независимо выбран из группы, состоящей из гетероC₃-C₆циклоалкила, арила или гетероарила, где каждый из них может быть необязательно замещен -C₁-C₆алкилом, -O-C₁-C₆алкилом, -Hal, или -C₁-C₆алкил-ОН. В предпочтительном варианте осуществления, **R³** имеет значение такое, как определено здесь выше.

В другом варианте осуществления изобретение относится к соединению формулы (I'), где **R³** выбран из следующих:



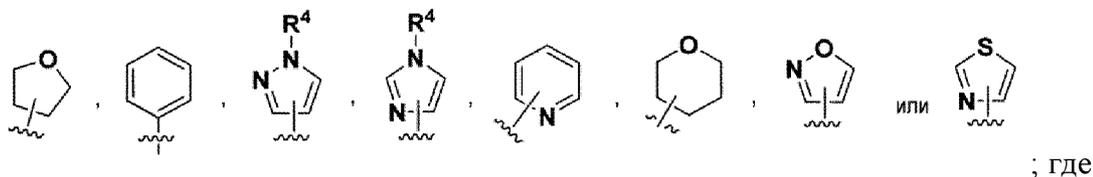
R^4 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила, и где каждый из них может быть необязательно замещен $-C_1$ - C_6 алкилом, $-O$ - C_1 - C_6 алкилом, $-Hal$, или $-C_1$ - C_6 алкил-ОН.

Более предпочтительно, R^3 выбран из следующих:



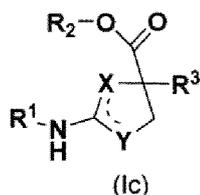
R^4 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила, и где каждый из них может быть необязательно замещен $-C_1$ - C_6 алкилом, $-O$ - C_1 - C_6 алкилом, $-Hal$, или $-C_1$ - C_6 алкил-ОН.

Еще более предпочтительно, R^3 выбран из следующих:



R^4 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила, и где каждый из них может быть необязательно замещен $-C_1$ - C_6 алкилом, $-O$ - C_1 - C_6 алкилом, $-Hal$, или $-C_1$ - C_6 алкил-ОН. Предпочтительно, R^4 представляет собой метил, изопропил или этил. Более предпочтительно, R^4 представляет собой метил или изопропил. Еще более предпочтительно, R^4 представляет собой метил.

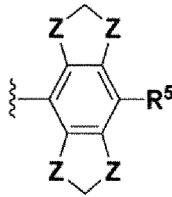
В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (Ic)



или их стереоизомерам, рацемическим смесям, таутомерам, полиморфам,

фармацевтически приемлемым солям, пролекарствам, гидратам или сольватам;

где



R^1 представляет собой

где

Z представляет собой CH_2 ;

R^5 представляет собой водород;

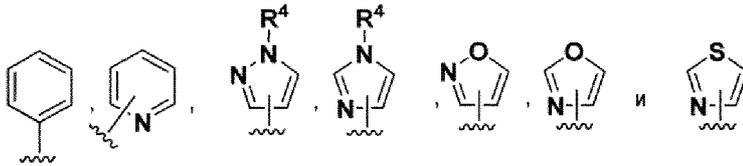
X представляет собой O ;

Y представляет собой N ;

как допускает валентность, --- представляет собой комбинацию одинарной связи и двойной связи;

R^2 представляет собой этил;

R^3 независимо выбран из

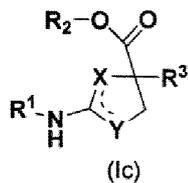


где

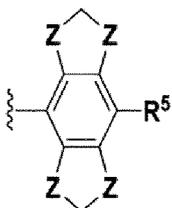
кроме положения R^4 , R^3 может быть необязательно замещен $-Cl$, изопропилом или $-OMe$, где изопропил может быть необязательно замещен $-OH$; и

R^4 представляет собой метил или этил.

Предпочтительно, соединения формулы (Ic) представляют собой:



или их стереоизомеры, рацемические смеси, таутомеры, полиморфы, фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, гидраты или сольваты; где



R^1 представляет собой

где

Z представляет собой CH_2 ;

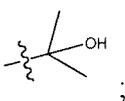
R⁵ представляет собой водород;

X представляет собой O;

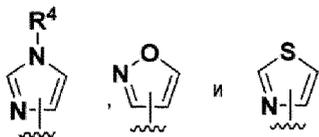
Y представляет собой N;

как допускает валентность, Z представляет собой комбинацию одинарной связи и двойной связи;

R² независимо выбран из группы, состоящей из водорода, метила, этила, пропила, изопропила или циклопентана. Еще более предпочтительно, **R²** независимо выбран из группы, состоящей из водорода, этила, изопропила или циклопентана. **R²** может быть

необязательно замещен OH, как например в  ;

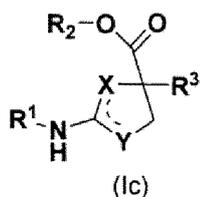
R³ независимо выбран из:



, где кроме положения **R⁴**, **R³** может быть необязательно замещен Cl, изопропилом или -OMe, где изопропил может быть необязательно замещен -OH; и **R⁴** представляет собой метил, изопропил или этил. Более предпочтительно, **R⁴** представляет собой метил или изопропил.

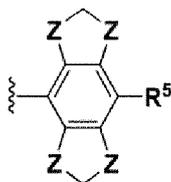
Еще более предпочтительно, **R⁴** представляет собой метил.

Предпочтительно, соединения формулы (Ic) представляют собой



или их стереоизомеры, рацемические смеси, таутомеры, полиморфы, фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, гидраты или сольваты;

где



R¹ представляет собой

где

Z представляет собой CH_2 ;

R⁵ представляет собой водород;

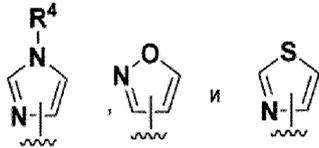
X представляет собой O;

Y представляет собой N;

как допускает валентность, **Z** представляет собой комбинацию одинарной связи и двойной связи;

R² представляет собой этил;

R³ независимо выбран из

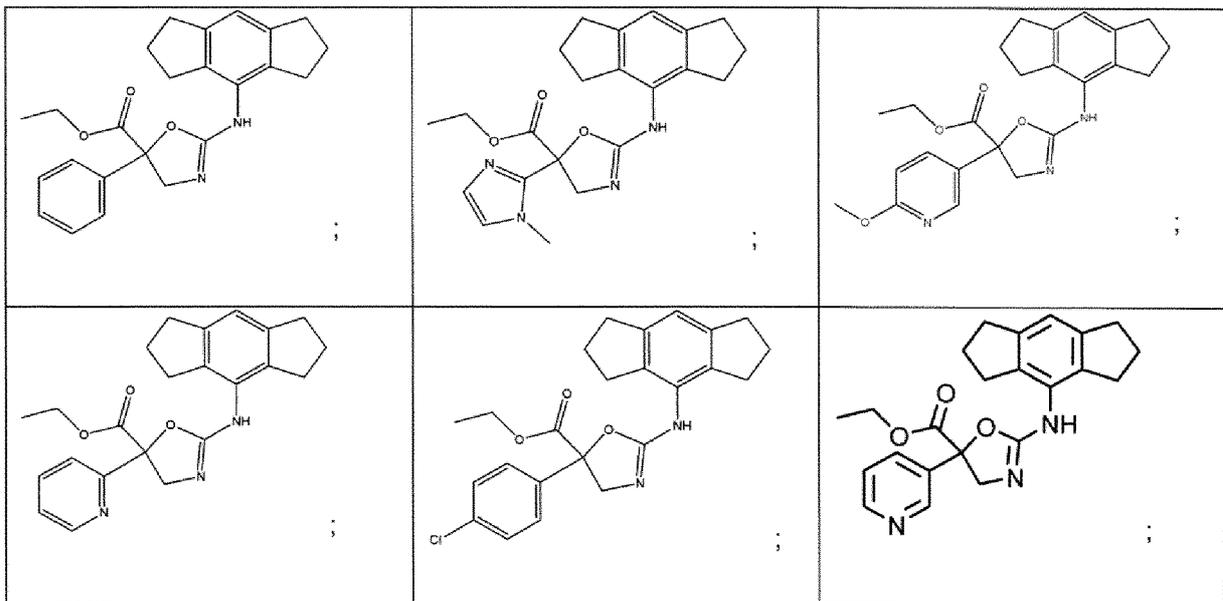


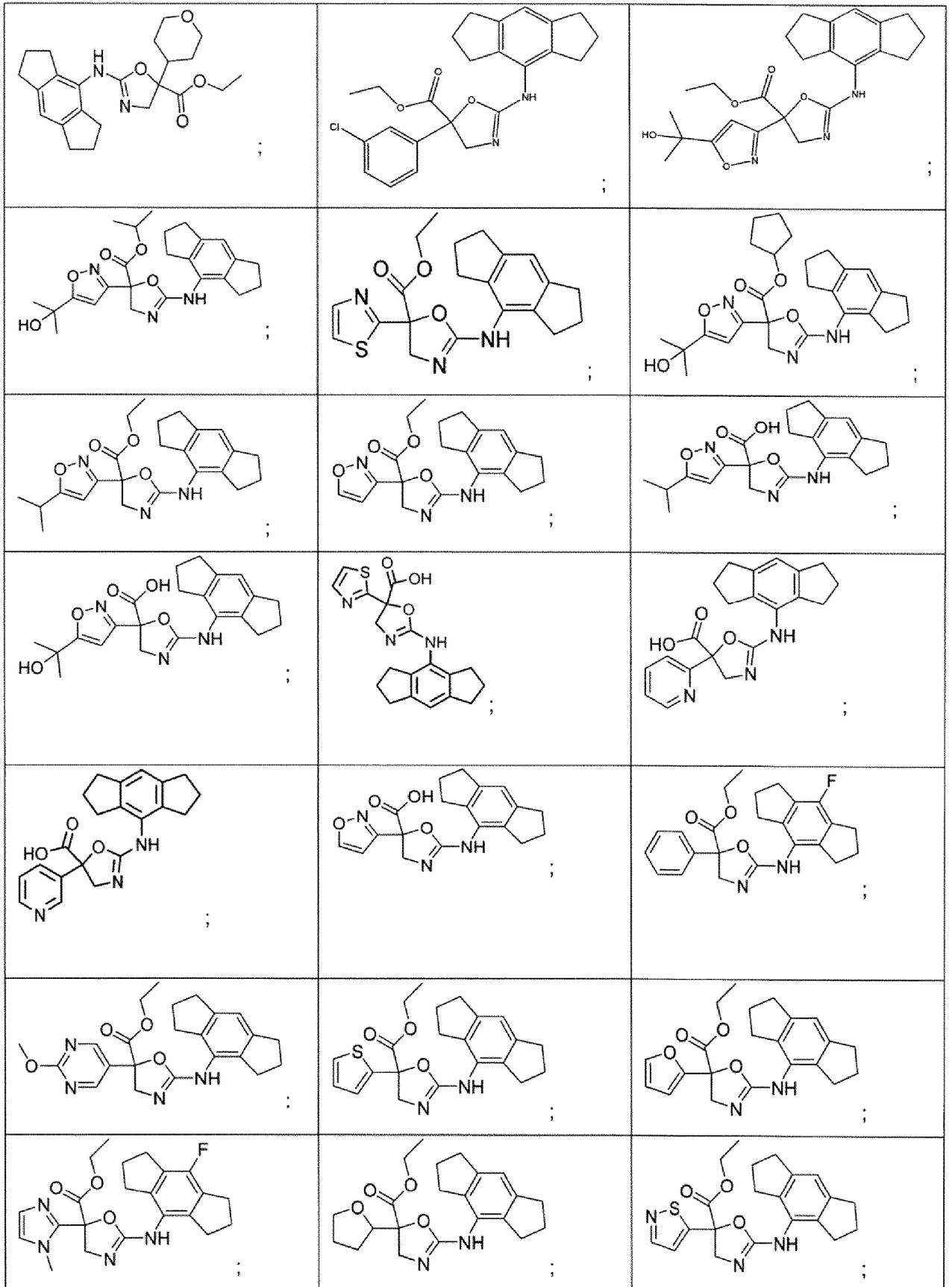
где

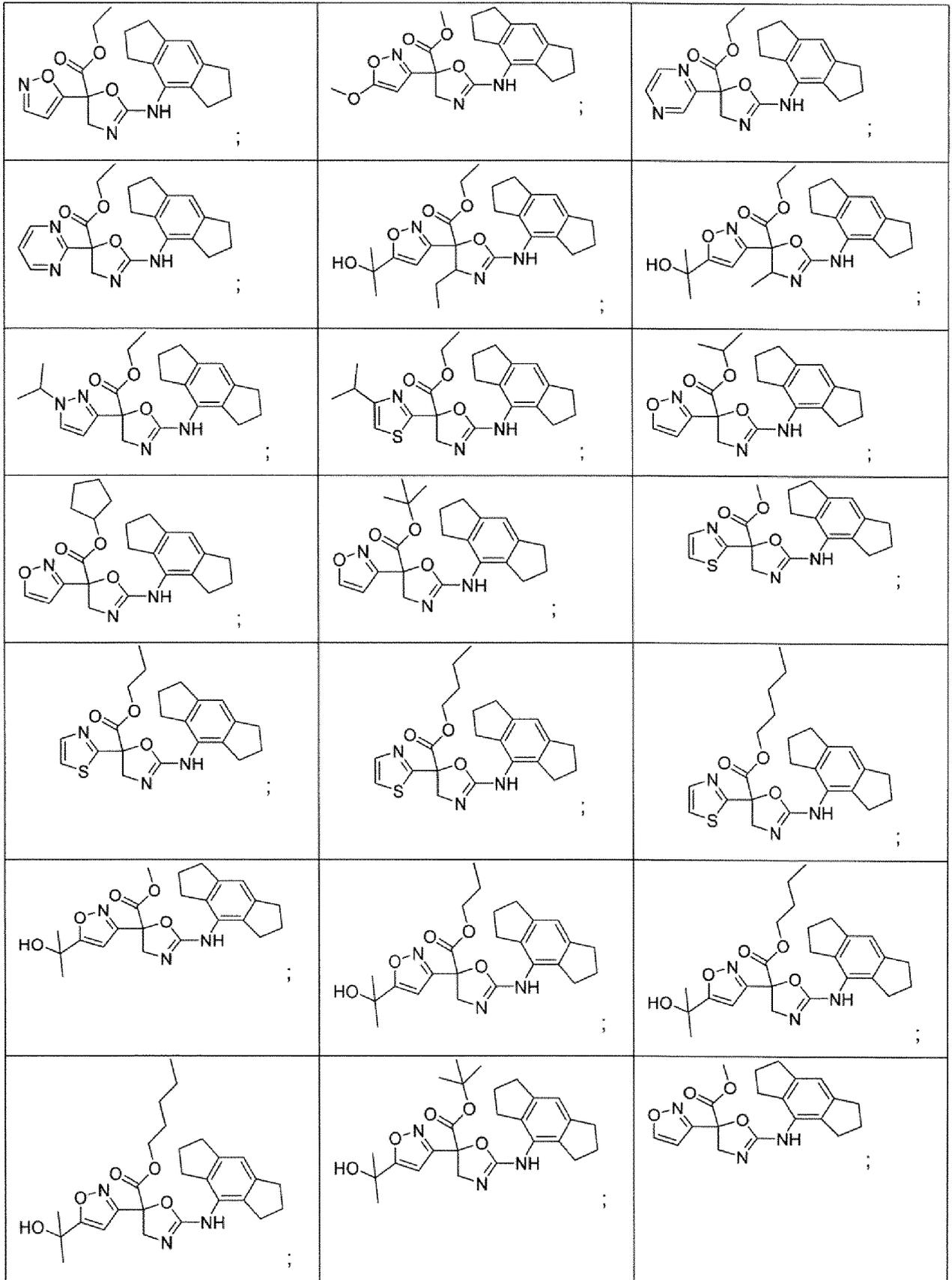
кроме положения **R⁴**, **R³** может быть необязательно замещен Cl, изопропилом или -OMe, где изопропил может быть необязательно замещен -OH; и

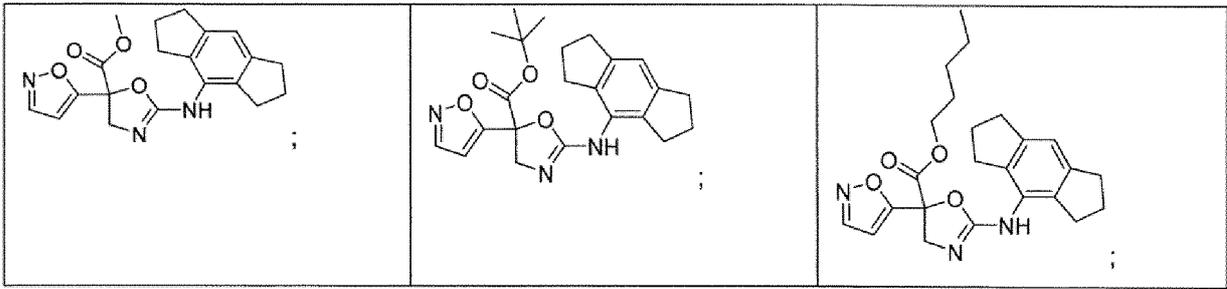
R⁴ представляет собой метил или этил.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к следующим соединениям формулы (I')



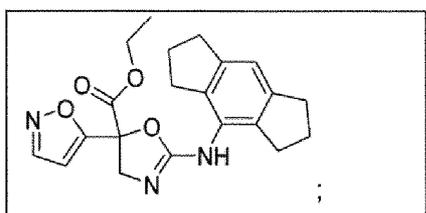
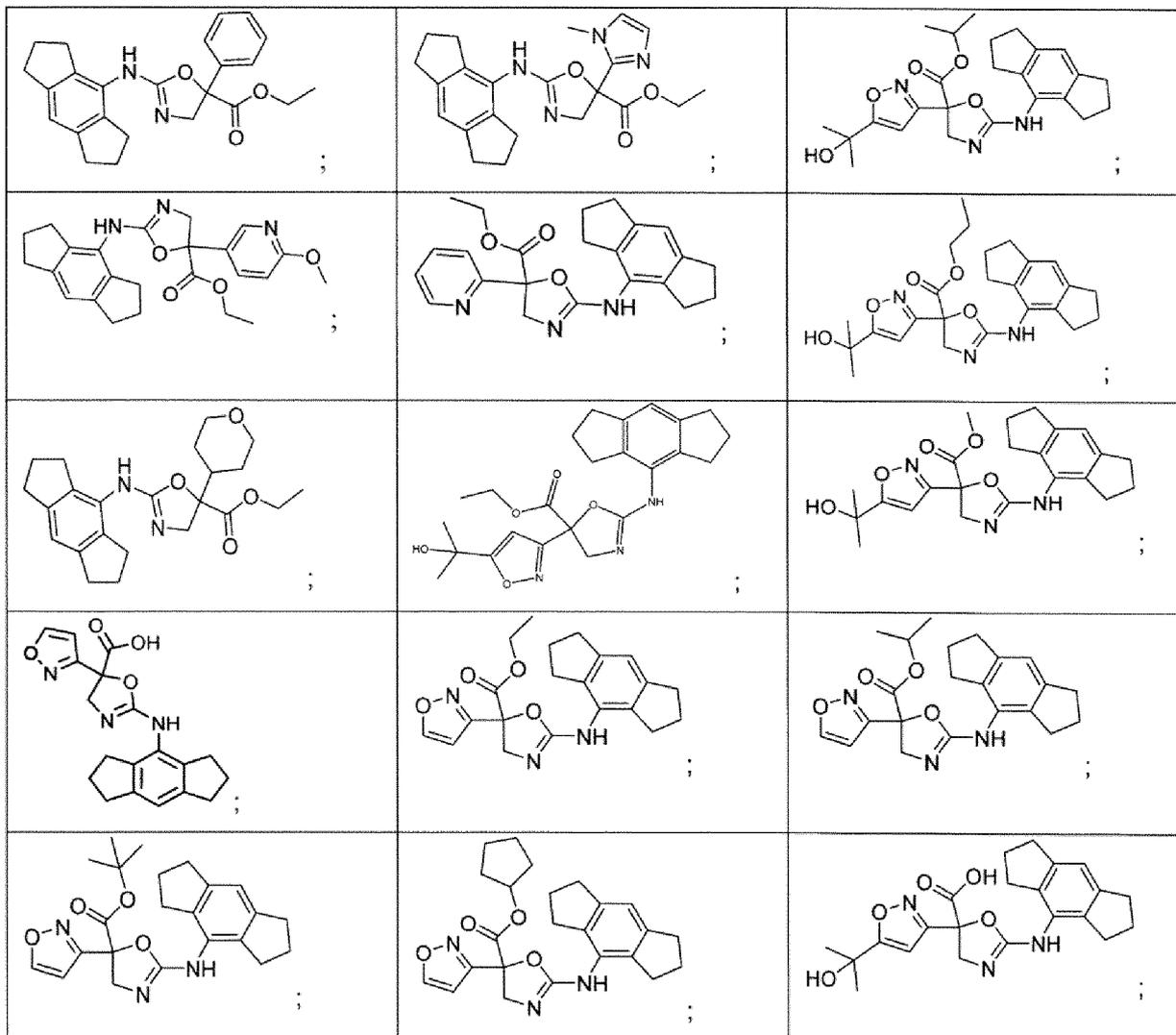






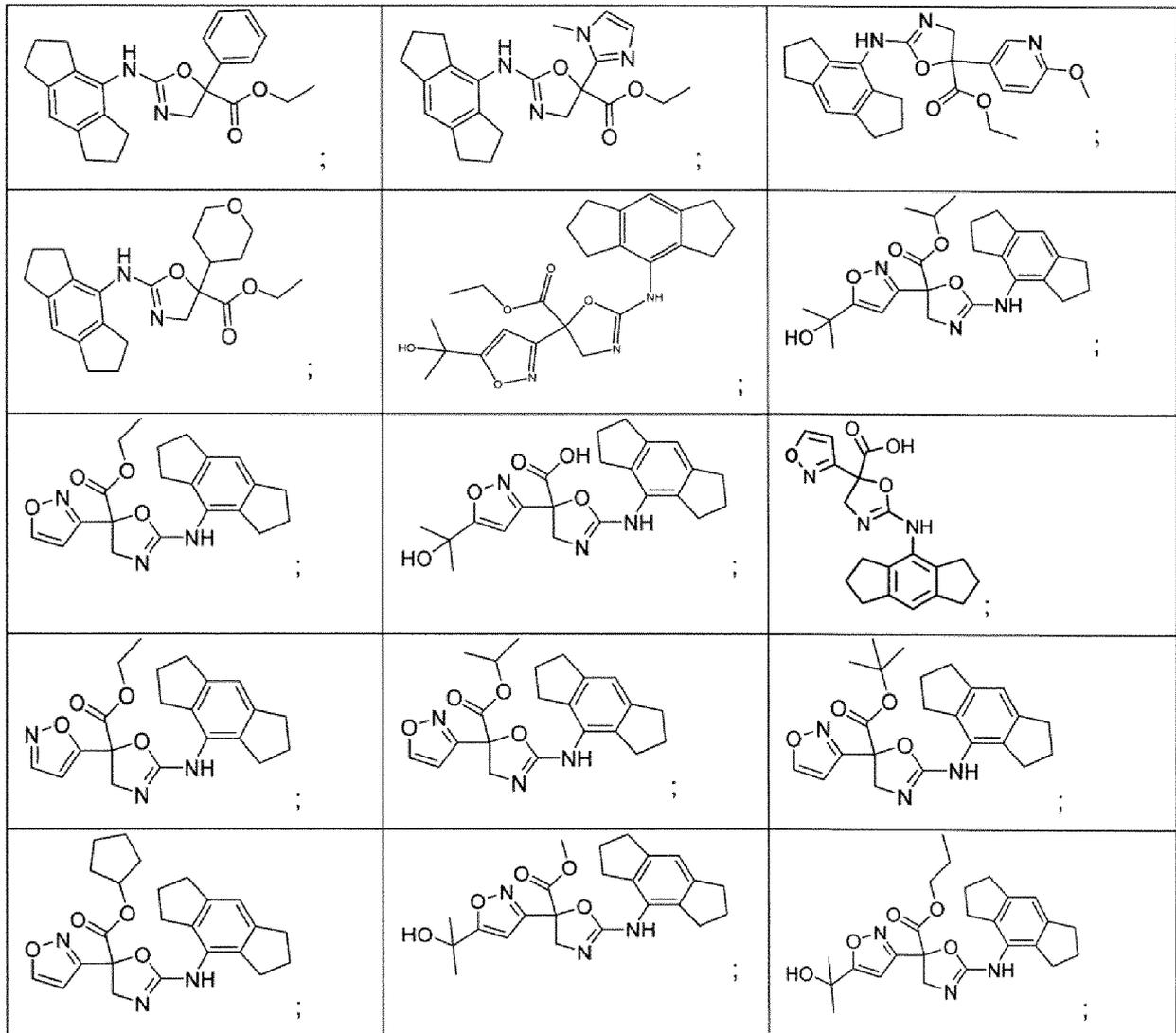
или их стереоизомерам, рацемическим смесям, таутомерам, полиморфам, фармацевтически приемлемым солям, пролекарствам, гидратам или сольватам.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к следующим соединениям формулы (I')



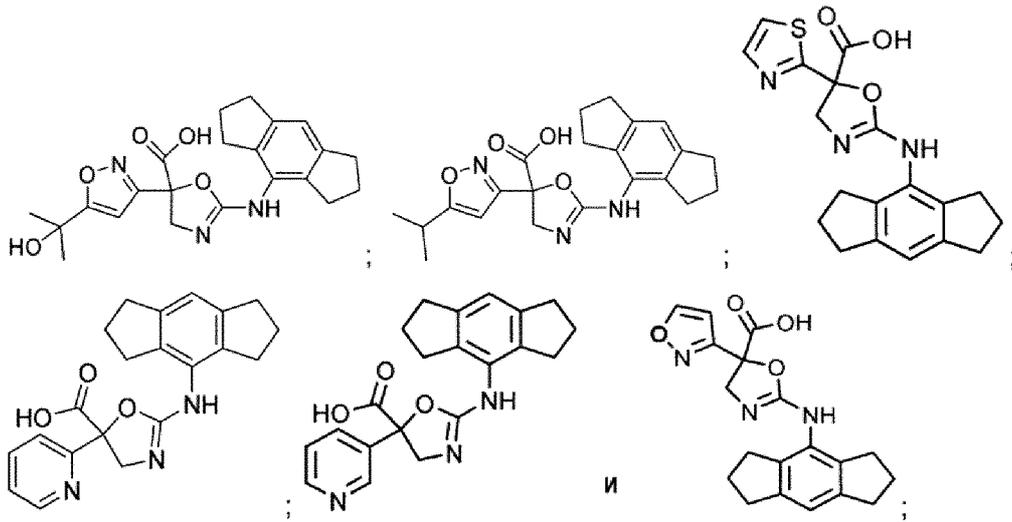
или их стереоизомерам, рацемическим смесям, таутомерам, полиморфам, фармацевтически приемлемым солям, пролекарствам, гидратам или сольватам.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к следующим соединениям формулы (I')



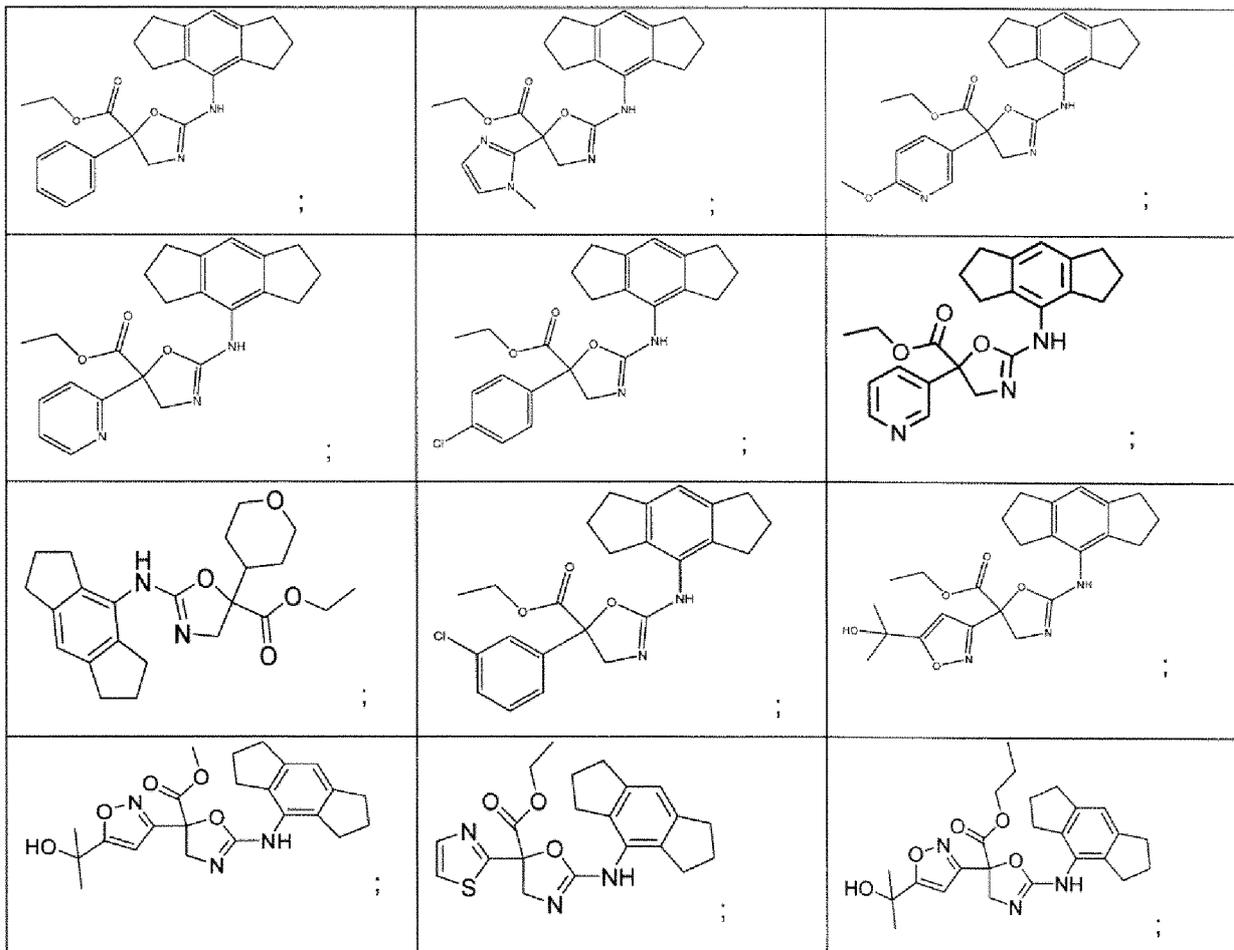
или их стереоизомерам, рацемическим смесям, таутомерам, полиморфам, фармацевтически приемлемым солям, пролекарствам, гидратам или сольватам.

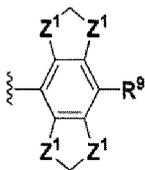
В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к следующему соединению формулы (I')



или его стереоизомеру, рацемической смеси, таутимеру, полиморфу, фармацевтически приемлемой соли, пролекарству, гидрату или сольвату.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к следующим соединениям формулы (I')





R^6 представляет собой

где

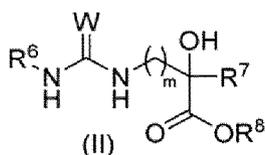
Z^1 независимо выбран из группы, состоящей из CH_2 и O , при условии, что не более двух из Z^1 представляют собой O ;

R^9 независимо выбран из группы, состоящей из водорода и галогена;

R^8 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила и;

R^7 независимо выбран из группы, состоящей из гетеро C_3 - C_6 циклоалкила, арила или гетероарила, где каждый из них может быть необязательно замещен.

Кроме того, в одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (II'), где R^0 представляет собой H , имеющему формулу (II), как определено ниже



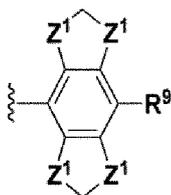
или его стереоизомерам, рацемическим смесям, таутомерам, полиморфам, фармацевтически приемлемым солям, пролекарствам, гидратам или сольватам;

где

W независимо выбран из группы, состоящей из O и S ;

m имеет значение 1 или 2;

R^6 представляет собой



где

Z^1 независимо выбран из группы, состоящей из CH_2 и O , при условии, что не более двух из Z^1 представляют собой O ;

R^9 независимо выбран из группы, состоящей из водорода и галогена;

R^8 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила и;

R^7 независимо выбран из группы, состоящей из гетеро C_3 - C_6 циклоалкила, арила или гетероарила, где каждый из них может быть необязательно замещен.

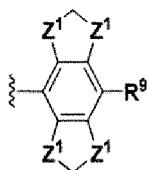
В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению

формулы (II'), в частности, оно относится к соединению формулы (II), где **W** независимо выбран из группы, состоящей из O и S. Предпочтительно, **W** представляет собой O. Более предпочтительно, **W** представляет собой S.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (II'), в частности, оно относится к соединению формулы (II), где **m** имеет значение 1.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (II'), где **R⁰** представляет собой H или C₁-C₃алкил. Предпочтительно, **R⁰** представляет собой H, метил или этил. Более предпочтительно, **R⁰** представляет собой H.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (II'), в частности, оно относится к соединению формулы (II), где **R⁶** представляет собой



, где **Z¹** представляет собой CH₂; и **R⁹** представляет собой водород.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (II'), в частности, оно относится к соединению формулы (II), где **R⁸** независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₆алкила и C₃-C₆циклоалкила. Более предпочтительно, **R⁸** независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₆алкила и C₅-C₆циклоалкила. Еще более предпочтительно, **R⁸** независимо выбран из группы, состоящей из водорода, метила, этила, пропила, изопропила, бутила, трет-бутила, пентила, гексила или циклопентана, предпочтительно **R⁸** независимо выбран из группы, состоящей из водорода, метила, этила, пропила, изопропила или циклопентана. Еще более предпочтительно, **R⁸** независимо выбран из группы, состоящей из этила, изопропила или циклопентана. **R⁸** может быть необязательно замещен OH. Более предпочтительно, **R⁸** представляет собой этил.

R⁷ независимо выбран из группы, состоящей из гетероC₃-C₆циклоалкила, арила или гетероарила, где каждый из них может быть необязательно замещен -C₁-C₆алкилом, -O-C₁-C₆алкилом, -Hal, или -C₁-C₆алкил-OH.

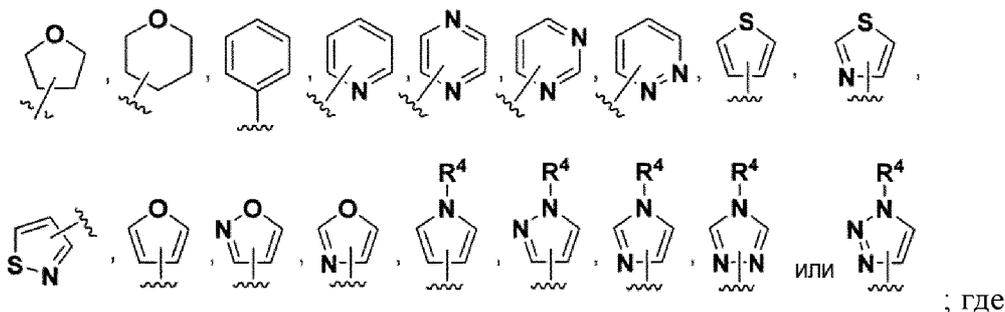
В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (II'), в частности, оно относится к соединению формулы (II), где **R⁷** независимо выбран из группы, состоящей из гетероC₃-C₆циклоалкила, содержащего один или два гетероатома, выбранных из N или O, арила или C₅-C₆ гетероарила, содержащего один, два или три гетероатома независимо друг от друга, выбранные из S, N и O; где каждый из них может быть необязательно замещен -C₁-C₆алкилом, -O-C₁-C₆алкилом, -Hal, или -C₁-C₆алкил-OH. Более предпочтительно, **R⁷** независимо выбран из группы, состоящей из гетероC₃-C₆циклоалкила, содержащего один или два гетероатома, выбранных из N или O, C₅-C₆арила или C₅-C₆ гетероарила, содержащего один, два или три гетероатома независимо друг от друга, выбранные из S, N и O; где каждый из них может быть необязательно

замещен $-C_1-C_6$ алкилом, $-O-C_1-C_6$ алкилом, $-Hal$ или $-C_1-C_6$ алкил-ОН. Еще более предпочтительно, R^7 представляет собой гетеро C_3-C_6 циклоалкил, содержащий один гетероатом, где гетероатом представляет собой O; и R^7 необязательно замещен $-C_1-C_6$ алкилом, $-O-C_1-C_6$ алкилом, $-Hal$ или $-C_1-C_6$ алкил-ОН.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (II'), в частности, оно относится к соединению формулы (II), где R^7 представляет собой арил, необязательно замещенный $-C_1-C_6$ алкилом, $-O-C_1-C_6$ алкилом, $-Hal$, или $-C_1-C_6$ алкил-ОН. В конкретном варианте осуществления арильная группа необязательно замещена $-O-C_1-C_6$ алкилом или $-Hal$. В конкретном варианте осуществления арильная группа необязательно замещена $-O-C_1$ алкилом или $-Hal$, где галоген ($-Hal$) представляет собой, предпочтительно, хлор.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (II'), в частности, оно относится к соединению формулы (II), где R^7 представляет собой C_5-C_6 гетероарил, содержащий один, два или три гетероатома независимо друг от друга, выбранных из S, N и O; где каждый из них может быть необязательно замещен одним заместителем, выбранным из $-C_1-C_6$ алкила, $-O-C_1-C_6$ алкила, $-Hal$ или $-C_1-C_6$ алкил-ОН.

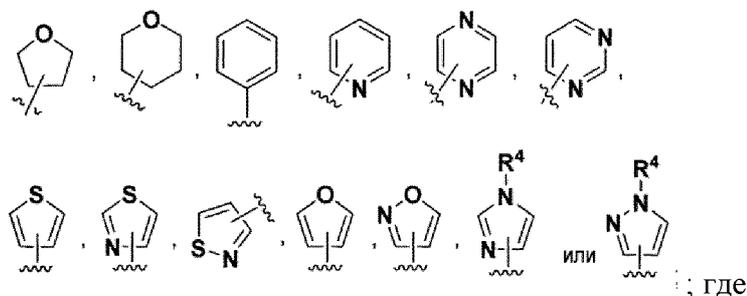
Еще более предпочтительно, R^7 независимо выбран из группы, состоящей из



R^4 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила и C_3-C_6 циклоалкила, и где каждый из них может быть необязательно замещен $-C_1-C_6$ алкилом, $-O-C_1-C_6$ алкилом, $-Hal$, или $-C_1-C_6$ алкил-ОН, и где любой упомянутый C_1-C_6 алкил может быть необязательно замещен $-OH$; и

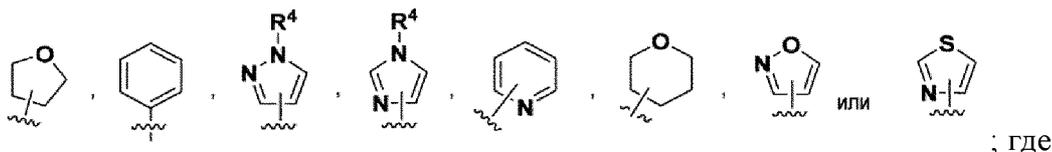
C_3-C_6 циклоалкил может быть необязательно замещен $-OH$.

Предпочтительно, R^7 независимо выбран из следующих:



R^4 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила и C_3-C_6 циклоалкила, и где каждый из них может быть необязательно замещен $-C_1-C_6$ алкилом, $-O-C_1-C_6$ алкилом, $-Hal$, или C_1-C_6 алкил-ОН.

Более предпочтительно, R^7 выбран из следующих

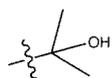


R^4 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила, и где каждый из них может быть необязательно замещен $-C_1$ - C_6 алкилом, $-O$ - C_1 - C_6 алкилом, $-Hal$, или $-C_1$ - C_6 алкил-ОН.

В каждом из вышеуказанных вариантов осуществления R^7 может быть необязательно замещен галогеном, $-O$ - C_1 - C_6 алкилом, $-C_1$ - C_6 алкил-ОН или C_1 - C_6 алкилом. Более предпочтительно, R^7 может быть необязательно замещен хлором, метокси, метилом

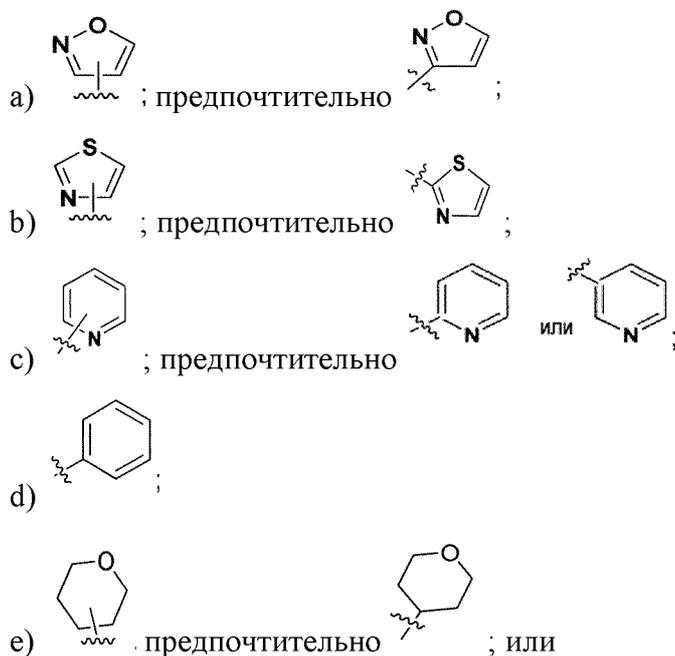


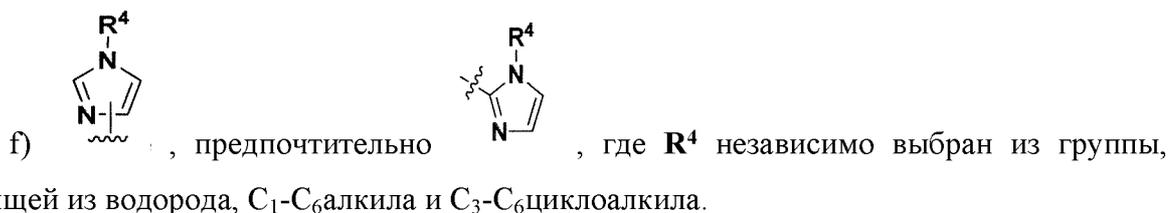
В R^7 , C_1 - C_6 алкил предпочтительно представляет собой метил, этил, изопропил, пропил, изобутил или бутил и может быть необязательно замещен $-OH$, как например в



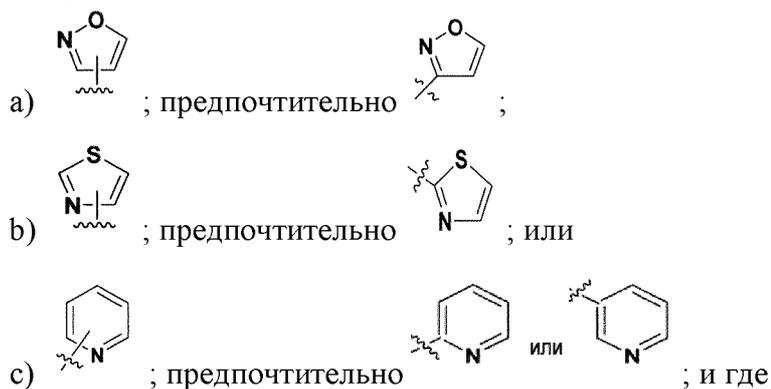
В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (II'), в частности, оно относится к соединению формулы (II), где R^4 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, метила, этила, изопропила и пропила. Более предпочтительно, R^4 представляет собой метил.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (II'), в частности, оно относится к соединению формулы (II), где R^8 представляет собой водород и R^7 представляет собой





В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (II'), в частности, оно относится к соединению формулы (II), где **R⁸** представляет собой водород и **R⁷** представляет собой



каждый **R⁷** может быть необязательно замещен -C₁-C₆алкилом, -O-C₁-C₆алкилом, -NaI или -C₁-C₆алкил-ОН.

В каждом из вышеуказанных вариантов осуществления **R⁷** может быть необязательно замещен галогеном, -O-C₁-C₆алкилом, -C₁-C₆алкил-ОН или C₁-C₆алкилом. Более предпочтительно, **R⁷** может быть необязательно замещен хлором, метокси, метилом

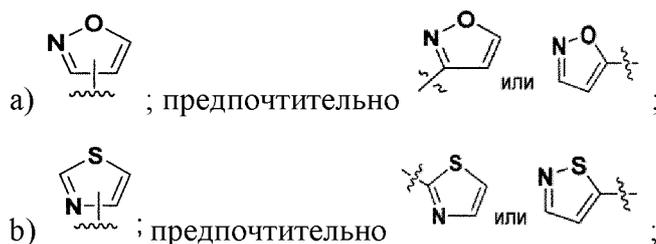


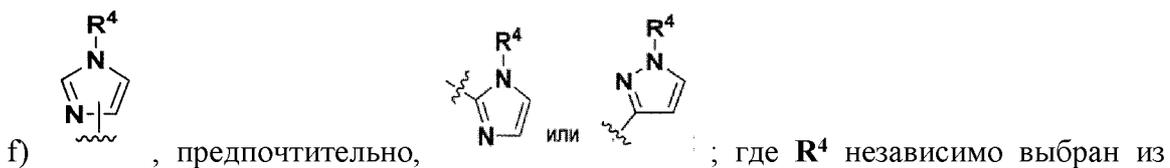
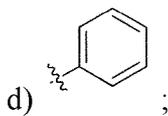
В **R⁷**, C₁-C₆алкил предпочтительно представляет собой метил, этил, изопропил, пропил, изобутил или бутил и может быть необязательно замещен -ОН, как например в



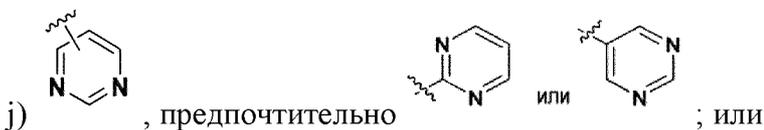
Предпочтительно, **R⁴** независимо выбран из группы, состоящей из водорода, метила, этила, изопропила и пропила. Более предпочтительно, **R⁴** представляет собой метил.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (II'), в частности, оно относится к соединению формулы (II), где **R⁸** представляет собой C₁-C₆алкил и **R⁷** представляет собой



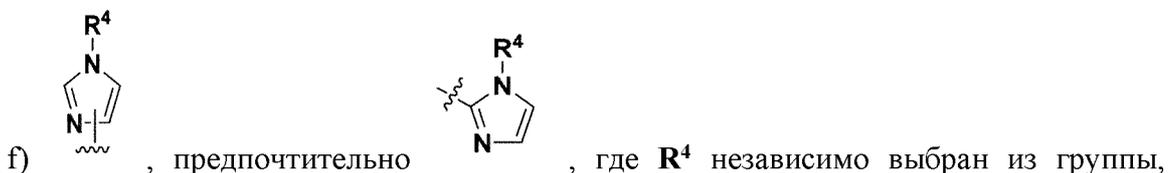
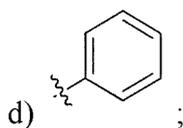


группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила;



В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (II'), в частности, оно относится к соединению формулы (II), где R^8 представляет собой C_1 - C_6 алкил и R^7 представляет собой



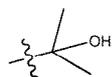


состоящей из водорода, C₁-C₆ алкила и C₃-C₆ циклоалкила.

В каждом из вышеуказанных вариантов осуществления **R⁷** может быть необязательно замещен галогеном, -O-C₁-C₆алкилом, -C₁-C₆алкил-ОН или C₁-C₆алкилом. Более предпочтительно, **R⁷** может быть необязательно замещен хлором, метокси, метилом



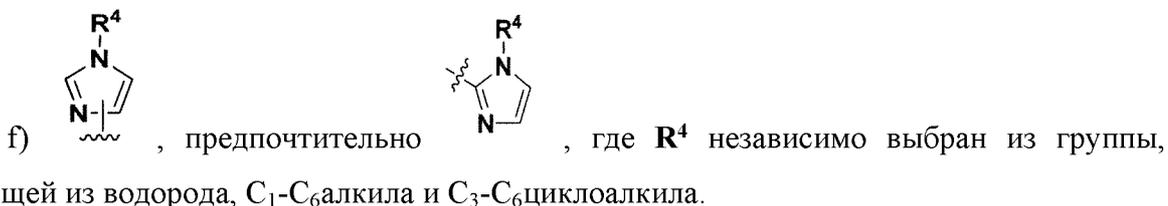
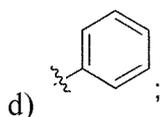
В **R⁷**, C₁-C₆алкил предпочтительно представляет собой метил, этил, изопропил, пропил, изобутил или бутил и может быть необязательно замещен -ОН, как например в



Предпочтительно, **R⁸** представляет собой C₁-C₆алкил, где **R⁸** предпочтительно выбран из группы, состоящей из метила, этила, пропила, изопропила, бутила, трет-бутила, пентила или гексила. Более предпочтительно, **R⁸** представляет собой C₁-C₃алкил. Более предпочтительно, **R⁸** независимо выбран из группы, состоящей из метила, этила, пропила или изопропила. Еще более предпочтительно, **R⁸** независимо выбран из группы, состоящей из этила или изопропила. **R⁸** может быть необязательно замещен ОН.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (II'), в частности, оно относится к соединению формулы (II), где **R⁸** представляет собой C₃-C₆ циклоалкил и **R⁷** представляет собой

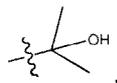




В каждом из вышеуказанных вариантов осуществления **R⁷** может быть необязательно замещен галогеном, -O-C₁-C₆алкилом, -C₁-C₆алкил-ОН или C₁-C₆алкилом. Более предпочтительно, **R⁷** может быть необязательно замещен хлором, метокси, метилом



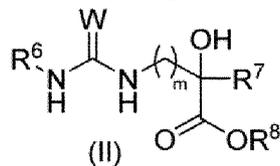
В **R⁷**, C₁-C₆алкил предпочтительно представляет собой метил, этил, изопропил, пропил, изобутил или бутыл и может быть необязательно замещен -ОН, как например в



Предпочтительно, **R⁸** представляет собой C₁-C₆алкил или C₅-C₆циклоалкил. Более предпочтительно, **R⁸** представляет собой этил или циклопентан. Еще более предпочтительно, **R⁸** представляет собой этил. Предпочтительно, **R⁸** представляет собой C₅-C₆ циклоалкил. Более предпочтительно, **R⁸** представляет собой этил или циклопентан. **R⁸** может быть необязательно замещен ОН.

Предпочтительно, **R⁴** независимо выбран из группы, состоящей из водорода, метила, этила, изопропила и пропила. Более предпочтительно, **R⁴** представляет собой этил метил.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (II), как определено ниже

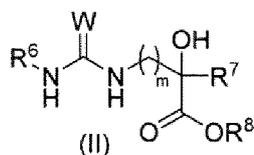


или его стереоизомерам, рацемическим смесям, таутомерам, полиморфам, фармацевтически приемлемым солям, пролекарствам, гидратам или сольватам; где **W**, **m**, **R⁶**, **Z¹**, **R⁹**, **R⁸** и **R⁷** имеют значения, указанные выше для соединения формулы (II').

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (II), или его стереоизомерам, или рацемическим смесям, или таутомерам, или

полиморфам, или фармацевтически приемлемым солям, или гидратам, или сольватам.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (II), как определено ниже



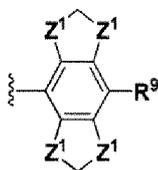
или его стереоизомерам, рацемическим смесям, таутомерам, полиморфам, фармацевтически приемлемым солям, пролекарствам, гидратам или сольватам;

где

W независимо выбран из группы, состоящей из O и S;

m имеет значение 1 или 2;

R⁶ представляет собой



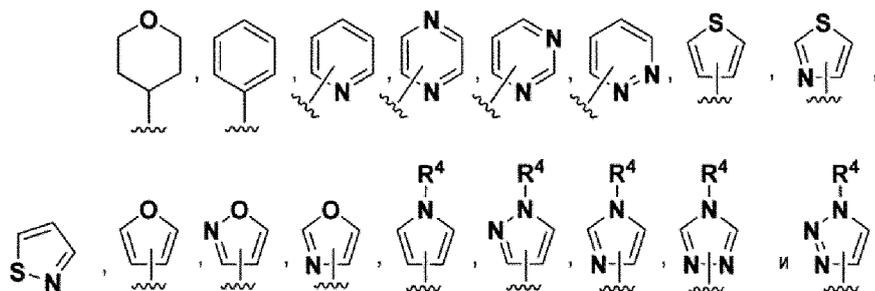
где

Z¹ независимо выбран из группы, состоящей из CH₂ и O, при условии, что не более двух из **Z¹** представляют собой O;

R⁹ независимо выбран из группы, состоящей из водорода и галогена;

R⁸ независимо выбран из группы, состоящей из C₁-C₆ алкила и C₃-C₆ циклоалкила;

R⁷ независимо выбран из группы, состоящей из



где

кроме положения **R⁴**, **R⁷** может быть необязательно замещен галогеном, C₁-C₆ алкилом или -OMe;

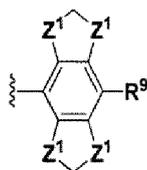
R⁴ выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₆ алкила и C₃-C₆ циклоалкила;

где

любой упомянутый C₁-C₆ алкил может быть необязательно замещен -ОН; и

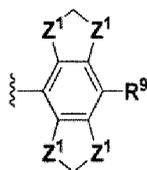
C₃-C₆ циклоалкил может быть необязательно замещен -ОН.

Предпочтительно, **R⁶** представляет собой



, где Z^1 представляет собой CH_2 и R^9 представляет собой водород или галоген.

Более предпочтительно, R^6 представляет собой



, где Z^1 представляет собой CH_2 и R^9 представляет собой водород или F (фтор).

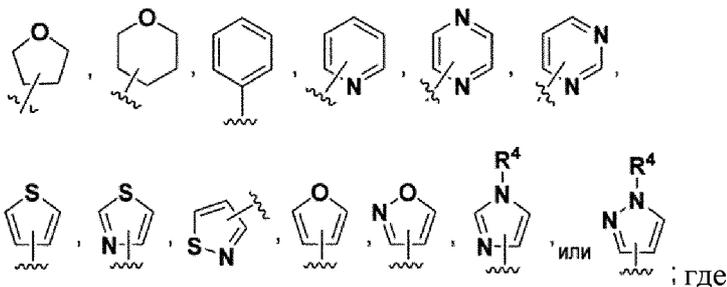
В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (II), где R^9 представляет собой водород или галоген, выбранный из F и Cl. Более предпочтительно, R^9 представляет собой водород.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (II), где W представляет собой O. В одном варианте осуществления W предпочтительно представляет собой S.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (II), где m имеет значение 1.

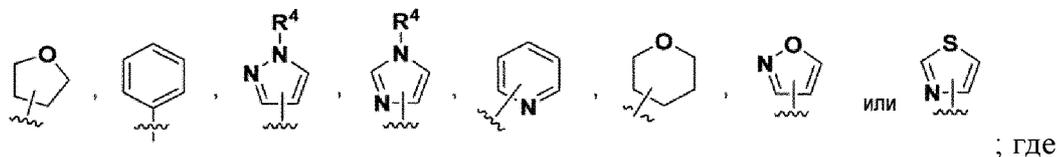
В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (II), где R^8 представляет собой метил, этил, пропил или циклопропил. Более предпочтительно, R^8 представляет собой этил.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (II), где R^7 независимо выбран из следующих:



R^4 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила, и где каждый из них может быть необязательно замещен $-C_1$ - C_6 алкилом, $-O$ - C_1 - C_6 алкилом, $-Hal$ или $-C_1$ - C_6 алкил-ОН.

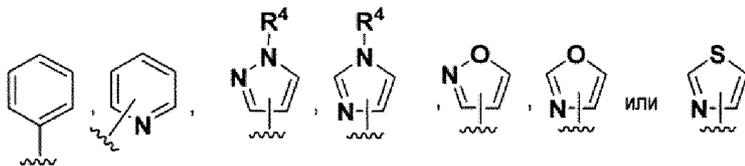
Предпочтительно, R^7 выбран из следующих:



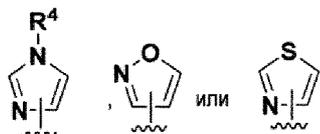
; где

R^4 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила, и где каждый из них может быть необязательно замещен $-C_1$ - C_6 алкилом, $-O$ - C_1 - C_6 алкилом, $-Hal$ или $-C_1$ - C_6 алкил-ОН.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (II), где R^7 представляет собой



Более предпочтительно, R^7 представляет собой



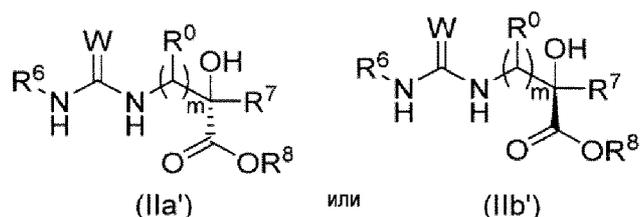
Предпочтительно, кроме положения R^4 , R^7 может быть необязательно замещен одной или двумя группами, выбранными из галогена, C_1 - C_6 алкила или $-OMe$. Предпочтительно, R^7 может быть необязательно замещен одним или двумя C_1 - C_6 алкилами, которые могут быть дополнительно необязательно замещены $-OH$. Более предпочтительно, R^7 может быть необязательно замещен одной или двумя группами, выбранными из $-Cl$, C_1 - C_4 алкила или $-OMe$, где C_1 - C_4 алкил может быть необязательно замещен $-OH$. Еще более предпочтительно, R^7 может быть необязательно замещен одной или двумя группами, выбранными из $-Cl$, изопропила и $-OMe$, где изопропил может быть необязательно замещен $-OH$.

Предпочтительно, R^4 выбран из группы, состоящей из водорода и C_1 - C_6 алкила. Более предпочтительно, R^4 представляет собой метил или этил. Еще более предпочтительно, R^4 представляет собой метил.

Предпочтительно, в любом из случаев C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкил может быть необязательно замещен $-OH$.

Предпочтительно, в любом из случаев C_3 - C_6 циклоалкила, C_3 - C_6 циклоалкил может быть необязательно замещен $-OH$.

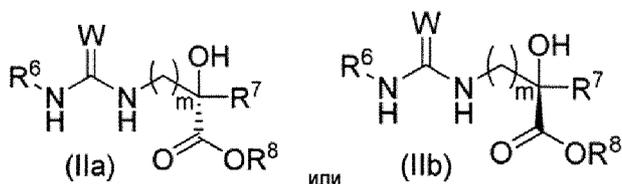
В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к стереоизомерам соединения формулы (II'), которое определяется как соединение формулы (IIa') или (IIb')



или его стереоизомеру, рацемической смеси, таутомеру, полиморфу,

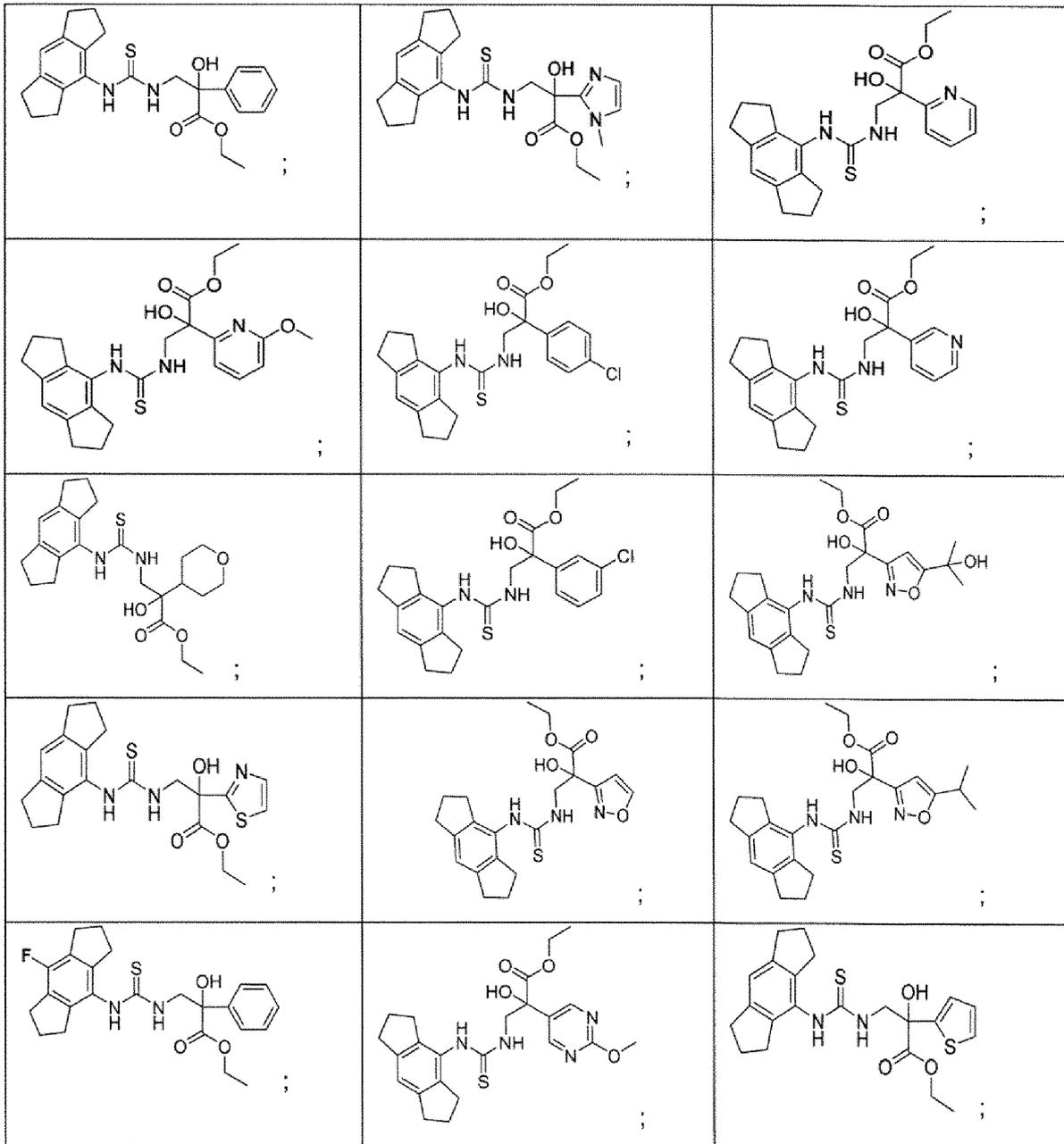
фармацевтически приемлемой соли, пролекарству, гидрату или сольвату, где **W**, **m**, **R⁶**, **R⁷**, **R⁰** и **R⁸** имеют значения, как определено выше. Здесь применяются варианты осуществления, определенные для соединений формулы (II').

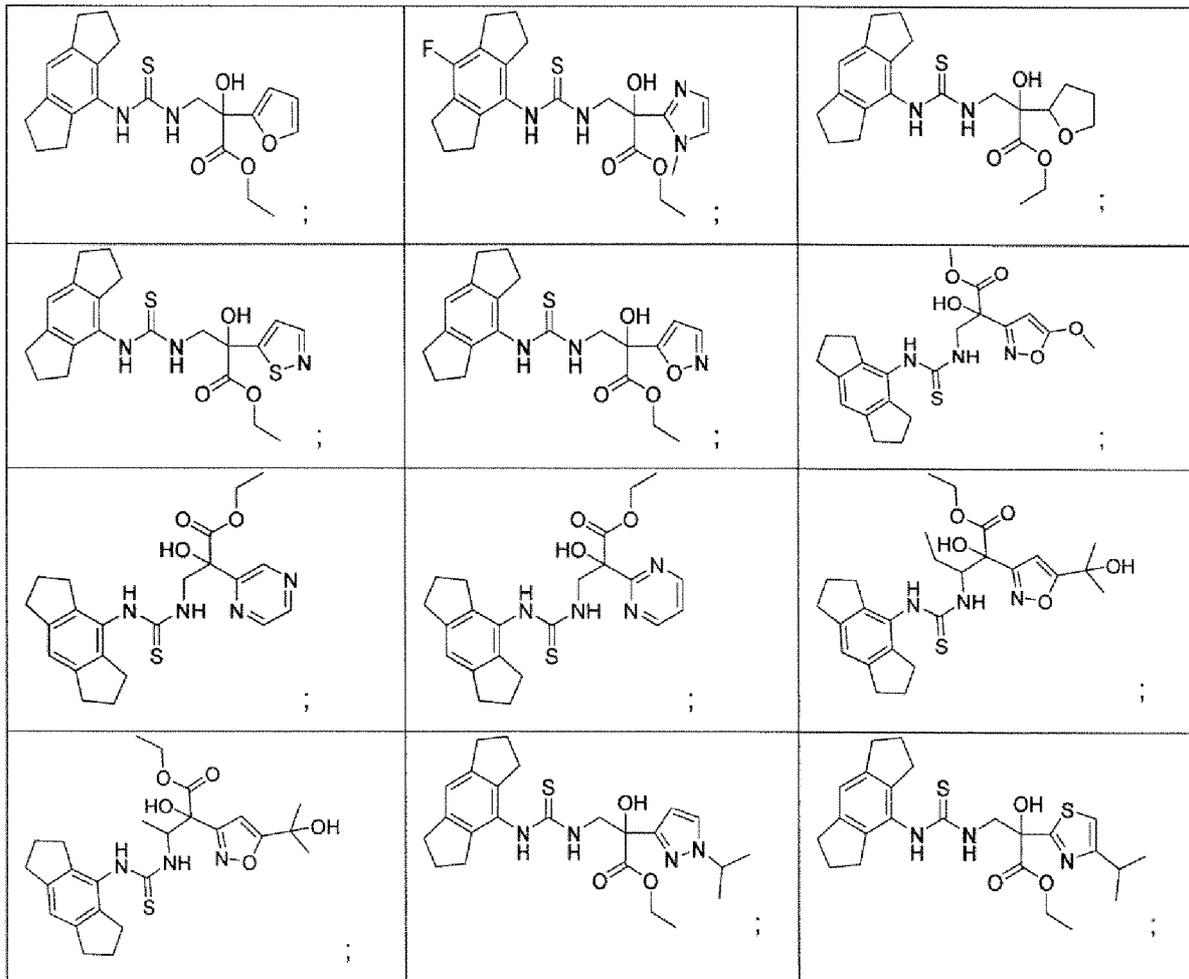
В предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к стереоизомерам соединения формулы (II), которое определяется как соединение формулы (IIa) или (IIb)



или его стереоизомер, рацемическая смесь, таутомер, полиморф, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, гидрат или сольват, где **W**, **m**, **R⁶**, **R⁷** и **R⁸** имеют значения, как определено выше. Здесь применяются варианты осуществления, определенные для соединений формулы (II).

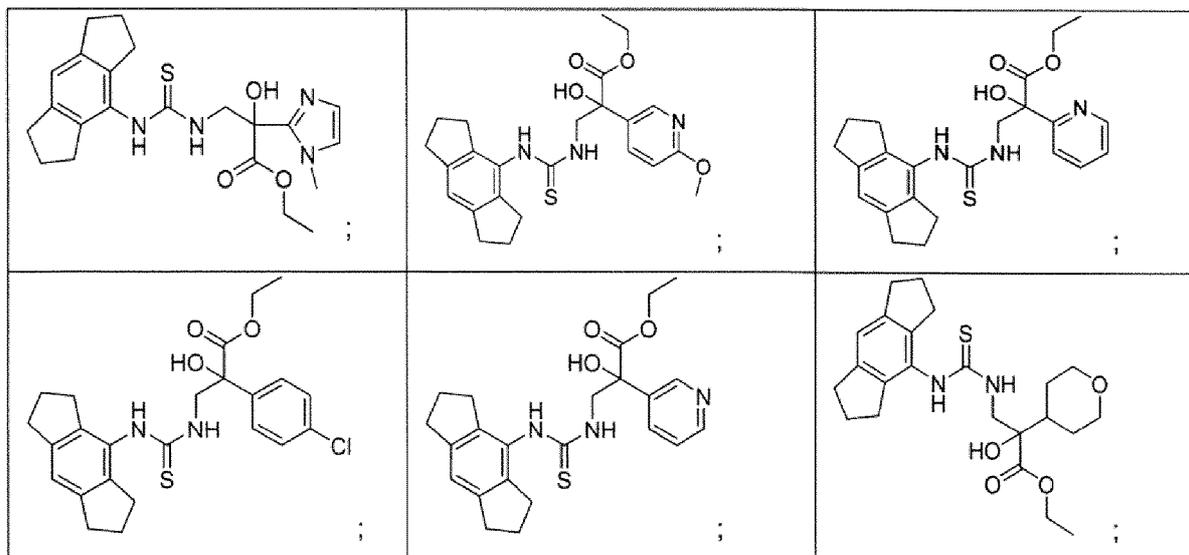
В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к следующему соединению формулы (II'):

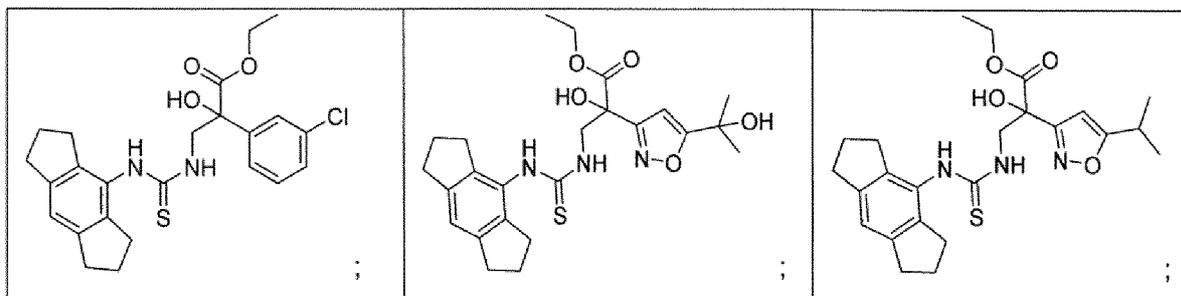




или его стереоизомерам, или рацемическим смесям, или таутомерам, или полиморфу, или его фармацевтически приемлемым солям, или гидратам, или сольватам.

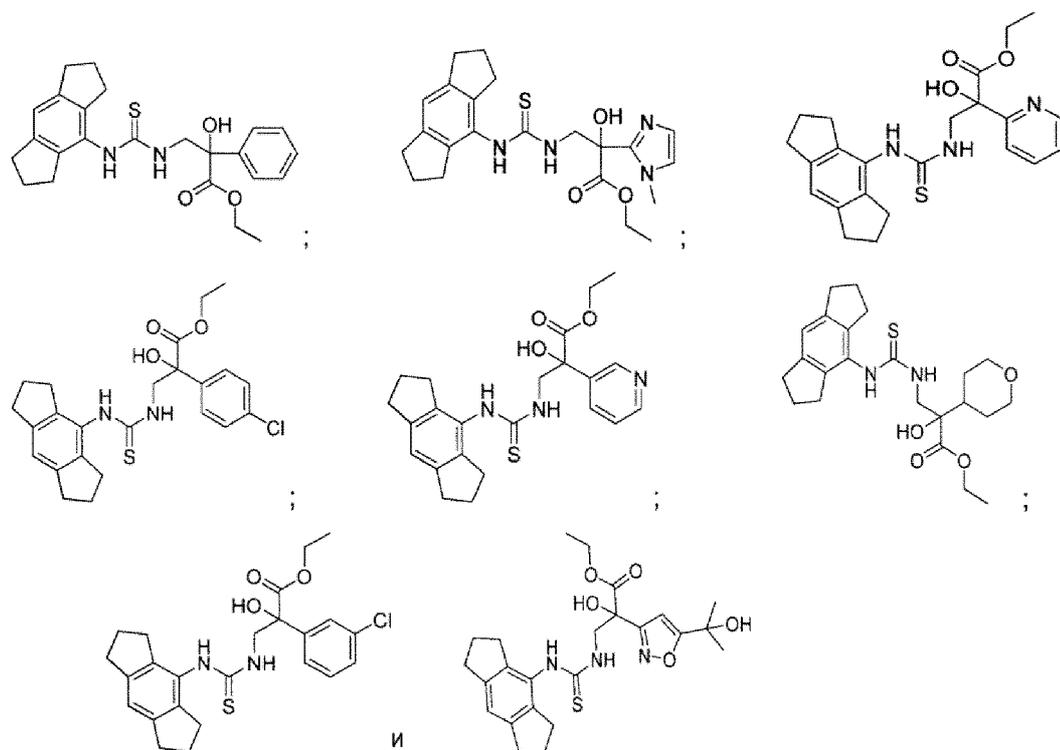
В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к следующему соединению формулы (II')





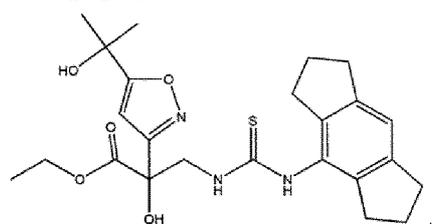
или его стереоизомерам, или рацемическим смесям, или таутомерам, или полиморфу, или его фармацевтически приемлемым солям, или гидратам, или сольватам.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к следующему соединению формулы (II')



или его стереоизомерам, или рацемическим смесям, или таутомерам, или полиморфу, или его фармацевтически приемлемым солям, или гидратам, или сольватам.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к следующему соединению формулы (II)



Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I'), (I), (II') или (II), как определено в настоящем изобретении, или его стереоизомер, рацемическую смесь, таутомер, полиморф,

фармацевтически приемлемую соль, пролекарство, гидрат или сольват, и необязательно по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель, адъювант или эксципиент.

В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит соединение формулы (I'), как определено в настоящем изобретении, или его стереоизомер, рацемическую смесь, таутомер, полиморф, фармацевтически приемлемую соль, пролекарство, гидрат или сольват, и необязательно по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель, адъювант или эксципиент.

В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит соединение формулы (I), как определено в настоящем изобретении, или его стереоизомер, рацемическую смесь, таутомер, полиморф, фармацевтически приемлемую соль, пролекарство, гидрат или сольват, и необязательно по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель, адъювант или эксципиент.

В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит соединение формулы (Ia'), (Ia), (Ib'), (Ib), (Ic'), (Ic), (Id'), (Id''), (Id'''), (Id), (Ie'), (Ie), (If') или (If), которые являются вариантами формулы (I'), как определено в настоящем изобретении, или его стереоизомер, рацемическую смесь, таутомер, полиморф, фармацевтически приемлемую соль, пролекарство, гидрат или сольват, и необязательно по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель, адъювант или эксципиент.

В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит соединение формулы (II') или (II), как определено в настоящем изобретении, или его стереоизомер, рацемическую смесь, таутомер, полиморф, фармацевтически приемлемую соль, пролекарство, гидрат или сольват, и необязательно по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель, адъювант или эксципиент.

В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит соединение формулы (IIIa'), (IIIa), (IIIb') или (IIIb), которые являются вариантами формулы (II'), как определено в настоящем изобретении, или его стереоизомер, рацемическую смесь, таутомер, полиморф, фармацевтически приемлемую соль, пролекарство, гидрат или сольват, и необязательно по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель, адъювант или эксципиент.

Варианты осуществления, как определено выше для соединений формулы (I'), (I), (Ia'), (Ia), (Ib'), (Ib), (Ic'), (Ic), (Id'), (Id''), (Id'''), (Id), (Ie'), (Ie), (If') или (If) и (II'), (II), (IIIa'), (IIIa), (IIIb') или (IIIb), также применимы в настоящем описании, и их можно комбинировать друг с другом.

В настоящем документе описаны различные варианты осуществления изобретения, при этом следует понимать, что признаки, указанные в каждом варианте осуществления, могут быть объединены с другими указанными признаками для обеспечения дополнительных вариантов осуществления настоящего изобретения.

Другими словами, настоящее изобретение относится к соединению формулы (I'), (I),

(II') или (II), как определено в настоящем изобретении, или его стереоизомеру, рацемической смеси, таутомеру, полиморфу, фармацевтически приемлемой соли, пролекарству, гидрату или сольвату, для применения в качестве лекарственного средства.

Настоящее изобретение относится к соединению формулы (I'), (I), (II'), или (II), как определено в настоящем изобретении, или его стереоизомеру, рацемической смеси, таутомеру, полиморфу, фармацевтически приемлемой соли, пролекарству, гидрату или сольвату, для применения в лечении, облегчении или профилактики заболевания, расстройства или аномалии, которые отвечают на модуляцию, в частности на ингибирование, активации, компонента пути NLRP3-инфламмосомы и/или которое отвечает на модуляцию, в частности на снижение, уровней IL-1 бета и/или IL-18. В одном варианте осуществления модуляция представляет собой снижение и/или ингибирование уровней IL-1 бета и/или IL-1 бета. В частности, модуляция представляет собой снижение и/или ингибирование IL-1 бета.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение относится к соединению формулы (I'), (I), (II') или (II), как определено в настоящем изобретении, или его стереоизомеру, рацемической смеси, таутомеру, полиморфу, фармацевтически приемлемой соли, пролекарству, гидрату или сольвату, для применения в способе снижения и/или ингибирования IL-1 бета. В частности, ингибирование IL-1 бета.

Настоящее изобретение относится к соединению формулы (I'), (I), (II') или (II), как определено в настоящем изобретении, или его стереоизомеру, рацемической смеси, таутомеру, полиморфу, фармацевтически приемлемой соли, пролекарству, гидрату или сольвату, для применения в лечении, облегчении или профилактики заболевания, расстройства или аномалии, которое отвечает на модуляцию, в частности на ингибирование активации, компонента пути NLRP3-инфламмосомы.

Настоящее изобретение относится к соединению формулы (I'), (I), (II') или (II), как определено в настоящем изобретении, или его стереоизомеру, рацемической смеси, таутомеру, полиморфу, фармацевтически приемлемой соли, пролекарству, гидрату или сольвату, для применения в лечении, облегчении или профилактики заболевания, расстройства или аномалии, которое отвечает на модуляцию, в частности ингибирование активации, пути NLRP3-инфламмосомы.

Настоящее изобретение относится к соединению формулы (I'), (I), (II') или (II), как определено в настоящем изобретении, или его стереоизомеру, рацемической смеси, таутомеру, полиморфу, фармацевтически приемлемой соли, пролекарству, гидрату или сольвату, для применения в лечении, облегчении или профилактики заболевания, расстройства или аномалии, которое отвечает на модуляцию, в частности на снижение, уровней IL-1 бета и/или IL-18.

Другими словами, настоящее изобретение относится к способу лечения, облегчения или профилактики заболевания, расстройства или аномалии, которое отвечает на модуляцию, в частности на ингибирование активации, компонента пути NLRP3-инфламмосомы и/или которое отвечает на модуляцию, в частности снижение, уровней IL-1

бета и/или IL-18, где способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I'), (I), (II') или (II), как определено в настоящем изобретении, или его стереоизомера, рацемической смеси, таутомера, полиморфа, фармацевтически приемлемой соли, пролекарства, гидрата или сольвата, субъекту, нуждающемуся в этом (например, пациенту).

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения, профилактики или облегчения заболевания, расстройства или аномалии, которое отвечает на модуляцию, в частности на ингибирование активации, компонента пути NLRP3-инфламмосомы, где способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I'), (I), (II') или (II), как определено в настоящем изобретении, или его стереоизомера, рацемической смеси, таутомера, полиморфа, фармацевтически приемлемой соли, пролекарства, гидрата или сольвата, субъекту, нуждающемуся в этом (например, пациенту).

Настоящее изобретение также относится к способу лечения, профилактики или облегчения заболевания, расстройства или аномалии, которое отвечает на модуляцию, в частности, ингибирование активации, пути NLRP3-инфламмосомы, где способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I'), (I), (II') или (II), как определено в настоящем изобретении, или его стереоизомера, рацемической смеси, таутомера, полиморфа, фармацевтически приемлемой соли, пролекарства, гидрата или сольвата, субъекту, нуждающемуся в этом (например, пациенту).

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения, профилактики или облегчения заболевания, расстройства или аномалии, отвечающих на модуляцию, в частности, на снижение уровней IL-1 бета и/или IL-18, где способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I'), (I), (II') или (II), как определено в настоящем изобретении, или его стереоизомера, рацемической смеси, таутомера, полиморфа, фармацевтически приемлемой соли, пролекарства, гидрата или сольвата, пациенту, нуждающемуся в этом.

Настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I'), (I), (II') или (II), как определено в настоящем изобретении, или его стереоизомера, рацемической смеси, таутомера, полиморфа, фармацевтически приемлемой соли, пролекарства, гидрата или сольвата, для получения лекарственного средства. В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I'), (I), (II') или (II), как определено в настоящем изобретении, или его стереоизомера, рацемической смеси, таутомера, полиморфа, фармацевтически приемлемой соли, пролекарства, гидрата или сольвата, для получения лекарственного средства для лечения, облегчения или профилактики заболевания, расстройства или аномалии, которые отвечают на модуляцию, в частности на ингибирование активации, компонента пути инфламмосомы NLRP3 и/или которое отвечает на модуляцию, в частности на снижение, уровней IL-1 бета и/или IL-18. В одном варианте осуществления, заболевание, расстройство или аномалия выбраны из списка, раскрытого в настоящем документе.

Настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I'), (I), (II') или (II), как определено в настоящем изобретении, или его стереоизомера, рацемической смеси, таутомера, полиморфа, фармацевтически приемлемой соли, пролекарства, гидрата или сольвата, для получения лекарственного средства для лечения, облегчения или профилактики заболевания, расстройства или аномалии, которое отвечает на модуляцию, в частности на ингибирование активации, компонента пути NLRP3-инфламмосомы.

Настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I'), (I), (II') или (II), как определено в настоящем изобретении, или его стереоизомера, рацемической смеси, таутомера, полиморфа, фармацевтически приемлемой соли, пролекарства, гидрата или сольвата, для получения лекарственного средства для лечения, облегчения или профилактики заболевания, расстройства или аномалии, которое отвечает на модуляцию, в частности, ингибирование активации, пути NLRP3-инфламмосомы.

Настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I'), (I), (II') или (II), как определено в настоящем изобретении, или его стереоизомера, рацемической смеси, таутомера, полиморфа, фармацевтически приемлемой соли, пролекарства, гидрата или сольвата, для получения лекарственного средства для лечения, облегчения или профилактики заболевания, расстройства или аномалии, которое отвечает на модуляцию, в частности на снижение, уровней IL-1 бета и/или IL-18.

Настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I'), (I), (II') или (II), как определено в настоящем изобретении, или его стереоизомера, рацемической смеси, таутомера, полиморфа, фармацевтически приемлемой соли, пролекарства, гидрата или сольвата, для получения лекарственного средства для снижения и/или ингибирования уровней IL-1 бета и/или IL-1 бета. В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению соединения по настоящему изобретению, как определено в настоящем изобретении, для получения лекарственного средства для снижения и/или ингибирования IL-1 бета. В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению соединения по настоящему изобретению, как определено в настоящем изобретении, для получения лекарственного средства для снижения IL-1 бета.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I'), (I), (II') или (II), как определено в настоящем изобретении, или его стереоизомеру, рацемической смеси, таутомеру, полиморфу, фармацевтически приемлемой соли, пролекарству, гидрату или сольвату, для применения при лечении, облегчении или профилактике таупатии путем модуляции компонента пути инфламмосомы, в частности, путем модуляции пути NLRP3-инфламмосомы.

В другом варианте осуществления заболевание, расстройство или аномалия отвечают на модуляцию одной или нескольких клеток IL-1 β , IL-17, IL-18, IL-1a, IL-37, IL-33 и Th17, предпочтительно: IL-1 β и IL-18.

В еще одном варианте осуществления заболевание, расстройство или аномалия представляет собой заболевание, расстройство или аномалию, выбранную из болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, криопирин-ассоциированных периодических

синдромов (CAPS), неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), неалкогольного стеатогепатита (NASH) и подагры.

В другом варианте осуществления заболевание, расстройство или аномалия представляет собой заболевание, расстройство или аномалию иммунной системы. В одном варианте осуществления заболевание, расстройство или аномалия представляет собой воспалительное заболевание, расстройство или аномалию. В еще одном варианте осуществления заболевание, расстройство или аномалия представляет собой аутоиммунное заболевание, расстройство или аномалию. В еще одном варианте осуществления заболевание, расстройство или аномалия представляет собой заболевание, расстройство или аномалию центральной нервной системы (ЦНС). В еще одном варианте осуществления заболевание, расстройство или аномалия могут представлять собой заболевание, расстройство, аномалию или состояние кожи. Заболевание, расстройство или аномалия могут представлять собой заболевание, расстройство или аномалию или состояние сердечно-сосудистой системы. Заболевание, расстройство или аномалия или состояние могут представлять собой рак, опухоль или другое злокачественное новообразование. Заболевание, расстройство или аномалия или состояние могут представлять заболевание, расстройство или аномалию мочевыделительной системы. Заболевание, расстройство или аномалия или состояние могут представлять заболевание, расстройство или аномалию желудочно-кишечного тракта. Заболевание, расстройство или аномалия или состояние могут представлять заболевание, расстройство или аномалию дыхательной системы. Заболевание, расстройство или аномалия или состояние могут представлять заболевание, расстройство или аномалию эндокринной системы. Заболевание, расстройство или аномалия или состояние могут быть связанными с печенью заболеванием, расстройством или аномалией.

В одном варианте осуществления заболевания, расстройства или аномалии, которые отвечают на модуляцию, в частности на ингибирование активации, компонента пути NLRP3-инфламмосомы могут быть выбраны из болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, бокового амиотрофического склероза, демиелинизации, вирусного энцефалита, эпилепсии, инсульта, атеросклероза, астмы, аллергического воспаления, криопирин-ассоциированных периодических синдромов (CAPS), синдрома Макла-Уэллса (MWS), семейного холодового аутовоспалительного синдрома (FCAS), мультисистемного воспалительного заболевания неонатального возраста (NOMID), подагры, псевдоподагры, воспалительного заболевания кишечника, неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольного стеатогепатита, гипертензии, инфаркта миокарда, оксалат-индуцированной нефропатии, реакции «трансплантат против хозяина», диабета 1 типа, диабета 2 типа, ревматоидного артрита, миелодиспластического синдрома, семейной средиземноморской лихорадки (FMF), периодического синдрома, ассоциированного с рецептором TNF (TRAPS), дефицита мевалонаткиназы (MKD), гипериммуноглобулинемии D, синдрома периодической лихорадки (HIDS), дефицита антагониста рецептора интерлейкина 1 (DIRA), синдрома Маджида, акне, пиогенного артрита, гангренозной пиодермии и акне (PAPA),

гаплонедостаточности A20 (HA20), PLCG2-ассоциированного дефицита антител и иммунной дисрегуляции (PLAID), педиатрического гранулематозного артрита (PGA), PLCG2-ассоциированного аутовоспаления, дефицита антител и иммунной дисрегуляции (APLAID), сидеробластной анемии с В-клеточным иммунодефицитом, периодических лихорадок, задержки в развитии (SIFD), хронического небактериального остеомиелита (CNO), синдрома Свита, хронического рецидивирующего множественного остеомиелита (CRMО), синовита, пустулеза, акне, экземы, очаговой алопеции, актинического кератоза, гиперостоза, синдрома остита (SAPHO), рассеянного склероза (MS), псориаза, болезни Бехчета, синдрома Шегрена, синдрома Шницлера, хронической обструктивной болезни легких (COPD), стероид-резистентной астмы, асбестоза, силикоза, муковисцидоза, болезни двигательных нейронов, болезни Гентингтона, церебральной малярии, поражения головного мозга пневмококковым менингитом, ожирения, возрастной дегенерации желтого пятна (AMD), инфекции роговицы, увеита, сухости глаза, хронического заболевания почек, диабетической нефропатии, алкогольной болезни печени, кожной контактной гиперчувствительности, солнечного ожога, остеоартрита, системного ювенильного идиопатического артрита, болезни Стилла, развившейся у взрослых, рецидивирующего полихондрита, вируса чикунгунья, вируса Росс-ривер, гриппа, ВИЧ, коронавирусов, лихорадки денге, вируса Зика, гнойного гидраденита (HS), рака легкого с метастазами, рака поджелудочной железы, рака желудка, миелодиспластического синдрома, лейкоза; полимиозита, колита, глистной инфекции, бактериальной инфекции, аневризмы брюшной аорты, заживления ран, депрессии, психологического стресса, перикардита, включая синдром Дресслера, ишемического реперфузионного повреждения, лобно-височной деменции, ВИЧ-ассоциированного нейрокогнитивного расстройства, коронавирус-ассоциированных воспалительных патологий и черепно-мозговой травмы.

Предпочтительно, заболевания, расстройства или аномалии выбраны из болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, бокового амиотрофического склероза, демиелинизации, вирусного энцефалита, эпилепсии, инсульта, атеросклероз, астмы и аллергического воспаления, криопирин-ассоциированных периодических синдромов (CAPS), подагры, воспалительного заболевания кишечника, неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), неалкогольного стеатогепатита (NASH), гипертензии, инфаркта миокарда, оксалат-индуцированной нефропатии, реакции «трансплантат против хозяина», диабета 1 типа, диабета 2 типа, ревматоидного артрита, миелодиспластического синдрома, васкулита, ассоциированного с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (AAV), волчаночного нефрита, заболевания с образованием антител к базальной мембране клубочков (GMB), Ig A-нефропатии, гломерулонефрита (GN), системной красной волчанки (SLE), фокально-сегментарного гломерулосклероза, болезни минимальных изменений (MCD), псориатического артрита, и наследственных возвратных лихорадок (HRF).

Более предпочтительно, заболевания, расстройства или аномалии выбраны из болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, бокового амиотрофического склероза, демиелинизации, вирусного энцефалита, эпилепсии, инсульта, атеросклероз, астмы и

аллергического воспаления, криопирин-ассоциированных периодических синдромов (CAPS), подагры, воспалительного заболевания кишечника, неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), неалкогольного стеатогепатита (NASH), гипертензии, инфаркта миокарда, оксалат-индуцированной нефропатии, реакции «трансплантат против хозяина», диабета 1 и 2 типа, ревматоидного артрита и миелодиспластического синдрома.

Еще более предпочтительно, заболевания, расстройства или аномалии выбраны из болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, криопирин-ассоциированных периодических синдромов (CAPS), неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), неалкогольного стеатогепатита (NASH), ревматоидного артрита и подагры. Еще более предпочтительно, заболевания, расстройства или аномалии выбраны из болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, криопирин-ассоциированных периодических синдромов (CAPS), ревматоидного артрита и подагры.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I'), (I), (II') или (II), как определено в настоящем изобретении, или его стереоизомеру, рацемической смеси, таутомеру, полиморфу, фармацевтически приемлемой соли, пролекарству, гидрату или сольвату, для применения в лечении, облегчении или профилактике заболевания, связанного с IL-18 и/или IL-1 бета, путем модуляции компонента пути NLRP3-инфламмосомы, в частности, путем модуляции пути NLRP3-инфламмосомы. Уровни IL-18 и/или IL-1 бета у субъекта снижаются в результате введения соединения формулы (I'), (I), (II') или (II), как определено в настоящем изобретении, или его стереоизомера, рацемической смеси, таутомера, полиморфа, фармацевтически приемлемой соли, пролекарства, гидрата или сольвата.

Заболевания, расстройства или аномалии, связанные с IL-18 и/или IL-1 бета, выбраны из хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), связанного с переливанием крови повреждения легких, бронхолегочной дисплазии (BPD), острого респираторного дистресс-синдрома (ARDS), педиатрического аутовоспалительного заболевания или состояния, болезни Стилла, особенно болезни Стилла у взрослых или ювенильной болезни Стилла, ювенильного ревматоидного артрита (JRA), ювенильного идиопатического артрита (JIA), системного ювенильного идиопатического артрита (SoJIA), системного ювенильного идиопатического артрита (sJIA), интерстициального заболевания легких (ILD), синдрома активации макрофагов (MAS), включая первичный, вторичный и рецидивирующий MAS, гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (HLH), семейного (наследственного) гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза (FHLH), связанного с дефектами генов перфорины, munc 13-4 и 18-2, синтаксин 11, иммунодефицитов, таких как синдром Чедиака-Хигаши (CHS), синдром Грисцелли (GS), X-сцепленный лимфопролиферативный синдром (XLP2), X-сцепленный ингибитор апоптоза (XIAP), приобретенного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза, связанного с инфекционными состояниями, особенно с вирусом герпеса, таким как EBV и другими патогенами, аутовоспалительного синдрома, ассоциированного с мутациями NLRC4, гигантоклеточного артериита (GCA), акне, пиогенного артрита, гангренозной пиодермии и

акне (PAPA), саркоидоза легкого, сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца, болезни сухости глаз (DED), кератита, язвы и ссадин роговицы, ирита, глаукомы, синдрома Шегрена, аутоиммунного увеита, болезни Бехчета, конъюнктивита, аллергического конъюнктивита, диабета 2 типа, трансплантации солидных органов и гематологических стволовых клеток, ишемического реперфузионного повреждения, семейной средиземноморской лихорадки (FMF), периодических синдромов, связанных с рецептором фактора некроза опухоли 1 (TRAPS), синдромов гипер-IgD (мутация гена мевалонаткиназы), подагры, синдрома Шницлера, гранулематоза Вегенера, также называемого гранулематозом с полиангитом (GPA), тиреоидита Хашимото, болезни Крона, воспалительного заболевания кишечника с ранним началом (EOIBD), очень EOIBD (VEOIBD), детского IBD, неонатального IBD, язвенного колита и синдрома Блау (мутация NOD-2).

Модуляция пути NLRP3-инфламмосомы, по-видимому, полезна при заболеваниях, расстройствах или аномалиях с измененными уровнями IL-18 и/или IL-1 бета, которые приводят к патологическому воспалению.

Варианты осуществления, определенные выше для соединений формулы (I'), таких как (Ia'), (Ia), (Ib'), (Ib), (Ic'), (Ic), (Id'), (Id''), (Id'''), (Id), (Ie'), (Ie), (If') или (If) и для соединений формулы (II'), таких как (IIa'), (IIa), (IIb') и (IIb), также применимы здесь и могут быть объединены друг с другом.

Настоящее изобретение относится к соединению формулы (I'), (I), (II') или (II), как определено в настоящем описании, которые являются модуляторами активности NLRP3-инфламмосомы и/или модуляторами уровней IL-18 и/или IL-1b у субъекта.

В одном варианте осуществления изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы (I), (I), (II') или (II), как определено в настоящем изобретении, или его стереоизомер, рацемическую смесь, таутомер, полиморф, фармацевтически приемлемую соль, пролекарство, гидрат или сольват, и по меньшей мере еще одно биологически активное соединение. Необязательно, фармацевтическая комбинация может содержать фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель, адъювант или эксципиент, как описано в настоящем документе.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей комбинацию соединения формулы (I'), (I), (II') или (II), как определено в настоящем изобретении, или его стереоизомера, рацемической смеси, таутомера, полиморфа, фармацевтически приемлемой соли, пролекарства, гидрата или сольвата, и по меньшей мере еще одного биологически активного соединения, отличного от соединения формулы (I'), (I), (II') или (II), и необязательно содержащей по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель, адъювант или эксципиент.

В частности, дополнительное биологически активное соединение может быть использовано для лечения заболевания, расстройства или аномалии, которое направлено на другой патомеханизм, например, антитело против бета-амилоида, антитело против тау,

низкомолекулярный ингибитор бета-амилоида, низкомолекулярный ингибитор агрегации тау, антитело против альфа-синуклеина или низкомолекулярный ингибитор агрегации альфа-синуклеина, антитело против TDP-43 или низкомолекулярный ингибитор агрегации TDP-43, среди прочего. Когда соединение по изобретению используется в комбинации с другим биологически активным соединением, доза каждого соединения может отличаться от дозы, если соединение используется в качестве монотерапии. Такие биологически активные соединения хорошо известны из литературы. Такое биологически активное соединение представляет собой, например, химическое соединение, пептид, антитело, фрагмент антитела или нуклеиновую кислоту, которые являются терапевтически активными или усиливают терапевтическую активность при введении субъекту (например, пациенту) в комбинации с соединением по изобретению.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей комбинацию, содержащую соединение формулы (I'), (I), (II') или (II), как определено в настоящем изобретении, или его стереоизомер, рацемическую смесь, таутомер, полиморф, фармацевтически приемлемую соль, пролекарство, гидрат или сольват, и по меньшей мере еще одного биологически активного соединения, отличного от соединения формулы (I'), (I), (II') или (II), и необязательно содержащей по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель, адъювант или эксципиент, для применения в качестве лекарственного средства.

Термин «комбинация» относится либо к фиксированной комбинации в одной лекарственной форме, либо к комбинированному введению, когда соединение по настоящему изобретению и партнер по комбинации (например, другое лекарственное средство, как описано выше, также называемое «терапевтическое средство» или «дополнительное биологически активное соединение») можно вводить независимо в одно и то же время или по отдельности в пределах временных интервалов.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к комбинации, в частности к фармацевтической комбинации, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы (I'), (I), (II') или (II), как определено в настоящем изобретении, или его стереоизомера, рацемической смеси, таутомера, полиморфа, фармацевтически приемлемой соли, пролекарства, гидрата или сольвата, и по меньшей мере еще одного биологически активного соединения, и необязательно по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого носителя, разбавителя, адъюванта или эксципиента. В частности, по меньшей мере одно дополнительное биологически активное соединение представляет собой соединение, отличное от соединения формулы (I'), (I), (II') или (II).

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к комбинации, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы (I'), (I), (II') или (II), как определено в настоящем изобретении, или его стереоизомера, рацемической смеси, таутомера, полиморфа, фармацевтически приемлемой соли, пролекарства, гидрата или сольвата, и по меньшей мере еще одного биологически активного соединения,

отличного от соединения формулы (I'), (I), (II') или (II), и необязательно содержащей по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель, адъювант или эксципиент, для применения в качестве лекарственного средства.

Настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I'), (I), (II') или (II), как определено в настоящем изобретении, или его стереоизомера, рацемической смеси, таутомера, полиморфа, фармацевтически приемлемой соли, пролекарства, гидрата или сольвата, в качестве аналитического стандарта или *in vitro* инструмента скрининга. Соединения по настоящему изобретению или их стереоизомеры, рацемические смеси, таутомеры, полиморфы, фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, гидраты или сольваты, могут быть использованы в качестве аналитического стандарта или *in vitro* инструмента скрининга для характеристики клеток с активированным путем NLRP3-инфламмосомы и для тестирования соединений, нацеленных на путь NLRP3-инфламмосомы.

Соответственно, изобретение обеспечивает применение соединения формулы (I'), (I), (II') или (II), как определено в настоящем изобретении, или его стереоизомера, рацемической смеси, таутомера, полиморфа, фармацевтически приемлемой соли, пролекарства, гидрата или сольвата, для лечения, облегчения или профилактики расстройства или аномалии, которое отвечает на модуляцию компонента пути NLRP3-инфламмосомы или, которое отвечает на модуляцию, в частности на снижение, уровней IL-1 бета и/или IL-18, где лекарственное средство получено для введения с дополнительным биологически активным средством. Изобретение также предусматривает применение дополнительного биологически активного средства для лечения, облегчения или профилактики расстройства или аномалии, которое отвечает на модуляцию компонента пути NLRP3-инфламмосомы или которое отвечает на модуляцию, в частности на снижение, уровней IL-1 бета и/или IL-18, где дополнительное биологически активное средство вводят вместе с соединением настоящего изобретения, или его стереоизомером, рацемической смесью, таутомером, полиморфом, фармацевтически приемлемой солью, пролекарством, гидратом или сольватом.

В другом варианте осуществления изобретение обеспечивает применение соединения формулы (I'), (I), (II') или (II), как определено в настоящем изобретении, или его стереоизомера, рацемической смеси, таутомера, полиморфа, фармацевтически приемлемой соли, пролекарства, гидрата или сольвата, для лечения, облегчения или профилактики расстройства или аномалии, которое отвечает на модуляцию компонента пути NLRP3-инфламмосомы или которое отвечает на модуляцию, в частности на снижение, уровней IL-1 бета и/или IL-18, где модуляция представляет собой снижение и/или ингибирование уровня IL-1 бета и/или IL-1 бета. Предпочтительно, модуляция представляет собой снижение и/или ингибирование IL-1 бета. Предпочтительно, модуляция представляет собой ингибирование IL-1 бета. В другом варианте осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I'), (I), (II') или (II), как определено в настоящем изобретении, или его стереоизомеру, рацемической смеси, таутомеру,

полиморфу, фармацевтически приемлемой соли, пролекарству, гидрату или сольвату, для применения в качестве лекарственного средства, в частности, для ингибирования IL-1 бета.

В другом варианте осуществления изобретение также относится к соединению формулы (I'), (I), (II') или (II), как определено в настоящем изобретении, или его стереоизомеру, рацемической смеси, таутомеру, полиморфу, фармацевтически приемлемой соли, пролекарству, гидрату или сольвату, для применения в способе лечения, облегчения или профилактики заболевания, расстройства или аномалии, которое отвечает на модуляцию компонента пути NLRP3-инфламмосомы или которое отвечает на модуляцию, в частности на снижение, уровней IL-1 бета и/или IL-18, где указанное соединение формулы (I'), (I), (II') или (II) получают для введения с дополнительным биологически активным соединением (как определено в настоящем документе).

В другом варианте осуществления настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения, облегчающий или предотвращающий заболевание, расстройство или аномалию, которое отвечает на модуляцию компонента пути NLRP3-инфламмосомы или которое отвечает на модуляцию, в частности на снижение, уровней IL-1 бета и/или IL-18, выбранное из болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, бокового амиотрофического склероза, демиелинизации, вирусного энцефалита, эпилепсии, инсульта, атеросклероза, астмы, аллергического воспаления, криопирин-ассоциированных периодических синдромов (CAPS), синдрома Макла-Уэллса (MWS), семейного холодового аутовоспалительного синдрома (FCAS), мультисистемного воспалительного заболевания неонатального возраста (NOMID), подагры, псевдоподагры, воспалительного заболевания кишечника, неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольного стеатогепатита, гипертензии, инфаркта миокарда, оксалат-индуцированной нефропатии, реакции «трансплантат против хозяина», диабета 1 типа, диабета 2 типа, ревматоидного артрита, миелодиспластического синдрома, семейной средиземноморской лихорадки (FMF), периодического синдрома, ассоциированного с рецептором TNF (TRAPS), дефицита мевалонаткиназы (MKD), гипериммуноглобулинемии D, синдрома периодической лихорадки (HIDS), дефицита антагониста рецептора интерлейкина 1 (DIRA), синдрома Маджида, акне, пиогенного артрита, гангренозной пиодермии и акне (PAPA), гаплонедостаточности A20 (HA20), PLCG2-ассоциированного дефицита антител и иммунной дисрегуляции (PLAID), педиатрического гранулематозного артрита (PGA), PLCG2-ассоциированного аутовоспаления, дефицита антител и иммунной дисрегуляции (APLAID), сидеробластной анемии с В-клеточным иммунодефицитом, периодических лихорадок, задержки в развитии (SIFD), хронического небактериального остеомиелита (CNO), синдрома Свита, хронического рецидивирующего множественного остеомиелита (CRMO), синовита, пустулеза, акне, экземы, очаговой алопеции, актинического кератоза, гиперостоза, синдрома остита (SAPHO), рассеянного склероза (MS), псориаза, болезни Бехчета, синдрома Шегрена, синдрома Шницлера, хронической обструктивной болезни легких (COPD), стероид-резистентной астмы, асбестоза, силикоза, муковисцидоза, болезни двигательных нейронов, болезни Гентингтона, церебральной малярии, поражения

головного мозга пневмококковым менингитом, ожирения, возрастной дегенерации желтого пятна (AMD), инфекции роговицы, увеита, сухости глаза, хронического заболевания почек, диабетической нефропатии, алкогольной болезни печени, кожной контактной гиперчувствительности, солнечного ожога, остеоартрита, системного ювенильного идиопатического артрита, болезни Стилла, развившейся у взрослых, рецидивирующего полихондрита, вируса чикунгунья, вируса Росс-ривер, гриппа, ВИЧ, коронавирусов, лихорадки денге, вируса Зика, гнойного гидраденита (HS), рака легкого с метастазами, рака поджелудочной железы, рака желудка, миелодиспластического синдрома, лейкоза; полимиозита, колита, глистной инфекции, бактериальной инфекции, аневризмы брюшной аорты, заживления ран, депрессии, психологического стресса, перикардита, включая синдром Дресслера, ишемического реперфузионного повреждения, лобно-височной деменции, ВИЧ-ассоциированного нейрокогнитивного расстройства, коронавирус-ассоциированных воспалительных патологий, и черепно-мозговой травмы; предпочтительно расстройство выбрано из болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, бокового амиотрофического склероза, демиелинизации, вирусного энцефалита, эпилепсии, инсульта, атеросклероза, астмы, аллергического воспаления, криопирин-ассоциированных периодических синдромов (CAPS), подагры, воспалительного заболевания кишечника, неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), неалкогольного стеатогепатита (NASH), гипертензии, инфаркта миокарда, оксалат-индуцированной нефропатии, реакции «трансплантат против хозяина», диабета 1 типа, диабета 2 типа, ревматоидного артрита, миелодиспластического синдрома, васкулита, ассоциированного с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (AAV), волчаночного нефрита, заболевания с образованием антител к базальной мембране клубочков (GMB), Ig A-нефропатии, гломерулонефрита (GN), системной красной волчанки (SLE), фокально-сегментарного гломерулосклероза, болезни минимальных изменений (MCD), псориатического артрита, и наследственных возвратных лихорадок (HRF), включающему введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I'), (I), (II') или (II), как определено в настоящем документе, или его стереоизомеров, или рацемических смесей, или таутомеров, или полиморфов, или фармацевтически приемлемых солей, или гидратов, или сольватов.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение также обеспечивает способ ингибирования IL-1 бета у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I'), (I), (II') или (II), или его стереоизомера, рацемической смеси, таутомера, полиморфа, фармацевтически приемлемой соли, пролекарства, гидрата или сольвата.

В частности, заболевание, расстройство или аномалия отвечают на ингибирование активации пути NLRP3-инфламмосомы. Более конкретно, заболевание, расстройство или аномалия отвечают на модуляцию одного или нескольких из, например, но не ограничиваясь ими, IL-1 β или IL-18. Например, заболевание, расстройство или аномалия отвечают на модуляцию одной или нескольких IL-1 β , IL-17, IL-18, IL-1a, IL-37, IL-33 и Th17

клеток, предпочтительно заболевание, расстройство или аномалия отвечают на модуляцию IL-1 β и/или IL-18.

СПОСОБ СИНТЕЗА СОЕДИНЕНИЙ ПО НАСТОЯЩЕМУ ИЗОБРЕТЕНИЮ

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены в соответствии с определением соединения формулы (I'), (I), (II') или (II), раскрытым в настоящем документе, способами синтеза, описанными на следующих схемах или в примерах. Все способы, описанные в настоящем документе, могут выполняться в любом подходящем порядке, если иное не указано в настоящем документе или иным образом явно не противоречит контексту. Использование любых и всех примеров или иллюстративных формулировок (например, таких, как предпочтительно), представленных в настоящем документе, предназначено только для лучшей иллюстрации изобретения и не ограничивает объем заявленного изобретения.

В следующих общих способах, R⁰, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, X, Y, W, и N имеют значения, как определены ранее в приведенных выше вариантах осуществления или ограничены обозначением на схемах. Если не указано иное, исходные материалы либо коммерчески доступны, либо получены известными способами.

Настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы (I'), (I), (II') или (II), как раскрыто в настоящем документе. Предпочтительно, способ предназначен для получения соединения формулы (I') или любого из подвариантов, как описано выше, более предпочтительно соединения формулы (I), еще более предпочтительно соединения формулы (Ic). В другом варианте осуществления способ предпочтительно предназначен для получения соединения формулы (II'), соединения формулы (II) или любого из подвариантов осуществления, как описано выше.

В одном варианте осуществления способ включает стадию циклизации соединения формулы (II') для получения соединения формулы (I') в присутствии конденсирующего агента:



где R⁶, W, m, n, R⁷, R⁸, X, Y, R¹, R², R⁰, и R³ имеют значения, как определено выше.

В одном варианте осуществления способ включает стадию циклизации соединения формулы (II) для получения соединения формулы (I) в присутствии конденсирующего агента:

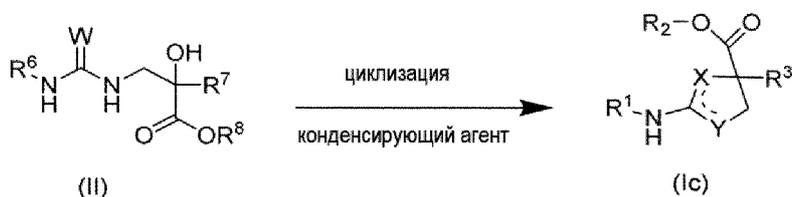


где R^6 , W , m , n , R^7 , R^8 , X , Y , R^1 , R^2 и R^3 имеют значения, как определено выше.

Предпочтительно, настоящий способ включает стадию циклизации соединения формулы (II) для получения соединения формулы (I) в присутствии конденсирующего агента.

Конденсирующий агент используется для циклизации соединения формулы (II) для получения соединения формулы (I) в присутствии основания. Основание предпочтительно представляет собой триметиламин (Et_3N). Конденсирующий агент предпочтительно представляет собой N -(3-диметиламинопропил)- N' -этилкарбодиимид (EDC), реагент Мукаямы, йодметан или $TsCl$. Циклизацию предпочтительно проводят при комнатной температуре (к.т.).

В другом варианте осуществления способ включает стадию циклизации соединения формулы (II) для получения соединения формулы (Ic) в присутствии конденсирующего агента:

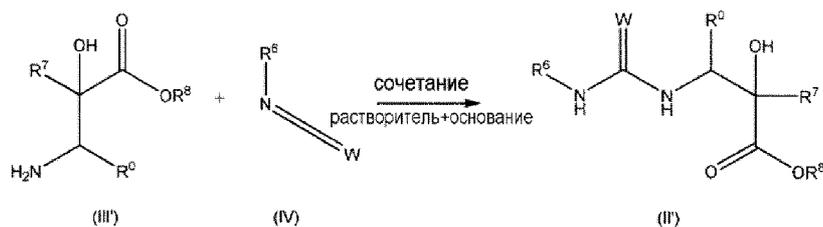


где R^6 , W , R^7 , R^8 , X , Y , R^1 , R^2 и R^3 имеют значения, как определено выше.

Предпочтительно, настоящий способ включает стадию циклизации соединения формулы (II') для получения соединения формулы (I') в присутствии конденсирующего агента. Более предпочтительно, настоящий способ включает стадию циклизации соединения формулы (II) для получения соединения формулы (I) в присутствии конденсирующего агента.

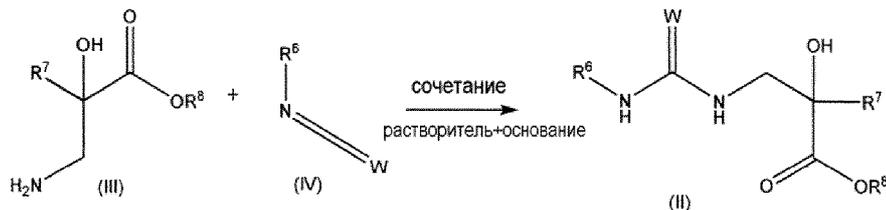
Конденсирующий агент используется для циклизации соединения формулы (II') для получения соединения формулы (I') в присутствии основания. Основание предпочтительно представляет собой триметиламин (Et_3N). Конденсирующий агент предпочтительно представляет собой N -(3-диметиламинопропил)- N' -этилкарбодиимид (EDC), реагент Мукаямы, йодметан или $TsCl$. Циклизацию предпочтительно проводят при комнатной температуре (к.т.).

В одном варианте осуществления способ получения соединения формулы (II') включает стадию сочетания соединения формулы (III') с производным мочевины или тиомочевины формулы (IV) в присутствии растворителя и основания



где R^6 , W , R^7 , R^0 и R^8 имеют значения, как определено выше.

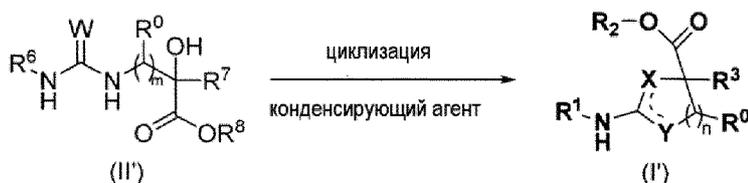
В одном варианте осуществления способ получения соединения формулы (II) включает стадию сочетания соединения формулы (III) с производным мочевины или тиомочевины формулы (IV) в присутствии растворителя и основания



где R^6 , W , R^7 и R^8 имеют значения, как определено выше.

Растворитель предпочтительно представляет собой дихлорметан. (DCM). Основание предпочтительно представляет собой триметиламин (Et_3N). Реакцию сочетания предпочтительно проводят при комнатной температуре (к.т.).

В одном варианте осуществления способ включает стадию циклизации соединения формулы (II') для получения соединения формулы (I') в присутствии конденсирующего агента



где R^6 , W , m , n , R^7 , R^8 , X , Y , R^1 , R^2 , R^0 и R^3 имеют значения, как определено выше; с последующей стадией омыления для получения соединения формулы (I'), где X , Y , R^0 , R^1 и R^3 имеют значения, как определено выше, и R^2 представляет собой водород, в присутствии омыляющего агента.

В предпочтительном варианте осуществления способ включает стадию циклизации соединения формулы (II) для получения соединения формулы (I) в присутствии конденсирующего агента



где R^6 , W , m , n , R^7 , R^8 , X , Y , R^1 , R^2 и R^3 имеют значения, как определено выше; с последующей стадией омыления для получения соединения формулы (I), где X , Y , R^1 и R^3 имеют значения, как определено выше, и R^2 представляет собой водород, в присутствии омыляющего агента.

Любая комбинация вариантов осуществления, предпочтительных вариантов осуществления и более предпочтительных вариантов осуществления, раскрытых в настоящем документе, также предусмотрена в настоящем изобретении.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ

Хотя соединения по настоящему изобретению, или их стереоизомеры, рацемические смеси, таутомеры, полиморфы, фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, гидраты или сольваты, можно вводить отдельно, предпочтительно включать их в фармацевтическую композицию в соответствии со стандартной фармацевтической практикой. Таким образом, изобретение также относится к фармацевтической композиции, которая включает терапевтически эффективное количество соединения формулы (I'), (I), (II') или (II), или его стереоизомера, рацемической смеси, таутомера, полиморфа, фармацевтически приемлемой соли, пролекарства, гидрата или сольвата, необязательно в смеси с фармацевтически приемлемым носителем, разбавителем, адъювантом или эксципиентом.

Термин «терапевтически эффективное количество» соединения по настоящему изобретению относится к количеству соединения по настоящему изобретению (например, соединения формулы (I'), (I), (II') или соединения формулы (II), или его стереоизомера, рацемической смеси, таутомера, полиморфа, фармацевтически приемлемой соли, пролекарства, гидрата или сольвата), которые будут вызывать биологический или медицинский ответ субъекта, например снижение или ингибирование активности фермента или белка, или купирование симптомов, облегчение состояний, замедление или задержку прогрессирования заболевания или предотвращение заболевания, расстройства или аномалия и т.п. В одном варианте осуществления, термин «терапевтически эффективное количество» относится к количеству соединения по настоящему изобретению, которое при введении субъекту, нуждающемуся в этом (например, пациенту), является эффективным, по меньшей мере, для частичного смягчения, предотвращения и/или облегчения заболевания, расстройства или аномалии, которое отвечает на модуляцию компонента пути NLRP3-инфламмосомы или которое отвечает на модуляцию, в частности снижение IL-1 бета и/или IL-18.

Фармацевтически приемлемые носители, разбавители, адъюванты и эксципиенты хорошо известны в области фармацевтики и описаны, например, в Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. (Alfonso R. Gennaro, ed.; Mack Publishing Company, Easton, PA, 1990); Remington: the Science and Practice of Pharmacy 19th Ed. (Lippincott, Williams & Wilkins, 1995); Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3rd Ed. (Arthur H. Kibbe, ed.; Amer. Pharmaceutical Assoc, 1999); Pharmaceutical Codex: Principles and Practice of Pharmaceutics 12th Ed. (Walter Lund ed.; Pharmaceutical Press, London, 1994); The United States Pharmacopeia: The National Formulary (United States Pharmacopeial Convention); Fiedler's "Lexikon der Hilfsstoffe" 5th Ed., Edition Cantor Verlag Aulendorf 2002; "The Handbook of Pharmaceutical Excipients", 4th Ed., American Pharmaceuticals Association, 2003; and Goodman and Gilman's: the Pharmacological Basis of Therapeutics (Louis S. Goodman and Lee E. Limbird, eds.; McGraw Hill, 1992), описания которых включены в настоящий документ посредством ссылки.

Носители, разбавители, адъюванты и фармацевтические эксципиенты могут быть выбраны с учетом предполагаемого пути введения и стандартной фармацевтической практики. Эти соединения должны быть приемлемыми в том смысле, что они не должны быть вредными для реципиента.

Фармацевтически полезные эксципиенты, которые можно использовать в составе фармацевтической композиции по настоящему изобретению, могут включать, например, носители, растворители (такие как одноатомные спирты, такие как этанол, изопропанол и многоатомные спирты, такие как гликоли), пищевые масла (такие как соевое масло, кокосовое масло, оливковое масло, сафлоровое масло и хлопковое масло), сложные масляные эфиры (такие как этилолеат и изопропилмиристат), связующие (такие как гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC), гидроксипропилцеллюлоза (HPC), прежелатинизированный крахмал и их комбинации), солюбилизаторы, загустители, стабилизаторы, разрыхлители (такие как карбоксиметилцеллюлоза кальция (СМС-Са), карбоксиметилцеллюлоза натрия (СМС-Na), поперечно-сшитый PVP (например, кросповидон, Polyplasdone[®] или Kollidon[®] XL), альгиновая кислота, альгинат натрия, гуаровая камедь, поперечно-сшитый СМС (кроскармеллоза натрия, например, Ac-Di-Sol[®]), карбоксиметилкрахмал-Na (натрия крахмалгликолят) (например, Primojel[®] или Explotab[®]), предпочтительно поперечно-сшитый PVP и/или кроскармеллоза натрия), скользящие вещества (такие как коллоидный SiO₂ (например, Aerosil[®] 200), трисиликат магния, порошкообразная целлюлоза, тальк и их комбинации), смазывающие агенты (такие как стеарат магния, алюминия или кальция силикат, стеариновая кислота, гидрогенизированное касторовое масло, тальк, глицерилбегенат, стеарат натрия фумарат и их комбинации), буферные агенты, эмульгаторы, смачивающие агенты, суспендирующие агенты, подсластители, красители, ароматизаторы, покрывающие агенты, консерванты, антиоксиданты, эмульгаторы, модификаторы и улучшители доставки лекарства (такие как фосфат кальция), стеарат магния, тальк, моносахариды, дисахариды, крахмал, желатин, целлюлоза, метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия, декстроза, гидроксипропил-β-циклодекстрин, поливинилпирролидон, низкоплавкие воски и ионообменные смолы.

Носитель конкретно не ограничен и будет зависеть от пути введения, а также от формы фармацевтической композиции (т.е. твердой, жидкой и т.д.). Подходящие носители включают, без ограничения, полиолы, такие как маннит, сорбит, ксилит; дисахариды, такие как лактоза, сахароза, декстроза и мальтоза; полисахариды, такие как мальтодекстрин и декстраны; крахмалы, такие как кукурузный крахмал; целлюлозы, такие как микрокристаллическая целлюлоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия, низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза или их смеси; циклодекстрины и неорганические агенты, такие как дикальцийфосфат, гидрогенфосфат кальция; гидроксиапатит, трикальцийфосфат, тальк и диоксид кремния. В качестве носителей предпочтительными являются микрокристаллическая целлюлоза, сахароза и/или лактоза. Их комбинации также могут быть использованы. Носители могут включать также белок и пептиды, проникающие в клетку, которые следует выбирать в зависимости от пути введения и мишени.

Разбавитель конкретно не ограничен и будет зависеть от пути введения, а также от формы фармацевтической композиции (т.е. твердая, жидкая и тому подобное). Разбавители

включают, например, воду, этанол, пропиленгликоль и глицерин и их комбинации.

Адьювант представляет собой добавку, которая сама по себе не обладает фармакологическим действием или имеет незначительные фармакологические эффекты, но которая увеличивает эффективность или действенность соединений по изобретению, если их вводят вместе.

Пути введения (доставки) соединений по изобретению включают, но не ограничиваются ими, один или несколько из следующих путей введения: пероральный (например, в виде таблетки, капсулы или раствора для приема внутрь), местный, через слизистые оболочки (например, в виде назального спрея или аэрозоля для ингаляций), назальный, парентеральный (например, в виде инъекций), гастроинтестинальный, интраспинальный, внутрибрюшинный, внутримышечный, внутривенный, внутриартериальный, интратекальный, внутриматочный, внутриглазной, интрадермальный, внутричерепной, интритрахеальный, интравагинальный, интрацеребровентрикулярный, интрацеребральный, подкожный, офтальмологический (включая интравитреальный или интракамеральный), чрескожный, ректальный, буккальный, эпидуральный и сублингвальный.

Например, соединения можно вводить перорально в форме таблеток, капсул, суппозиторий в виде яцевидной формы, эликсиров, растворов или суспензий, которые могут включать вкусовые или красящие вещества, для немедленного, отсроченного, модифицированного, замедленного, импульсного или контролируемого высвобождения.

Таблетки могут содержать эксципиенты, такие как микрокристаллическая целлюлоза, лактоза, цитрат натрия, карбонат кальция, двухосновный фосфат кальция и глицин, разрыхлители, такие как крахмал (предпочтительно, кукурузный, картофельный или тапиоковый крахмал), гликолят крахмала натрия, кроскармеллозу натрия и определенные комплексные силикаты и гранулирующие связующие агенты, такие как поливинилпирролидон, гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC), гидроксипропилцеллюлоза (HPC), сахароза, желатин и аравийская камедь. Дополнительно могут быть включены смазывающие агенты, такие как стеарат магния, стеариновая кислота, глицерилбегенат и тальк. Твердые композиции подобного типа также могут применяться в качестве наполнителей для желатиновых капсул. Предпочтительные эксципиенты для таких случаев могут включать крахмал, целлюлозу, молочный сахар, например, лактозу или высокомолекулярные полиэтиленгликоли. Для водных суспензий и/или эликсиров агент может быть объединен с различными подсластителями или вкусовыми добавками, красящими веществами или красителями, с эмульгирующими и/или суспендирующими агентами и с разбавителями, такими как вода, этанол, пропиленгликоль и глицерин, и их комбинациями.

Если соединения по настоящему изобретению, как описано в настоящем документе, вводят парентерально, то примеры такого введения включают одно или более из: внутривенного, внутриартериального, внутрибрюшинного, интратекального, интравентрикулярного, интрауретрального, интрастерального, внутричерепного,

внутримышечного или подкожного введения соединений; и/или с применением инфузионных методов. Для парентерального введения соединения, предпочтительно, применяют в форме стерильного водного раствора, который может содержать другие вещества, например, достаточное количество соли или глюкозы для того, чтобы раствор был изотоничным к крови. Водные растворы должны быть подходящим образом буферированы (предпочтительно, до pH от 3 до 9), при необходимости. Получение подходящих парентеральных композиций в стерильных условиях легко проводится стандартными фармацевтическими методами, хорошо известными специалистам в данной области техники.

Как показано, соединения по настоящему изобретению можно вводить интраназально или ингаляцией, и обычно доставляют в виде сухого порошкового ингалятора или аэрозольного спрея из контейнера под давлением, помпы, спрея или небулайзера с применением подходящего пропеллента, например, дихлордифторметана, трихлорфторметана, дихлортetraфторэтана, гидрофторалкана, такого как 1,1,1,2-тетрафторэтан (HFA134AT) или 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропан (HFA 227EA), двуокись углерода или другой подходящий газ. В случае аэрозоля под давлением единица дозы может быть определена нажатием клапана для доставки отмеренного количества. Контейнер под давлением, помпа, спрей или небулайзер может содержать раствор или суспензию активного соединения, например, с использованием смеси этанола и пропеллента в качестве растворителя, который может дополнительно содержать смазывающий агент, например, сорбитантриолеат. Капсулы и картриджи (например, желатиновые) для применения в ингаляторе или инсуффляторе могут содержать порошковую смесь соединения и подходящей порошковой основы, такой как лактоза или крахмал.

Альтернативно, соединения по настоящему изобретению, как описано в настоящем документе, могут вводиться в форме суппозитория или пессария, или могут наноситься местно в форме геля, гидрогеля, лосьона, раствора, крема, мази или присыпки. Соединения по настоящему изобретению, как описано в настоящем документе, также могут вводиться кожно или чрезкожно, например, с применением пластыря.

Их также можно вводить легочным или ректальным путем. Их также можно вводить глазным путем. Для офтальмологического применения, соединения могут быть получены в виде микронизированных суспензий в изотоническом, pH скорректированном стерильном физиологическом растворе или, предпочтительно, в виде растворов в изотоническом, pH скорректированном стерильном физиологическом растворе, необязательно в сочетании с консервантом, таким как хлорид бензалкония. Альтернативно, они могут быть получены в виде мази, такой как вазелин.

Для местного нанесения на кожу соединения по настоящему изобретению могут быть получены в виде подходящей мази, содержащей активное соединение, суспендированное или растворенное в, например, смеси с одним или более из следующих: минеральное масло, жидкий вазелин, белый вазелин, пропиленгликоль, эмульгирующий

воск и вода. Альтернативно, они могут быть получены в виде подходящего раствора или крема, суспендированного или растворенного в, например, смеси одного или более из следующих: минеральное масло, сорбитан моностеарат, полиэтиленгликоль, жидкий парафин, полисорбат 60, воск цетиловых эфиров, цетеариловый спирт, 2-октилдодеканол, бензиловый спирт и вода.

Обычно врач определяет точную дозу, которая наиболее подходит для конкретного субъекта. Определенный уровень дозы и частота введения для любого конкретного индивидуума может варьироваться и будет зависеть от множества факторов, включая активность конкретного применяемого соединения, метаболическую стабильность и длительность действия этого соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, режим питания, способ и время введения, скорость выведения, сочетание лекарственных средств, тяжесть конкретного состояния и индивидуума, подвергающегося лечению.

Заявленные соединения, как определено в настоящем документе, можно использовать для лечения, облегчения или профилактики указанных состояний отдельно или в комбинации с одним или несколькими другими биологически активными соединениями, как определено в настоящем документе. В частности, другое биологически активное соединение может быть использовано для лечения, облегчения или профилактики указанных заболеваний.

Упомянутые выше комбинации могут быть удобно представлены для применения в виде лекарственной формы. Отдельные компоненты таких комбинаций можно вводить либо последовательно, либо одновременно в виде отдельных или комбинированных лекарственных форм любым удобным способом. При последовательном введении либо соединение по изобретению, либо другое биологически активное соединение можно вводить первым. При одновременном введении комбинация может вводиться как в одной, так и в разных фармацевтических композициях. Следует понимать, что при комбинировании в одной лекарственной форме два соединения должны быть стабильными и совместимыми друг с другом и другими компонентами лекарственной формы. При раздельном получении они могут быть предоставлены в любой удобной форме, предпочтительно такими способами, которые известны для таких соединений в данной области.

Фармацевтические композиции по изобретению могут быть получены способом, известным специалисту в данной области, как описано, например, в Remington's Pharmaceutical Sciences, 15th Ed., Mack Publishing Co., New Jersey (1975).

Соединения по настоящему изобретению, как раскрыто в настоящем документе, также могут быть предоставлены в форме смеси по меньшей мере с одним дополнительным биологически активным соединением и/или фармацевтически приемлемым носителем, разбавителем, адьювантом или эксципиентом. Соединение и/или дополнительное биологически активное соединение предпочтительно присутствуют в терапевтически эффективном количестве.

Природа дополнительного биологически активного соединения будет зависеть от предполагаемого использования смеси. Дополнительное биологически активное вещество или соединение может оказывать свое биологическое действие по тому же или подобному механизму, что и соединение по изобретению, или по несвязанному механизму действия, или по множеству родственных и/или несвязанных механизмов действия.

Изобретение также включает все подходящие изотопные варианты соединений по изобретению. Изотопная вариация соединения по изобретению определяется как вариация, в которой по меньшей мере один атом заменен на атом, имеющий тот же атомный номер, но атомную массу, отличную от атомной массы, обычно встречающейся в природе. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения по изобретению, включают изотопы атомов углерода, азота, кислорода, серы, фтора и хлора, такие как ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{35}S , ^{18}F и ^{36}Cl , соответственно. Некоторые изотопные варианты изобретения, например те, в которые включен радиоактивный изотоп, такой как ^3H или ^{14}C , полезны в исследованиях лекарств и/или распределения субстрата в тканях. Меченые тритием, т.е. ^3H , и углерод-14, т.е. ^{14}C , являются особенно предпочтительными из-за простоты их получения и обнаружения. ^{18}F -меченные соединения, особенно подходят для методов визуализации, таких как ПЭТ. Кроме того, замещение изотопами, такими как дейтерий, т.е. ^2H , может обеспечить определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью, например, увеличенным периодом полувыведения *in vivo* или уменьшенными требованиями к дозировке, и, следовательно, может быть предпочтительным в некоторых обстоятельствах. Изотопные варианты соединений по изобретению, как правило, могут быть получены обычными способами, такими как иллюстративные способы, или с помощью препаратов, описанных в примерах и получениях ниже, с использованием соответствующих изотопных вариантов подходящих реагентов.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Имеются данные о роли NLRP3-индуцированных IL-1 и IL-18 в воспалительных реакциях, возникающих в связи с или в результате множества различных заболеваний, расстройств или аномалий, которое отвечает на модуляцию компонента пути NLRP3-инфламмосомы и/или которое отвечает на модуляцию уровней IL-1 бета и/или IL-18. (Menu *et al.*, *Clinical and Experimental Immunology*, 2011, 166, 1-15; Strowig *et al.*, *Nature*, 2012, 481, 278-286). Изобретение обеспечивает соединение формулы (I'), (I), (II') или (II), как определено в настоящем документе, или его стереоизомер, рацемическую смесь, таутомер, полиморф, фармацевтически приемлемую соль, пролекарство, гидрат или сольват, которое проявляет полезные фармакологические свойства, например, ингибирующие свойства NLRP3 на пути NLRP3-инфламмосомы. Указанные соединения по изобретению могут быть полезны для лечения, облегчения или профилактики заболевания, расстройства или аномалии, которое отвечает на модуляцию компонента пути NLRP3-инфламмосомы и/или которое отвечает на модуляцию уровней IL-1 бета и/или IL-18. Было показано, что ряд заболеваний, расстройств или аномалий связан с NLRP3, включая, например, одно из

следующих:

А. Заболевание, расстройство или аномалия центральной нервной системы (ЦНС), например, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, деменция, лобно-височная деменция, болезнь Гентингтона, церебральная малярия, поражение головного мозга пневмококковым менингитом, болезнь двигательных нейронов, черепно-мозговая травма, боковой амиотрофический склероз или рассеянный склероз (MS);

В. Иммунное заболевание, расстройство или аномалия (например, аутоиммунное заболевание, расстройство или аномалия и заболевание, расстройство или аномалия, вовлекающие иммунную систему), такие как диабет 1 типа, гнойный гидраденит (HS), синдром Шницлера, рассеянный склероз (MS), включая первично-прогрессирующий рассеянный склероз (PPMS), синдром Шегрена, вторично-прогрессирующий рассеянный склероз (SPMS), периодический синдром, ассоциированный с рецептором TNF (TRAPS), реакция «трансплантат против хозяина» или рецидивирующе-ремиттирующий рассеянный склероз (RRMS);

С. Воспалительное заболевание, включая аутовоспаление и воспаление, возникающее в результате воспалительного заболевания, расстройства или аномалии, например, дефицит мевалонаткиназы (MKD), гипериммуноглобулинемия D, криопирин-ассоциированные периодические синдромы (CAPS), синдром Макла-Уэллса (MWS), семейный холодовой аутовоспалительный синдром (FCAS), мультисистемное воспалительное заболевание неонатального возраста (NOMID), семейная средиземноморская лихорадка (FMF), акне, пиогенный артрит, гангренозная пиодермия и акне (PAPA), болезнь Стилла, развившаяся у взрослых (AOSD), синдром Маджида, PLCG2-ассоциированный дефицит антител и иммунная дисрегуляция (PLAID), PLCG2-ассоциированное аутовоспаление, дефицит антител и иммунная дисрегуляция (APLAID), пиогенный артрит, гаплонедостаточность A20 (HA20), педиатрический гранулематозный артрит (PGA), или сидеробластная анемия с В-клеточным иммунодефицитом, периодические лихорадки, задержка в развитии (SIFD);

Д. Кожные заболевания, расстройства или аномалии, такие как гнойный гидраденит (HS), дерматит, псориаз, кожная контактная гиперчувствительность, акне, синдром периодической лихорадки (HIDS), синдром Свита, экзема, поражения кожи, ожог, рана, заживление ран, травма, солнечный ожог, актинический кератоз, дефицит антагониста рецептора интерлейкина 1 (DIRA) или очаговая алопеция;

Е. Глазное заболевание, расстройство или аномалия, например, возрастная дегенерация желтого пятна (AMD), инфекция роговицы, увеит, глаукома, сухость глаза или демиелинизация;

Ф. Сердечно-сосудистое заболевание, расстройство или аномалия (например, заболевание, расстройство или аномалия сердечно-сосудистой системы), такое как инфаркт миокарда, гипертензия, ишемическое реперфузионное повреждение, перикардит, включая синдром Дресслера, аневризмы, включая аневризмы брюшной аорты, или инсульт;

Г. Метаболическое заболевание, расстройство или аномалия, например, диабет 2

типа, ожирение, атеросклероз, подагра или псевдоподагра;

Н. Респираторное заболевание, расстройство или аномалия (например, заболевание, расстройство или аномалия дыхательной системы), такое как асбестоз, силикоз, муковисцидоз, аллергическое воспаление, хроническая обструктивная болезнь легких (COPD), стероид-резистентная астма или астма;

И. Заболевание, расстройство или аномалия печени (например, заболевание, расстройство или аномалия печени), такое как алкогольная болезнь печени, алкогольная жировая болезнь печени (AFLD), алкогольный стеатогепатит (ASH), неалкогольная жировая болезнь печени (NAFLD) или неалкогольный стеатогепатит (NASH), включая выраженные стадии фиброза F3 и F4;

J. Заболевание, расстройство или аномалия почек (например, заболевание, расстройство или аномалия мочевыделительной системы), такое как оксалат-индуцированная нефропатия, диабетическая нефропатия, хроническое заболевание почек, или болезнь почек;

К. Раковое заболевание расстройство или аномалия (например, рак, опухоль или злокачественное новообразование), такое как рак легких (например, рак легкого с метастазами), рак поджелудочной железы, рак желудка, лейкоз, миелодиспластический синдром (MDS), рак кожи, опухоли эндокринной системы или рак щитовидной железы;

Л. Инфекции, включая вирусные инфекции, такие как глистные инфекции (например, от шистосом, круглых червей, ленточных червей или сосальщиков), вирусный энцефалит, бактериальная инфекция, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), ВИЧ-ассоциированное нейрокогнитивное расстройство, хронический небактериальный остеомиелит (CNO), хронический бактериальный остеомиелит, дефицит антагониста рецептора интерлейкина 1 (DIRA) или эпилепсия; альфавирусы (например, вирус чикунгунья и вирус Росс-ривер), флавивирусы (например, лихорадка денге и вирус Зика), коронавирус-ассоциированные воспалительные патологии, коронавирусы, или вирус гриппа;

М. Психологическое заболевание, расстройство или аномалия, такое как депрессия и психологический стресс;

Н. Воспаление, включая воспаление, возникающее в результате воспалительного заболевания, расстройства или аномалии, такое как аутовоспалительное заболевание, воспаление, возникающее как симптом невоспалительного заболевания, воспаление, возникающее в результате инфекции, или воспаление, вторичное по отношению к травме, повреждению или аутоиммунитету. Примеры воспаления включают воспалительные реакции, возникающие в связи или в результате:

i. Заболевание, расстройство или аномалия суставов, такие как синдрома периодической лихорадки (HIDS), ревматоидного артрита, пустулеза, синовита, остеоартрита, хронического рецидивирующего множественного остеомиелита (CRMO), системного ювенильного идиопатического артрита, синдрома остита (SAPHO), гиперостоза, рецидивирующего полихондрита, или болезни Стилла, развившейся у

взрослых;

ii. Заболевание, расстройство или аномалия пищеварительного тракта (например, заболевание, расстройство или аномалию желудочно-кишечного тракта), такое как колит, язвенный колит или воспалительное заболевание кишечника;

iii. Мышечное заболевание, расстройство или аномалия, например, полимиозит или миастения гравис;

iv. Заболевание, расстройство или аномалию эндокринной системы, такое как диабет, заболевание паращитовидной железы (например, гипотиреоз), опухоли эндокринной системы, рак щитовидной железы или гипогликемия; и/или

v. Сосудистое заболевание, расстройство или аномалия, например, болезнь Бехчета.

В одном варианте осуществления заболевание, расстройство или аномалия выбраны из болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, криопирин-ассоциированных периодических синдромов (CAPS), неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), неалкогольного стеатогепатита (NASH) и подагры.

В частности, заболевание, расстройство или аномалия выбраны из: болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, бокового амиотрофического склероза, демиелинизации, вирусного энцефалита, эпилепсии, инсульта, атеросклероза, астмы, аллергического воспаления, криопирин-ассоциированных периодических синдромов (CAPS), синдрома Макла-Уэллса (MWS), семейного холодового аутовоспалительного синдрома (FCAS), мультисистемного воспалительного заболевания неонатального возраста (NOMID), подагры, псевдоподагры, воспалительного заболевания кишечника, неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольного стеатогепатита, гипертензии, инфаркта миокарда, оксалат-индуцированной нефропатии, реакции «трансплантат против хозяина», диабета 1 типа, диабета 2 типа, ревматоидного артрита, миелодиспластического синдрома, семейной средиземноморской лихорадки (FMF), периодического синдрома, ассоциированного с рецептором TNF (TRAPS), дефицита мевалонаткиназы (MKD), гипериммуноглобулинемии D, синдрома периодической лихорадки (HIDS), дефицита антагониста рецептора интерлейкина 1 (DIRA), синдрома Маджида, акне, пиогенного артрита, гангренозной пиодермии и акне (PAPA), гаплонедостаточности A20 (HA20), PLCG2-ассоциированного дефицита антител и иммунной дисрегуляции (PLAID), педиатрического гранулематозного артрита (PGA), PLCG2-ассоциированного аутовоспаления, дефицита антител и иммунной дисрегуляции (APLAID), сидеробластной анемии с В-клеточным иммунодефицитом, периодических лихорадок, задержки в развитии (SIFD), хронического небактериального остеомиелита (CNO), синдрома Свита, хронического рецидивирующего множественного остеомиелита (CRMO), синовита, пустулеза, акне, экземы, очаговой алопеции, актинического кератоза, гиперостоза, синдрома остита (SAPHO), рассеянного склероза (MS), псориаза, болезни Бехчета, синдрома Шегрена, синдрома Шницлера, хронической обструктивной болезни легких (COPD), стероид-резистентной астмы, асбестоза, силикоза, муковисцидоза, болезни двигательных нейронов, болезни Гентингтона, церебральной малярии, поражения

головного мозга пневмококковым менингитом, ожирения, возрастной дегенерации желтого пятна (AMD), инфекции роговицы, увеита, сухости глаза, хронического заболевания почек, диабетической нефропатии, алкогольной болезни печени, кожной контактной гиперчувствительности, солнечного ожога, остеоартрита, системного ювенильного идиопатического артрита, болезни Стилла, развившейся у взрослых, рецидивирующего полихондрита, вируса чикунгунья, вируса Росс-ривер, гриппа, ВИЧ, коронавирусов, лихорадки денге, вируса Зика, гнойного гидраденита (HS), рака легкого с метастазами, рака поджелудочной железы, рака желудка, миелодиспластического синдрома, лейкоза; полимиозита, колита, глистной инфекции, бактериальной инфекции, аневризмы брюшной аорты, заживления ран, депрессии, психологического стресса, перикардита, включая синдром Дресслера, ишемического реперфузионного повреждения, лобно-височной деменции, ВИЧ-ассоциированного нейрокогнитивного расстройства, коронавирус-ассоциированных воспалительных патологий и черепно-мозговой травмы; предпочтительно расстройство выбрано из болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, бокового амиотрофического склероза, демиелинизации, вирусного энцефалита, эпилепсии, инсульта, атеросклероза, астмы, аллергического воспаления, криопирин-ассоциированных периодических синдромов (CAPS), подагры, воспалительного заболевания кишечника, неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), неалкогольного стеатогепатита (NASH), гипертензии, инфаркта миокарда, оксалат-индуцированной нефропатии, реакции «трансплантат против хозяина», диабета 1 типа, диабета 2 типа, ревматоидного артрита, миелодиспластического синдрома, васкулита, ассоциированного с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (AAV), волчаночного нефрита, заболевания с образованием антител к базальной мембране клубочков (GMB), Ig A-нефропатии, гломерулонефрита (GN), системной красной волчанки (SLE), фокально-сегментарного гломерулосклероза, болезни минимальных изменений (MCD), псориатического артрита и наследственных возвратных лихорадок (HRF).

В еще одном варианте осуществления заболевание, расстройство или аномалия предпочтительно представляет собой воспалительное заболевание, расстройство или аномалию; или аутоиммунное заболевание, расстройство или аномалию; или заболевание, расстройство или аномалию кожи (например, но не ограничиваясь этим, псориаз, акне, экзема, очаговая алопеция или актинический кератоз); или заболевание, расстройство или аномалию сердечно-сосудистой системы; или заболевание, расстройство или аномалию, такое как рак, опухоль или злокачественное новообразование; или заболевание, расстройство или аномалию мочевыделительной системы; заболевание, расстройство или аномалию желудочно-кишечного тракта; заболевание, расстройство или аномалию дыхательной системы; или заболевание, расстройство или аномалию эндокринной системы; или заболевание, расстройство или аномалию центральной нервной системы (ЦНС); или заболевание, расстройство или аномалию печени.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

По смыслу настоящей заявки применяются следующие определения, если не указано

иное, и, когда это уместно, термины, используемые в единственном числе, также включают множественное число и наоборот:

«Алкил» относится к насыщенной прямой или разветвленной органической группе, состоящей из атомов углерода и водорода. Примеры подходящих алкильных групп содержат от 1 до 6 атомов углерода, предпочтительно от 1 до 4 атомов углерода, и включают метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, трет-бутил и изобутил. В рамках настоящего изобретения любая алкильная группа может быть необязательно замещена одним или несколькими (предпочтительно 1 или 2) заместителями, определенными ниже как «необязательный заместитель». Термин «C₁-C₆алкил» относится к алкильной группе, имеющей от 1 до 6 атомов углерода. Термины «C₁-C₄алкил», «C₁-C₃алкил» или «C₁алкил» должны толковаться соответственно.

«Hal» или «галоген» относится к F, Cl, Br и I. Предпочтительно галоген представляет собой F или Cl. Более предпочтительно, галоген представляет собой Cl. Еще более предпочтительно, галоген представляет собой F.

“-O-C₁-C₆алкил» относится к радикалу формулы -O-R_a, где R_a представляет собой радикал «C₁-C₆алкил», как определено выше. Примеры “-O-C₁-C₆алкила” включают, но не ограничиваются ими, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, пентокси и гексокси.

“C₁-C₆алкил-ОН” относится к C₁-C₆алкильному радикалу, как определено выше, где один из атомов водорода C₁-C₆алкильного радикала заменен на “ОН”. Примеры “C₁-C₆алкил-ОН” включают, но не ограничиваются ими, гидроксиметил, 2-гидроксиэтил, 2-гидроксипропил, 3-гидроксиэтил и 5-гидроксипентил.

"Циклоалкил" относится к насыщенным моноциклическим, бициклическим или трициклическим углеводородным группам (каждый цикл имеет от 3 до 6 атомов углерода в кольце). Предпочтительно, "циклоалкил" относится к насыщенным моноциклическим углеводородным группам. Термин “C₃-C₆циклоалкил” относится к насыщенным моноциклическим углеводородным группам, имеющим от 3 до 6 атомов углерода. Термины “C₅-C₆циклоалкил” следует толковать соответствующим образом. Примеры включают, но не ограничиваются ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

"ГетероC₃-C₆циклоалкил" относится к стабильному 5- или 6-членному неароматическому моноциклическому радикалу, который содержит 1, 2 или 3 гетероатома, индивидуально выбранных из азота, кислорода и серы. Предпочтительно, 5- или 6-членный неароматический моноциклический радикал содержит 1 гетероатом. Более предпочтительно гетероатом представляет собой кислород. Примеры включают, но не ограничиваются ими, тетрагидропиран и тетрагидрофуран.

«Арил» относится к ароматической углеводородной группе, имеющей от 3 до 8 атомов углерода в кольцевой части «3-8-членного кольца», т.е. трех-, четырех-, пяти-, шести-, семи- или восьмичленного кольца. Предпочтительно, термин «арил» относится к ароматической углеводородной группе, имеющей 6 атомов углерода. Предпочтительно, «арил» представляет собой фенил.

«Гетероарил» относится к ароматическому «3-8-членному кольцу», т.е. трех-,

четырёх-, пяти-, шести-, семи- или восьмичленному кольцу. где ни один, один или несколько атомов углерода в кольце не заменены на 1 или 2 (для трехчленного кольца), 1, 2 или 3 (для четырехчленного кольца), 1, 2, 3 или 4 (для пятичленного кольца) или 1, 2, 3, 4 или 5 (для шестичленного кольца) 1, 2, 3, 4, 5 или 6 (для семичленного кольца) или 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 (для восьмичленного кольца) одинаковыми или разными гетероатомами, где гетероатомы выбраны из O, N и S. Предпочтительно, «гетероарил» относится к ароматическому 5-10-членному кольцу. Более предпочтительно, "гетероарил", например, C₅-C₆гетероарил относится к ароматическому 5-6-членному ароматическому моноциклическому радикалу, который содержит 1, 2 или 3 гетероатома, индивидуально выбранных из N, O и S, где гетероарильный радикал может быть связан через атом углерода или гетероатом. Примеры гетероарила включают, но не ограничиваются ими, фурил, оксазолил, изоксазолил, тиенил, изотиазолил, тиазолил, пиразолил, пирролил, пиридил, пиримидил, пиразинил и пиридазинил.

«Необязательно замещенный» в отношении определенной группы относится к указанной группе, которая необязательно замещена одним или несколькими заместителями (т.е. заместитель может присутствовать или отсутствовать). Такие «необязательные заместители» могут быть выбраны из группы, состоящей из необязательно замещенного C₁-C₁₀алкила (например, необязательно замещенного C₁-C₆алкил); необязательно замещенного C₃-C₆циклоалкила (например, необязательно замещенного циклопропила); необязательно замещенного гидроксиалкила; необязательно замещенного C₁-C₁₀алкокси (например, необязательно замещенного C₁-C₆алкокси); необязательно замещенного C₂-C₁₀алкенила; необязательно замещенного C₂-C₁₀алкинила; необязательно замещенного C₆-C₁₂ арила; арилокси; необязательно замещенного гетероарила; необязательно замещенного гетероциклила; галогена (например, F, Cl, Br, и I); гидроксила; галогенированного алкила (например, CH₂F, CHF₂, CF₃, 2-Br-этил, CH₂CF₃ и CF₂CF₃); amino (например, NH₂, NR₃₀H и NR₃₀R₃₁); алкиламина; ариламино; ацила; амидо; OH; CN; N₃; NO₂; CH₂OH; CONH₂; CONR₃₂R₃₃; CO₂R₃₂; CH₂OR₃₂; NHCOR₃₂; NHCO₂R₃₂; C₁-C₃алкилтио; сульфата; сульфоновой кислоты; эфиров сульфокислоты, таких как алкил- или аралкилсульфонил; фосфоновой кислоты; фосфата; фосфоната; моно-, ди- или трифосфатных эфиров; тритила или монометокситритила; R₃₂SO; R₃₂SO₂; CF₃S; и CF₃SO₂; триалкилсилила, такого как диметил-трет-бутилсилил или дифенилметилсилил; где R₃₀, R₃₁, R₃₂ и R₃₃ каждый независимо выбран из H и необязательно замещенного C₁-C₁₀алкила (например, необязательно замещенного C₁-C₆алкила или C₁-C₄алкила).

Если не указано иное, термин «соединение по настоящему изобретению» относится к соединениям формулы (I'), (I), (II') или (II), как раскрыто в настоящем документе, или их подформулам, как раскрыто в настоящем документе, или их стереоизомерам, или их рацемическим смесям, или их таутомерам, или их полиморфам, или их фармацевтически приемлемым солям, или их пролекарствам, или их гидратам, или их сольватам. Соединения по настоящему изобретению, имеющие один или несколько оптически активных атомов углерода, могут существовать в виде рацематов и рацемических смесей (включая смеси во

всех соотношениях), стереоизомеров (включая диастереомерные смеси и индивидуальные диастереомеры, энантиомерные смеси и одиночные энантиомеры, смеси конформеров и одиночные конформеры), таутомеров, атропоизомеров и ротамеров. Все изомерные формы включены в настоящее изобретение. Соединения, описанные в данном описании, содержащие олефиновые двойные связи, включают E и Z геометрические изомеры. Также в настоящее изобретение включены все фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, гидраты и сольваты соединений формулы (I') или (I).

Таутомеры представляют собой изомеры соединений, различающиеся только положением протонов и электронов. Скелет соединения неизменен. Общие таутомерные пары включают: кетон - енол ($\text{H-O-C=CH} \rightleftharpoons \text{O=C-CH}_2$), енамин - имин ($\text{H}_2\text{N-C=N} \rightleftharpoons \text{HN=C-NH}$).

Сольваты, гидраты, а также безводные формы соли также охватываются изобретением. Растворитель, включенный в сольваты, конкретно не ограничивается и может представлять собой любой фармацевтически приемлемый растворитель. Примеры включают воду и C_{1-4} спирты (такие как метанол или этанол).

«Фармацевтически приемлемые соли» определены как производные соединений по изобретению, где исходное соединение модифицировано путем получения его кислотных или основных солей. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваются ими, соли минеральных или органических кислот основных остатков, таких как амины; щелочные или органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты; и тому подобное. Фармацевтически приемлемые соли включают обычные нетоксичные соли или соли четвертичного аммония исходного полученного соединения, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Например, такие обычные нетоксичные соли включают соли, полученные из неорганических кислот, таких как, но не ограничиваясь ими, хлористоводородная, бромистоводородная, серная, сульфаминовая, фосфорная, азотная и тому подобное; и соли, полученные из органических кислот, таких как, но не ограничиваясь ими, уксусная, пропионовая, янтарная, гликолевая, стеариновая, молочная, яблочная, винная, лимонная, аскорбиновая, памовая, малеиновая, гидроксималеиновая, фенилуксусная, глутаминовая, бензойная, салициловая, сульфаниловая, 2-ацетоксибензойная, фумаровая, толуолсульфоновая, метансульфоновая, этандисульфоновая, щавелевая, изетионовая и тому подобное. Фармацевтически приемлемые соли соединений по настоящему изобретению могут быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит основную или кислотную группу, обычными химическими способами. Обычно, такие соли могут быть получены взаимодействием форм свободной кислоты или основания этих соединений со стехиометрическим количеством соответствующего основания или кислоты в воде или в органическом растворителе, или в смеси обоих. Органические растворители включают, но не ограничиваются ими, неводные среды, такие как эфиры, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил. Списки подходящих солей можно найти в Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1990, p.

1445, описание которой включено в настоящий документ в качестве ссылки.

Соединения по настоящему изобретению, как определено в настоящем документе, также могут быть представлены в форме пролекарства, а именно соединения, которое метаболизируется *in vivo* до активного метаболита. Используемый далее в описании изобретения и формуле изобретения термин «пролекарство» означает любое ковалентно связанное соединение, которое высвобождает активный исходный фармацевтический препарат в результате биотрансформации *in vivo*. Ссылка Goodman and Gilman (The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8 ed, McGraw-Hill, Int. Ed. 1992, "Biotransformation of Drugs", p 13-15), описывающая пролекарства, как правило, включена в настоящий документ в качестве ссылки.

«Фармацевтически приемлемые» определены как такие соединения, материалы, композиции и/или лекарственные формы, которые, в пределах здравого медицинского суждения, подходят для применения в контакте с тканями человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, соразмерных с разумным соотношением польза/риск.

Используемые в настоящем документе термины «пациент» или «субъект», упомянутые в настоящем изобретении, обычно относятся к животным, в частности, к млекопитающим (например, кроликам, крысам, собакам, мышам, морским свинкам, свиньям), более конкретно к приматам (например, человеку, мужчина или женщина). В некоторых вариантах осуществления, субъект представляет собой человека.

«NLRP3», как используется в настоящем документе, относится к белку 3, содержащему пириновый домен семейства NOD-подобных рецепторов (NLR), компоненту инфламмосомы. Инфламмосомы представляют собой внутриклеточные супрамолекулярные комплексы, состоящие из сенсорной молекулы, адапторного апоптоз-ассоциированного speck-подобного белка, содержащего CARD (ASC), и эффектора протеазы каспазы 1. При активации сенсорной молекулы инфламмосомы ASC самоассоциируется в спиральную фибриллярную сборку, что приводит к образованию так называемой ASC speck или пироптосомы, которая действует как молекулярная платформа для активации прокаспазы 1 посредством индуцированной близостью автокаталитической активации. Активная каспаза 1 запускает активацию и высвобождение белков семейства интерлейкинов-1 (IL-1) и обеспечивает нетрадиционную секрецию многочисленных цитозольных белков. Среди провоспалительных медиаторов, высвобождаемых при активации NLRP3, представлены IL-1 бета (β), IL-18, белок группы с высокой подвижностью В1 (HMGB1), лейкотриены и простагландины.

Активация пути NLRP3-инфламмосомы является важным фактором воспаления, взаимодействующим с различными путями цитокинов, формирующими иммунный ответ на инфекцию и повреждение. Образование некоторых провоспалительных цитокинов запускается активацией пути NLRP3-инфламмосомы.

Термины «ингибировать», «ингибирование» или «ингибирующий» относятся к ослаблению или подавлению данного состояния, симптома или расстройства, или

заболевания, или аномалии, которое отвечает на модуляцию компонента пути NLRP3-инфламмосомы, или к значительному снижению базового уровня активности биологической активности или процесса.

Термины «лечить», «подвергать лечению» или «лечение» любого заболевания, расстройства или аномалии относятся к облегчению, улучшению или модуляции заболевания, или расстройства, или аномалии (т.е. к замедлению или прекращению развития заболевания, расстройства или аномалии, или по меньшей мере одного из его клинических симптомов); или к облегчению, улучшению или модуляции по меньшей мере одного физического параметра или биомаркера, связанного с заболеванием, или расстройством, или аномалией, включая параметры, которые не могут быть распознаны самим субъектом (например, пациентом).

Термины «предотвращать», «предупреждение» или «профилактика» любого заболевания, расстройства, или аномалии, которое отвечает на модуляцию компонента пути NLRP3-инфламмосомы, относятся к профилактическому лечению заболевания, или расстройства, или аномалии; или к задержке начала или прогрессирования заболевания или расстройства.

Термин «нуждающийся» в лечении, если такой субъект получит биологическую, медицинскую или качественную пользу от такого лечения.

Используемый в настоящем документе термин «модуляция» относится к изменению, например, повышающей регуляции, понижающей регуляции, увеличению или уменьшению, предпочтительно уменьшению.

Аббревиатура	Значение
NALP1-14	Белок 1-14, содержащий NACHT, богатый лейциновыми повторами (это синоним NLRP)
IPAF	фактор активации ICE-протеазы
NAIP	белок-ингибитор апоптоза нейронов
ASC	Апоптоз-ассоциированный спек-подобный белок, содержащий CARD
нуклеотид-связывающий NACHT-домен	NACHT : NAIP (белок-ингибитор апоптоза нейронов), СРТА (Активатор транскрипции МНС класса II), НЕТ-Е (белок локуса несовместимости <i>Podospora anserina</i>) и TP1 (белок, теломераза-ассоциированный белок)
IL	интерлейкин
TNF-альфа	Фактор некроза опухоли - альфа

Определения и предпочтительные определения, данные в разделе «Определение», применимы ко всем вариантам осуществления, описанным в настоящем документе, если не указано иное.

Соединения по настоящему изобретению могут быть синтезированы специалистами

в данной области с использованием общеизвестных стадий получения, например общих способов, показанных на следующих схемах. Эти способы приведены только в иллюстративных целях и не должны рассматриваться как ограничивающие.

Общая схема синтеза для получения соединений по настоящему изобретению:

Схема 1

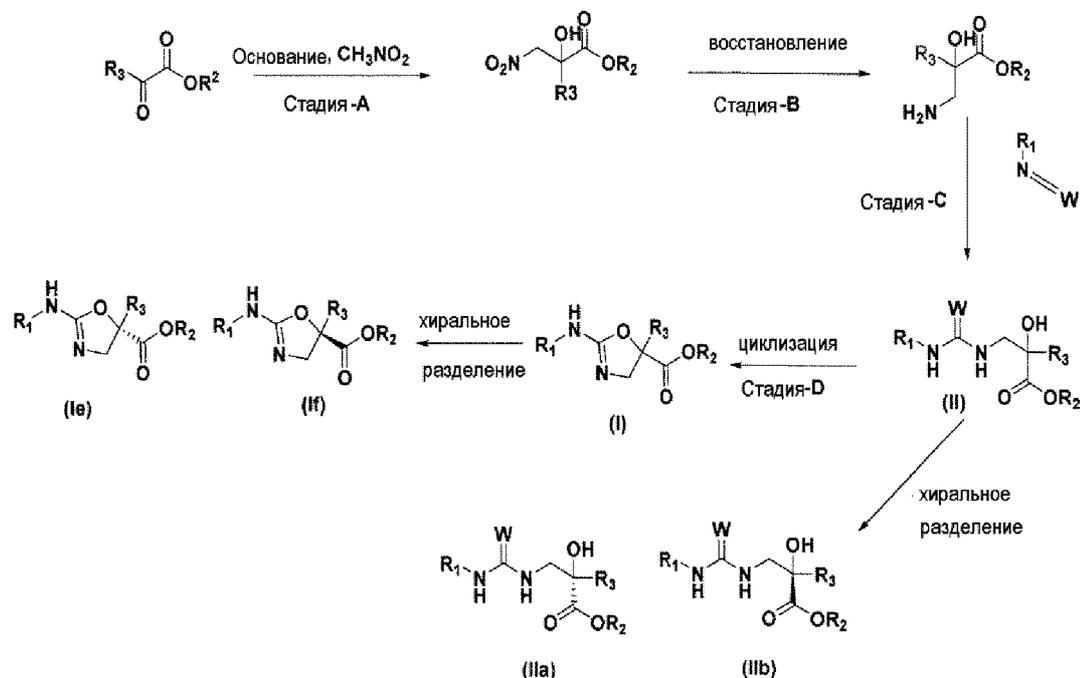
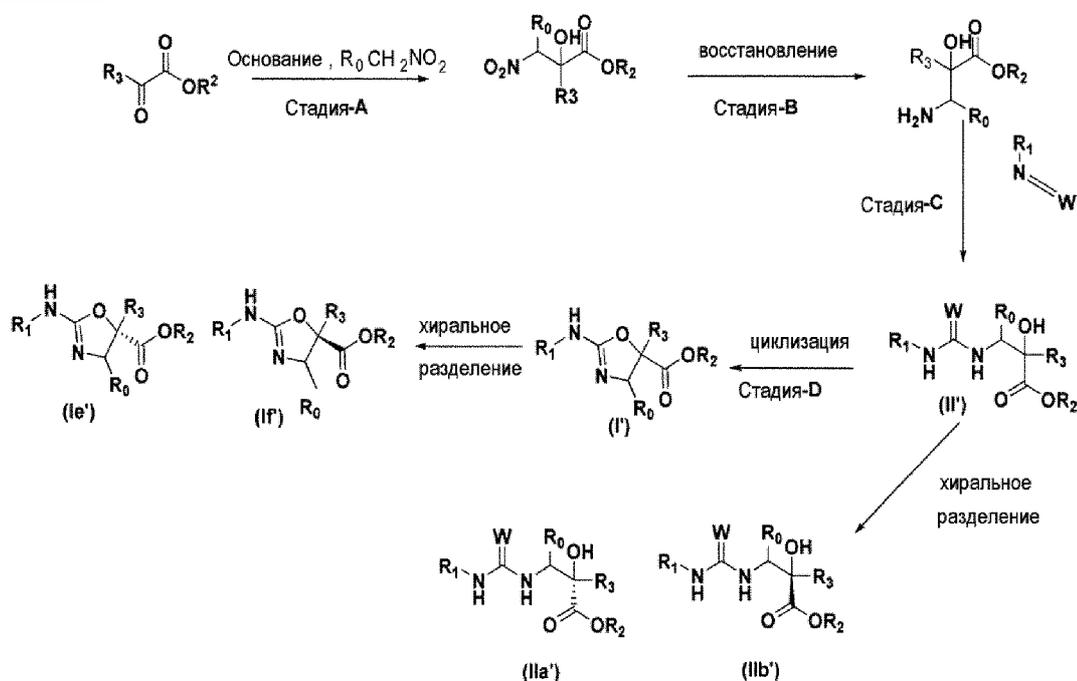


Схема 2



Из коммерчески доступного арилкетозфира синтезировали нитропроизводное с использованием нитроалкана, такого как нитрометан, с подходящим основанием и растворителем. Затем восстановление нитро достигали либо с помощью водорода с соответствующим катализатором, либо с использованием металла в кислых условиях,

такого как железо или цинк в уксусной кислоте. Затем получали производное тиомочевины или мочевины путем обработки промежуточного соединения амина изотиоцианатом или изоцианатом, необязательно в присутствии основания. Наконец, циклизацию проводили, как известно в данной области техники, например, используя N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимид (EDC) с основанием, реагент Мукаямы с основанием, йодметан с основанием или TsCl с основанием. Альтернативно, функциональность R² также может быть введена в конце синтеза с помощью двухстадийной стратегии с помощью процедур омыления/этерификации. В конечном итоге энантимеры можно разделить с помощью хиральной сверхкритической флюидной хроматографии (SFC) для получения желаемых одиночных энантимеров.

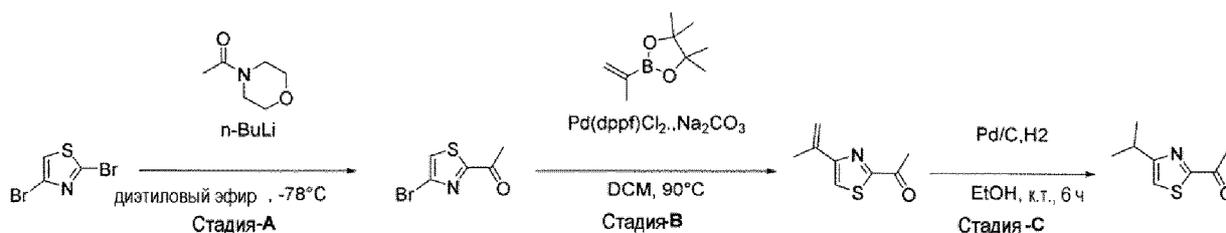
Следует отметить, что в настоящем изобретении группы R соединений формулы (I') или (I) и соединений формулы (II') или (II) являются аналогичными, в частности, R² и R⁸ являются идентичными группами и могут использоваться взаимозаменяемо во всей общей схеме. Кроме того, R¹ и R⁶ являются идентичными группами и могут использоваться взаимозаменяемо во всей общей схеме. Более того, R³ и R⁷ являются идентичными группами и могут использоваться взаимозаменяемо во всей общей схеме.

Примеры

Раскрытие дополнительно проиллюстрировано следующими примерами и схемами синтеза, которые не следует рассматривать как ограничивающие объем конкретных процедур, описанных в настоящем документе. Следует понимать, что примеры представлены для иллюстрации определенных вариантов осуществления и что при этом не предполагается ограничение объема настоящего раскрытия.

Все реагенты и растворители получали из коммерческих источников и использовали без дополнительной очистки. Спектры ¹H-ЯМР регистрировали на спектрометрах Bruker 400 МГц-AVANCE III HD NMR, Bruker 500 МГц-AVANCE III HD NMR или Spinsolve 80МГц в дейтерированных растворителях. Химические сдвиги (δ) указаны в частях на миллион и постоянная спин-спинового взаимодействия (значения J) в герцах. Спиновые мультиплетности обозначены следующими символами: с (синглет), д (дублет), т (триплет), кв (квартет), м (мультиплет), уш.с (уширенный синглет). Масс-спектры получены на системе Water ACQUITY SQD2 UPLC/MS. Данные GC-MS собирали с использованием газового хроматографа Agilent 7890B и масс-спектрометра 5977A. Хроматографию проводили с использованием силикагеля (Acme: силикагель 60, 0,063-0,2 мм) и подходящих растворителей, указанных в конкретных примерах. Флэш очистку проводили с использованием Biotage Isolera one или Reveleris X₂ с картриджами KP-NH SNAP (Biotage) или с картриджами с силикагелем Reveleris (Grace) и градиентом растворителя, указанным в конкретных примерах. Тонкослойную хроматографию (TLC) проводили на пластинах с силикагелем (Merck) с УФ-детекцией.

Промежуточное соединение 1: 1-(4-изопропилтиазол-2-ил)этан-1-он



Стадия А

К перемешиваемому раствору 2,4-дибромтиазола (20 г, 82,833 ммоль) в сухом диэтиловом эфире (200 мл), *n*-BuLi (2,5 М раствор в гексане) (36,2 мл, 90,572 ммоль) добавляли по каплям при -78°C . Через 30 минут *N*-ацетилморфолин (14,4 мл, 123,507 ммоль) добавляли по каплям к реакционной смеси и перемешивание продолжали при -78°C в течение 1 часа и 30 минут. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали диэтиловым эфиром (2 x 300 мл). Органический слой концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали флэш-хроматографией (SiO_2 колонка, 0-20% этилацетата в гексане) с получением 1-(4-бромтиазол-2-ил)этан-1-она (11,1 г, 65,6%) в виде не совсем белого твердого вещества.

^1H -ЯМР (400 МГц CDCl_3): $\delta=7,58$ (с, 1H), 2,71 (с, 3H). MS: 205,94 [(M+H)]⁺.

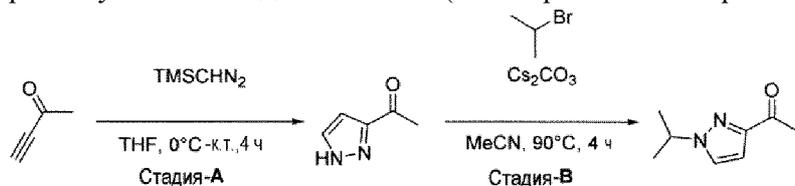
Стадия В

К перемешиваемому раствору соединения из стадии-А (5,0 г, 24,271 ммоль) и изопропенилборонатного эфира (8,2 мл, 43,689 ммоль) в 1,4-диоксане (75 мл) добавляли 2М раствор Na_2CO_3 (24 мл, 48,543 ммоль); полученную смесь дегазировали в течение 5 минут. $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ DCM (0,99 г, 1,213 ммоль) добавляли к реакционной смеси, которую дополнительно дегазировали в течение 10 минут. После перемешивания при 90°C в течение 16 ч, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через слой целита. Фильтрат разбавляли этилацетатом (50 мл) и промывали водой (50 мл). Органический слой сушили и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (SiO_2 колонка, 0-20% этилацетата в гексане) с получением 1-(4-(проп-1-ен-2-ил)тиазол-2-ил)этан-1-она (3,1 г, 77,5%) в виде бледно-желтой жидкости. ^1H -ЯМР (400МГц, CDCl_3): $\delta=7,45$ (с, 1H), 6,00 (д, 1H), 5,26 (м, 1H), 2,73 (с, 3H), 2,17 (м, 3H). MS: 167,99 [(M+H)]⁺.

Стадия-С:

К перемешиваемому раствору соединения из стадии-В (3,1 г, 18,562 ммоль) в этаноле (31 мл) добавляли 10%Pd/C (1,5 г) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода 10 фунт/кв. дюйм в течение 3 ч, после чего проводили TLC. После полного использования исходного материала, реакционную смесь фильтровали через целит, промывали EtOH и полученный фильтрат концентрировали под вакуумом с получением 1-(4-изопропилтиазол-2-ил)этан-1-она (2,8 г, 90,3%) в виде бесцветной жидкости. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): $\delta=7,23$ (с, 1H), 3,2-3,13 (м, 1H), 2,70 (с, 3H), 1,34 (д, 6H). MS: 170,03 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 2: 1-(1-изопропил-1Н-пиразол-3-ил)этан-1-он



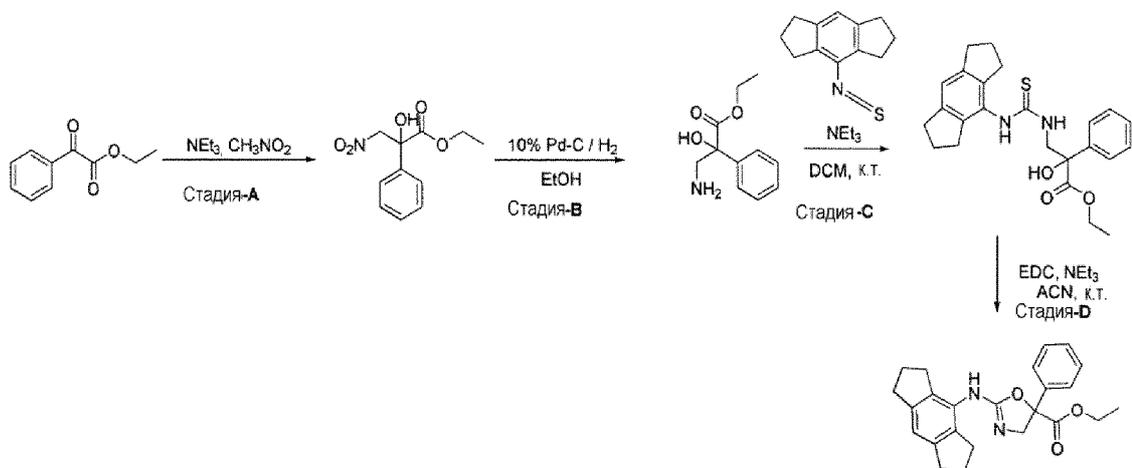
Стадия А

К перемешиваемому раствору бут-3-ин-2-она (15 г, 0,2203 моль) в сухом THF (150 мл) добавляли TMSCHN₂ (110 мл, 0,2203 моль) по каплям при 0°C. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры, затем перемешивали еще в течение 4 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (500 мл) и экстрагировали EtOAc (2×250 мл). Органический слой сушили и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный остаток очищали флэш-хроматографией (SiO₂ колонка, 0-30% этилацетата в гексане) с получением 1-(1H-пиразол-3-ил)этан-1-она (4,6 г, 19%) в виде не совсем белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ=9,5-8,0 (уш.с, 1H), 7,66 (д, 1H), 6,85 (д, 1H), 2,6 (с, 3H). MS: 111,03 (M+H)⁺.

Стадия В

К перемешиваемому раствору соединения из стадии-А (4,6 г, 0,0417 моль) в ацетонитриле (50 мл) добавляли 2-бромпропан (5,13 г, 0,0417 моль), затем CS₂CO₃ (13,6 г, 0,0417 моль) при комнатной температуре и оставляли перемешиваться при 90°C в атмосфере N₂ в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный остаток очищали флэш-хроматографией (SiO₂ колонка, 0-10% этилацетата в гексане) с получением 4,0 г 1-(1-изопропил-1H-пиразол-3-ил)этан-1-она (4 г, 62%) в виде бесцветной жидкости. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ=7,42 (д, 1H), 6,77 (д, 1H), 4,60-4,51 (м, 1H), 2,57 (с, 3H), 1,53 (д, 6H). MS: 153,05 [(M+H)⁺].

Пример 1: этил 2-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)амино)-5-фенил-4,5-дигидрооксазол-5-карбоксилат



Стадия-А:

К перемешиваемому раствору этил 2-оксо-2-фенилацетата (1,0 г, 5,612 ммоль) в

нитрометане (0,601 мл, 11,224 ммоль) добавляли триэтиламин (0,156 мл, 1,122 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 48 ч, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении досуха. Неочищенное соединение очищали флэш-хроматографией (силикагель, 80 г колонка Reveleris; 0-50% этилацетата в гексане) с получением этил 2-гидрокси-3-нитро-2-фенилпропаноата в виде не совсем белого твердого вещества (900 мг, 67%). $^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, DMSO-d₆) δ =7,55-7,54 (д, 2H), 7,41-7,34 (м, 3H), 6,80 (с, 1H), 5,59-5,57 (д, 1H), 4,83-4,80 (д, 1H), 4,21-4,15 (м, 2H), 1,19-1,17 (т, 3H).

Стадия В:

К перемешиваемому раствору соединения из стадии-А (500 мг, 2,090 ммоль) в этаноле (20 мл) добавляли 10% Pd/C (250 мг) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода (давление ~15 фунтов на квадратный дюйм) в течение 16 ч. Затем, неочищенную смесь фильтровали через слой целита и остаток промывали этанолом. Фильтрат упаривали при пониженном давлении с получением этил 3-амино-2-гидрокси-2-фенилпропаноата в виде бесцветного смолистого вещества (420 мг).

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO-d₆) δ =7,53-7,48 (м, 2H), 7,39-7,32 (м, 2H), 7,29-7,25 (м, 1H), 5,84 (уш.с, 1H), 4,13-4,08 (м, 2H), 3,24-3,21 (д, 1H), 2,78-2,75 (д, 1H), 1,18-1,14 (т, 3H).

MS: 210,31 [M+H]⁺

Стадия С:

К перемешиваемому раствору соединения из стадии-В (420 мг, 2,0071 ммоль) и триэтиламина (0,84 мл, 6,021 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли 4-изотиоцианато-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен (432,16 мг, 2,0071 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 16 ч, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении досуха. Неочищенное соединение очищали флэш-хроматографией (силикагель, 80 г колонка Reveleris; 0-50% этилацетата в гексане) с получением этил 3-(3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)тиоуреидо)-2-гидрокси-2-фенилпропаноата в виде бесцветного смолистого вещества (520 мг). $^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, DMSO-d₆) δ =9,27 (уш.с, 1H), 7,48-7,29 (м, 5H), 6,99 (с, 1H), 6,45 (уш.с, 1H), 4,19-4,03 (м, 4H), 2,80-2,78 (т, 4H), 2,55-2,49 (м, 4H), 1,91 (уш.с, 4H), 1,17-1,13 (т, 3H). MS: 425,49 [M+H]⁺

Стадия D:

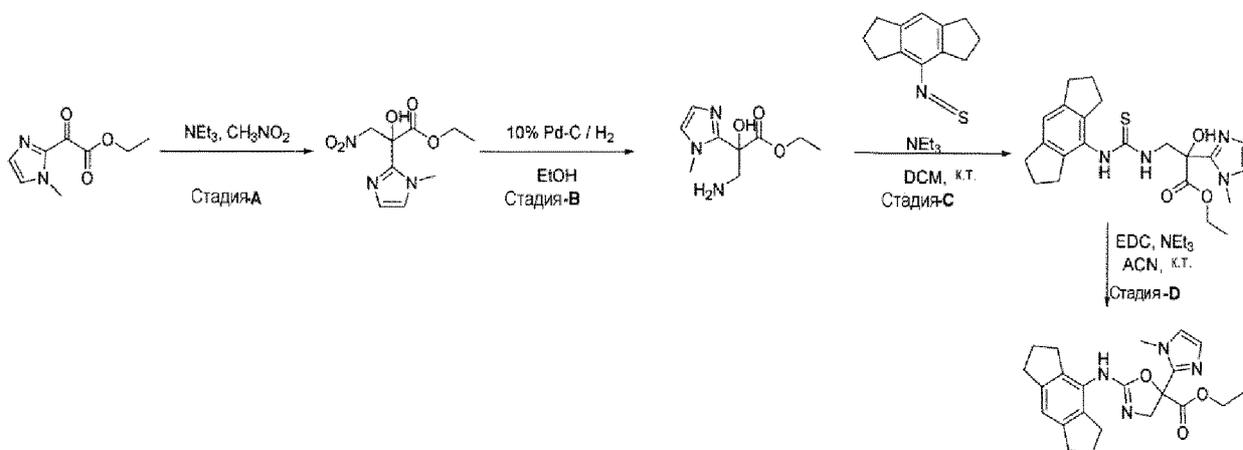
К перемешиваемому раствору соединения из стадии-С (420 мг, 0,989 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) добавляли триэтиламин (0,414 мл, 1,22 ммоль), затем EDC.HCl (379,2 мг, 1,978 ммоль) при 0°C. Затем, реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры. Через 48 ч, реакционную смесь разбавляли водой со льдом (30 мл) и неочищенный продукт перемешивали в течение 30 мин. Твердое вещество собирали фильтрованием и сушили при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Это неочищенное соединение растирали с диэтиловым эфиром (10 мл), фильтровали и сушили при пониженном давлении с получением этил 2-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)амино)-5-фенил-4,5-дигидрооксазол-5-карбоксилата в виде белого твердого вещества (320 мг, 83%). $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO-d₆) δ =8,60 (уш.с, 1H), 7,43-7,38 (м, 5H), 6,83 (уш.с, 1H), 4,21-4,19 (уш.с, 1H), 4,19-4,15 (м, 2H), 3,83 (уш.с, 1H),

2,80-2,76 (т, 4H), 2,66 (уш.с, 4H), 1,97-1,90 (м, 4H), 1,18-1,15 (т, 3H). MS: 391,52 [M+H]⁺

Пример 2: энантиочистый этил 2-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)амино)-5-фенил-4,5-дигидрооксазол-5-карбоксилат

Энантиочистое соединение получали в виде не совсем белого твердого вещества путем хирального разделения SFC, начиная с рацемической смеси примера 1. (Chiralpak IG (4,6*250) мм, 5 мк; соразтворитель: 50% (0,5% изопропиламина в 2-пропанол), общий поток: 70 мг/мл; давление на выходе: 120 бар; температура: 30°C); второй элюируемый пик. ¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ=7,58 (уш.с, 1H), 7,49-7,46 (д, 2H), 7,40-7,33 (м, 3H), 6,96 (с, 1H), 4,55-4,52 (д, 1H), 4,26-4,22 (кв, 2H), 4,09-4,06 (д, 1H), 2,89-2,79 (м, 8H), 2,08-2,00 (м, 4H), 1,28-1,25 (т, 3H). MS: 391,48 [M+H]⁺. 99,4% э.и.

Пример 3: этил 2-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)амино)-5-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)-4,5-дигидрооксазол-5-карбоксилат



Стадия-А:

К перемешиваемому раствору этил 2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)-2-оксоацетата (0,9 г, 4,945 ммоль) в нитрометане (2,5 мл) добавляли триэтиламин (0,142 мл, 0,989 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 16 ч, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением этил 2-гидрокси-2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)-3-нитропропаноата в виде не совсем белого твердого вещества (900 мг, 82%). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ=7,17 (с, 1H), 7,04 (с, 1H), 6,81 (д, 1H), 5,59-5,56 (д, 1H), 5,12-5,09 (д, 1H), 4,26-4,14 (м, 2H), 3,67 (с, 3H), 1,19-1,15 (т, 3H). MS: 244,26 [M+H]⁺

Стадия-В:

К перемешиваемому раствору соединения из стадии-А (400 мг, 1,639 ммоль) в этаноле (10 мл) добавляли 10% Pd/C (220 мг) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода (давление ~15 фунтов на квадратный дюйм) в течение 12 ч. Затем неочищенную смесь фильтровали через слой целита и остаток промывали этанолом. Фильтрат упаривали при пониженном давлении с получением этил 3-амино-2-гидрокси-2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил) пропаноата в виде бесцветного смолистого вещества (200 мг). MS: 214,15 [M+H]⁺

Стадия-С:

К перемешиваемому раствору соединения из стадии-В (450 мг, 2,10 ммоль) и

триэтиламина (637,14 мг, 6,30 ммоль) в дихлорметане (DCM) (10 мл) добавляли 4-изотиоцианато-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен (452,10 мг, 2,10 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 12 ч, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении досуха. Неочищенное соединение очищали флэш-хроматографией (Silica, силикагель 25 г колонка; 0-50% этилацетата гексана) с получением этил 3-(3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)тиоуреидо)-2-гидрокси-2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)пропаноата в виде не совсем белого твердого вещества (370 мг). MS: 429,61 [M+H]⁺

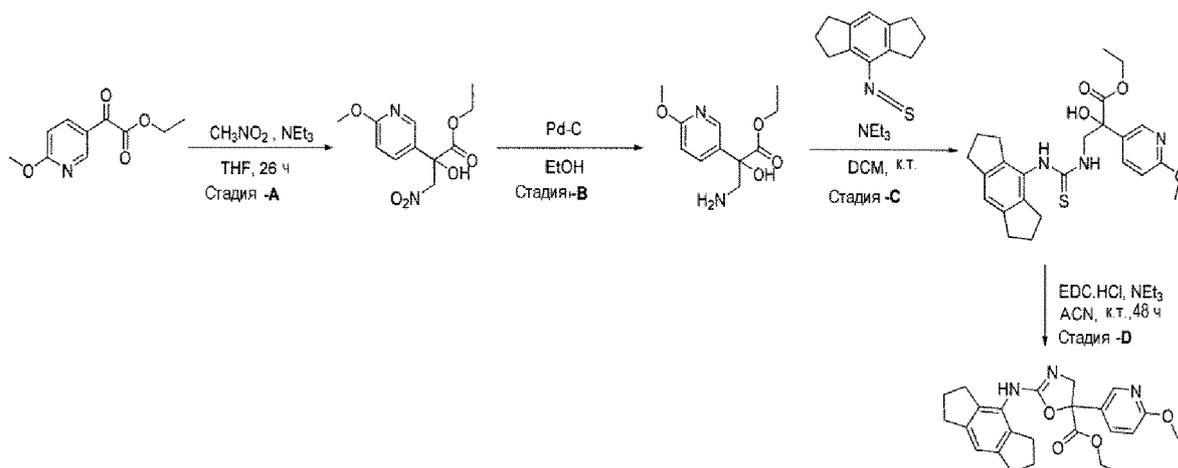
Стадия-D:

К перемешиваемому раствору соединения из стадии-C (350 мг, 0,81 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляли триэтиламин (123,59 мг, 1,22 ммоль), затем EDC.HCl (467,72 мг, 2,447 ммоль). Затем, реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры. Через 48 ч, реакционную смесь разбавляли водой со льдом (30 мл) и неочищенный продукт перемешивали в течение 30 мин. Твердое вещество собирали фильтрованием и сушили при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Это неочищенное соединение растирали с н-пентаном (10 мл), фильтровали и сушили при пониженном давлении с получением этил 2-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)амино)-5-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)-4,5-дигидрооксазол-5-карбоксилата в виде белого твердого вещества (123 мг, 38%). ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ=8,42 (с, 1H), 7,26 (с, 1H), 6,88 (м, 2H), 4,88 (уш.с, 1H), 4,25-4,21 (м, 2H), 3,39 (уш.с, 1H), 3,54 (с, 3H), 2,79-2,55 (м, 8H), 1,94-1,91 (м, 4H), 1,20-1,17 (т, 3H). MS: 395,61 [M+H]⁺

Пример 4: энантиоочистый этил 2-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)амино)-5-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)-4,5-дигидрооксазол-5-карбоксилат Энантиоочистое соединение получали в виде не совсем белого твердого вещества путем хирального разделения SFC, начиная с рацемической смеси примера 3. (Chiralpak IG (4,6*250) мм, 5 мк; соразтворитель: 50% (100% этанол), давление на выходе: 100 бар; температура: 30°C); Первый элюируемый пик. ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ=8,44(с, 1H), 7,26(с, 1H), 6,88(с, 2H), 4,88 (уш.с, 1H), 4,25-4,21 (м, 2H), 3,96 (с, 1H), 3,55 (с, 3H), 2,79-2,55 (м, 8H), 1,95-1,90 (м, 4H) 1,20-1,17 (т, 3H). MS: 395,61 [M+H]⁺. 97,54% э.и.

Пример 5: энантиоочистый этил 2-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)амино)-5-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)-4,5-дигидрооксазол-5-карбоксилат Энантиоочистое соединение получали в виде не совсем белого твердого вещества путем хирального разделения SFC, начиная с рацемической смеси примера 3. (Chiralpak IG (4,6*250) мм, 5 мк; соразтворитель: 50% (100% этанол), давление на выходе: 100 бар; температура: 30°C); Второй элюируемый пик. ¹H-ЯМР, (500 МГц, DMSO-d₆) δ=8,43 (с, 1H), 7,26(с, 1H), 6,88(с, 2H), 4,88 (уш.с, 1H), 4,25-4,21 (м, 2H), 3,96 (с, 1H), 3,55 (с, 3H), 2,79-2,55 (м, 8H), 1,94-1,91 (т, 4H) 1,20-1,17 (т, 3H). MS: 395,61 [M+H]⁺. 96,56% э.и.

Пример 6: этил 2-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)амино)-5-(6-метоксипиридин-3-ил)-4,5-дигидрооксазол-5-карбоксилат



Стадия-А:

К перемешиваемому раствору этил 2-(6-метоксипиридин-3-ил)-2-оксоацетата (1 г, 4,78 ммоль) в нитрометане (10 мл) добавляли триэтиламин (0,67 мл, 4,78 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 16 ч, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали флэш-хроматографией (силикагель, 80 г колонка Reveleris; 0-50% этилацетата в гексане) с получением этил 2-гидрокси-2-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-нитропропаноата в виде бледно-желтой жидкости (0,85 г, 66%). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ =8,38-8,37 (м, 1H), 7,82-7,79 (дд, 1H), 6,78-6,76 (д, 1H), 5,23-5,17 (д, 1H), 4,68-4,65 (д, 1H), 4,44-4,33 (м, 2H), 4,22 (с, 1H), 3,94 (с, 3H), 1,37-1,33 (т, 3H). MS: 371,12 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Стадия-В:

К перемешиваемому раствору соединения из стадии-А (0,75 г, 2,77 ммоль) в этаноле (15 мл) добавляли 10% Pd/C (0,38 г) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода (давление ~15 фунтов на квадратный дюйм) в течение 16 ч. Затем неочищенную смесь фильтровали через слой целита и остаток промывали этанолом. Фильтрат упаривали при пониженном давлении с получением этил 3-амино-2-гидрокси-2-(6-метоксипиридин-3-ил)пропаноата в виде бледно-желтого смолистого вещества (345 мг, 52%). MS: 214,13 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Стадия-С:

К перемешиваемому раствору соединения из стадии-В (0,34 г, 1,41 ммоль) и триэтиламина (0,6 мл, 4,249 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляли 4-изотиоцианато-1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен (0,335 г, 1,558 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 16 ч, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении досуха. Неочищенное соединение очищали флэш-хроматографией (стликагель 12 г, Reveleris колонка; 0-70% этилацетата в гексане) с получением этил 3-(3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)тиоуреидо)-2-гидрокси-2-(6-метоксипиридин-3-ил)пропаноата в виде не совсем белого твердого вещества (0,26 г, 40%). ^1H -ЯМР, (400 МГц, CDCl_3) δ =8,32 (д, 1H), 7,81-7,78 (дд, 1H), 7,29 (с, 1H), 7,09 (с, 1H), 6,74-6,71 (д, 1H), 5,95 (с, 1H), 4,52-4,50 (м, 1H), 4,31-4,20 (м, 3H), 4,19-4,08 (м, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,49 (д, 1H), 2,88 (т,

4H), 2,70-2,58 (м, 4H), 2,07-2,00 (м, 4H), 1,31-1,26 (м, 3H). MS: 456,55 [M+H]⁺

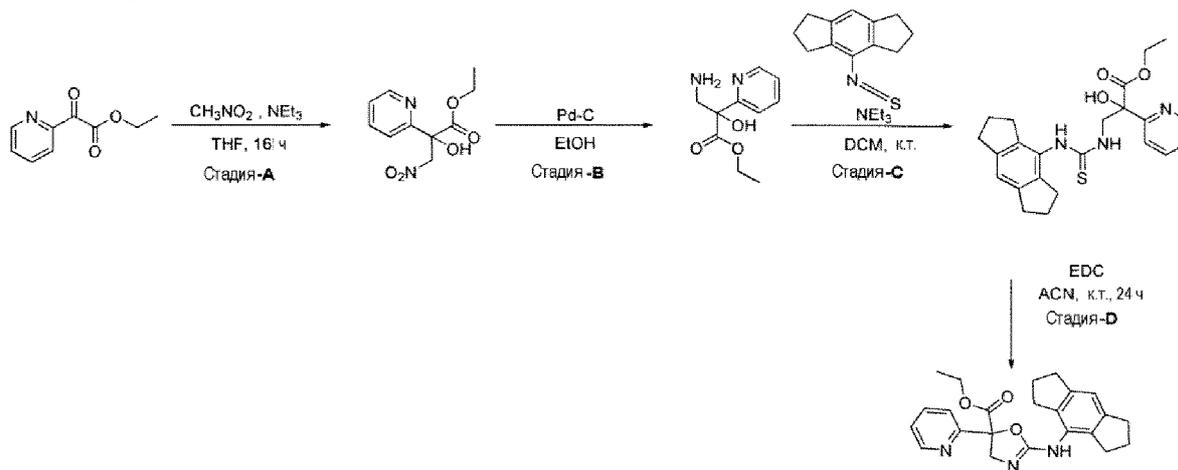
Стадия-D:

К перемешиваемому раствору соединения из стадии-С (0,26 г, 0,57 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляли триэтиламин (0,24 мл, 1,71 ммоль), затем EDC.HCl (0,218 г, 1,14 ммоль). Затем, реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры. Через 48 ч, реакционную смесь разбавляли водой со льдом (10 мл) и неочищенный продукт перемешивали в течение 30 мин. Твердое вещество собирали фильтрованием и сушили при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали флэш-хроматографией (силикагель, 12 г колонка Reveleris; 0-70% этилацетата в гексане) с получением этил 2-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)амино)-5-(6-метоксипиридин-3-ил)-4,5-дигидрооксазол-5-карбоксилата в виде не совсем белого твердого вещества (0,12 г, 52%). ¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ=8,27 (д, 1H), 7,65 (дд, 1H), 6,97 (с, 1H), 6,77 (д, 1H), 4,50-4,47 (д, 1H), 4,28-4,23 (м, 2H), 4,07 (д, 1H), 3,95 (с, 3H), 2,89-2,80 (м, 8H), 2,07-2,05 (м, 4H), 1,28 (т, 3H). MS: 422,58 [M+H]⁺

Пример 7: энантиочистый этил 2-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)амино)-5-(6-метоксипиридин-3-ил)-4,5-дигидрооксазол-5-карбоксилат Энантиочистое соединение получали в виде не совсем белого твердого вещества путем хирального разделения SFC, начиная с рацемической смеси примера 6. (Chiralpak IG (4,6*250) мм, 5мк; сорастворитель: 50% (0,5% триэтиламин в этаноле), давление на выходе: 100 бар; температура: 30°C); Второй элюируемый пик.

¹H-ЯМР, (500 МГц, CDCl₃) δ=8,27 (д, 1H), 7,65 (дд, 1H), 6,97 (с, 1H), 6,77 (д, 1H), 4,48 (д, 1H), 4,28-4,24 (м, 2H), 4,06 (д, 1H), 3,95 (с, 3H), 2,89-2,77 (м, 8H), 2,09-2,00 (м, 4H), 1,28 (т, 3H). MS: 422,55 [M+H]⁺. 99,79% э.и.

Пример 8: этил 2-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)амино)-5-(пиридин-2-ил)-4,5-дигидрооксазол-5-карбоксилат



Стадия-A:

К перемешиваемому раствору этил 2-оксо-2-(пиридин-2-ил)ацетата (0,9 г, 5,02 ммоль) в нитрометане (10 мл) добавляли триэтиламин (0,7 мл, 5,02 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 16 ч, реакционную смесь

концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали флэш-хроматографией (силикагель 25 г колонка, 0-50% этилацетата в гексане) с получением этил 2-гидрокси-3-нитро-2-(пиридин-2-ил) пропаноата в виде бесцветной жидкости (1 г, 83%). MS: 241,32 [M+H]⁺

Стадия-В:

К перемешиваемому раствору соединения из стадии-А (1 г, 4,16 ммоль) в этаноле (20 мл) добавляли 10% Pd/C (0,6 г) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода (давление ~15 фунтов на квадратный дюйм) в течение 16 ч. Затем неочищенную смесь фильтровали через слой целита и остаток промывали этанолом. Фильтрат упаривали при пониженном давлении с получением этил 3-амино-2-гидрокси-2-(пиридин-2-ил) пропаноата в виде бесцветного смолистого вещества (0,6 г, 69%). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ=8,57 (д, 1H), 7,78-7,74 (м, 1H), 7,63 (д, 1H), 7,30-7,26 (м, 1H), 4,23 (кв, 2H), 3,49 (д, 1H), 3,18 (д, 1H), 1,26-1,22(м, 3H). MS: 211,33 [M+H]⁺

Стадия-С:

К перемешиваемому раствору соединения из стадии-В (0,6 г, 2,85 ммоль) и триэтиламина (1,19 мл, 8,56 ммоль) в дихлорметане (4 мл) добавляли раствор 4-изотиоцианато-1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацена (0,613 г, 2,85 ммоль) в дихлорметане (4 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 16 ч, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении досуха. Неочищенное соединение очищали флэш-хроматографией (силикагель 12 г, колонка Reveleris; 0-50% этилацетата в гексане) с получением этил 3-(3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)тиоуреидо)-2-гидрокси-2-(пиридин-2-ил) пропаноата в виде не совсем белого твердого вещества (0,48 г, 40%). ¹H-ЯМР, (400 МГц, DMSO-d₆) δ=9,27 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,84-7,79 (м, 1H), 7,54-7,52 (д, 1H), 7,34-7,31 (м, 1H), 7,00 (с, 1H), 6,62 (с, 1H), 4,17-4,04 (м, 4H), 2,82-2,78 (м, 4H), 2,55-2,49 (м, 4H), 1,94-1,89 (м, 4H), 1,09 (т, 3H). MS: 426,28 [M+H]⁺

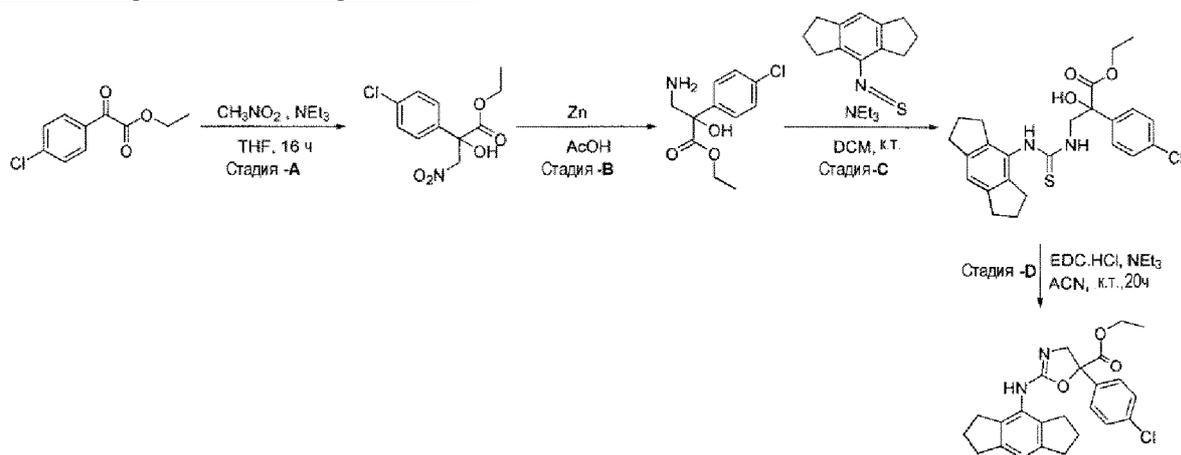
Стадия-Д:

К перемешиваемому раствору соединения из стадии-С (0,480 г, 1,12 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляли триэтиламин (0,47 мл, 3,38 ммоль), затем EDC.HCl (0,432 г, 2,25 ммоль). Затем, реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры. Через 24 ч, реакционную смесь разбавляли водой со льдом (10 мл) и неочищенный продукт перемешивали в течение 30 мин. Твердое вещество собирали фильтрованием и сушили при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали флэш-хроматографией (силикагель, 12 г колонка Reveleris; 0-70% этилацетата в гексане) с получением этил 2-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)амино)--5-(пиридин-2-ил)-4,5-дигидрооксазол-5-карбоксилата в виде не совсем белого твердого вещества (0,28 г, 63%). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ =8,59 (д, 1H), 7,94-7,91 (м, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,44-7,41 (м, 1H), 6,81 (с, 1H), 4,21-4,16 (м, 4H), 2,79-2,75 (м, 4H), 2,67-2,66 (м, 4H), 1,96-1,89 (м, 4H), 1,15 (т, 3H). MS: 392,57 [M+H]⁺

Пример 9: энантиоочищенный этил 2-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)амино)-5-(пиридин-2-ил)-4,5-дигидрооксазол-5-карбоксилат

Энантиочистое соединение получали в виде не совсем белого твердого вещества путем хирального разделения SFC, начиная с рацемической смеси примера 8. (Chiralpak IG (4,6*250) мм, 5мк; соразтворитель: 30% (этанол), давление на выходе: 100 бар; температура: 30°C); Второй элюируемый пик. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 8,59 (д, 1H), 7,94-7,91 (м, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,44-7,41 (м, 1H), 6,81 (с, 1H), 4,21-4,16 (м, 4H), 2,79-2,75 (м, 4H), 2,67-2,66 (м, 4H), 1,96-1,90 (м, 4H), 1,15 (т, 3H). MS: 392,57 [M+H]⁺. 99,76% э.и.

Пример 10: этил 5-(4-хлорфенил)-2-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)амино)-4,5-дигидрооксазол-5-карбоксилат



Стадия-А:

К перемешиваемому раствору этил 2-(4-хлорфенил)-2-оксоацетата (2 г, 9,4 ммоль) в нитрометане (10 мл) добавляли триэтиламин (1,31 мл, 9,4 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 16 ч, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали флэш-хроматографией (силикагель, 80 г колонка; 0-50% EtOAc в гексане) с получением этил 2-(4-хлорфенил)-2-гидроксил-3-нитропропаната в виде бесцветной жидкости (2,4 г, 94%). MS 272,11 [M+H]⁺

Стадия-В:

К перемешиваемому раствору соединения из стадии-А (0,2 г, 0,73 ммоль) в уксусной кислоте (5 мл) добавляли цинковую пыль (0,2 г, 7,32 ммоль) при 0°C. Затем, реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры. Через 16 ч, неочищенную смесь фильтровали через слой целита и остаток промывали этилацетатом. Фильтрат упаривали при пониженном давлении с получением этил 3-амино-2-(4-хлорфенил)-2-гидроксипропаната в виде бесцветного смолистого вещества (0,16 г, 90%). ¹H-ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ=7,51 (д, 2H), 7,34 (д, 2H), 4,31-4,22 (м, 2H), 3,44 (д, 1H), 3,12 (д, 1H), 1,27 (т, 3H). MS: 244,10 [M+H]⁺

Стадия-С:

К перемешиваемому раствору соединения из стадии-В (0,160 г, 0,65 ммоль) и триэтиламина (0,27 мл, 1,97 ммоль) в дихлорметане (2 мл) добавляли раствор 4-изотиоцианато-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацена (0,613 г, 2,85 ммоль) в дихлорметане (4 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 16 ч, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении досуха. Неочищенное соединение очищали

флэш-хроматографией (силикагель 12 г, колонка Reveleris; 0-50% этилацетата в гексане) с получением этил 2-(4-хлорфенил)-3-(3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)тиоуреидо)-2-гидроксипропаната в виде не совсем белого твердого вещества (0,2 г, 66%). $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO-d₆) δ =9,23 (уш.с, 1H), 7,49 (д, 2H), 7,41 (д, 2H), 6,98 (с, 1H), 6,58 (с, 1H), 4,17-4,02 (м, 4H), 2,86-2,67 (м, 8H), 1,97-1,90 (м, 4H), 1,17-1,14 (м, 3H). MS: 459,33 [M+H]⁺

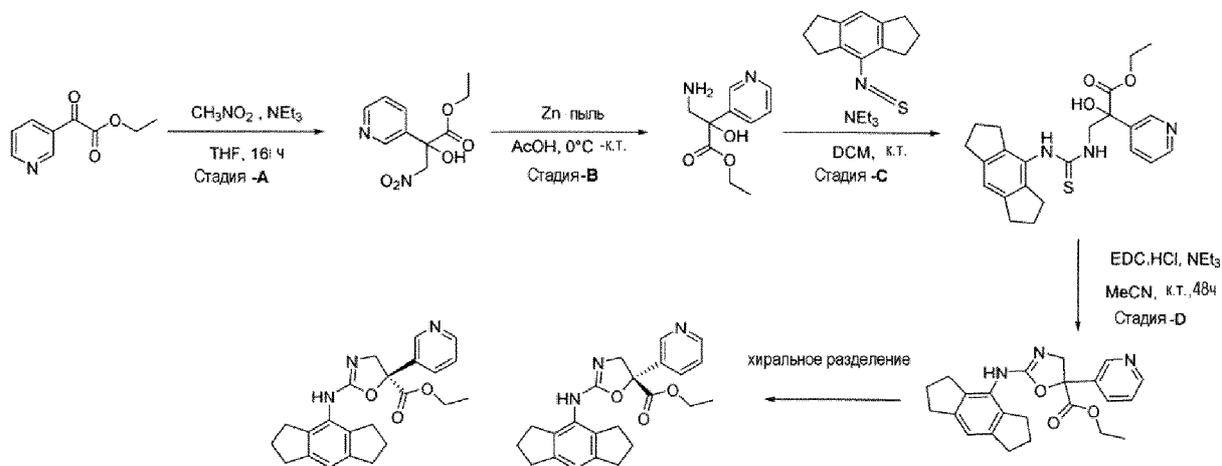
Стадия-D:

К перемешиваемому раствору соединения из стадии-C (0,20 г, 0,43 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) добавляли триэтиламин (0,18 мл, 1,3 ммоль), затем EDC.HCl (0,167 г, 0,87 ммоль). Затем, реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры. Через 20 ч, реакционную смесь разбавляли водой со льдом (30 мл) и неочищенный продукт перемешивали в течение 30 мин. Твердое вещество собирали фильтрованием и сушили при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Это неочищенное соединение растирали с диэтиловым эфиром (10 мл), фильтровали и сушили при пониженном давлении с получением этил 5-(4-хлорфенил)-2-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)амино)-4,5-дигидрооксазол-5-карбоксилата в виде белого твердого вещества (70 мг, 38%). $^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, DMSO-d₆) δ =8,66(с, 1H), 7,53-7,45(м, 4H), 6,85-6,75 (м, 1H), 4,27-3,86 (м, 4H), 2,8-2,63(м, 8H), 1,97-1,91 (м, 4H), 1,17 (т, 3H). MS: 425,55 [M+H]⁺

Пример 10а: энантиоочищенный этил 5-(4-хлорфенил)-2-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)амино)-4,5-дигидрооксазол-5-карбоксилат

Энантиоочищенное соединение получали в виде не совсем белого твердого вещества путем хирального разделения SFC, начиная с рацемической смеси примера 10. (Lux Amylose-3 (30*250) мм, 5мк; соразтворитель: 35% (этанол), давление на выходе: 100 бар; температура: 30°C); Второй элюируемый пик. $^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,67 (уш.с, 1H), 7,59-7,38 (м, 4H), 6,85 (с, 1H), 4,36-4,08 (м, 3H), 3,95-3,62 (м, 1H), 2,88-2,57 (м, 8H), 2,03-1,86 (м, 4H), 1,17 (т, 3H). MS: 425,52 [M+H]⁺

Пример 11а: этил 2-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)амино)-5-(пиридин-3-ил)-4,5-дигидрооксазол-5-карбоксилат



Стадия-A:

К перемешиваемому раствору этил 2-оксо-2-(пиридин-3-ил)ацетата (0,5 г, 2,79 ммоль) в нитрометане (5 мл) добавляли триэтиламин (0,38 мл, 2,79 ммоль). После

перемешивания при комнатной температуре в течение 16 ч, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали флэш-хроматографией (силикагель, 12 г колонка; 0-50% EtOAc в гексане) с получением этил 2-гидрокси-3-нитро-2-(пиридин-3-ил) пропаноата в виде бесцветной жидкости (0,580 г, 87%). $^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, CDCl_3) δ =8,87 (д, 1H), 8,64 (дд, 1H), 7,99-7,97 (м, 1H), 7,37-7,35 (м, 1H), 5,26 (д, 1H), 4,70 (д, 1H), 4,45-4,35 (м, 2H), 1,36 (т, 3H). MS 241,28 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Стадия-В:

К перемешиваемому раствору соединения из стадии-А (0,450 г, 1,87 ммоль) в уксусной кислоте (5 мл) добавляли цинковую пыль (1,21 г, 18,75 ммоль) при 0°C. Затем, реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры. Через 16 ч, неочищенную смесь фильтровали через слой целита и остаток промывали этилацетатом. Фильтрат упаривали при пониженном давлении с получением этил 3-амино-2-гидрокси-2-(пиридин-3-ил)пропаноата в виде бесцветного смолистого вещества. MS: 211,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Стадия-С:

К перемешиваемому раствору соединения из стадии-В (0,360 г, 1,71 ммоль) и триэтиламина (0,71 мл, 5,13 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли раствор 4-изотиоцианато-1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацена (0,368 г, 1,71 ммоль) в дихлорметане (3 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 16 ч, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении досуха. Неочищенное соединение очищали флэш-хроматографией (силикагель 12 г, колонка Reveleris; 0-50% этилацетата в гексане) с получением этил 3-(3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)тиоуреидо)--2-гидрокси-2-(пиридин-3-ил)пропаноата в виде не совсем белого твердого вещества (0,450 г, 61%). $^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, CDCl_3) δ =8,80 (д, 1H), 8,57 (дд, 1H), 7,98-7,95 (м, 1H), 7,38-7,29 (м, 2H), 7,10 (с, 1H), 4,54-4,53 (м, 1H), 4,32-4,09 (м, 4H), 2,90-2,86 (м, 4H), 2,71-2,56 (м, 4H), 2,10-2,01 (м, 4H), 1,30-1,22 (м, 3H). MS: 426,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

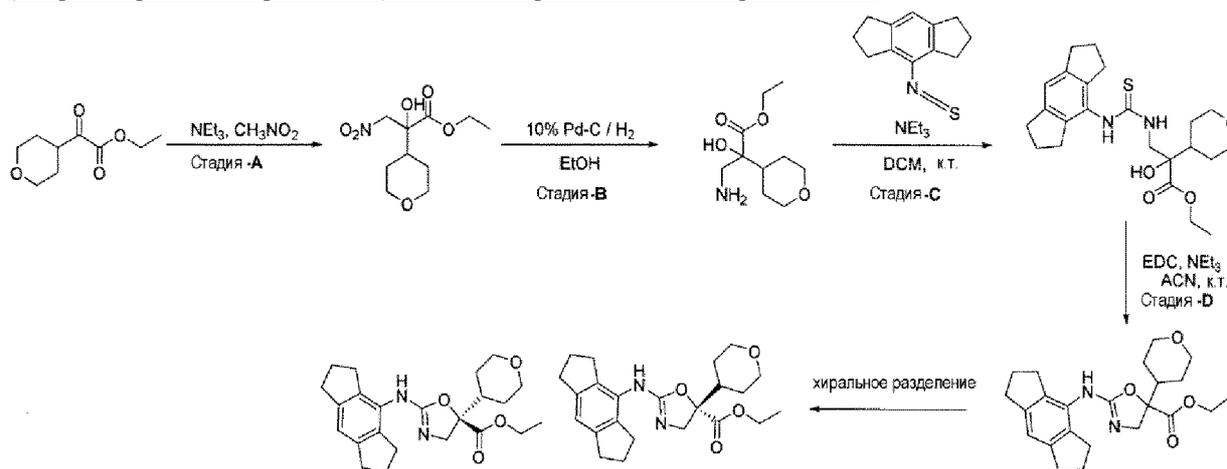
Стадия-Д:

К перемешиваемому раствору соединения из стадии-С (0,4 г, 0,93 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляли триэтиламин (0,39 мл, 2,81 ммоль), затем EDC.HCl (0,54 г, 2,81 ммоль). Затем, реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры. Через 20 ч, реакционную смесь разбавляли водой со льдом (30 мл) и неочищенный продукт перемешивали в течение 30 мин. Твердое вещество собирали фильтрованием и сушили при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Это неочищенное соединение растирали с диэтиловым эфиром (20 мл), фильтровали и сушили при пониженном давлении с получением этил 2-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)амино)-5-(пиридин-3-ил)-4,5-дигидрооксазол-5-карбоксилата в виде белого твердого вещества (207 мг, 56%). $^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, CDCl_3) δ 8,82-8,72 (м, 1H), 8,61 (дд, 1H), 7,81 (дт, 1H), 7,33 (ддд, 1H), 6,98 (с, 1H), 4,54 (д, 1H), 4,27 (кв, 2H), 4,09 (д, 1H), 2,95-2,77 (м, 8H), 2,16-1,99 (м, 4H), 1,29 (т, 3H). MS: 392,54 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 11: энантиоочищенный этил 2-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)амино)-5-(пиридин-3-ил)-4,5-дигидрооксазол-5-карбоксилат

Энантиочистое соединение получали в виде не совсем белого твердого вещества путем хирального разделения SFC, начиная с рацемической смеси примера 11а. (Chiralpak IG (4,6*250) мм, 5 мк; соразтворитель: 30% (этанол), давление на выходе: 100 бар; температура: 30°C); Второй элюируемый пик. ¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ=8,77 (д, 1H), 8,61 (дд, 2H), 7,80 (д, 1H), 7,34-7,32 (м, 1H), 6,97 (с, 1H), 4,54 (д, 1H), 4,29-4,24 (м, 2H), 4,09 (д, 1H), 2,89-2,78 (м, 8H), 2,09-2,03 (м, 4H), 1,29 (т, 3H). MS: 392,57 [M+H]⁺. 99,91% э.и.

Пример 12: энантиочистый этил 2-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)амино)-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-4,5-дигидрооксазол-5-карбоксилат



Стадия-А:

К перемешиваемому раствору этил 2-оксо-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)ацетата (0,5 г, 2,69 ммоль) в нитрометане (5 мл) добавляли триэтиламин (0,075 мл, 0,537 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 48 ч, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали флэш-хроматографией (силикагель, 40 г колонка; 0-50% EtOAc в гексане) с получением 2-гидрокси-3-нитро-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пропаноата в виде бесцветного смолистого вещества (0,620 г, 93%). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ=4,83 (д, 1H), 4,66 (д, 1H), 4,39-4,33(м, 2H), 4,05-3,98 (м, 2H), 3,68 (с, 1H), 3,38-3,32 (м, 2H), 1,91-1,88 (м, 1H), 1,70-1,58 (м, 3H), 1,35 (т, 3H), 1,26-1,23 (м, 1H). MS 248,31 [M+H]⁺

Стадия-В:

К перемешиваемому раствору соединения из стадии-А (500 мг, 2,022 ммоль) в этаноле (15 мл) добавляли 10% Pd/C (0,25 г) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода (давление ~15 фунтов на квадратный дюйм) в течение 16 ч. Затем неочищенную смесь фильтровали через слой целита и остаток промывали этанолом. Фильтрат упаривали при пониженном давлении с получением этил 3-амино-2-гидрокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пропаноата в виде бесцветного смолистого вещества.

Стадия-С:

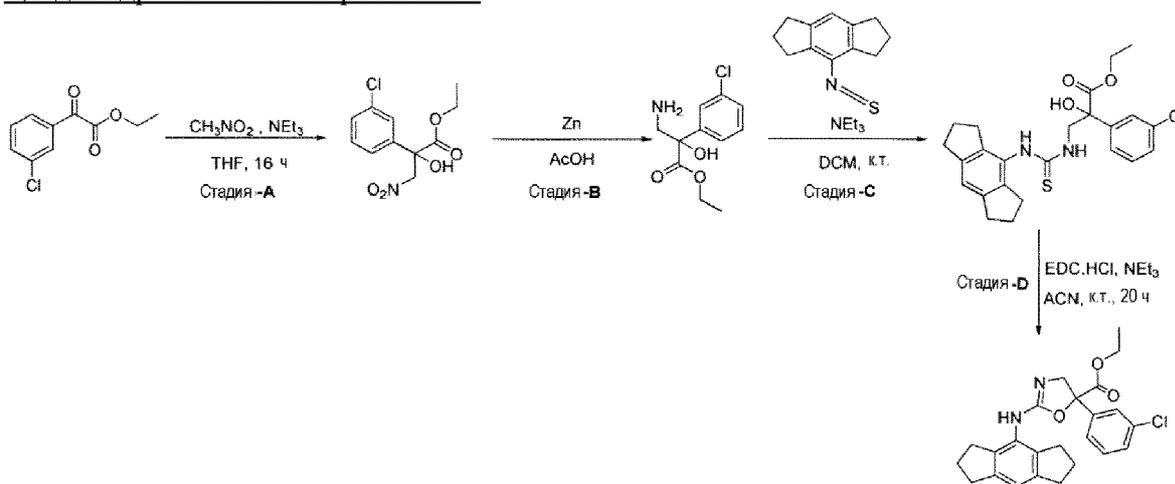
К перемешиваемому раствору соединения из стадии-В (260 мг, 1,196 ммоль) и триэтиламина (0,5 мл, 3,590 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли раствор 4-изотиоцианато-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацена (257,6 мг, 1,196 ммоль). После

перемешивания при комнатной температуре в течение 16 ч, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении досуха. Неочищенное соединение очищали флэш-хроматографией (силикагель 24 г, колонка Reveleris; 0-50% этилацетата в гексане) с получением этил 3-(3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)тиоуреидо)-2-гидрокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пропаноата (0,270 г, 52%) MS: 433,3 [M+H]⁺.

Стадия-D:

К перемешиваемому раствору соединения из стадии-C (270 мг, 0,624 ммоль) в ацетонитриле (12 мл) добавляли триэтиламин (0,261 мл, 1,872 ммоль), затем EDC.HCl (299 мг, 1,560 ммоль). Затем, реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры. Через 20 ч, реакционную смесь разбавляли водой со льдом (30 мл) и неочищенный продукт перемешивали в течение 30 мин. Твердое вещество собирали фильтрованием и сушили при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Это неочищенное соединение растирали с диэтиловым эфиром в пентане (20 мл), фильтровали и сушили при пониженном давлении с получением этил 2-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)амино)-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-4,5-дигидрооксазол-5-карбоксилата в виде белого твердого вещества (220 мг, 89%). Энантиоочищенное соединение получали в виде не совсем белого твердого вещества путем хирального разделения SFC, начиная с рацемической смеси примера 8. (Lux Cellulose-4 (30*250) мм, 5 мк; соразтворитель: 45% (этанол), давление на выходе: 120 бар; температура: 30°C); Первый элюируемый пик. ¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ=6,95 (с, 1H), 4,29-4,25 (м, 2H), 4,05 (м, 2H), 3,95 (д, 1H), 3,84 (д, 1H), 3,41-3,37 (м, 2H), 2,88-2,79 (м, 8H), 2,12-2,03 (м, 5H) 1,68-1,62 (м, 2H), 1,51-1,46 (м, 2H), 1,32 (т, 3H). MS: 399,60 [M+H]⁺. 99,94% э.и.

Пример 13: этил 5-(3-хлорфенил)-2-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)амино)-4,5-дигидрооксазол-5-карбоксилат



Стадия-A:

К перемешиваемому раствору этил 2-(3-хлорфенил)-2-оксоацетата (0,50 г, 2,35 ммоль) в нитрометане (5 мл) добавляли триэтиламин (0,32 мл, 2,35 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 16 ч, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали флэш-

хроматографией (силикагель, 25 г колонка; 0-50% EtOAc в гексане) с получением 2-гидрокси-3-нитро-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пропаноата в виде бесцветного смолистого вещества (0,62 г, 68%). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ =7,67-7,63 (м, 1H), 7,52-7,48 (м, 1H), 7,38-7,33 (м, 2H), 5,22 (дд, 1H), 4,65 (д, 1H), 4,47-4,32 (м, 2H), 4,26 (д, 1H), 1,36 (т, 3H).

Стадия-В:

К перемешиваемому раствору соединения из стадии-А (0,6 г, 2,19 ммоль) в уксусной кислоте (7 мл) добавляли цинковую пыль (1,41 г, 21,9 ммоль) при 5°C. Затем, реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры. Через 16 ч, неочищенную смесь фильтровали через слой целита и остаток промывали этилацетатом. Фильтрат упаривали при пониженном давлении с получением этил 3-амино-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксипропаноата в виде бесцветного смолистого вещества. MS: 244,10 [M+H]⁺

Стадия-С:

К перемешиваемому раствору соединения из стадии-В (0,5 г, 2,05 ммоль) и триэтиламина (0,85 мл, 6,15 ммоль) в дихлорметане (7 мл) добавляли раствор 4-изотиоцианато-1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацена (0,441 г, 2,05 ммоль) в дихлорметане (3 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 16 ч, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении досуха. Неочищенное соединение очищали флэш-хроматографией (силикагель 12 г, колонка Reveleris; 0-50% этилацетата в гексане) с получением этил 2-(3-хлорфенил)-3-(3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)тиоуреидо)-2-гидроксипропаноата в виде не совсем белого твердого вещества (0,6 г, 82%). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ =7,57 (с, 1H), 7,47-7,46 (м, 1H), 7,29-7,26 (м, 2H), 7,09 (с, 1H), 5,92 (с, 1H), 4,52-4,47 (м, 1H), 4,28-4,20 (м, 2H), 4,14-4,09 (м, 1H), 2,89-2,86 (м, 4H), 2,68-2,57 (м, 4H), 2,10-1,99 (м, 4H), 1,28 (т, 3H). MS: 459,27 [M+H]⁺.

Стадия-Д:

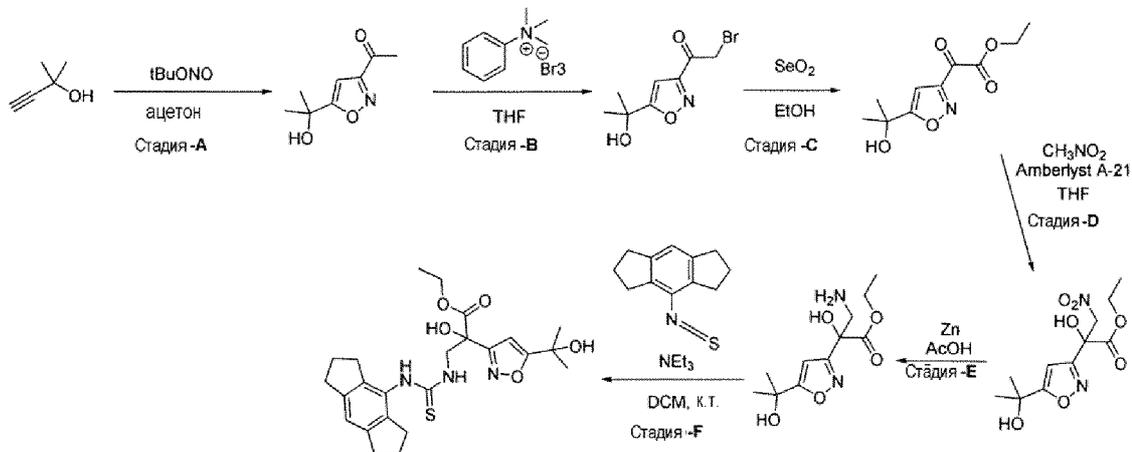
К перемешиваемому раствору соединения из стадии-С (0,60 г, 1,3 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) добавляли триэтиламин (0,54 мл, 3,92 ммоль), затем EDC.HCl (0,751 г, 3,92 ммоль). Затем, реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры. Через 20 ч, реакционную смесь разбавляли водой со льдом (20 мл) и неочищенный продукт перемешивали в течение 30 мин. Твердое вещество собирали фильтрованием и сушили при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Это неочищенное соединение растирали с диэтиловым эфиром (20 мл), фильтровали и сушили при пониженном давлении с получением этил 5-(3-хлорфенил)-2-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)амино)-4,5-дигидрооксазол-5-карбоксилата в виде белого твердого вещества (340 мг, 61%). ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ=8,69 (с, 1H), 7,48-7,41(м, 4H), 7,00-6,62 (м, 1H), 4,27-3,88 (м, 4H), 2,80-2,63 (м, 8H), 1,96-1,93 (м, 4H), 1,18 (т, 3H). MS: 425,52 [M+H]⁺.

Пример 13а: энантиочистый этил 5-(3-хлорфенил)-2-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)амино)-4,5-дигидрооксазол-5-карбоксилат

Энантиочистое соединение получали в виде не совсем белого твердого вещества путем хирального разделения SFC, начиная с рацемической смеси примера 13. (ChiralpakAD-H (30*250) мм, 5мк; соразтворитель: 20% (этанол), давление на выходе: 120

бар; температура: 30°C); Первый элюируемый пик. ^1H -ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,50 (с, 1H), 7,39-7,31 (м, 3H), 6,97 (с, 1H), 4,52 (д, 1H), 4,25 (кв, 2H), 4,04 (д, 1H), 2,93-2,80 (м, 8H), 2,13-2,00 (м, 4H), 1,28 (т, 3H). MS: 425,2 [M+H]⁺.

Пример 14: этил 3-(3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)тиоуреидо)-2-гидрокси-2-(5-(2-гидроксипропан-2-ил)изоксазол-3-ил)пропаноат



Стадия-А:

В круглодонную колбу загружали ацетон (52,3 мл, 706 ммоль), 2-метилбут-3-ин-2-ол (2,304 мл, 23,30 ммоль) и трет-бутилнитрит (3,39 мл, 25,6 ммоль) при комнатной температуре. Раствор перемешивали при 60°C в течение ночи под аргоном. Реакционную смесь затем упаривали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали флэш-хроматографией (силикагель, 50 г колонка; 0-40% этилацетата в гексане) с получением 1-(5-(2-гидроксипропан-2-ил)изоксазол-3-ил)этанона в виде желтого масла (1,44 г, 37%). ^1H -ЯМР (80 МГц, DMSO-d_6) δ 6,59 (с, 1H), 5,73 (с, 1H), 2,56 (с, 3H), 1,49 (с, 6H).

Стадия-В:

К перемешиваемому раствору соединения из стадии-А (50 мг, 0,296 ммоль) в THF (1 мл) добавляли фенилтриметиламмония трибромид (89 мг, 0,236 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 3 ч. Добавляли воду и этилацетат и слои разделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc (3x). Объединенные органические слои промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали флэш-хроматографией (силикагель, 12 г колонка; 0-40% этилацетата в гексане) с получением 2-бром-1-(5-(2-гидроксипропан-2-ил)изоксазол-3-ил)этанона в виде оранжевого масла (80 мг, 87%). ^1H -ЯМР (80 МГц, DMSO-d_6) δ 6,72 (с, 1H), 4,83 (с, 2H), 1,50 (с, 6H).

Стадия-С:

К раствору соединения из стадии-В (1 г, 3,39 ммоль) в этаноле (10 мл) добавляли диоксид селена (0,751 г, 6,77 ммоль). Реакционную смесь нагревали в течение 18 ч. Неочищенную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении досуха. Масляное соединение очищали флэш-хроматографией

(силикагель, 0-40% этилацетата в гептане) с получением этил 2-(5-(2-гидроксипропан-2-ил)изоксазол-3-ил)-2-оксоацетата в виде оранжевого масла (680 мг, 74%). $^1\text{H-NMR}$ (80 МГц, DMSO-d₆) δ 6,87 (с, 1H), 4,40 (кв, 2H), 1,54 (с, 6H), 1,34 (т, 3H).

Стадия-D:

К перемешиваемому раствору соединения из стадии-C (600 мг, 2,64 ммоль) в нитрометане (5 мл, 93 ммоль) добавляли Amberlyst A-21 (500 мг) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 5 ч, реакционную смесь фильтровали и промывали (3х) этилацетатом и полученный фильтрат упаривали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали флэш-хроматографией (силикагель, 25 г колонка; 0-40% этилацетата в гексане) с получением этил 2-гидрокси-2-(5-(2-гидроксипропан-2-ил)изоксазол-3-ил)-3-нитропропаноата (663 мг, 83%). $^1\text{H-NMR}$ (80 МГц, DMSO-d₆) δ 7,23 (д, 1H), 6,42 (с, 1H), 5,68 (с, 1H), 5,49 (дд, 1H), 5,04 (д, 1H), 4,23 (кв, 2H), 1,45 (с, 6H), 1,20 (т, 3H). MS: 289,04 [M+H]⁺

Стадия-E:

Цинк (1,266 г, 19,36 ммоль) добавляли к охлажденному раствору соединения со стадии-D (558 мг, 1,936 ммоль) в уксусной кислоте (11 мл). Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры. После перемешивания 1 ч 30 мин, смесь фильтровали через целит. Слой целита промывали этилацетатом (3х) и полученный фильтрат упаривали при пониженном давлении с получением этил 3-амино-2-гидрокси-2-(5-(2-гидроксипропан-2-ил)изоксазол-3-ил)пропаноата в виде желтого масла. Неочищенное соединение использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. MS: 259,07 [M+H]⁺

Стадия-F:

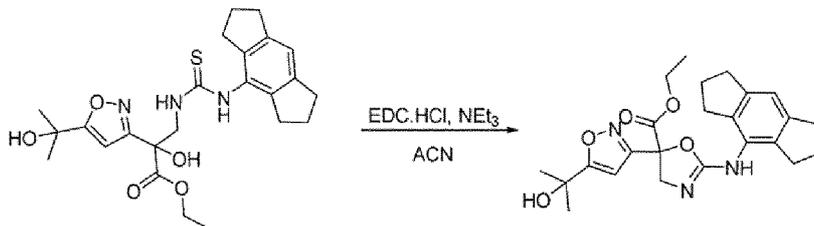
К перемешиваемому раствору соединения из стадии-E (500 мг, 1,936 ммоль) и триэтиламина (0,837 мл, 6,01 ммоль) в THF (11 мл) добавляли 4-изотиоцианато-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен (453 мг, 2,103 ммоль) при комнатной температуре. Через 30 мин, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали флэш-хроматографией (силикагель, 25 г колонка; 0-80% этилацетата в гексане) с получением этил 3-(3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)тиоуреидо)-2-гидрокси-2-(5-(2-гидроксипропан-2-ил)изоксазол-3-ил)пропаноата в виде белой пены (570 мг, 56%). $^1\text{H-NMR}$ (80 МГц, DMSO-d₆) δ 9,34 (с, 1H), 7,00 (с, 1H), 6,80 (с, 1H), 6,32 (с, 1H), 5,63 (с, 1H), 4,22-3,96 (м, 4H), 2,94-2,60 (м, 8H), 1,96 (д, 4H), 1,45 (с, 6H), 1,16 (т, 3H). MS: 474,07 [M+H]⁺

Пример 14а: энантиочистый этил 3-(3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)тиоуреидо)-2-гидрокси-2-(5-(2-гидроксипропан-2-ил)изоксазол-3-ил)пропаноат

Энантиочистое соединение получали в виде не совсем белого твердого вещества путем хирального разделения SFC, начиная с рацемической смеси примера 14 (Lux Amylose IG (30*250) мм, 5мк; подвижная фаза: 30н-гексан:этанол (90:10), температура: 30°C); Первый элюируемый пик. $^1\text{H-NMR}$, (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,35 (с, 1H), 7,00 (с, 1H), 6,81 (с, 1H), 6,32 (с, 1H), 5,64 (с, 1H), 4,42 (с, 1H), 4,24-4,07 (м, 2H), 4,05-3,89 (м, 1H), 2,89-2,58 (м,

8H), 2,04-1,89 (м, 4H), 1,45 (с, 6H), 1,17 (т, 3H). MS: 474,45 [M+H]⁺

Пример 15: этил 2-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)амино)-5-(5-(2-гидроксипропан-2-ил)изоксазол-3-ил)-4,5-дигидрооксазол-5-карбоксилат



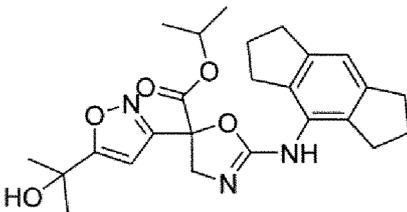
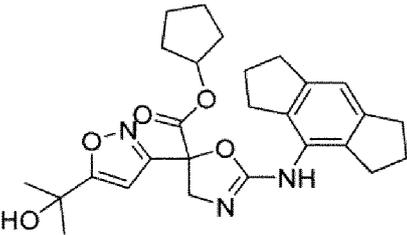
К перемешиваемому охлажденному (0°C) раствору соединения примера 14 (100 мг, 0,211 ммоль) в ацетонитриле (3,5 мл) добавляли триэтиламин (0,088 мл, 0,633 ммоль), затем N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимид гидрохлорид (81 мг, 0,422 ммоль). Реакционной смеси давали медленно нагреться до комнатной температуры. После перемешивания при комнатной температуре в течение 48 ч, в реакционную смесь добавляли лед и перемешивали в течение 30 минут. Ацетонитрил концентрировали при пониженном давлении и полученное твердое вещество отфильтровывали. Твердое вещество промывали водой и диэтиловым эфиром дважды и сушили в вакууме с получением этил 2-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)амино)-5-(5-(2-гидроксипропан-2-ил)изоксазол-3-ил)-4,5-дигидрооксазол-5-карбоксилата в виде не совсем белого твердого вещества (42 мг, 45%). ¹H-ЯМР (80 МГц, DMSO-d₆) δ 6,86 (с, 1H), 6,42 (с, 1H), 5,71 (с, 1H), 4,44-4,10 (м, 4H), 2,91-2,62 (м, 8H), 2,14-1,80 (м, 4H), 1,48 (с, 6H), 1,22 (т, 3H). MS: 440,12 [M+H]⁺

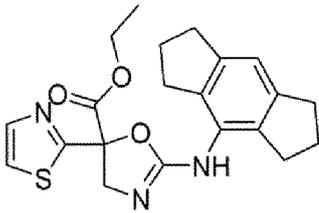
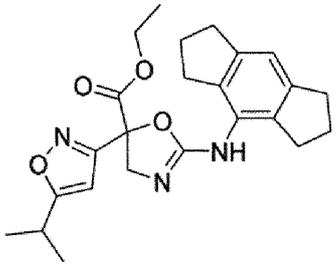
Пример 16: энантиочистый этил 2-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)амино)-5-(5-(2-гидроксипропан-2-ил)изоксазол-3-ил)-4,5-дигидрооксазол-5-карбоксилат

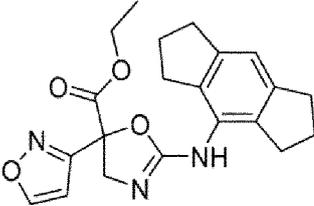
Энантиочистое соединение получали в виде не совсем белого твердого вещества путем хирального разделения SFC, начиная с рацемической смеси примера 15. (Chiralpak IG (4,6*250) мм, 5мк; соразтворитель: 50% (0,5% триэтиламин в этаноле), давление на выходе: 100 бар; температура: 30°C); Второй элюируемый пик. ¹H-ЯМР, (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,64 (с, 1H), 6,86 (с, 1H), 6,40 (с, 1H), 5,71 (с, 1H), 4,27-4,00 (м, 4H), 2,80-2,55 (м, 8H), 1,98-1,93 (м, 4H), 1,47 (с, 6H), 1,22 (т, 3H). MS: 440,43 [M+H]⁺. 99,52% э.и.

Следуя вышеописанным процедурам, получали следующие препаративные примеры.

Пример	Структура	1. ¹ H-ЯМР 2. MH ⁺ (ESI)

<p>Пример 17 изопропил 2-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)амино)-5-(5-(2-гидроксипропан-2-ил)изоксазол-3-ил)-4,5-дигидрооксазол-5-карбоксилат рацемический</p>		<p>1. ^1H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 6,84 (с, 1H), 6,38 (с, 1H), 5,07-5,02 (м, 1H), 4,25-4,00 (м, 2H), 2,80-2,51 (м, 8H), 1,98-1,90 (м, 4H), 1,48 (с, 6H), 1,22 (т, 6H). 2. 454,2</p>
<p>Пример 17а Энантиочистая смесь 17 (первый элюируемый пик)</p>		<p>1. ^1H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,63 (с, 1H), 6,86 (с, 1H), 6,38 (с, 1H), 5,70 (с, 1H), 5,17-4,96 (м, 1H), 4,30-3,97 (м, 2H), 2,88-2,58 (м, 8H), 2,07-1,83 (м, 4H), 1,47 (с, 6H), 1,30-1,13 (м, 6H). 2. 454,5</p>
<p>Пример 18 Энантиочистая смесь 17 (второй элюируемый пик)</p>		<p>1. ^1H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 6,86 (с, 1H), 6,38 (с, 1H), 5,71 (с, 1H), 5,09-5,02 (м, 1H), 4,25-4,00 (м, 2H), 2,80-2,51 (м, 8H), 1,98-1,90 (м, 4H), 1,48 (с, 6H), 1,22 (т, 6H). 2. 454,2</p>
<p>Пример 19 циклопентил 2-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)амино)-5-(5-(2-гидроксипропан-2-ил)изоксазол-3-ил)-4,5-дигидрооксазол-5-карбоксилат рацемический</p>		<p>1. ^1H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 6,86 (с, 1H), 6,38 (с, 1H), 5,71 (с, 1H), 5,25-5,21 (м, 1H), 4,25-4,00 (м, 2H), 2,80-2,51 (м, 8H), 1,98-1,91 (м, 4H), 1,86-1,81 (м, 2H), 1,72-1,50 (м, 6H), 1,48 (с, 6H). 2. 480,2</p>

<p>Пример 20</p> <p>Энантиочистая смесь 19 (второй элюируемый пик)</p>		<p>1. ^1H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 6,86 (с, 1H), 6,38 (с, 1H), 5,70 (с, 1H), 5,25-5,21 (м, 1H), 4,25-4,00 (м, 2H), 2,80-2,51 (м, 8H), 1,98-1,91 (м, 4H), 1,86-1,81 (м, 2H), 1,72-1,50 (м, 6H), 1,48 (с, 6H).</p> <p>2. 480,4</p>
<p>Пример 21</p> <p>энантиочистый этил 2- ((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)амино)-5-(тиазол-2-ил)-4,5-дигидрооксазол-5-карбоксилат (второй элюируемый пик)</p>		<p>1. ^1H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,74 (с, 7,88 (с, 1H), 6,89 (с, 1H), 4,26-4,00 (м, 2H), 2,79-2,58 (м, 8H), 1,97-1,93 (м, 4H), 1,19 (т, 3H).</p> <p>2. 398,3</p>
<p>Пример 21А</p> <p>этил 2-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)амино)-5-(5-изопропилизоксазол-3-ил)-4,5-дигидрооксазол-5-карбоксилат рацемический</p>		<p>1. ^1H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,62 (уш.с, 1H), 6,85 (уш.с, 1H), 6,36 (с, 1H), 4,27-4,10 (м, 4H), 3,19-3,10 (м, 1H), 2,79-2,66 (м, 8H), 1,97-1,90 (м, 4H), 1,26-1,23 (д, 6H), 1,21-1,19 (т, 3H).</p> <p>2. 424,2</p>
<p>Пример 21Аа</p> <p>Энантиочистая смесь 21А (второй элюируемый пик)</p>		<p>1. ^1H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,53 (уш.с, 1H), 6,84 (с, 1H), 6,37 (с, 1H), 4,24 (кв, 4H), 3,18-3,04 (м, 1H), 2,78 (т, 9H), 1,94 (п, 4H), 1,26 (д, 6H), 1,21 (т, 4H).</p> <p>2. 424,2</p>

<p>Пример 21В</p> <p>этил 2-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)амино)-5-(изоксазол-3-ил)-4,5-дигидрооксазол-5-карбоксилат</p> <p>рацемический</p>		<p>1. $^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,04 (д, 1H), 8,63 (с, 1H), 6,85 (с, 1H), 6,73 (с, 1H), 4,34-4,00 (м, 4H), 2,88-2,56 (м, 8H), 2,03-1,83 (м, 4H), 1,21 (т, 3H).</p> <p>2. 382,4</p>
<p>Пример 21Ва</p> <p>Энантиочистая смесь 21В (первый элюируемый пик)</p>		<p>1. $^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,05 (д, 1H), 8,64 (с, 1H), 6,85 (с, 1H), 6,73 (с, 1H), 4,33-4,00 (м, 4H), 2,86-2,56 (м, 8H), 2,03-1,83 (м, 4H), 1,21 (т, 3H).</p> <p>2. 382,2</p>
<p>Пример 21Вб</p> <p>Энантиочистая смесь 21В (второй элюируемый пик)</p>		<p>1. $^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,05 (д, 1H), 8,63 (с, 1H), 6,85 (с, 1H), 6,73 (с, 1H), 4,33-4,04 (м, 4H), 2,86-2,56 (м, 8H), 2,01-1,87 (м, 4H), 1,21 (т, 3H).</p> <p>2. 382,1</p>

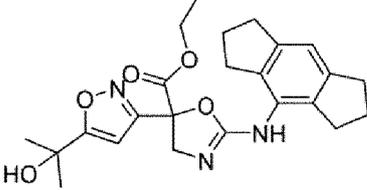
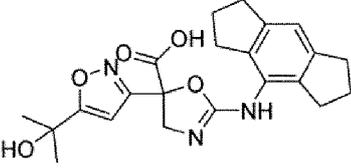
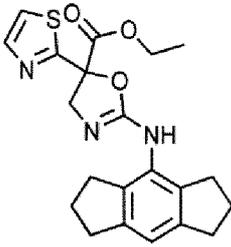
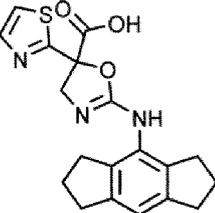
Пример 22: 2-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)амино)-5-(5-(2-гидроксипропан-2-ил)изоксазол-3-ил)-4,5-дигидрооксазол-5-карбоновая кислота

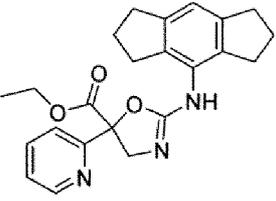
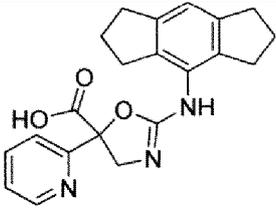
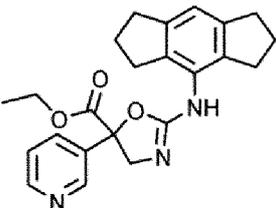
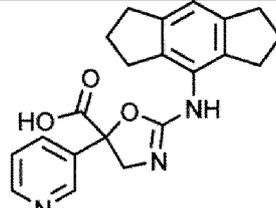
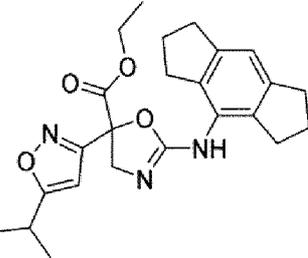
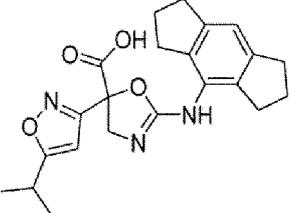


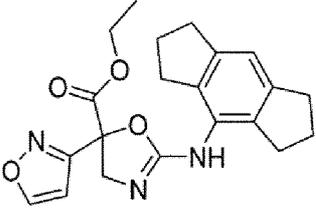
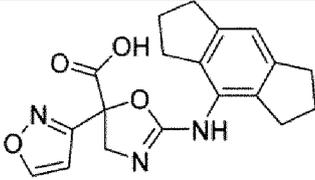
К перемешиваемому раствору эфира примера 15 (20 мг, 0,0455 ммоль) в THF (1 мл) добавляли триметилсиланолат натрия (6,125 мг, 0,0546 ммоль) одной порцией при 0°C и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали и растирали в диэтиловом эфире. Полученное твердое вещество сушили при пониженном давлении с получением 2-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)амино)-5-(5-(2-гидроксипропан-2-ил)изоксазол-3-ил)-4,5-дигидрооксазол-5-карбоновой кислоты в виде не совсем белого твердого вещества (20 мг, 99%). $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO-d₆) δ 6,67 (с, 1H), 6,11 (с, 1H), 5,57 (с, 1H), 4,00-3,70 (м, 2H), 2,77-2,50 (м, 8H), 1,93-1,85 (м, 4H), 1,44 (с, 6H). MS: 412,3 [M+H]⁺

Следуя процедуре омыления, как описано в примере 22, синтезировали следующие

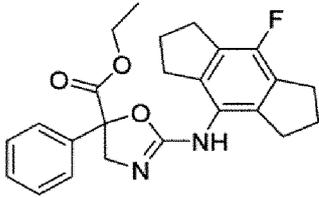
препаративные примеры.

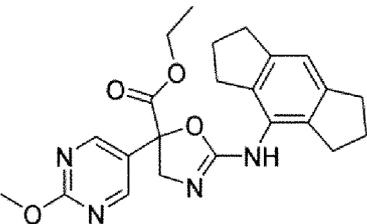
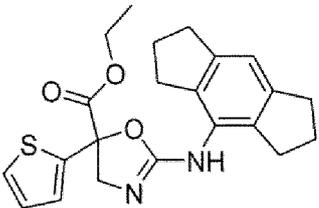
Сложный эфир (исходный материал)	Пример	1. ^1H -ЯМР 2. Выход 3. MH^+ (ESI)
 <p>Пример 16 Энантиочистая смесь (второй элюируемый пик)</p>	 <p>Пример 23 Энантиочистая 2- ((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)амино)-5-(5-(2-гидроксипропан-2-ил)изоксазол-3-ил)-4,5-дигидрооксазол-5-карбоновая кислота</p>	<p>1. ^1H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 6,84 (с, 1H), 6,38 (с, 1H), 5,07-5,02 (м, 1H), 4,25-4,00 (м, 2H), 2,80-2,51 (м, 8H), 1,98-1,90 (м, 4H), 1,48 (с, 6H), 1,22 (т, 6H). 2. 74% 3. 412,16</p>
 <p>Пример 21 Энантиочистая смесь (второй элюируемый пик)</p>	 <p>Пример 24 Энантиочистая 2- ((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)амино)-5-(тиазол-2-ил)-4,5-дигидрооксазол-5-карбоновая кислота</p>	<p>1. ^1H NMR (80 МГц, DMSO-d₆) δ 7,69 (д, 1H), 7,58 (д, 1H), 6,68 (с, 1H), 3,98 (с, 2H), 2,88-2,62 (м, 8H), 2,11-1,72 (м, 4H). 2. 94% 3. 370,06</p>

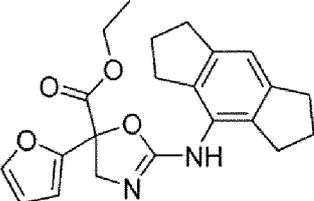
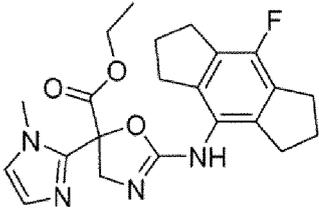
 <p>Пример 9 Энантиоочистая смесь (второй элюируемый пик)</p>	 <p>Пример 25 Энантиоочистая 2- ((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)амино)-5-(пиридин-2-ил)-4,5-дигидрооксазол-5-карбоновая кислота</p>	<p>1. ^1H-ЯМР (80 МГц, DMSO-d₆) δ 8,45 (д, 1H), 7,88-7,56 (м, 1H), 7,51-7,08 (м, 2H), 6,64 (с, 1H), 4,12 (д, 1H), 3,87 (д, 1H), 2,92-2,62 (м, 8H), 2,12-1,73 (м, 4H). 2. 86% 3. 362,35 (отрицательный ESI)</p>
 <p>Пример 11 Энантиоочистая смесь (первый элюируемый пик)</p>	 <p>Пример 26 Энантиоочистая 2- ((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)амино)-5-(пиридин-3-ил)-4,5-дигидрооксазол-5-карбоновая кислота</p>	<p>1. ^1H-ЯМР (80 МГц, DMSO-d₆) δ 8,62 (д, 1H), 8,41 (дд, 1H), 7,79 (дт, 1H), 7,30 (дд, 1H), 6,70 (с, 1H), 4,04 (д, 1H), 3,61-3,41 (м, 1H), 2,94-2,60 (м, 8H), 2,13-1,75 (м, 4H). 2. 99% 3. 362,32 (отрицательный ESI)</p>
 <p>Пример 21А рацемический</p>	 <p>Пример 27 2-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)амино)-5-(5-изопропилизоксазол-3-ил)-4,5-дигидрооксазол-5-карбоксилат рацемический</p>	<p>1. ^1H-ЯМР (80 МГц, DMSO-d₆) δ 6,67 (с, 1H), 6,01 (с, 1H), 4,00-3,70 (м, 2H), 3,11-2,97 (м, 1H), 2,85-2,70 (м, 4H), 2,65-2,53 (м, 4H), 1,97-1,78 (м, 4H), 1,22 (д, 6H). 2. 66% 3. 396,26</p>
<p>Пример 21Аа</p>	<p>Пример 28</p>	<p>1. ^1H-ЯМР (80 МГц, DMSO-</p>

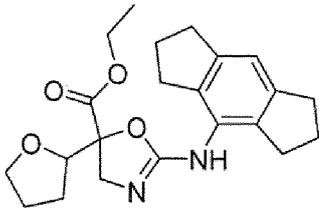
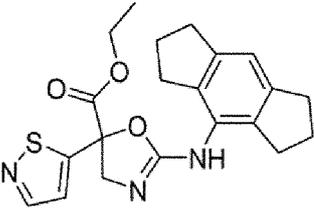
энантиочистый 21A (второй элюируемый пик)	энантиочистый 2- ((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)амино)-5-(5-изопропилизоксазол-3-ил)-4,5-дигидрооксазол-5-карбоксилат	d6) δ 6,67 (с, 1H), 6,01 (с, 1H), 4,01-3,68 (м, 2H), 3,10-2,93 (м, 1H), 2,75 (т, 4H), 2,65-2,52 (м, 4H), 1,97-1,80 (м, 4H), 1,22 (д, 6H). 2. 94% 3. 396,33
 Пример 21Bb энантиочистый 21B (второй элюируемый пик)	 Пример 29 энантиочистый 2- ((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)амино)-5-(изоксазол-3-ил)-4,5-дигидрооксазол-5-карбоксилат	1. ^1H -ЯМР (80 МГц, DMSO-d6) δ 8,98 (д, 1H), 7,00 (с, 1H), 6,64 (с, 1H), 4,32-4,07 (м, 2H), 2,93-2,58 (м, 8H), 2,06-1,90 (м, 4H). 2. 93,4% 3. 354,11

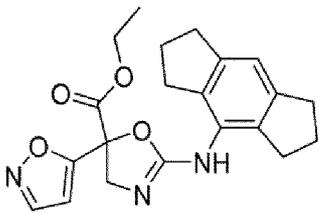
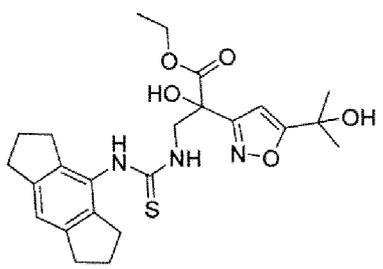
Следуя вышеописанным процедурам, также получали следующие препаративные примеры.

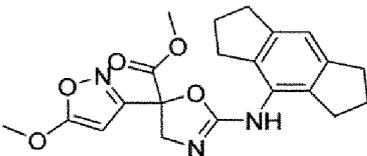
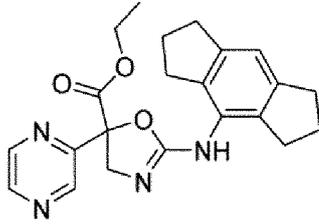
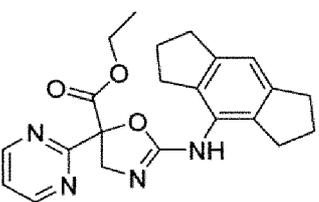
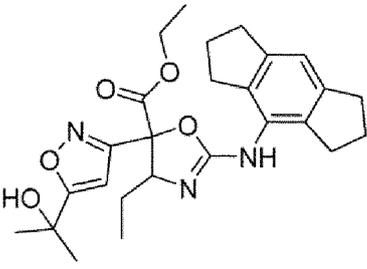
Пример	Структура	1. ^1H -ЯМР 2. MH^+ (ESI)
Пример 30 этил 2-((8-фтор-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)амино)-5-фенил-4,5-дигидрооксазол-5-карбоксилат рацемический		1. ^1H -ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ 7,52-7,32 (м, 5H), 4,51 (д, 1H), 4,24 (кв, 2H), 4,07 (д, 1H), 2,97-2,81 (м, 8H), 2,16-2,05 (м, 4H), 1,26 (т, 3H). 2. 409,5
Пример 31 энантиочистый 30 (первый элюируемый пик)		1. ^1H -ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ 7,51-7,32 (м, 5H), 4,51 (д, 1H), 4,24 (кв, 2H), 4,07 (д, 1H), 3,00-2,80 (м, 8H), 2,21-2,03 (м, 4H), 1,26 (т, 3H).

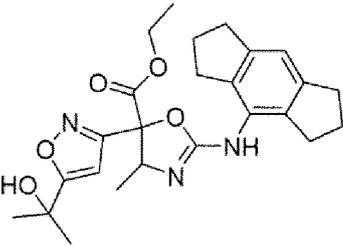
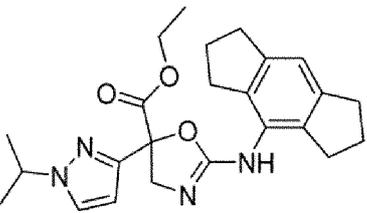
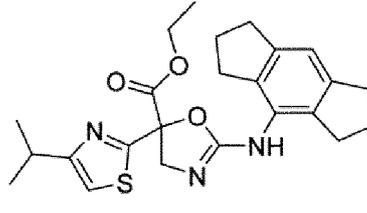
<p>Пример 32</p> <p>этил 2-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)амино)-5-(2-метоксипиримидин-5-ил)-4,5-дигидрооксазол-5-карбоксилат рацемический</p>		<p>2. 409,5</p> <p>1. ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,79-8,57 (м, 2H), 6,87 (с, 1H), 4,29-4,00 (м, 4H), 3,95 (с, 3H), 2,83-2,59 (м, 8H), 2,01-1,87 (м, 4H), 1,20 (т, 3H)</p> <p>2. 423,5</p>
<p>Пример 33</p> <p>энантиочистый 32 (второй элюируемый пик)</p>		<p>1. ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,80-8,59 (м, 2H), 6,86 (с, 1H), 4,32-3,99 (м, 4H), 2,92-2,58 (м, 8H), 2,04-1,83 (м, 4H), 1,20 (т, 3H).</p> <p>2. 423,6</p>
<p>Пример 34</p> <p>этил 2-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)амино)-5-(тиофен-2-ил)-4,5-дигидрооксазол-5-карбоксилат рацемический</p>		<p>1. ¹H-ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ 7,32 (дд, 1H), 7,16 (дд, 1H), 7,02 (дд, 1H), 6,96 (с, 1H), 4,44 (д, 1H), 4,31 (кв, 2H), 4,19 (д, 1H), 2,92-2,81 (м, 8H), 2,11-2,01 (м, 4H), 1,32 (т, 3H).</p> <p>2. 397,2</p>
<p>Пример 35</p> <p>энантиочистый 34 (первый элюируемый пик)</p>		<p>1. ¹H-ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ 7,32 (дд, 1H), 7,16 (дд, 1H), 7,02 (дд, 1H), 6,96 (с, 1H), 4,43 (д, 1H), 4,31 (кв, 2H), 4,19 (д, 1H), 2,94-2,78 (м, 8H), 2,14-1,99 (м, 4H), 1,32 (т, 3H).</p> <p>2. 397,2</p>

<p>Пример 36</p> <p>этил 5-(фуран-2-ил)-2-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-<i>s</i>-индацен-4-ил)амино)-4,5-дигидрооксазол-5-карбоксилат рацемический</p>		<p>1. $^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, Хлороформ-<i>d</i>) δ 7,47 (дд, 1H), 6,96 (с, 1H), 6,50 (д, 1H), 6,41 (дд, 1H), 4,42-4,19 (м, 4H), 2,83 (ддд, 9H), 2,05 (дтд, 5H), 1,31 (т, 4H).</p> <p>2. 381,3</p>
<p>Пример 37</p> <p>этил 2-((8-фтор-1,2,3,5,6,7-гексагидро-<i>s</i>-индацен-4-ил)амино)-5-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)-4,5-дигидрооксазол-5-карбоксилат рацемический</p>		<p>1. $^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,44 (с, 1H), 7,26 (с, 1H), 6,89 (с, 1H), 4,72 (уш.с, 1H), 4,23 (кв, 2H), 3,95 (уш.с, 1H), 3,54 (с, 3H), 2,93-2,57 (м, 8H), 2,09-1,88 (м, 4H), 1,18 (т, 3H).</p> <p>2. 413,4</p>
<p>Пример 38</p> <p>энантиочистый 37 (первый элюируемый пик)</p>		<p>1. $^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,43 (с, 1H), 7,26 (с, 1H), 6,89 (с, 1H), 5,00-4,74 (м, 1H), 4,23 (д, 2H), 4,04-3,89 (м, 1H), 3,54 (с, 3H), 2,87-2,59 (м, 8H), 2,12-1,90 (м, 4H), 1,18 (т, 3H).</p> <p>2. 413,4</p>
<p>Пример 39</p> <p>энантиочистый 37 (второй элюируемый пик)</p>		<p>1. $^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,44 (с, 1H), 7,27 (с, 1H), 6,89 (с, 1H), 5,01-4,52 (м, 1H), 4,24 (кв, 2H), 4,08-3,87 (м, 1H), 3,54 (с, 3H), 2,94-2,58 (м, 8H), 2,08-1,92 (м, 4H), 1,19 (т, 3H).</p> <p>2. 413,4</p>

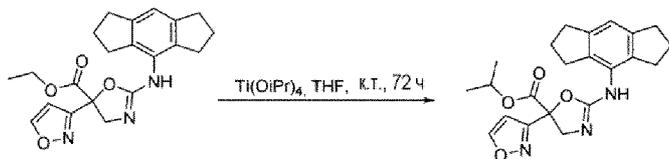
<p>Пример 40</p> <p>этил 2-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)амино)-5-(тетрагидрофуран-2-ил)-4,5-дигидрооксазол-5-карбоксилат рацемический</p>		<p>1. ^1H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,48 (уш.с, 1H), 6,82 (с, 1H), 4,34-4,11 (м, 3H), 3,69 (д, 4H), 2,85-2,56 (м, 8H), 2,04-1,60 (м, 8H), 1,21 (т, 3H).</p> <p>2. 385,3</p>
<p>Пример 41</p> <p>энантиочистый 40 (первый элюируемый пик)</p>		<p>1. ^1H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,64 (1H, уш.с), 6,01 (с, 1H), 3,48 (т, 1H), 3,42-3,26 (м, 2H), 3,01-2,67 (м, 4H), 2,09-1,75 (м, 8H), 1,30-0,76 (м, 8H), 0,40 (т, 3H).</p> <p>2. 385,2</p>
<p>Пример 42</p> <p>энантиочистый 40 (третий элюируемый пик)</p>		<p>1. ^1H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,47 (с, 1H), 5,97 (с, 1H), 3,54-3,28 (м, 3H), 3,15-2,71 (м, 4H), 2,13-1,75 (м, 8H), 1,29-0,78 (м, 8H), 0,40 (т, 3H)</p> <p>2. 385,2</p>
<p>Пример 43</p> <p>энантиочистый этил 2-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)амино)-5-(изотиазол-5-ил)-4,5-дигидрооксазол-5-карбоксилат (второй элюируемый пик)</p>		<p>1. ^1H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,80 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 7,46 (с, 1H), 6,90 (с, 1H), 4,38-3,86 (м, 4H), 2,91-2,67 (м, 8H), 2,04-1,88 (м, 4H), 1,25 (т, 3H).</p> <p>2. 398,4</p>

<p>Пример 44</p> <p>этил 2-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)амино)-5-(изоксазол-5-ил)-4,5-дигидрооксазол-5-карбоксилат рацемический</p>		<p>1. ^1H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,83-8,56 (м, 2H), 6,91 (с, 1H), 6,84 (с, 1H), 4,37-4,22 (м, 4H), 2,86-2,67 (м, 8H), 2,03-1,86 (м, 4H), 1,21 (т, 3H).</p> <p>2. 382,2</p>
<p>Пример 45</p> <p>энантиочистый 44 (второй элюируемый пик)</p>		<p>1. ^1H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,68 (д, 1H), 6,96-6,77 (м, 2H), 4,34-4,08 (м, 4H), 2,87-2,56 (м, 8H), 2,04-1,82 (м, 4H), 1,21 (т, 3H).</p> <p>2. 382,0</p>
<p>Пример 46</p> <p>этил 3-(3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)тиоуреидо)-2-гидрокси-2-(5-изопропилизоксазол-3-ил)пропаноат рацемический</p>		<p>1. ^1H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,33 (с, 1H), 7,00 (с, 1H), 6,77 (с, 1H), 6,26 (с, 1H), 4,47-4,28 (м, 1H), 4,21-4,05 (м, 2H), 3,99 (дд, 1H), 3,14-2,97 (м, 1H), 2,81 (т, 4H), 2,74-2,58 (м, 4H), 2,01-1,88 (м, 4H), 1,23 (д, 6H), 1,16 (т, 3H).</p> <p>2. 458,2</p>
<p>Пример 47</p> <p>энантиочистый 46 (второй элюируемый пик)</p>		<p>1. ^1H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,33 (с, 1H), 7,00 (с, 1H), 6,77 (с, 1H), 6,26 (с, 1H), 4,47-4,28 (м, 1H), 4,21-4,05 (м, 2H), 3,99 (дд, 1H), 3,14-2,97 (м, 1H), 2,81 (т, 4H), 2,74-2,58 (м, 4H), 2,01-1,88 (м, 4H), 1,23 (д, 6H), 1,16 (т, 3H).</p> <p>2. 458,2</p>

<p>Пример 48</p> <p>метил 2-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)амино)-5-(5-метоксиизоксазол-3-ил)-4,5-дигидрооксазол-5-карбоксилат</p> <p>рацемический</p>		<p>1. ^1H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,63 (с, 1H), 6,88 (с, 1H), 5,77 (с, 1H), 4,30-4,05 (м, 2H), 4,02 (с, 3H), 3,77 (с, 3H), 2,86-2,56 (м, 8H), 2,05-1,77 (м, 4H).</p> <p>2. 398,0</p>
<p>Пример 49</p> <p>этил 2-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)амино)-5-(пиразин-2-ил)-4,5-дигидрооксазол-5-карбоксилат</p> <p>рацемический</p>		<p>1. ^1H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,91-8,61 (м, 3H), 6,85 (с, 1H), 4,39-4,04 (м, 4H), 2,87-2,57 (м, 8H), 2,07-1,86 (м, 4H), 1,16 (т, 3H).</p> <p>2. 393,0</p>
<p>Пример 50</p> <p>этил 2-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)амино)-5-(пиримидин-2-ил)-4,5-дигидрооксазол-5-карбоксилат</p> <p>рацемический</p>		<p>1. ^1H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,01-8,84 (м, 2H), 8,53 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 6,84 (с, 1H), 4,64-3,97 (м, 4H), 2,88-2,58 (м, 8H), 2,03-1,81 (м, 4H), 1,17 (т, 3H).</p> <p>2. 393,2</p>
<p>Пример 51</p> <p>энантиочистый транс-этил 4-этил-2-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)амино)-5-(5-(2-гидроксипропан-2-ил)изоксазол-3-ил)-4,5-дигидрооксазол-5-карбоксилат</p>		<p>1. ^1H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 6,84 (с, 1H), 6,24 (с, 1H), 5,75 (с, 1H), 4,41-4,10 (м, 3H), 2,79 (т, 8H), 1,96 (п, 4H), 1,46 (с, 6H), 1,41-1,28 (м, 1H), 1,23 (т, 3H), 1,05 (т, 1H), 0,84 (с, 3H).</p> <p>2. 468,3</p>

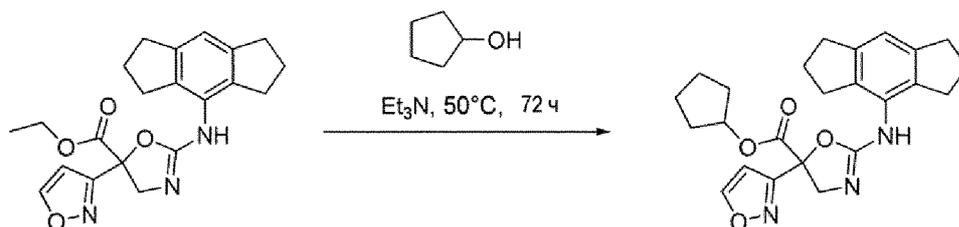
<p>Пример 52</p> <p>этил 2-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)амино)-5-(5-(2-гидроксипропан-2-ил)изоксазол-3-ил)-4-метил-4,5-дигидрооксазол-5-карбоксилат</p> <p>рацемический</p>		<p>1. ^1H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,6 (с, 1H), 6,96-6,70 (м, 1H), 6,42-6,21 (м, 1H), 5,76-5,63 (м, 1H), 4,65-4,36 (м, 1H), 4,36-4,19 (м, 2H), 2,89-2,56 (м, 8H), 2,04-1,89 (м, 4H), 1,47 (с, 6H), 1,28-1,20 (м, 3H), 1,19-0,88 (м, 3H).</p> <p>2. 454,3</p>
<p>Пример 53</p> <p>энантиочистый 52</p> <p>(четвертый элюируемый пик)</p>		<p>1. ^1H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,68 (с, 1H), 7,02-6,66 (м, 1H), 6,26 (с, 1H), 5,71 (с, 1H), 4,50-4,36 (м, 1H), 4,27 (кв, 2H), 2,86-2,60 (м, 8H), 2,04-1,86 (м, 4H), 1,47 (с, 6H), 1,24 (т, 3H), 0,93 (с, 3H).</p> <p>2. 454,2</p>
<p>Пример 54</p> <p>этил 2-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)амино)-5-(1-изопропил-1H-пиразол-3-ил)-4,5-дигидрооксазол-5-карбоксилат</p> <p>рацемический</p>		<p>1. ^1H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,79 (д, 1H), 6,77 (с, 1H), 6,29 (с, 1H), 4,61-4,39 (м, 1H), 4,34-3,92 (м, 4H), 2,83-2,55 (м, 8H), 2,04-1,82 (м, 4H), 1,39 (д, 6H), 1,19 (т, 3H).</p> <p>2. 423,1</p>
<p>Пример 55</p> <p>этил 2-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)амино)-5-(4-изопропилтиазол-2-ил)-4,5-дигидрооксазол-5-карбоксилат</p> <p>рацемический</p>		<p>1. ^1H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,40 (с, 1H), 6,84 (с, 1H), 4,32-4,11 (м, 4H), 3,09-2,96 (м, 1H), 2,85-2,59 (м, 8H), 2,04-1,83 (м, 4H), 1,23 (д, 6H), 1,19 (т, 3H).</p> <p>2. 440,3</p>

Пример 56: изопропил 2-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)амино)-5-(изоксазол-3-ил)-4,5-дигидрооксазол-5-карбоксилат



К перемешиваемому раствору этилового эфира пример 49 (0,200 г, 0,524 ммоль) в THF (5 мл) добавляли тетраизопропоксид титана (0,447 г, 1,573 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 72 ч, реакционную смесь разбавляли водой и фильтровали через слой целита. Фильтрат экстрагировали этилацетатом (2×10 мл), сушили над безводной Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный остаток растирали с н-пентаном, фильтровали и сушили при пониженном давлении с получением изопропил 2-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)амино)-5-(изоксазол-3-ил)-4,5-дигидрооксазол-5-карбоксилата в виде не совсем белого твердого вещества (190 мг, 91%). ¹H-ЯМР (400 МГц DMSO-D₆ δ 9,04 (д, 1H), 8,65 (с, 1H), 6,87 (с, 1H), 6,72 (с, 1H), 5,14-4,94 (м, 1H), 4,32-4,01 (м, 2H), 2,89-2,59 (м, 8H), 2,03-1,82 (м, 4H), 1,26-1,16 (м, 6H). MS: 396,06 (M+H)⁺.

Пример 57: циклопентил 2-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)амино)-5-(изоксазол-3-ил)-4,5-дигидрооксазол-5-карбоксилат



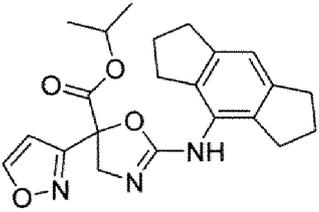
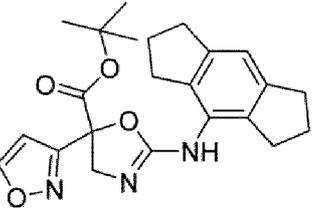
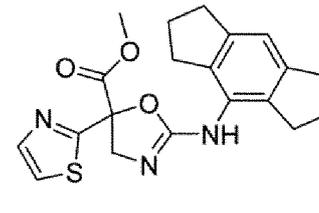
К перемешиваемому раствору этилового эфира пример 21В (0,5 г, 1,3108 ммоль) в циклопентаноле (5 мл) добавляли Et₃N (0,091 мл, 0,655 ммоль) при комнатной температуре и оставляли перемешиваться при 80°C в течение 72 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ. (XSELECT PHENYL-HEXYL(150*19)мм 5мк; подвижная фаза А: 10 мМ бикарбонат аммония (водн.) подвижная фаза В : 100% ацетонитрил; поток: 19 мл/мин) с получением циклопентил 2-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)амино)-5-(изоксазол-3-ил)-4,5-дигидрооксазол-5-карбоксилата (0,19 г, 34%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,04 (д, 1H), 8,64 (с, 1H), 6,86 (с, 1H), 6,71 (с, 1H), 5,33-5,16 (м, 1H), 4,34-4,03 (м, 2H), 2,89-2,58 (м, 8H), 2,00-1,89 (м, 4H), 1,88-1,77 (м, 2H), 1,69-1,48 (м, 6H). MS: 422,17 [M+H]⁺

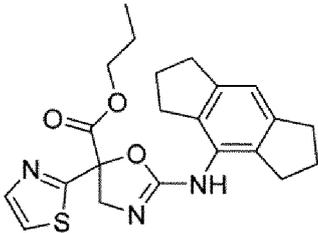
Пример 58: энантиочистый циклопентил 2-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)амино)-5-(изоксазол-3-ил)-4,5-дигидрооксазол-5-карбоксилат

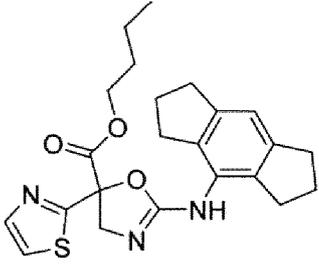
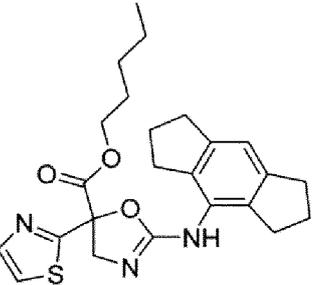
Энантиочистое соединение получали в виде не совсем белого твердого вещества путем хирального разделения SFC, начиная с рацемической смеси примера 61. (Chiralpak

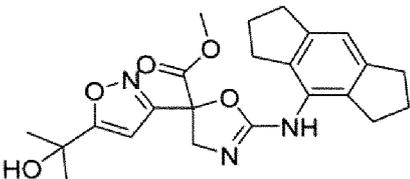
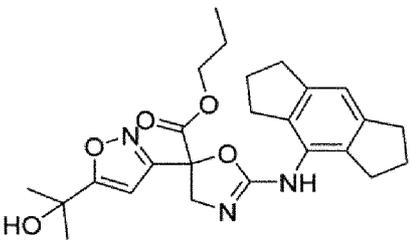
IG (30*250) мм, 5 мк; Соразтворитель: 30% (100% изопропанол), давление на выходе: 100 бар; температура: 30°C); второй элюируемый пик. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,04 (с, 1H), 6,84 (с, 1H), 6,72 (с, 1H), 5,30-5,17 (м, 1H), 4,31-4,01 (м, 2H), 2,88-2,61 (м, 8H), 2,02-1,79 (м, 6H), 1,78-1,50 (м, 6H). MS: 422,06 [M+H]⁺

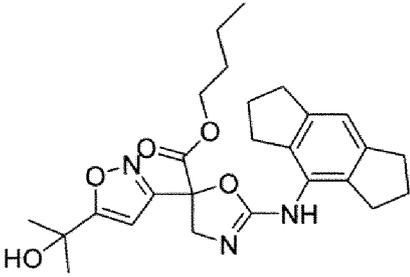
Следуя вышеописанным процедурам, получали следующие препаративные примеры

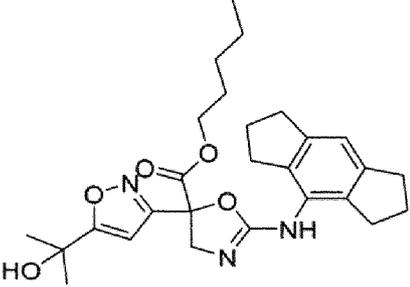
<p>Пример 59 энантиочистый изопропил 2-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s- индацен-4-ил)амино)-5- (изоксазол-3-ил)-4,5- дигидрооксазол-5- карбоксилат (второй элюируемый пик)</p>		<p>1. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,04 (д, 1H), 8,66 (с, 1H), 7,04-6,60 (м, 2H), 5,05 (hept, 1H), 4,50-3,87 (м, 2H), 2,94-2,59 (м, 8H), 1,94 (п, 4H), 1,21 (дд, 6H). 2. 396,1</p>
<p>Пример 60 трет-бутил 2-((1,2,3,5,6,7- гексагидро-s-индацен-4- ил)амино)-5-(изоксазол-3- ил)-4,5-дигидрооксазол-5- карбоксилат рацемический</p>		<p>1. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,03 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 7,11-6,49 (м, 2H), 4,34-3,90 (м, 2H), 2,89-2,59 (м, 8H), 1,94 (п, 4H), 1,43 (с, 9H). 2. 410,2</p>
<p>Пример 61 энантиочистый 60 (второй элюируемый пик)</p>		<p>1. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,04 (д, 1H), 8,62 (с, 1H), 6,86 (с, 1H), 6,69 (с, 1H), 4,33-3,96 (м, 2H), 2,90-2,57 (м, 8H), 2,03-1,87 (м, 4H), 1,44 (с, 9H). 2. 410,0</p>
<p>Пример 62 метил 2-((1,2,3,5,6,7- гексагидро-s-индацен-4- ил)амино)-5-(тиазол-2-ил)- 4,5-дигидрооксазол-5- карбоксилат рацемический</p>		<p>1. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,73 (с, 1H), 7,99-7,78 (м, 2H), 6,87 (с, 1H), 4,38-4,11 (м, 2H), 3,77 (с, 3H), 2,87-2,55 (м, 8H), 2,03-1,85 (м, 4H). 2. 384,2</p>

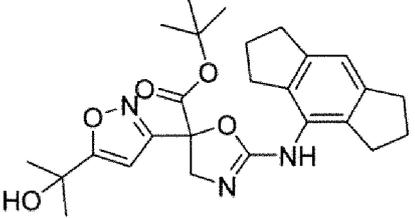
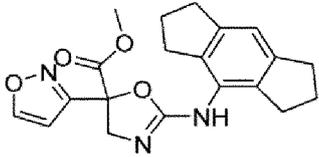
<p>Пример 63 энантиочистый 62 (первый элюируемый пик)</p>		<p>1. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,74 (с, 1H), 7,89 (с, 2H), 6,89 (с, 1H), 4,44-3,99 (м, 2H), 3,77 (с, 3H), 2,92-2,55 (м, 8H), 1,94 (п, 4H). 2. 384,2</p>
<p>Пример 64 энантиочистый 62 (второй элюируемый пик)</p>		<p>1. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,73 (с, 1H), 7,97-7,82 (м, 2H), 6,88 (с, 1H), 4,42-4,15 (м, 2H), 3,77 (с, 3H), 2,87-2,58 (м, 8H), 2,04-1,86 (м, 4H). 2. 384,2</p>
<p>Пример 65 пропил 2-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)амино)-5-(тиазол-2-ил)-4,5-дигидрооксазол-5-карбоксилат рацемический</p>		<p>1. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,74 (с, 1H), 8,01-7,83 (м, 2H), 6,87 (с, 1H), 4,38-4,21 (м, 2H), 4,21-4,11 (м, 2H), 2,87-2,58 (м, 8H), 2,04-1,86 (м, 4H), 1,58 (h, 2H), 0,81 (т, 3H). 2. 412,2</p>
<p>Пример 66 энантиочистый 65 (второй элюируемый пик)</p>		<p>1. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,74 (с, 1H), 7,97-7,78 (м, 2H), 6,88 (с, 1H), 4,40-4,23 (м, 2H), 4,21-4,10 (м, 2H), 2,87-2,56 (м, 8H), 2,04-1,88 (м, 4H), 1,58 (h, 2H), 0,81 (т, 3H). 2. 412,2</p>

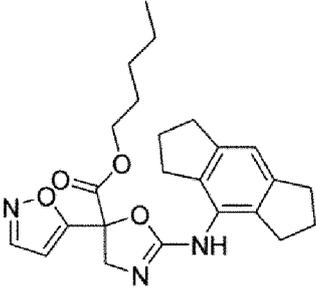
<p>Пример 67</p> <p>бутил 2-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)амино)-5-(тиазол-2-ил)-4,5-дигидрооксазол-5-карбоксилат рацемический</p>		<p>1. ^1H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,66 (уш.с, 1H), 7,89 (с, 2H), 6,86 (с, 1H), 4,35-4,11 (м, 4H), 2,86-2,59 (м, 8H), 2,02-1,86 (м, 4H), 1,55 (п, 2H), 1,36-1,14 (м, 2H), 0,84 (т, 3H).</p> <p>2. 426,3</p>
<p>Пример 68</p> <p>энантиочистый 67 (первый элюируемый пик)</p>		<p>1. ^1H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,66 (уш.с, 1H), 7,89 (с, 2H), 6,86 (с, 1H), 4,35-4,11 (м, 4H), 2,86-2,59 (м, 8H), 2,02-1,86 (м, 4H), 1,55 (п, 2H), 1,36-1,14 (м, 2H), 0,84 (т, 3H).</p> <p>2. 426,3</p>
<p>Пример 69</p> <p>энантиочистый 67 (второй элюируемый пик)</p>		<p>1. ^1H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,69 (с, 1H), 7,89 (с, 2H), 6,86 (с, 1H), 4,38-4,13 (м, 4H), 2,86-2,58 (м, 8H), 2,02-1,87 (м, 4H), 1,55 (п, 2H), 1,25 (h, 2H), 0,84 (т, 3H).</p> <p>2. 426,3</p>
<p>Пример 70</p> <p>бутил 2-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)амино)-5-(тиазол-2-ил)-4,5-дигидрооксазол-5-карбоксилат рацемический</p>		<p>1. ^1H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,73 (с, 1H), 7,89 (с, 2H), 6,88 (с, 1H), 4,38-4,07 (м, 4H), 2,86-2,58 (м, 8H), 1,95 (м, 4H), 1,64-1,51 (м, 2H), 1,30-1,15 (м, 4H), 0,82 (т, 3H).</p> <p>2. 440,2</p>
<p>Пример 71</p>		<p>1. ^1H-ЯМР (400 МГц,</p>

энантиочистый 70 (первый элюируемый пик)		DMSO-d6) δ 7,89 (с, 2H), 6,86 (с, 1H), 4,43-3,94 (м, 4H), 2,93-2,57 (м, 8H), 1,94 (п, 4H), 1,70-1,46 (м, 2H), 1,22 (ткв, 4H), 0,82 (т, 3H). 2. 440,2
Пример 72 энантиочистый метил 2- ((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s- индацен-4-ил)амино)-5-(5- (2-гидроксипропан-2- ил)изоксазол-3-ил)-4,5- дигидрооксазол-5- карбоксилат (первый элюируемый пик)		1. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8,61 (с, 1H), 6,85 (с, 1H), 6,41 (с, 1H), 5,71 (с, 1H), 4,30-4,04 (м, 2H), 3,78 (с, 3H), 2,88-2,57 (м, 8H), 1,94 (п, 4H), 1,48 (с, 6H). 2. 426,2
Пример 73 энантиочистый 72 (второй элюируемый пик)		1. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8,61 (с, 1H), 6,85 (с, 1H), 6,41 (с, 1H), 5,70 (с, 1H), 4,32-4,02 (м, 2H), 3,77 (с, 3H), 2,86-2,54 (м, 8H), 2,01-1,81 (м, 4H), 1,47 (с, 6H). 2. 426,2
Пример 74 пропил 2-((1,2,3,5,6,7- гексагидро-s-индацен-4- ил)амино)-5-(5-(2- гидроксипропан-2- ил)изоксазол-3-ил)-4,5- дигидрооксазол-5- карбоксилат рацемический		1. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 7,15-6,54 (м, 1H), 6,37 (с, 1H), 4,33-3,90 (м, 4H), 3,00-2,53 (м, 10H), 2,01-1,80 (м, 4H), 1,58 (h, 2H), 1,45 (с, 6H), 0,82 (т, 3H). 2. 454,2
Пример 75 энантиочистый 74		1. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8,64 (с, 1H),

(второй элюируемый пик)		6,88 (с, 1H), 6,40 (с, 1H), 5,71 (с, 1H), 4,40-3,81 (м, 4H), 2,97-2,57 (м, 8H), 1,95 (кв, 4H), 1,61 (h, 2H), 1,47 (с, 6H), 0,85 (т, 3H). 2. 454,3
<p>Пример 76</p> <p>бутил 2-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)амино)-5-(5-(2-гидроксипропан-2-ил)изоксазол-3-ил)-4,5-дигидрооксазол-5-карбоксилат рацемический</p>		<p>1. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,62 (с, 1H), 6,85 (с, 1H), 6,39 (с, 1H), 5,71 (с, 1H), 4,34-3,99 (м, 4H), 2,93-2,56 (м, 8H), 2,06-1,88 (м, 4H), 1,57 (дкв, 2H), 1,47 (с, 6H), 1,37-1,23 (м, 2H), 0,86 (т, 3H). 2. 468,2</p>
<p>Пример 77</p> <p>энантиочистый 76 (первый элюируемый пик)</p>		<p>1. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,63 (с, 1H), 6,89 (с, 1H), 6,39 (с, 1H), 5,71 (с, 1H), 4,40-3,86 (м, 4H), 2,93-2,56 (м, 8H), 2,03-1,83 (м, 4H), 1,71-1,52 (м, 2H), 1,47 (с, 6H), 1,41-1,15 (м, 2H), 0,86 (т, 3H). 2. 468,3</p>
<p>Пример 78</p> <p>энантиочистый 76 (второй элюируемый пик)</p>		<p>1. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,63 (с, 1H), 6,88 (с, 1H), 6,39 (с, 1H), 5,71 (с, 1H), 4,32-4,01 (м, 4H), 2,89-2,57 (м, 8H), 2,02-1,86 (м, 4H), 1,69-1,52 (м, 2H), 1,47 (с, 6H), 1,38-1,22 (м, 2H), 0,86 (т, 3H)</p>

<p>Пример 79 пентил 2-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)амино)-5-(5-(2-гидроксипропан-2-ил)изоксазол-3-ил)-4,5-дигидрооксазол-5-карбоксилат рацемический</p>		<p>2. 468,3</p> <p>1. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,62 (с, 1H), 6,85 (с, 1H), 6,39 (с, 1H), 5,71 (с, 1H), 4,29-4,01 (м, 4H), 2,89-2,55 (м, 8H), 2,03-1,83 (м, 4H), 1,59 (п, 2H), 1,47 (с, 6H), 1,33-1,18 (м, 4H), 0,85 (т, 3H).</p> <p>2. 482,5</p>
<p>Пример 80 энантиочистый 79 (первый элюируемый пик)</p>		<p>1. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,63 (с, 1H), 6,85 (с, 1H), 6,39 (с, 1H), 5,70 (с, 1H), 4,31-4,03 (м, 4H), 2,92-2,59 (м, 8H), 2,01-1,83 (м, 4H), 1,64-1,54 (м, 2H), 1,47 (с, 6H), 1,33-1,18 (м, 4H), 0,84 (т, 3H).</p> <p>2. 482,3</p>
<p>Пример 81 энантиочистый 79 (второй элюируемый пик)</p>		<p>1. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,66 (с, 1H), 6,85 (с, 1H), 6,40 (с, 1H), 5,71 (с, 1H), 4,29-4,01 (м, 4H), 2,87-2,58 (м, 8H), 2,05-1,83 (м, 4H), 1,69-1,56 (м, 2H), 1,47 (с, 6H), 1,33-1,16 (м, 4H), 0,85 (т, 3H)</p> <p>2. 482,3</p>

<p>Пример 82 трет-бутил 2-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)амино)-5-(5-(2-гидроксипропан-2-ил)изоксазол-3-ил)-4,5-дигидрооксазол-5-карбоксилат рацемический</p>		<p>1. ^1H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 6,83 (с, 1H), 6,34 (с, 1H), 4,22-3,95 (м, 2H), 2,90-2,59 (м, 8H), 2,04-1,84 (м, 4H), 1,47 (с, 6H), 1,44 (с, 9H). 2. 468,2</p>
<p>Пример 83 энантиочистый 82 (второй элюируемый пик)</p>		<p>1. ^1H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 6,84 (с, 1H), 6,34 (с, 1H), 4,22-3,98 (м, 2H), 2,85-2,56 (м, 8H), 2,04-1,88 (м, 4H), 1,47 (с, 6H), 1,44 (с, 9H). 2. 468,1</p>
<p>Пример 84 метил 2-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)амино)-5-(изоксазол-3-ил)-4,5-дигидрооксазол-5-карбоксилат рацемический</p>		<p>1. ^1H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,05 (д, 1H), 8,64 (с, 1H), 6,88 (с, 1H), 6,74 (с, 1H), 4,36-4,06 (м, 2H), 3,77 (с, 3H), 2,85-2,58 (м, 8H), 2,02-1,80 (м, 4H). 2. 368,2</p>
<p>Пример 85 энантиочистый 84 (первый элюируемый пик)</p>		<p>1. ^1H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,05 (д, 1H), 8,61 (с, 1H), 6,85 (с, 1H), 6,74 (с, 1H), 4,34-4,01 (м, 2H), 3,77 (с, 3H), 2,90-2,56 (м, 8H), 2,03-1,84 (м, 4H). 2. 368,1</p>
<p>Пример 86 энантиочистый 84 (второй элюируемый пик)</p>		<p>1. ^1H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,05 (д, 1H), 8,62 (с, 1H), 6,85 (с, 1H), 6,74 (с, 1H), 4,36-4,00 (м, 2H), 3,77 (с, 3H), 2,90-2,56</p>

		4H), 1,44 (с, 9H). 2. 410,2
Пример 92 пентил 2-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)амино)-5-(изоксазол-5-ил)-4,5-дигидрооксазол-5-карбоксилат рацемический		1. ¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,69 (с, 1H), 6,96-6,79 (м, 2H), 4,36-4,05 (м, 4H), 2,86-2,57 (м, 8H), 1,94 (п, 4H), 1,66-1,52 (м, 2H), 1,33-1,18 (м, 4H), 0,84 (т, 3H). 2. 424,2
Пример 93 энантиочистый 92 (второй элюируемый пик)		1. ¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,69 (д, 1H), 6,94-6,76 (м, 2H), 4,34-4,07 (м, 4H), 2,85-2,56 (м, 8H), 2,03-1,85 (м, 4H), 1,64-1,53 (м, 2H), 1,33-1,17 (м, 4H), 0,84 (т, 3H). 2. 424,2

ОПИСАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

Анализ ингибирования NLRP3

Следующие анализы использовали для определения ингибирующей активности тестируемых соединений на пути NLRP3-инфламмосомы с использованием обычных стимулов нигерицина (Invivogen) или кристаллов мононатрия урата (MSU) (Invivogen).

Культура клеток

Моноцитоподобные клетки человека культивировали в среде RPMI-1640 GlutaMax с добавлением 10% термоинактивированной FCS и 50 Ед/мл пенициллина-стрептомицина (Life Technologies).

Анализ активации пути NLRP3-инфламмосомы

Моноцитоподобные клетки человека высевали по 75000 на лунку в 96-луночный планшет и дифференцировали в течение ночи в макрофаги с 10 нг/мл ФМА (форболмиристацетат). На следующий день добавляли среду, содержащую 10 нг/мл LPS (липополисахарида). После 3 часов примирования LPS, концентрации тестируемого соединения в диапазоне от 100 мкМ до 6 нМ добавляли за 30 минут до стимуляции пути NLRP3-инфламмосомы нигерицином 3,75 мкМ или MSU 150 мкг/мл в течение 3 ч.

Анализ цельной крови человека

Процедура получения культуры

- Перед проведением анализа проводили предварительную оценку гемолиза крови.

Образцы крови центрифугировали при 1000g в течение 10 мин. Затем 50-100 мкл крови переносили в прозрачный плоскодонный 96-луночный планшет Corning™. Гемолиз оценивали с помощью Тесап при длине волны 414 нм. Значения O.D. гемолиза должны быть ниже 1.

- Добавить 10 мкл LPS 9x или CTRL, следуя схеме планшета.
- Добавить по 80 мкл каждой цельной крови на лунку в 96-луночный планшет из полипропилена с низким связыванием.
- Инкубировать в течение от 2ч30 до 3ч при 37°C и 5% CO₂.
- Добавить 10 мкл соединений 10x или контроля в лунки, следуя схеме планшета.
- Инкубировать в течение 30 мин при 37°C и 5% CO₂.
- Добавить 11 мкл ATP 10x или контроль во все лунки, следуя схеме планшета.
- Инкубировать в течение 1 ч при 37°C и 5% CO₂.
- Собрать через 1 час → Центрифугировать планшет 1000g 10 мин, собирать плазму (40-50 мкл) и хранить при -20°C.

- Измерение уровней IL-1β с помощью AlphaLISA

Мышиная модель перитонита, индуцированного LPS-ATP

Самок мышей C57BL/6 в возрасте от 6 до 8 недель рандомизировали на экспериментальные группы. Мышам внутрибрюшинно вводили 50 мкг/кг LPS. Через два часа мышам вводили внутрибрюшинно 200 мкл ATP (аденозинтрифосфата) 50 мМ, pH 7,2. Соединения вводили внутрибрюшинно в дозе 1 мг/кг или 3 мг/кг за 15 минут до инъекции ATP. Через 30 мин после инъекции ATP животных умерщвляли с помощью CO₂. Кровь из сердца собирали путем пункции сердца. Перитонеальный лаваж выполняли общим объемом 4 мл стерильного физиологического раствора при неповрежденной брюшине. Уровни IL-1β оценивали в образцах перитонеального лаважа с помощью AlphaLISA. Результаты выражали в виде % снижения по сравнению с группой, получавшей носитель.

Измерение IL-1β

Для количественного определения IL-1β супернатанты анализировали с использованием наборов AlphaLISA в соответствии с инструкциями производителя (Perkin Elmer AlphaLISA AL220F). Вкратце, в 384-луночном микропланшете OptiPlate™ 5 мкл образца смешивали с 20 мкл гранул AlphaLISA Anti-Analyte Acceptor (конечная концентрация 10 мкг/мл) и биотинилированного антитела против аналита (конечная концентрация 1 нМ). Затем инкубировали 60 минут при комнатной температуре, затем добавляли 25 мкл 2X SA-шарики донора (конечная концентрация 40 мкг/мл) и инкубировали 30 минут при комнатной температуре в темноте. Считывание проводили с помощью прибора EnVision-Alpha Reader (PerkinElmer).

IC₅₀ (концентрация, соответствующая 50% ингибированию) определяли с помощью GraphPad Prism 8.

Были измерены следующие примеры соединений:

Таблица 1

Примеры	IC ₅₀ Моноцитоподобные клетки человека MSU (мкМ)	IC ₅₀ Моноцитоподобные клетки человека нигерицин (мкМ)	IC ₅₀ Анализ цельной крови человека (LPS-АТФ)	% ингибирования IL-1β по сравнению с носителем (образцы перитонеального лаважа)
1	+++	+++		
2	++	++		
3	+++	+++		
4	+++	+++		
5	+++	+++		
6	+++	+++		
7	+++	+++		
8	+++	+++		
9	+++	+++		
10	++	++		
10a	+++	+		
11	+++	+++		
11a	+++	+++		
12	++	++		
13	+++	+++		
13a	+++	+++		
14	+++	+++		
14a	+++	+++		
15	+++	+++		
16	+++	+++	+++	99%
17	+++	+++		
17a	+++	+++		
18	+++	+++	+++	
19	+++	+++		
20	+++	+++	++	
21	+++	+++		
21A	+++	+++		

21Aa	+++	+++		
21B	+++	+++		
21Ba	+++	+++		
21Bb	+++	+++	+++	73%
22	+++	++		
23	+++	+++	++	>99%
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	+++	+++		

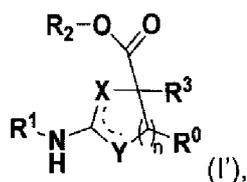
Обозначение: +++ $IC_{50} < 1$ мкМ; ++ $IC_{50} 1 < x < 10$ мкМ; + $IC_{50} 10 < x < 30$ мкМ.

Тестируемые соединения продемонстрировали ингибирование высвобождения IL-1β в моноцитоподобных клетках человека: (А) с использованием MSU или нигерицина в качестве активаторов; (В) в анализе цельной крови человека с использованием АТФ в качестве активатора, см. таблицу 1; и (С) в перитонеальном лаваже в мышинной модели перитонита, индуцированного LPS-АТФ, см. таблицу 1 и фиг. 1 (как показано в настоящем описании ниже).

В частности, на фиг. 1 показано значительное ингибирование высвобождения IL-1β в образцах перитонеального лаважа от мышей, которым вводили (1 мг/кг или 3 мг/кг) пример 16 и пример 23 путем внутрибрюшинной инъекции в модели перитонита, индуцированного LPS-АТФ. Данные выражены в виде % высвобождения цитокинов по сравнению с группой, получавшей носитель, что соответствует 100% способности к секреции. n=6 мышей на группу. ****p<0,0001 по сравнению с группой, получавшей носитель; Однофакторный дисперсионный анализ с последующим апостериорным критерием Даннетта.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I')



или его стереоизомер, рацемическая смесь, таутомер, полиморф, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, гидрат или сольват;

где

X независимо выбран из группы, состоящей из O, N и S;

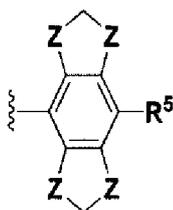
Y независимо выбран из группы, состоящей из N и O;

как допускает валентность, $\left(\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right)$ представляет собой комбинацию одинарной связи и двойной связи или представляет собой две одинарные связи;

n имеет значение 1 или 2;

R⁰ представляет собой H или C₁-C₃алкил;

R¹ представляет собой



где

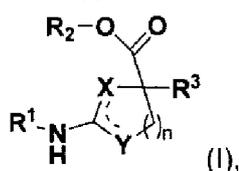
Z независимо выбран из группы, состоящей из CH₂ и O, при условии, что не более двух из Z представляют собой O;

R⁵ независимо выбран из группы, состоящей из водорода и галогена;

R² независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₆алкила, C₃-C₆циклоалкила; и

R³ независимо выбран из группы, состоящей из гетероC₃-C₆циклоалкила, арила или гетероарила, где каждый из них может быть необязательно замещен -C₁-C₆алкилом, -O-C₁-C₆алкилом, -Hal, или -C₁-C₆алкил-OH.

2. Соединение по п. 1, имеющее формулу (I)

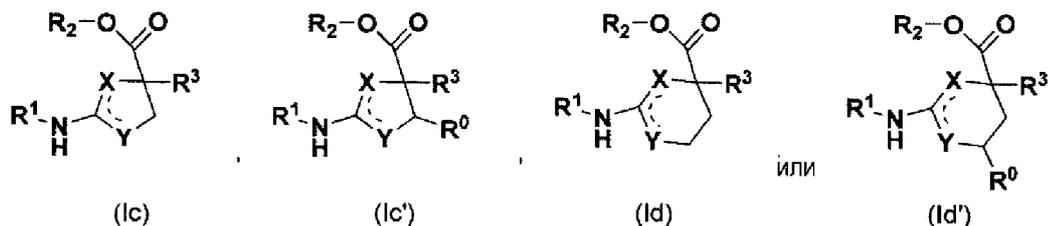


или его стереоизомер, рацемическая смесь, таутомер, полиморф, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, гидрат или сольват;

где $\left(\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right)$, X, Y, n, R¹, R² и R³ имеют значения, как определено в п.1, и где R⁰

представляет собой H.

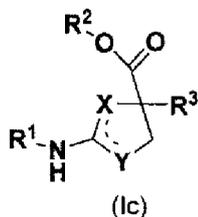
3. Соединение по п.п. 1-2, которое представляет собой соединение формулы (Ic), соединение формулы (Ic'), соединение формулы (Id) или соединение формулы (Id')



или его стереоизомер, рацемическая смесь, таутомер, полиморф, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, гидрат или сольват,

где X , Y , R^1 , R^2 и R^3 имеют значения, как определено в п.1, и где R^0 представляет собой C_1 - C_3 алкил.

4. Соединение по п. 3, которое представляет собой соединение формулы (Ic)



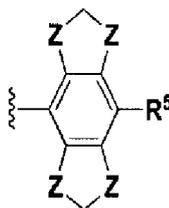
где X , Y , R^1 , R^2 и R^3 имеют значения, как определено в п. 1.

5. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где

X представляет собой O;

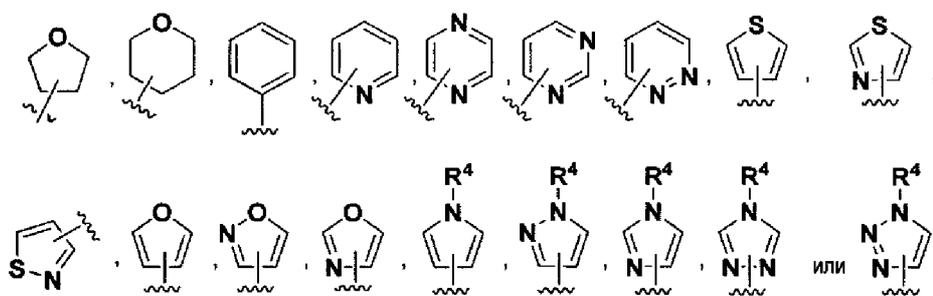
Y представляет собой N;

как допускает валентность, Z представляет собой комбинацию одинарной связи и двойной связи;



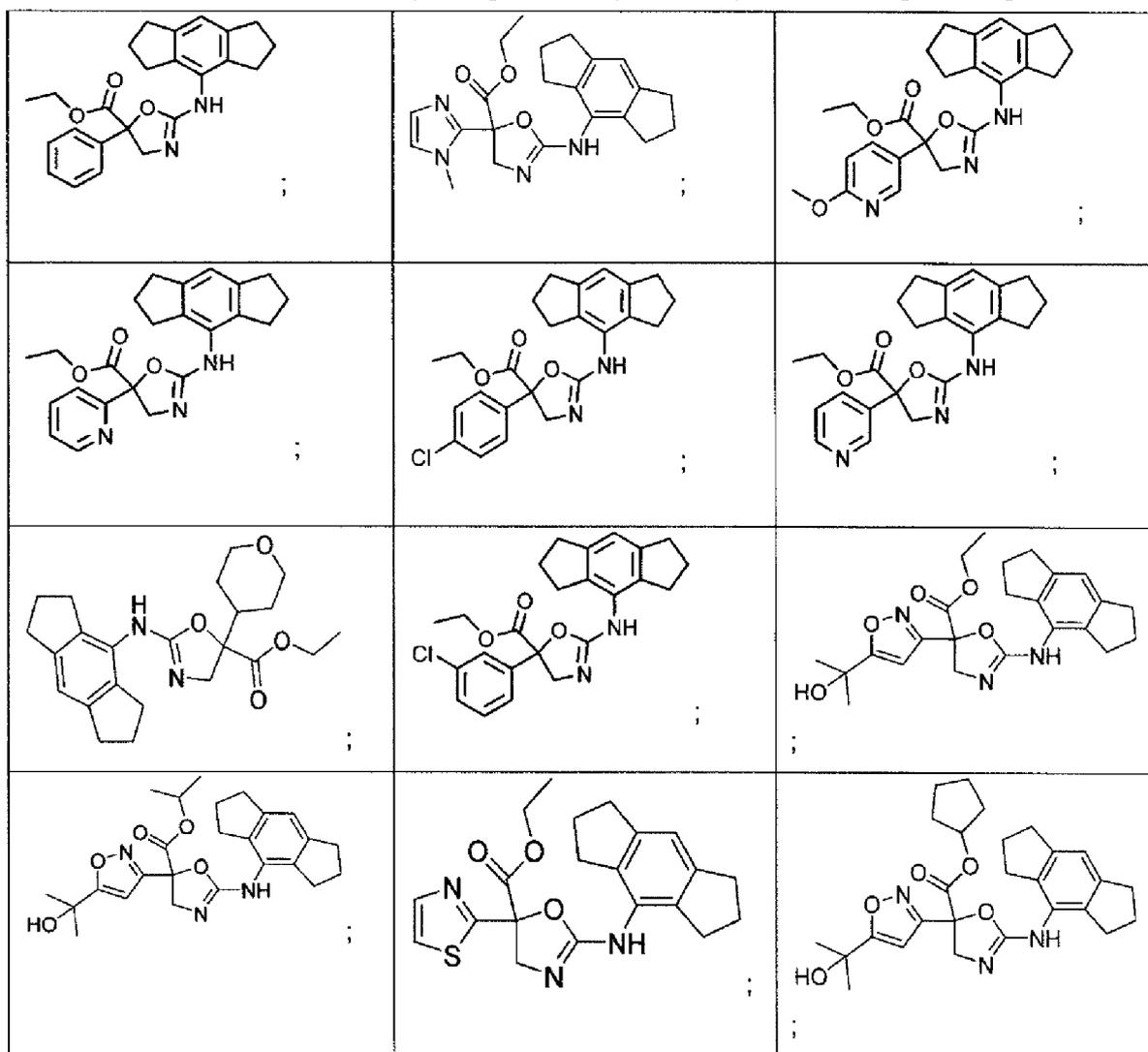
R^1 представляет собой H , R^2 представляет собой водород;

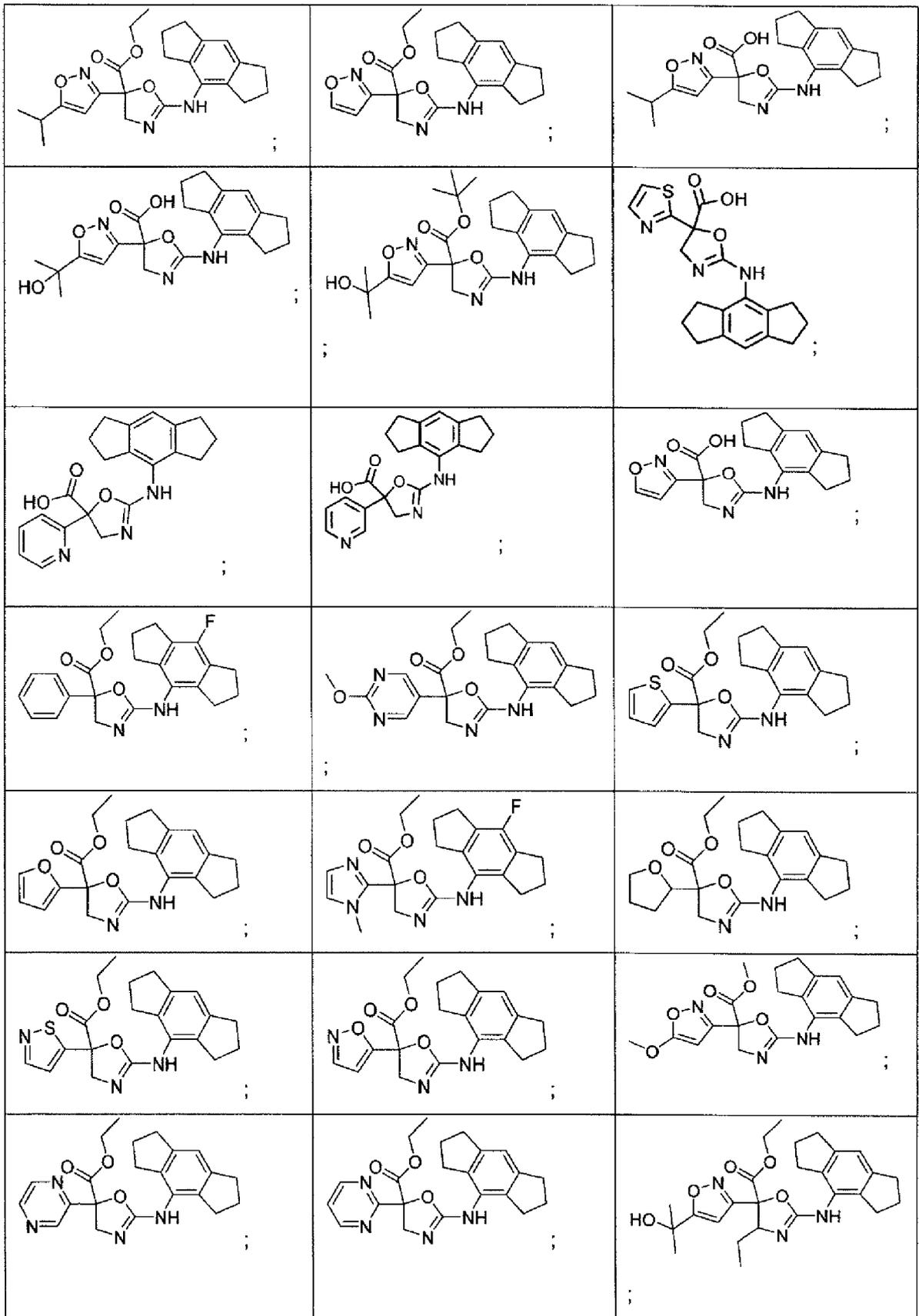
R^3 представляет собой

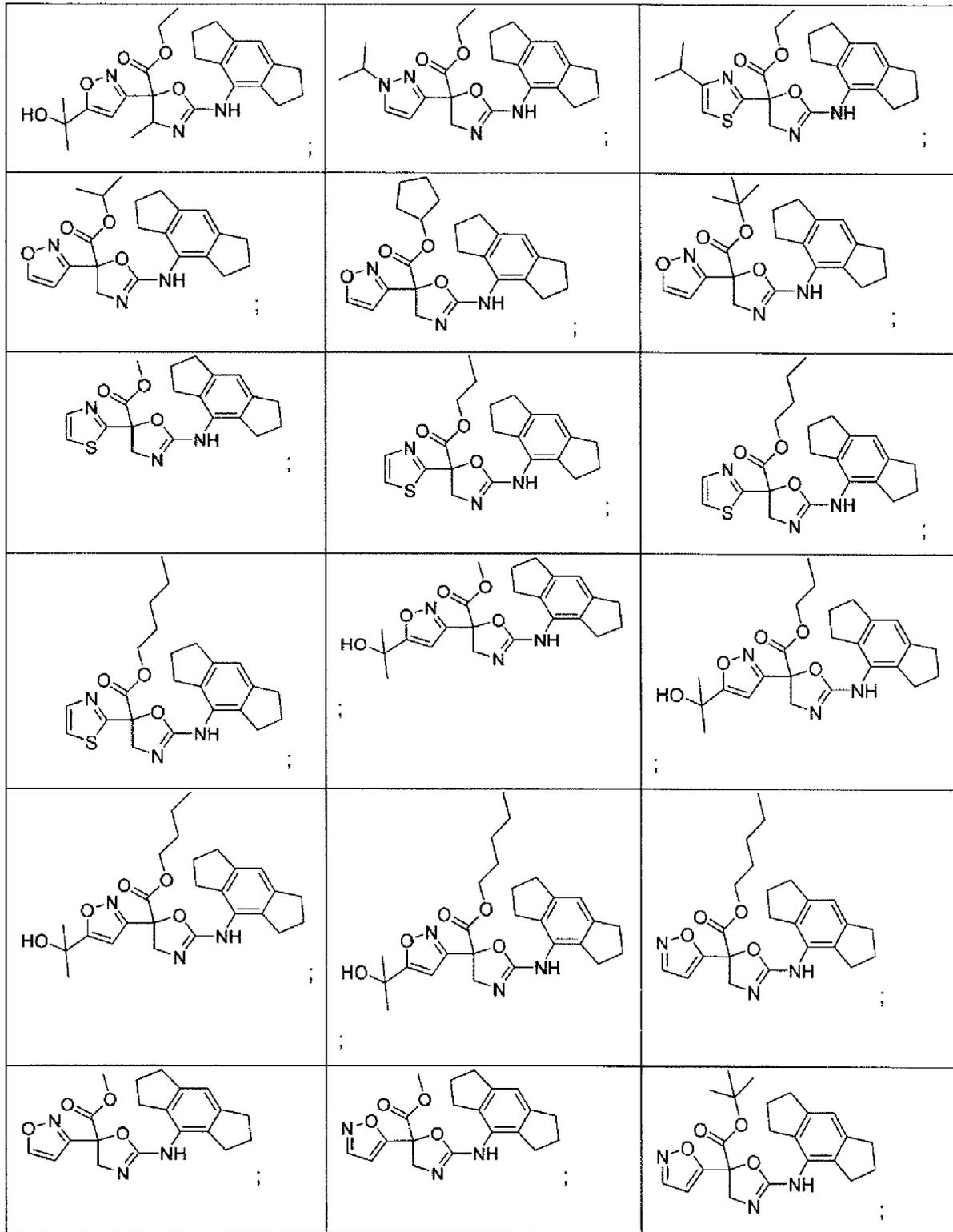


; каждый из них может быть необязательно замещен, и R^4 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила.

6. Соединение по любому из предшествующих пунктов, которое выбрано из

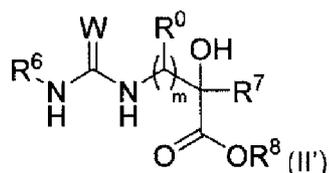






или его стереоизомер, рацемическая смесь, таутомер, полиморф, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, гидрат или сольват.

7. Соединение формулы (II')



или его стереоизомер, рацемическая смесь, таутомер, полиморф, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, гидрат или сольват,

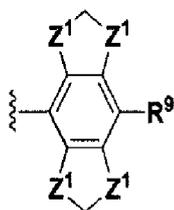
где

W независимо выбран из группы, состоящей из O и S;

m имеет значение 1 или 2;

R⁰ представляет собой H или C₁-C₃алкил;

R⁶ представляет собой



где

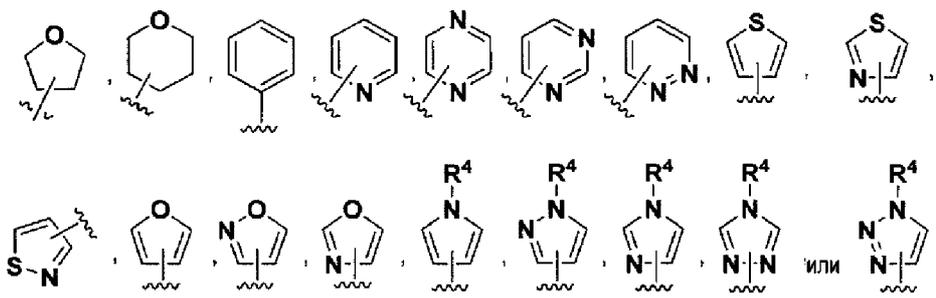
Z¹ независимо выбран из группы, состоящей из CH₂ и O, при условии, что не более двух из Z¹ представляют собой O;

R⁹ независимо выбран из группы, состоящей из водорода и галогена;

R⁸ независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₆алкила, C₃-C₆циклоалкила; и

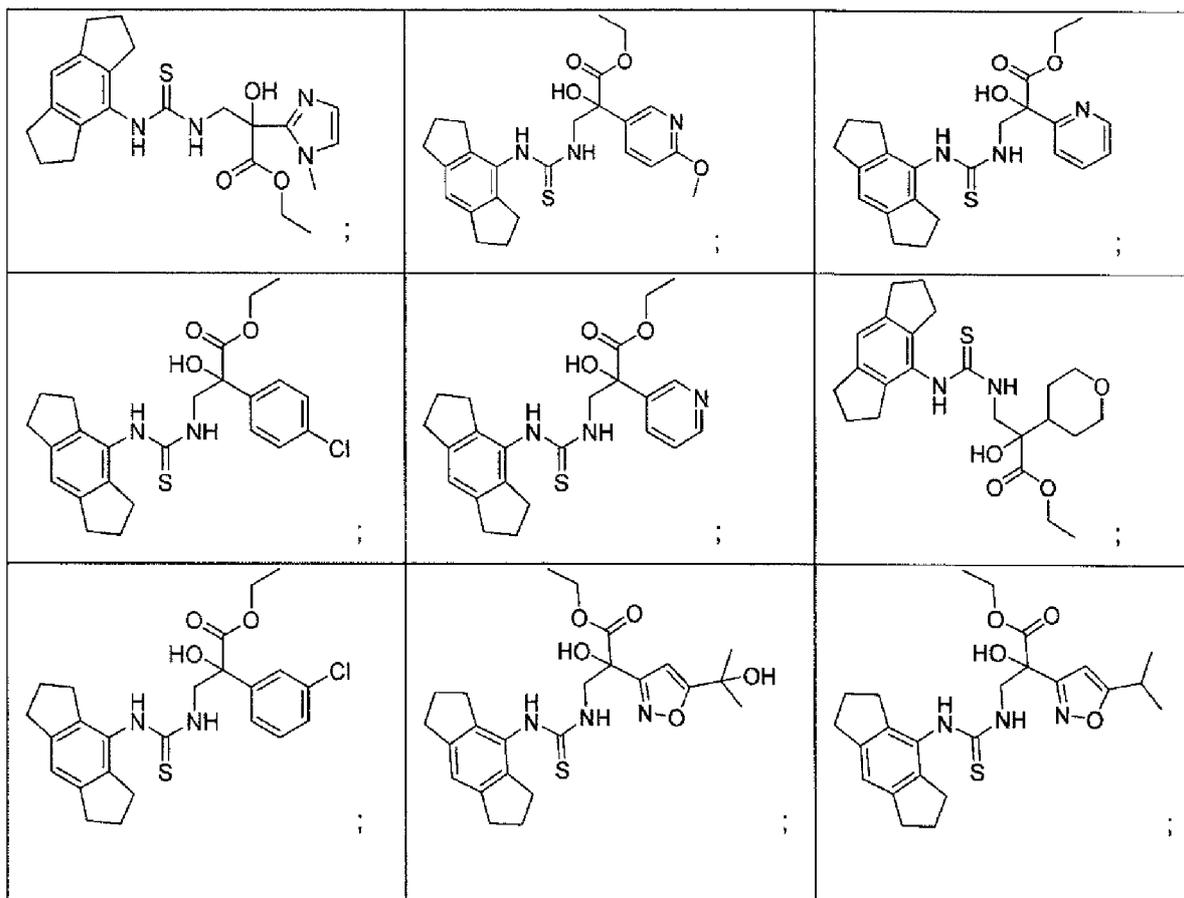
R⁷ независимо выбран из группы, состоящей из гетероC₃-C₆циклоалкила, арила или гетероарила, где каждый из них может быть необязательно замещен.

8. Соединение по п. 7, где R⁷ представляет собой



каждый из них может быть необязательно замещен и R⁴ независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₆алкила и C₃-C₆циклоалкила.

9. Соединение по п.п. 7-8, которое представляет собой



или его стереоизомер, рацемическая смесь, таутомер, полиморф, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, гидрат или сольват.

10. Фармацевтическая композиция, включающая соединение по любому из п.п.1-9 или его стереоизомер, рацемическую смесь, таутомер, полиморф, фармацевтически приемлемую соль, пролекарство, гидрат или сольват, и необязательно содержащая по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель, адъювант или эксципиент.

11. Соединение по любому из п.п.1-9, или его стереоизомер, рацемическая смесь, таутомер, полиморф, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, гидрат или сольват, для применения в качестве лекарственного средства.

12. Соединение по любому из п.п. 1-9, или его стереоизомер, рацемическая смесь, таутомер, полиморф, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, гидрат или сольват, для применения для лечения, облегчения или профилактики заболевания, расстройства или аномалии, которое отвечает на модуляцию компонента пути NLRP3-инфламмосомы и/или которое отвечает на модуляцию уровней IL-1 бета и/или IL-18.

13. Соединение для применения по п. 12, где модуляция представляет собой снижение и/или ингибирование IL-1 бета.

14. Соединение для применения по п. 12, где компонентом пути инфламмосомы является NLRP3-инфламмосома.

15. Соединение для применения по п. 12 или 14, где ингибируется активация пути

NLRP3-инфламмосомы.

16. Соединение для применения по любому из п.п. 14-15, где заболевание, расстройство или аномалия выбраны из болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, бокового амиотрофического склероза, демиелинизации, вирусного энцефалита, эпилепсии, инсульта, атеросклероза, астмы, аллергического воспаления, криопирин-ассоциированных периодических синдромов (CAPS), синдрома Макла-Уэллса (MWS), семейного холодового аутовоспалительного синдрома (FCAS), мультисистемного воспалительного заболевания неонатального возраста (NOMID), подагры, псевдоподагры, воспалительного заболевания кишечника, неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольного стеатогепатита, гипертензии, инфаркта миокарда, оксалат-индуцированной нефропатии, реакции «трансплантат против хозяина», диабета 1 типа, диабета 2 типа, ревматоидного артрита, миелодиспластического синдрома, семейной средиземноморской лихорадки (FMF), периодического синдрома, ассоциированного с рецептором TNF (TRAPS), дефицита мевалонаткиназы (MKD), гипериммуноглобулинемии D, синдрома периодической лихорадки (HIDS), дефицита антагониста рецептора интерлейкина 1 (DIRA), синдрома Маджида, акне, пиогенного артрита, гангренозной пиодермии и акне (PAPA), гаплонедостаточности A20 (HA20), PLCG2-ассоциированного дефицита антител и иммунной дисрегуляции (PLAID), педиатрического гранулематозного артрита (PGA), PLCG2-ассоциированного аутовоспаления, дефицита антител и иммунной дисрегуляции (APLAID), сидеробластной анемии с B-клеточным иммунодефицитом, периодических лихорадок, задержки в развитии (SIFD), хронического небактериального остеомиелита (CNO), синдрома Свита, хронического рецидивирующего множественного остеомиелита (CRMО), синовита, пустулеза, акне, экземы, очаговой алопеции, актинического кератоза, гиперостоза, синдрома остита (SAPHO), рассеянного склероза (MS), псориаза, болезни Бехчета, синдрома Шегрена, синдрома Шницлера, хронической обструктивной болезни легких (COPD), стероид-резистентной астмы, асбестоза, силикоза, муковисцидоза, болезни двигательных нейронов, болезни Гентингтона, церебральной малярии, поражения головного мозга пневмококковым менингитом, ожирения, возрастной дегенерации желтого пятна (AMD), инфекции роговицы, увеита, сухости глаза, хронического заболевания почек, диабетической нефропатии, алкогольной болезни печени, кожной контактной гиперчувствительности, солнечного ожога, остеоартрита, системного ювенильного идиопатического артрита, болезни Стилла, развившейся у взрослых, рецидивирующего полихондрита, вируса чикунгунья, вируса Росс-ривер, гриппа, ВИЧ, коронавирусов, лихорадки денге, вируса Зика, гнойного гидраденита (HS), рака легкого с метастазами, рака поджелудочной железы, рака желудка, миелодиспластического синдрома, лейкоза; полимиозита, колита, глистной инфекции, бактериальной инфекции, аневризмы брюшной аорты, заживления ран, депрессии, психологического стресса, перикардита, включая синдром Дресслера, ишемического реперфузионного повреждения, лобно-височной деменции, ВИЧ-ассоциированного нейрокогнитивного расстройства, коронавирус-ассоциированных воспалительных патологий, и черепно-мозговой травмы;

предпочтительно расстройство выбрано из болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, бокового амиотрофического склероза, демиелинизации, вирусного энцефалита, эпилепсии, инсульта, атеросклероза, астмы, аллергического воспаления, криопирин-ассоциированных периодических синдромов (CAPS), подагры, воспалительного заболевания кишечника, неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), неалкогольного стеатогепатита (NASH), гипертензии, инфаркта миокарда, оксалат-индуцированной нефропатии, реакции «трансплантат против хозяина», диабета 1 типа, диабета 2 типа, ревматоидного артрита, миелодиспластического синдрома, васкулита, ассоциированного с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (AAV), волчаночного нефрита, заболевания с образованием антител к базальной мембране клубочков (GMB), Ig A-нефропатии, гломерулонефрита (GN), системной красной волчанки (SLE), фокально-сегментарного гломерулосклероза, болезни минимальных изменений (MCD), псориатического артрита и наследственных возвратных лихорадок (HRF).

17. Соединение для применения по п. 16, где заболевание, расстройство или аномалия выбраны из болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, криопирин-ассоциированных периодических синдромов (CAPS), неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), неалкогольного стеатогепатита (NASH) и подагры.

18. Соединение для применения по любому из п.п. 12-15, где заболевание, расстройство или аномалия представляет собой заболевание, расстройство или аномалию иммунной системы.

19. Соединение для применения по любому из п.п. 12-15, где заболевание, расстройство или аномалия представляет собой воспалительное заболевание, расстройство или аномалию.

20. Соединение для применения по любому из п.п. 12-15, где заболевание, расстройство или аномалия представляет собой аутоиммунное заболевание, расстройство или аномалию.

21. Соединение для применения по любому из п.п. 12-15, где заболевание, расстройство или аномалия представляет собой заболевание, расстройство или аномалию кожи.

22. Соединение для применения по п. 21, где заболевание, расстройство или аномалия кожи выбраны из псориаза, акне, экземы, очаговой алопеции или актинического кератоза.

23. Соединение для применения по любому из п.п. 12-15, где заболевание, расстройство или аномалия представляет собой заболевание, расстройство или аномалию сердечно-сосудистой системы.

24. Соединение для применения по любому из п.п. 12-15, где заболевание, расстройство или аномалия представляет собой рак, опухоль или злокачественное новообразование.

25. Соединение для применения по любому из п.п. 12-15, где заболевание, расстройство или аномалия представляет собой заболевание, расстройство или аномалию

мочевыделительной системы.

26. Соединение для применения по любому из п.п. 12-15, где заболевание, расстройство или аномалия представляет собой заболевание, расстройство или аномалию желудочно-кишечного тракта.

27. Соединение для применения по любому из п.п. 12-15, где заболевание, расстройство или аномалия представляет собой заболевание, расстройство или аномалию дыхательной системы.

28. Соединение для применения по любому из п.п. 12-15, где заболевание, расстройство или аномалия представляет собой заболевание, расстройство или аномалию эндокринной системы.

29. Соединение для применения по любому из п.п. 12-15, где заболевание, расстройство или аномалия представляет собой заболевание, расстройство или аномалию центральной нервной системы (ЦНС).

30. Соединение для применения по любому из п.п. 12-15, где заболевание, расстройство или аномалия представляет собой заболевание, расстройство или аномалию печени.

31. Фармацевтическая композиция, включающая соединение по любому из п.п. 1-9, или его стереоизомер, рацемическую смесь, таутомер, полиморф, фармацевтически приемлемую соль, пролекарство, гидрат или сольват, и по меньшей мере еще одно биологически активное соединение, и необязательно содержащая по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель, адъювант или эксципиент.

32. Комбинация, включающая терапевтически эффективное количество соединения по любому из п.п. 1-9, или его стереоизомера, рацемической смеси, таутомера, полиморфа, фармацевтически приемлемой соли, пролекарства, гидрата или сольвата, и по меньшей мере еще одно биологически активное соединение, и необязательно по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель, адъювант или эксципиент.

33. Фармацевтическая композиция по п. 31 или комбинация по п. 32 для применения в качестве лекарственного средства.

34. Применение соединения по любому из п.п. 1-9, или его стереоизомера, рацемической смеси, таутомера, полиморфа, фармацевтически приемлемой соли, пролекарства, гидрата или сольвата, в качестве аналитического стандарта или *in vitro* инструмента скрининга.

ФИГ.1

