

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 044992

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.10.20

(21) Номер заявки
201992152

(22) Дата подачи заявки
2018.03.12

(51) Int. Cl. C07D 231/12 (2006.01)
C07D 231/14 (2006.01)
C07D 233/10 (2006.01)
C07D 233/96 (2006.01)
C07D 237/08 (2006.01)
C07D 239/26 (2006.01)
C07D 261/08 (2006.01)
C07D 271/10 (2006.01)
C07C 13/00 (2006.01)
C07D 213/06 (2006.01)
A61K 31/64 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) ХИМИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

(31) 1703979.3

(32) 2017.03.13

(33) GB

(43) 2020.02.25

(86) PCT/GB2018/050623

(87) WO 2018/167468 2018.09.20

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
НОДТЕРА ЛИМИТЕД (GB)

(72) Изобретатель:
Харрисон Дэвид, Уотт Алан Пол
(GB), Бутар Николя, Фабритиус
Шарль-Анри, Галезовский Михал,
Ковальчик Петр, Левенец Олександр,
Войцеховский Якуб (PL)

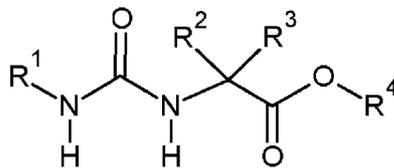
(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) US-A1-2004209821

DATABASE CA [Online] CHEMICAL
ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US;
2 January 1909 (1909-01-02), VALLEE, C: "Phenyl,
Naphthyl and Menthyl Isocyanates", XP002780380,
retrieved from STN Database accession no. 1909:2179
abstract

REBECCA C COLL ET AL.: "A small-
molecule inhibitor of the NLRP3 inflammasome for
the treatment of inflammatory diseases", NATURE
MEDICINE, 16 February 2015 (2015-02-16),
XP055303035, ISSN: 1078-8956, DOI: 10.1038/
nm.3806 cited in the application the whole document
WO-A1-2016131098

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



где R¹-R⁴ определены в формуле изобретения, и к их фармацевтически приемлемым солям, фармацевтическим композициям и их применению для ингибирования активности инфламмосомы NLRP3 in vitro или in vivo. Описанные в настоящем изобретении соединения ингибируют созревание цитокинов семейства IL-1 путем ингибирования инфламмосом и могут быть использованы при лечении расстройств, в которых участвует активность инфламмосом, таких как, среди прочего, аутовоспалительные и аутоиммунные заболевания и злокачественное новообразование.

B1

044992

044992

B1

Настоящее изобретение относится к конкретным новым соединениям и непосредственно связанным с ними пролекарствам или их фармацевтически приемлемым солям, которые обладают ингибирующей инфламмасомы активностью и, соответственно, могут быть использованы в способах лечения организма человека или животного. Настоящее изобретение также относится к способам получения этих соединений, к фармацевтическим композициям, их содержащим, и к их применению для лечения расстройств, в которых участвует активность инфламмасом, таких как аутовоспалительные и аутоиммунные заболевания.

Предпосылки изобретения

Аутоиммунные заболевания связаны с перепроизводством провоспалительных факторов. Одним из них является интерлейкин-1 (IL-1), продуцируемый активированными макрофагами, моноцитами, фибробластами и другими компонентами врожденной иммунной системы, такими как дендритные клетки. Он участвует во множестве клеточных активностей, включая пролиферацию, дифференцировку и апоптоз клеток (Seth L. *al. Rev. Immunol.* 2009. 27:621-68).

Цитокины из семейства IL-1 очень активны и, будучи важными медиаторами воспаления, в первую очередь связаны с острым и хроническим воспалением (Sims J. *et al. Nature Reviews Immunology* 10, 89-102 (февраль 2010)). Считается, что перепроизводство IL-1 является медиатором некоторых аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний. Аутовоспалительные заболевания характеризуются рецидивирующим и неспровоцированным воспалением в отсутствие аутоантител, инфекции или антиген-специфических Т-лимфоцитов.

Провоспалительные цитокины суперсемейства IL-1 включают IL-1 α , IL-1 β , IL-18 и IL-36 α , β , λ и продуцируются в ответ на патогены и другие клеточные стрессоры как часть врожденного иммунного ответа хозяина. В отличие от многих других секретируемых цитокинов, которые обрабатываются и высвобождаются с помощью стандартного клеточного секреторного аппарата, состоящего из эндоплазматического ретикулума и аппарата Гольджи, у членов семейства IL-1 отсутствуют лидерные последовательности, необходимые для входа в эндоплазматический ретикулум, и, следовательно, они сохраняются внутриклеточно после трансляции. Кроме того, IL-1 β , IL-18 и IL-36 α , β , λ синтезируются в виде процитокинов, которые требуют протеолитической активации, чтобы стать оптимальными лигандами для связывания с их родственными рецепторами на клетках-мишенях.

В случае IL-1 α , IL-1 β и IL-18 в настоящее время понятно, что мультимерный белковый комплекс, известный как очаг воспаления, ответственен за активацию профилей IL-1 β и IL-18 и за высвобождение этих цитокинов внеклеточно. Воспалительный комплекс обычно состоит из сенсорной молекулы, такой как NLR (нуклеотид-олигомеризующий домен (NOD)-подобный рецептор), адапторной молекулы ASC (подобный пятнышку регуляторный белок, ассоциированный с апоптозом, содержащий CARD (Caspase Recruitment Domain)) и прокаспазы-1. В ответ на различные «сигналы опасности», в том числе паттерны, ассоциированные с патогеном (PAMP), и паттерны, ассоциированные с опасностью (DAMP), субъединицы воспалительной олигомеризации образуют внутриклеточную супермолекулярную структуру. PAMP включают молекулы, такие как пептидогликан, вирусную ДНК или РНК и бактериальную ДНК или РНК. DAMP, с другой стороны, состоят из широкого спектра эндогенных стерильных триггеров, включая кристаллы урата натрия, силикагель, квасцы, асбест, жирные кислоты, керамиды, кристаллы холестерина и агрегаты бета-амилоидного пептида. Сборка платформы инфламмосомы облегчает автокатализ прокаспазы-1 с образованием высокоактивной цистеинпротеазы, ответственной за активацию и высвобождение pro-IL-1 β и pro-IL-18. Таким образом, высвобождение этих высоко воспалительных цитокинов достигается только в ответ на обнаружение и реагирование воспалительных сенсоров на специфические молекулярные сигналы опасности.

У людей 22 белка NLR подразделяются на четыре подсемейства NLR в соответствии с их N-концевыми доменами. NLRA содержит домен CARD-AT, NLRB (NAIP) содержит домен BIR, NLRC (включая NOD1 и NOD2) содержит домен CARD, и NLRP содержит домен пирин. Множественные члены семейства NLR связаны с формированием воспаления, включая NLRP1, NLRP3, NLRP6, NLRP7, NLRP12 и NLRC4 (IPAF).

Две другие структурно отличающиеся структуры с воспалением, содержащие домен PYHIN (пирин и белок, содержащие домен HIN), а именно Absent In Melanoma 2 (AIM2) и IFN λ -индуцируемый белок 16 (IFI16) (Latz *et al., Nat Rev Immunol* 2013 13 (6) 397-311) служат сенсорами внутриклеточной ДНК.

Требование сборки платформы инфламмосомы с целью достижения активации и высвобождения IL-1 и IL-18 из моноцитов и макрофагов обеспечивает их аккуратную организацию посредством 2-этапного процесса. Во-первых, клетка должна сталкиваться с лигандом-праймингом (таким как лиганд LPS рецептора TLR4 или воспалительного цитокина, такого как TNF α), который ведет к NF κ B-зависимой транскрипции NLRP3, pro-IL-1 β и pro-IL-18. Вновь транслированные процитокины остаются внутриклеточными и неактивными, если только продуцирующие клетки не сталкиваются со вторым сигналом, приводящим к активации воспалительного механизма и созреванию прокаспазы-1.

В дополнение к протеолитической активации pro-IL-1 β и pro-IL-18 активная каспаза-1 также запускает форму гибели воспалительных клеток, известную как пироптоз, через расщепление гасдермина Д. Пироптоз позволяет экстернализовать зрелые формы IL-1 и IL-18 наряду с высвобождением молекул

алармина (соединений, которые стимулируют воспаление и активируют врожденный и адаптивный иммунитет), таких как белок с высокой подвижностью группы 1 (HMGB1), IL-33 и IL-1 α .

Хотя активация инфламмосомы, как представляется, превратилась в важный компонент иммунитета хозяина к патогенам, инфламмосома NLRP3 является уникальной по своей способности активироваться в ответ на эндогенные стерильные сигналы опасности. Были выяснены многие такие стерильные сигналы, и их формирование связано с конкретными болезненными состояниями. Например, кристаллы мочевой кислоты, обнаруженные у пациентов с подагрой, являются эффективными триггерами активации NLRP3. Аналогично, кристаллы холестерина, обнаруженные у пациентов с атеросклерозом, также могут способствовать активации NLRP3. Признание роли стерильных сигналов опасности в качестве активаторов NLRP3 привело к вовлечению IL-1 и IL-18 в различные патофизиологические признаки, включая метаболические, физиологические, воспалительные, гематологические и иммунологические нарушения.

Связь с заболеванием человека лучше всего иллюстрируется обнаружением того факта, что мутации в гене NLRP3, которые приводят к мутации с приобретением функции, обеспечивают целый ряд аутовоспалительных состояний, известных под общим названием криопирин-ассоциированные периодические синдромы (CAPS), включая семейный холодовой аутовоспалительный синдром (FCAS), синдром Макла-Уэллса (MWS) и мультисистемное воспалительное заболевание неонатального возраста (NOMID) (Hoffman et al., Nat Genet. 29(3) (2001) 301-305). Аналогичным образом, индуцированная стерильным медиатором активация NLRP3 была вовлечена в широкий спектр расстройств, включая дегенерацию суставов (подагра, ревматоидный артрит, остеоартрит), кардиометаболические (диабет 2 типа, атеросклероз, гипертензия), центральной нервной системы (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз), желудочно-кишечные (болезнь Крона), легких (неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный гепатостеатоз, идиопатический легочный фиброз).

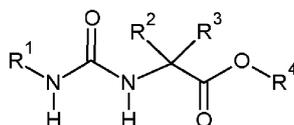
Современные варианты лечения заболеваний, в патогенезе которых участвует IL-1, включают антагонист рецептора IL-1 анакинра, Fc-содержащую растворимую гибридную конструкцию рецептора IL-1 типа 1, вспомогательный белок рецептора IL-1 рилонасепт и анти-IL-1 β моноклональное антитело канакинумаб. Например, канакинумаб лицензирован для CAPS, периодического синдрома, ассоциированного с рецептором фактора некроза опухоли (TRAPS), синдрома гипериммуноглобулина D (HIDS)/дефицита мевалонат-киназы (MKD), семейной средиземноморской лихорадки (FMF) и подагры.

Сообщалось, что некоторые малые молекулы ингибируют функцию воспаления NLRP3. Например, глибурид является специфическим ингибитором активации NLRP3, хотя и в микромолярных концентрациях, которые вряд ли достижимы *in vivo*. Сообщается, что неспецифические агенты, такие как партенолид, Bay 11-7082 и 3,4-метилендиокси- β -нитростирол, ухудшают активацию NLRP3, но, как ожидается, будут иметь ограниченную терапевтическую полезность из-за их общего структурного признака, состоящего из олефина, активированного замещением электроноакцепторной группой; что может привести к нежелательному образованию ковалентных аддуктов с белковыми группами, содержащими тиолы. Также сообщается, что ряд природных продуктов, например, β -гидроксипропанат, сульфорофан, кверцетин и сальвианоловая кислота, подавляют активацию NLRP3. Аналогичным образом, сообщалось, что многочисленные эффекторы/модуляторы других молекулярных мишеней нарушают активацию NLRP3, включая агонисты рецептора TGR5, связанного с G-белком, ингибитор котранспорта натрия-глюкозы эпиглифлозин, антагонист рецептора допамина A-68930, ингибитор обратного захвата серотонина флуоксетин, нестероидные противовоспалительные препараты фенамат и блокатор β -адренергических рецепторов небиволол. Возможность применения этих молекул в качестве терапевтических средств для хронического лечения NLRP3-зависимых воспалительных заболеваний еще предстоит установить. Ряд молекул, содержащих сульфонилмочевину, был ранее идентифицирован как мощный и селективный ингибитор посттрансляционного процессинга pro-IL-1 β (Pettegaux et al., J Pharmacol. Exp. Ther. 299, 187-197, 2001). Пример молекулы CP-456 773 из этой работы был недавно охарактеризован как специфический ингибитор активации NLRP3 (Coll et al., Nat Med 21,3 (2015): 248-255.).

Изобретение возникло из необходимости предоставить дополнительные соединения для специфической модуляции NLRP3-зависимых клеточных процессов. В частности, желательны соединения с физико-химическими, фармакологическими и фармацевтическими свойствами, улучшенными по сравнению с существующими соединениями.

Сущность изобретения

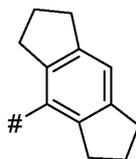
Согласно первому аспекту настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли:



где

R₁ выбирают из

незамещенного гексагидроиндаценового кольца:



где # обозначает связь с атомом азота формулы (I);

R_2 представляет собой H,

R_3 представляет собой C_{1-4} алкил- R_7 ,

где R_7 выбран из 5 или 6 членной моноциклической арильной кольцевой системы, не содержащей гетероатома или содержащей 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы, и кольцевая система R_7 не замещена или замещена 1 заместителем, выбранным из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкилгидрокси, OH, $COCH_3$, amino, циано, и

где R_8 представляет собой 5 или 6 членное моноциклическое гетероарильное кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы, где указанное кольцо не замещено или замещено C_{1-6} алкилом или оксо; и

R_4 представляет собой H, C_{1-6} алкил или C_{3-6} моноциклическую алкильную группу.

Заявители обнаружили, что соединения по настоящему изобретению служат мощными ингибиторами инфламмосомы NLRP3 и, как ожидается, могут быть использованы при лечении заболеваний, в которых участвует активность инфламмосомы.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R_3 представляет собой метил или этил- R_7 .

Предпочтительно, R_7 представляет собой моноциклический арил.

Предпочтительно, R_7 представляет собой моноциклический арил с циано заместителем.

Предпочтительно, R_7 представляет собой 5 или 6 членное моноциклическое арильное кольцо, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R_4 представляет собой метил или этил.

В соответствии со следующим аспектом настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение, определенное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль в смеси с фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем.

В соответствии со следующим аспектом настоящего изобретения предложен способ ингибирования активности инфламмосомы NLRP3 *in vitro* или *in vivo*, где указанный способ включает контактирование клетки с эффективным количеством соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью, определенных в настоящем документе.

В соответствии со следующим аспектом настоящего изобретения предложен способ лечения заболевания или расстройства, при котором у пациента, нуждающегося в таком лечении, проявляется активность инфламмосомы, где указанный способ включает введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных в настоящем документе, или фармацевтической композиции, определенной в настоящем документе.

В соответствии со следующим аспектом настоящего изобретения предложен способ лечения аутовоспалительного расстройства, аутоиммунного расстройства, нейродегенеративного заболевания или злокачественного новообразования у пациента, нуждающегося в таком лечении, где указанный способ включает введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), его фармацевтически приемлемой соли, определенных в настоящем документе, или фармацевтической композиции, определенной в настоящем документе.

В соответствии со следующим аспектом настоящего изобретения предложен способ лечения аутовоспалительного расстройства и/или аутоиммунного расстройства, выбранного из криопирин-ассоциированных аутовоспалительных синдромов (CAPS), включая семейный холодовой аутовоспалительный синдром (FCAS), синдром Макла-Уэллса (MWS), хронический младенческий неврологический кожно-артикулярный синдром (CINCA), мультисистемное воспалительное заболевание неонатального возраста (NOMID), семейную средиземноморскую лихорадку и неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD), неалкогольный стеатогепатит (NASH), подагру, ревматоидный артрит, остеоартроз, болезнь Крона, ХОБЛ, фиброз, ожирение, диабет 2 типа, рассеянный склероз и нейровоспаление, возникающие при заболеваниях, связанных с неправильным сворачиванием белков, таких как прионные болезни, у пациента, нуждающегося в таком лечении, где указанный способ включает введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных в настоящем документе, или фармацевтической композиции, определенной в настоящем документе.

В соответствии со следующим аспектом настоящего изобретения предложен способ лечения нейродегенеративного заболевания, такого как болезнь Паркинсона или болезнь Альцгеймера, у пациента, нуждающегося в таком лечении, где указанный способ включает введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных в настоящем документе, или фармацевтической композиции, определенной в настоящем

документе.

В одном варианте осуществления композиция предназначена для применения при лечении злокачественного новообразования. В особенно предпочтительных вариантах осуществления злокачественное новообразование выбрано из метастазирующего рака, рака желудочно-кишечного тракта, рака кожи, мелкоклеточного рака легкого и колоректальной аденокарциномы.

В соответствии со следующим аспектом настоящего изобретения предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция, определенные в настоящем документе, для применения при лечении аутовоспалительного расстройства, аутоиммунного расстройства, нейродегенеративного заболевания или злокачественного новообразования. В конкретном варианте осуществления аутовоспалительное или аутоиммунное расстройство представляет собой крио-пирин-ассоциированный аутовоспалительный синдром (CAPS), такой как, например, семейный холодовой аутовоспалительный синдром (FCAS), синдром Макла-Уэллса (MWS), хронический младенческий неврологический кожно-артикулярный синдром (CINCA), мультисистемное воспалительное заболевание неонатального возраста (NOMID), семейную средиземноморскую лихорадку и неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD), подагру, ревматоидный артрит, болезнь Крона, ХОБЛ, фиброз, ожирение, диабет 2 типа, рассеянный склероз или нейровоспаление, возникающие при заболеваниях, связанных с неправильным сворачиванием белков, таких как прионные болезни. В дополнительном варианте осуществления нейродегенеративное заболевание представляет собой болезнь Паркинсона или болезнь Альцгеймера, NASH и остеоартрит.

В соответствии со следующим аспектом настоящего изобретения предложено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных в настоящем документе, при производстве лекарственного средства для лечения аутовоспалительного расстройства, аутоиммунного расстройства, нейродегенеративного заболевания или злокачественного новообразования. Соответственно, аутовоспалительное или аутоиммунное расстройство представляет собой крио-пирин-ассоциированный аутовоспалительный синдром (CAPS), такой как, например, семейный холодовой аутовоспалительный синдром (FCAS), синдром Макла-Уэллса (MWS), хронический младенческий неврологический кожно-артикулярный синдром (CINCA), мультисистемное воспалительное заболевание неонатального возраста (NOMID), семейную средиземноморскую лихорадку и неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD), NASH, остеоартрит, подагру, ревматоидный артрит, болезнь Крона, ХОБЛ, фиброз, ожирение, диабет 2 типа или нейровоспаление, возникающие при заболеваниях, связанных с неправильным сворачиванием белков, таких как прионные болезни. Соответственно, нейродегенеративное заболевание представляет собой болезнь Паркинсона, или болезнь Альцгеймера, или рассеянный склероз.

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем описании, имеют такое же значение, которое обычно подразумевается специалистом в области техники, к которой относится настоящее изобретение. Хотя при осуществлении или тестировании настоящего изобретения могут быть использованы способы и материалы, аналогичные или эквивалентные тем, которые описаны в настоящем документе, ниже описаны подходящие способы и материалы. Все публикации, патентные заявки, патенты и другие ссылки, упомянутые в настоящем документе, включены в качестве ссылки в полном объеме. В случае противоречия преимущественную силу будет иметь настоящее описание, включая определения. Кроме того, вещества, способы и примеры являются только иллюстративными и не предназначены для ограничения.

Другие особенности и преимущества изобретения будут очевидны из следующего далее подробного описания и формулы изобретения.

Подробное описание

Связь с заболеванием человека лучше всего иллюстрируется обнаружением того факта, что мутации в гене NLRP3, которые приводят к мутации с приобретением функции, обеспечивают целый ряд аутовоспалительных состояний, известных под общим названием крио-пирин-ассоциированные периодические синдромы (CAPS), включая семейный холодовой аутовоспалительный синдром (FCAS), синдром Макла-Уэллса (MWS) и мультисистемное воспалительное заболевание неонатального возраста (NOMID) (Hoffman et al., Nat Genet. 29(3) (2001) 301-305). Аналогичным образом, индуцированная стерильным медиатором активация NLRP3 была вовлечена в широкий спектр расстройств, включая дегенерацию суставов (подагра, ревматоидный артрит, остеоартрит), кардиометаболические (диабет 2 типа, атеросклероз, гипертензия), центральной нервной системы (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз), желудочно-кишечные (болезнь Крона), легких (неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный гепатостеатоз, идиопатический легочный фиброз).

Определения.

Если не указано иное, термины, используемые в описании и формуле изобретения, имеют следующие значения, изложенные ниже.

Следует понимать, что ссылки на "лечение" или "врачевание" включают облегчение установленных симптомов состояния. "Лечение" или "врачевание" статуса, расстройства или состояния, таким образом, включает: (1) предотвращение или задержку появления клинических симптомов статуса, расстройства

или состояния, развивающегося у человека, который может быть иметь или предрасположен к статусу, расстройству или состоянию, но еще не испытывает или не проявляет клинических или субклинических симптомов статуса, расстройства или состояния, (2) ингибирование статуса, расстройства или состояния, то есть остановку, уменьшение или задержку развития заболевания или его рецидива (в случае поддерживающего лечения) или по меньшей мере одного его клинического или субклинического симптома, или (3) уменьшение или ослабление заболевания, то есть вызывание регрессии статуса, расстройства или состояния, или, по меньшей мере, одного из его клинических или субклинических симптомов.

"Терапевтически эффективное количество" означает количество соединения, которое при введении млекопитающему для лечения заболевания является достаточным для осуществления такого лечения заболевания. "Терапевтически эффективное количество" будет варьироваться в зависимости от соединения, заболевания и его тяжести, а также возраста, веса и т.д. млекопитающего, подлежащего лечению.

В данном описании термин "алкил" включает алкильные группы как с прямой, так и с разветвленной цепью, такие как пропил, изопропил и трет-бутил. Однако ссылки на отдельные алкильные группы, такие как "пропил", являются характерными только для варианта с прямой цепью, а ссылки на отдельные алкильные группы с разветвленной цепью, такие как "изопропил", являются характерными только для варианта с разветвленной цепью. Например, "C₁₋₆алкил" включает C₁₋₄алкил, C₁₋₃алкил, пропил, изопропил и трет-бутил.

"Алкиленовая", "алкениленовая" или "алкиниленовая" группа представляет собой алкильную, алкенильную или алкинильную группу, которая расположена между и служит для соединения двух других химических групп. Таким образом, "C₁₋₆алкилен" означает линейный насыщенный двухвалентный углеводородный радикал, содержащий от одного до шести атомов углерода, или разветвленный насыщенный двухвалентный углеводород, содержащий от трех до шести атомов углерода, например, метилен, этилен, пропилен, 2-метилпропилен, пентилен и тому подобное.

"C₂₋₆алкенилен" означает линейный двухвалентный углеводородный радикал, содержащий от двух до шести атомов углерода, или разветвленный двухвалентный углеводородный радикал, содержащий от трех до шести атомов углерода, содержащий по меньшей мере одну двойную связь, например, как в этилене, 2,4-пентадиенелене и тому подобное.

"C₂₋₆алкинилен" означает линейный двухвалентный углеводородный радикал, содержащий от двух до шести атомов углерода, или разветвленный двухвалентный углеводородный радикал, содержащий от трех до шести атомов углерода, содержащий по меньшей мере одну тройную связь, например, как в этинилене, пропиниле и бутиниле и тому подобное.

"C₃₋₈циклоалкил" означает углеводородное кольцо, содержащее от 3 до 8 атомов углерода, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил или бициклогептил.

Термин "галоген" относится к фтору, хлору, бром и йоду.

Подходящие значения для термина "C₁₋₆алкокси" включают метокси, этокси, пропокси, изопропокси и бутокси.

Подходящие значения для термина "C₁₋₃алкиламино" включают метиламино, этиламино, пропиламино и изопропиламино.

Подходящие значения для термина "ди-[C₁₋₃алкил]амино" включают диметиламино, диэтиламино, N-этил-N-метиламино и диизопропиламино.

Термин "арил" означает циклическое или полициклическое ароматическое кольцо, имеющее от 5 до 12 атомов углерода. Термин арил включает как одновалентные виды, так и двухвалентные виды. Примеры арильных групп включают, но не ограничиваются ими, фенил, бифенил, нафтил и тому подобное. Для наглядности, арил представляет собой фенил.

Термин "5-членная моноциклическая гетероарильная кольцевая система" используется для определения кольцевой системы, в которой кольцевая система необязательно содержит 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы. Подходящие примеры включают фурил, тиофенил, пирролил, изоксазол, тиазол, изотиазол, пиразол, имидазол, оксадиазол, тиадиазол, триазол и тетразол.

Фраза "соединение по изобретению" означает соединения, описанные в настоящем документе, как в общем виде, так и конкретно.

Соединения по изобретению.

Во избежание сомнений следует понимать, что в тех случаях, когда в данном описании группа квалифицируется как "определенная выше" или "выше определенная", указанная группа охватывает первое встречающееся и наиболее широкое определение, а также все без исключения конкретные определения для этой группы.

Конкретные соединения по изобретению включают, например, соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли, где, если не указано иное, каждый из R₁, R₂, R₃, R₄ и любых связанных групп заместителей имеет любые значения, определенных выше.

Различные функциональные группы и заместители, составляющие соединения формулы (I), обычно выбирают таким образом, чтобы молекулярная масса соединения не превышала 1000 дальтон. Чаще всего молекулярная масса соединения составляет менее 900, например, менее 800, или менее 750, или менее

700, или менее 650 дальтон. Более удобно, молекулярный вес составляет менее 600 и, например, составляет 550 дальтон или менее.

Подходящей фармацевтически приемлемой солью соединения по настоящему изобретению является, например, кислотно-аддитивная соль соединения по настоящему изобретению, которое является достаточно основным, например, кислотно-аддитивная соль с, например, неорганической или органической кислотой, например, хлористоводородной, бромистоводородной, серной, фосфорной, трифторуксусной, муравьиной, лимонной, метансульфонатной или малеиновой кислотой. Кроме того, подходящей фармацевтически приемлемой солью соединения по настоящему изобретению, которое является достаточно кислотным, является соль щелочного металла, например соль натрия или калия, соль щелочноземельного металла, например соль кальция или магния, соль аммония или соль с органическим основанием, которое дает фармацевтически приемлемый катион, например соль с метиламином, диметиламином, триметиламином, пиперидином, морфолином или трис-(2-гидроксиэтил)амином.

Будет понятно, что соединения формулы (I) и любые их фармацевтически приемлемые соли включают стереоизомеры, смеси стереоизомеров, полиморфы всех изомерных форм указанных соединений.

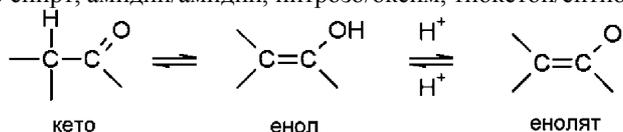
Соединения, которые имеют одну и ту же молекулярную формулу, но различаются по характеру или последовательности присоединения своих атомов или расположению этих атомов в пространстве, называются "изомерами". Изомеры, которые различаются по расположению своих атомов в пространстве, называются "стереоизомерами". Стереизомеры, которые не являются зеркальным отражением друг друга, называются "диастереомерами", а те, которые не являются зеркальными изображениями при наложении друг на друга, называются "энантиомерами". Если у соединения имеется асимметричный центр, например, он связан с четырьмя различными группами, то возможна пара энантиомеров. Энантиомер может характеризоваться абсолютной конфигурацией асимметричного центра и описывается правилами R- и S-последовательности Кана и Прелога или методом, в котором молекула вращает плоскость поляризованного света, обозначенным как правое вращение или левое вращение (то есть как (+) или (-)-изомеры, соответственно). Хиральное соединение может находиться в виде отдельного энантиомера или в виде смеси энантиомеров. Смесь, содержащая равные пропорции энантиомеров, называется "рацемической смесью".

Соединения по настоящему изобретению могут иметь один или несколько асимметричных центров; поэтому такие соединения могут быть получены в виде отдельных (R)- или (S)-стереоизомеров или в виде их смесей. Если не указано иное, описание или название конкретного соединения в описании и пунктах изобретения включает как отдельные энантиомеры, так и их смеси, как рацемические так и иные. Методы определения стереохимии и разделения стереоизомеров хорошо известны в данной области (см. обсуждение в главе 4 "Advanced Organic Chemistry", 4th edition J. March, John Wiley and Sons, New York, 2001), например, путем синтеза из оптически активных исходных материалов или путем разделения рацемической формы. Некоторые из соединений по изобретению могут иметь геометрические изомерные центры (E- и Z-изомеры). Следует понимать, что настоящее изобретение охватывает все оптические, диастереоизомерные и геометрические изомеры и их смеси, которые обладают активностью ингибирования инфламماسомы.

Настоящее изобретение также охватывает соединения по настоящему изобретению, определенные в данном документе, которые содержат одно или несколько изотопных замещений.

Также следует понимать, что некоторые соединения формулы (I) могут проявлять полиморфизм, и что изобретение охватывает все такие формы или их смеси, которые обладают активностью ингибирования инфламماسомы. Общеизвестно, что кристаллические вещества могут быть проанализированы с использованием традиционных методов, таких как рентгеновская порошковая дифрактометрия, дифференциальная сканирующая калориметрия, термогравиметрический анализ, инфракрасная спектроскопия с Фурье-преобразованием (DRIFT), спектроскопия в ближней инфракрасной области (NIR), спектроскопия ядерного магнитного резонанса раствора и/или твердого тела. Содержание воды в таких кристаллических веществах может быть определено с помощью анализа по Карлу Фишеру.

Соединения формулы (I) могут существовать в виде различных таутомерных форм, и ссылки на соединения формулы I включают все такие формы. Во избежание сомнений, когда соединение может существовать в виде одной из нескольких таутомерных форм, и только одна конкретно описана или показана, все другие, тем не менее, охватываются формулой (I). Примеры таутомерных форм включают кето-, енольные и енолятные формы, как, например, в следующих таутомерных парах: кето/енол (показан ниже), имин/енамин, амид/имино спирт, амидин/амидин, нитрозо/оксим, тиокетон/ентиол и нитро/аци-нитро.



Соединения формулы (I), содержащие функциональную аминогруппу, также могут образовывать N-оксиды. Ссылка в настоящем описании на соединение формулы I, которое содержит аминогруппу, также включает N-оксид. Когда соединение содержит несколько функциональных аминогрупп, один или не-

сколько атомов азота могут быть окислены с образованием N-оксида. Конкретными примерами N-оксидов являются N-оксиды третичного амина или атома азота азотсодержащего гетероцикла. N-оксиды могут быть получены обработкой соответствующего амина окислителем, таким как перекись водорода или перкислота (например, пероксикарбоновая кислота), см., например, *Advanced Organic Chemistry*, Jerry March, 4th Edition, Wiley Interscience, pages. Более конкретно, N-оксиды могут быть получены по методике L. W. Deady (*Syn. Comm.* 1977, 7, 509-514), в которой соединение амина реагирует с м-хлорпероксибензойной кислотой (mCPBA), например, в инертном растворителе, таком как дихлорметан.

Соединения формулы (I) можно вводить в форме пролекарства, которое расщепляется в организме человека или животного для высвобождения соединения по настоящему изобретению. Пролекарство может быть использовано для изменения физических свойств и/или фармакокинетических свойств соединения по настоящему изобретению. Пролекарство может образовываться, когда соединение по настоящему изобретению содержит подходящую группу или заместитель, к которому может быть присоединена модифицирующая свойство группа. Примеры пролекарств включают расщепляемые *in vivo* сложноеэфирные производные, которые могут образовываться по карбоксигруппе или гидроксигруппе в соединении формулы (I), и расщепляемые *in vivo* амидные производные, которые могут образовываться по карбоксигруппе или аминогруппе в соединении формулы (I).

Соответственно, настоящее изобретение включает те соединения формулы (I), которые определены выше, когда они становятся доступными путем органического синтеза и когда они становятся доступными в организме человека или животного путем расщепления их пролекарств. Соответственно, настоящее изобретение включает такие соединения формулы (I), которые получают органическими синтетическими средствами, а также такие соединения, которые продуцируются в организме человека или животного путем метаболизма соединения-предшественника, то есть соединение формулы (I) может представлять собой синтетически полученное соединение или метаболически полученное соединение.

Подходящим фармацевтически приемлемым пролекарством соединения формулы (I) является такое, которое основано на разумном медицинском заключении как подходящее для введения в организм человека или животного без нежелательной фармакологической активности и без чрезмерной токсичности. Различные формы пролекарства были описаны, например, в следующих документах:-

- a) *Methods in Enzymology*, Vol. 42, p. 309-396, edited by K. Widder, et al. (Academic Press, 1985);
- b) *Design of Prodrugs*, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985);
- c) *A Textbook of Drug Design and Development*, edited by Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5 "Design and Application of Prodrugs", by H. Bundgaard p. 113-191 (1991);
- d) H. Bundgaard, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 8, 1-38 (1992);
- e) H. Bundgaard, et al., *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 77, 285 (1988);
- f) N. Kakeya, et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 32, 692 (1984);
- g) T. Higuchi and V. Stella, "ProDrugs as Novel Delivery Systems", A.C.S. Symposium Series, Volume 14; and
- h) E. Roche (editor), "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987.

Подходящим фармацевтически приемлемым пролекарством соединения формулы (I), которое обладает карбоксигруппой, является, например, его расщепляемый *in vivo* сложный эфир. Расщепляемый *in vivo* сложный эфир соединения формулы (I), содержащего карбоксигруппу, представляет собой, например, фармацевтически приемлемый сложный эфир, который расщепляется в организме человека или животного с образованием исходной кислоты. Подходящие фармацевтически приемлемые сложные эфиры по карбокси группе включают C₁₋₆алкиловые сложные эфиры, такие как метиловый, этиловый и третбутиловый, C₁₋₆алкоксиметиловые сложные эфиры, такие как метоксиметиловые сложные эфиры, C₁₋₆алканоилоксиметиловые сложные эфиры, такие как пивалоилоксиметиловые сложные эфиры, 3-фталидиловые сложные эфиры, C₃₋₈циклоалкилкарбонилокси-C₁₋₆алкиловые сложные эфиры, такие как циклопентилкарбонилокси-метиловые и 1-циклогексилкарбонилоксиэтиловые сложные эфиры, 2-оксо-1,3-диоксоленилметиловые сложные эфиры, такие как 5-метил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-илметиловые сложные эфиры и C₁₋₆алкоксикарбонилокси-C₁₋₆алкиловые сложные эфиры, такие как метоксикарбонил-оксиметиловые и 1-метоксикарбонилоксиэтиловые сложные эфиры.

Подходящим фармацевтически приемлемым пролекарством соединения формулы (I), которое обладает гидроксигруппой, является, например, его расщепляемый *in vivo* сложный эфир или простой эфир. Расщепляемый *in vivo* сложный эфир или простой эфир соединения формулы (I), содержащего гидроксигруппу, представляет собой, например, фармацевтически приемлемый сложный эфир или простой эфир, который расщепляется в организме человека или животного с образованием исходного гидроксисоединения. Подходящие группы, образующие фармацевтически приемлемый сложный эфир по гидроксигруппе, включают неорганические сложные эфиры, такие как фосфатные эфиры (включая фосфорамидные циклические эфиры). Другие подходящие группы, образующие фармацевтически приемлемый сложный эфир по гидроксигруппе, включают C₁₋₁₀ алканоильные группы, такие как ацетиловая, бензоильная, фенилацетиловая и замещенная бензоильная и фенилацетиловая группы, C₁₋₁₀алкоксикарбонильные группы, такие как этоксикарбонил, N, N-(C₁₋₆)₂-карбамоильная, 2-диалкиламиноацетиловая и 2-карбоксиацетиловая группы. Примеры заместителей в кольце в фенил-

ацетильной и бензоильной группах включают аминометил, N-алкиламинометил, N,N-диалкиламинометил, морфолинометил, пиперазин-1-илметил и 4-(C₁₋₄алкил)пиперазин-1-илметил. Подходящие группы, образующие фармацевтически приемлемый простой эфир по гидроксигруппе, включают α-ацилоксиалкильные группы, такие как ацетоксиметильная и пивалоилоксиметильная группы.

Подходящим фармацевтически приемлемым пролекарством соединения формулы (I), которое обладает карбоксигруппой, является, например, его расщепляемый *in vivo* амид, например, амид, образованный с амином, таким как аммиак, C₁₋₄алкиламин, такой как метиламин, (C₁₋₄алкил)₂амин, такой как диметиламин, N-этил-N-метиламин или диэтиламин, C₁₋₄алкокси-C₂₋₄алкиламин, такой как 2-метоксиэтиламин, фенил-C₁₋₄ алкиламин, такой как бензиламин, и аминокислоты, такие как глицин или его сложный эфир.

Подходящим фармацевтически приемлемым пролекарством соединения формулы (I), которое обладает амино группой, является, например, его расщепляемое *in vivo* амидное производное. Подходящие фармацевтически приемлемые амиды по аминогруппе включают, например, амид, образованный с C₁₋₁₀алканоильными группами, такими как ацетильная, бензоильная, фенилацетильная и замещенная бензоильная и фенилацетильная группы. Примеры кольцевых заместителей в фенилацетильной и бензоильной группах включают аминометил, N-алкиламинометил, N,N-диалкиламинометил, морфолинометил, пиперазин-1-илметил и 4-(C₁₋₄алкил)пиперазин-1-илметил.

Эффект соединения формулы (I) *in vivo* может частично проявляться одним или несколькими метаболитами, которые образуются в организме человека или животного после введения соединения формулы (I). Как указано выше, эффекты соединения формулы (I) *in vivo* также могут проявляться путем метаболизма соединения-предшественника (пролекарства).

Хотя настоящее изобретение может относиться к любому соединению или конкретной группе соединений, определенных в настоящем документе посредством необязательных, предпочтительных или подходящих признаков или иным образом в отношении конкретных вариантов осуществления, настоящее изобретение может также относиться к любому соединению или конкретной группе соединений, которые конкретно исключают указанные необязательные, предпочтительные или подходящие признаки или конкретные варианты осуществления. Признак изобретения относится к конкретным структурным группам на R₁, что относится к объему формулы изобретения, определенной в настоящем документе. В некоторых случаях конкретные группы определяют структуры, которые не относятся к настоящему изобретению и, таким образом, могут быть отклонены. Такие структуры могут быть отклонены, когда R₁ соответствует фенилу, непосредственно замещенному по меньшей мере 2 группами, включая: 1 галогеновую группу и 1 метильную группу; 2 или более галогеновых групп; или 2 металльные группы.

Соответственно, настоящее изобретение исключает любые индивидуальные соединения, не обладающие биологической активностью, определенной в настоящем документе.

Общие способы получения.

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены любым подходящим способом, известным в данной области. Конкретные способы получения этих соединений описаны далее в прилагаемых примерах.

При описании методов синтеза, представленных в настоящем документе, и в любых ссылочных способах синтеза, которые используются для получения исходных материалов, следует понимать, что все предлагаемые условия реакции, включая выбор растворителя, реакционную атмосферу, температуру реакции, продолжительность эксперимента и методы обработки, могут быть подобраны специалистом в данной области.

Специалисту в области органического синтеза понятно, что функциональные группы, присутствующие в различных частях молекулы, должны быть совместимыми с используемыми реагентами и условиями реакции.

Понятно, что в процессе синтеза соединений по настоящему изобретению в описанных в настоящем документе способах или в процессе синтеза конкретных исходных материалов может быть желательно защитить определенные группы заместителей, чтобы предотвратить их нежелательную реакцию. Опытный химик поймет, когда такая защита требуется, и как такие защитные группы могут быть созданы и впоследствии удалены. Примеры защитных групп см. в одном из многочисленных общих обзоров на эту тему, например, "Protective Groups in Organic Synthesis" Theodora Green (издатель: John Wiley & Sons). Защитные группы могут быть удалены любым удобным способом, описанным в литературе или известным специалисту-химику в зависимости от необходимости удаления рассматриваемой защитной группы, причем такие способы выбираются таким образом, чтобы обеспечить удаление защитной группы с минимальным затрагиванием групп в другом месте в молекуле. Таким образом, если реагенты включают, например, группы, такие как amino, карбокси или гидроксил, может быть желательно защитить группу в некоторых из реакций, упомянутых в настоящем документе.

Например, подходящей защитной группой для amino или алкиламиногруппы является, например, ацильная группа, например алканоильная группа, такая как ацетил, алкоксикарбонильная группа, например, метоксикарбонильная, этоксикарбонильная или трет-бутоксикарбонильная группа, арилметоксикарбонильная группа, например, бензилоксикарбонил, или ароильная группа, например, бензоил. Условия

снятия защиты для вышеуказанных защитных групп обязательно варьируются в зависимости от выбора защитной группы. Так, например, ацильная группа, такая как алканоильная или алкоксикарбонильная группа или ароильная группа, может быть удалена, например, гидролизом с подходящим основанием, таким как гидроксид щелочного металла, например гидроксид лития или натрия. Альтернативно, ацильная группа, такая как трет-бутоксикарбонильная группа, может быть удалена, например, путем обработки подходящей кислотой, такой как хлористоводородная, серная или фосфорная кислота или трифторуксусная кислота, и арилметоксикарбонильная группа, такая как бензилоксикарбонильная группа, может быть удалена, например, гидрированием над катализатором, таким как палладий на угле, или обработкой кислотой Льюиса, например, бор трис(трифторацетат). Подходящей альтернативной защитной группой для первичной аминогруппы является, например, фталоильная группа, которая может быть удалена обработкой алкиламином, например диметиламинопропиламином, или гидразином.

Подходящей защитной группой для гидроксигруппы является, например, ацильная группа, например алканоильная группа, такая как ацетильная, ароильная группа, например, бензоил, или арилметильная группа, например, бензил. Условия снятия защиты для вышеуказанных защитных групп обязательно варьируются в зависимости от выбора защитной группы. Так, например, ацильная группа, такая как алканоильная или ароильная группа, может быть удалена, например, гидролизом с подходящим основанием, таким как гидроксид щелочного металла, например, гидроксид лития, гидроксид натрия, или аммиак. Альтернативно, арилметильная группа, такая как бензильная группа, может быть удалена, например, гидрированием над катализатором, таким как палладий на угле.

Подходящей защитной группой для карбоксигруппы является, например, этерифицирующая группа, например, метильная или этильная группа, которая может быть удалена, например, гидролизом с основанием, таким как гидроксид натрия, или, например, трет-бутильная группа, которая может быть удалена, например, обработкой кислотой, например органической кислотой, такой как трифторуксусная кислота, или, например, бензильная группа, которая может быть удалена, например, гидрированием над катализатором, таким как палладий на угле.

После того как соединение формулы (I) синтезировано с помощью любого из способов, определенных в настоящем документе, эти способы могут далее включать дополнительные стадии:

- (i) удаление любых присутствующих защитных групп;
- (ii) преобразование соединения формулы (I) в другое соединение формулы (I);
- (iii) получение фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата; и/или
- (iv) получение его пролекарства.

Полученные соединения формулы (I) могут быть выделены и очищены с использованием методов, хорошо известных в данной области.

Удобно, чтобы реакция соединений проводилась в присутствии подходящего растворителя, который предпочтительно является инертным в соответствующих условиях реакции. Примеры подходящих растворителей включают, но не ограничиваются ими, углеводороды, такие как гексан, петролейный эфир, бензол, толуол или ксилол; хлорированные углеводороды, такие как трихлорэтилен, 1,2-дихлорэтан, тетрахлорметан, хлороформ или дихлорметан; спирты, такие как метанол, этанол, изопропанол, н-пропанол, н-бутанол или трет-бутанол; простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, тетрагидрофуран (ТГФ), 2-метилтетрагидрофуран, циклопентилметилловый эфир (СРМЕ), метил-трет-бутиловый эфир (МТВЕ) или диоксан; гликолевые эфиры, такие как монометилловый или моноэтиловый эфир этиленгликоля или диметилловый эфир этиленгликоля (диглим); кетоны, такие как ацетон, метилизобутилкетон (МИБК) или бутанон; амиды, такие как ацетамид, диметилацетамид, диметилформамид (ДМФА) или N-метилпирролидинон (NMP); нитрилы, такие как ацетонитрил; сульфоксиды, такие как диметилсульфоксид (ДМСО); нитросоединения, такие как нитрометан или нитробензол; сложные эфиры, такие как этилацетат или метилацетат, или смеси указанных растворителей или смеси с водой.

Температура реакции обычно составляет от около -100°C до 300°C , в зависимости от стадии реакции и используемых условий.

Время реакции обычно находится в диапазоне от доли минуты до нескольких дней, в зависимости от реакционной способности соответствующих соединений и соответствующих условий реакции. Подходящее время реакции легко определяется способами, известными в данной области, например, мониторингом реакции. Исходя из приведенных выше температур реакции, подходящее время реакции обычно находится в диапазоне от 10 мин до 48 ч.

Кроме того, используя способы, описанные в данном документе, в сочетании с обычными приемами в данной области техники, можно легко получить дополнительные соединения по настоящему изобретению. Специалисты в данной области легко поймут, что известные вариации условий и способов следующих способов получения могут быть использованы для получения этих соединений.

Как будет понятно специалисту в области органического синтеза, соединения по настоящему изобретению легко доступны различными путями синтеза, некоторые из которых приведены в прилагаемых примерах. Специалист в данной области легко поймет, какие реагенты и условия реакции должны использоваться и как они должны применяться и адаптироваться в любом конкретном случае - где бы это ни было необходимо или полезно - для получения соединений по настоящему изобретению. Кроме того,

некоторые из соединений по настоящему изобретению могут быть легко синтезированы путем взаимодействия других соединений по настоящему изобретению в подходящих условиях, например, путем преобразования одной конкретной функциональной группы, присутствующей в соединении по настоящему изобретению или в подходящей молекуле-предшественнике, в другую, применяя стандартные методы синтеза, такие как реакции восстановления, окисления, добавления или замещения; эти методы хорошо известны специалисту. Аналогично, специалист в данной области будет применять - когда это необходимо или полезно - синтетические защищающие (или защитные) группы; подходящие защитные группы, а также способы их введения и удаления хорошо известны специалисту в области химического синтеза и более подробно описаны, например, P.G.M. Wuts, T.W. Greene, "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", 4th edition (2006) (John Wiley & Sons).

Фармацевтические композиции.

В соответствии со следующим аспектом изобретения предложена фармацевтическая композиция, которая содержит соединение по настоящему изобретению, определенное выше, или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват в сочетании с фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем.

Композиции по настоящему изобретению могут быть в форме, подходящей для перорального применения (например, в виде таблеток, пастилок, твердых или мягких капсул, водных или масляных суспензий, эмульсий, диспергируемых порошков или гранул, сиропов или эликсиров), для местного применения (например, в виде кремов, мазей, гелей или водных или масляных растворов или суспензий), для введения путем ингаляции (например, в виде тонкоизмельченного порошка или жидкого аэрозоля), для введения путем инсуффляции (например, в виде тонкоизмельченного порошка) или для парентерального введения (например, в виде стерильного водного или масляного раствора для внутривенного, подкожного, внутримышечного, внутривентриального или внутримышечного введения или в виде суппозитория для ректального введения).

Композиции по изобретению могут быть получены обычными способами с использованием обычных фармацевтических вспомогательных веществ, хорошо известных в данной области. Таким образом, композиции, предназначенные для перорального применения, могут содержать, например, один или несколько красителей, подсластителей, ароматизаторов и/или консервантов.

Эффективное количество соединения по настоящему изобретению для применения в терапии представляет собой количество, достаточное для лечения или предотвращения состояния, связанного с инфекцией, упомянутого в настоящем документе, для замедления его прогрессирования и/или уменьшения симптомов, связанных с состоянием.

Количество активного ингредиента, которое объединяют с одним или несколькими вспомогательными веществами для получения стандартной лекарственной формы, обязательно будет варьироваться в зависимости от индивидуума, которого лечат, и конкретного пути введения. Например, состав, предназначенный для перорального введения людям, обычно будет содержать, например, от 0,5 мг до 0,5 г активного агента (более предпочтительно, от 0,5 до 100 мг, например, от 1 до 30 мг) в сочетании с подходящим и удобным количеством вспомогательных веществ, которое может варьироваться от около 5 до около 98 процентов по массе всей композиции.

Размер дозы для терапевтических целей соединений по изобретению будет, естественно, изменяться в зависимости от природы и тяжести состояний, возраста и пола животного или пациента и способа введения в соответствии с хорошо известными принципами медицины.

При использовании соединения по настоящему изобретению в терапевтических или профилактических целях его обычно вводят таким образом, чтобы достигалась суточная доза в диапазоне, например, от 0,1 мг/кг до 75 мг/кг массы тела, когда дается, если требуется, отдельными дозами. Как правило, при парентеральном введении будут применяться более низкие дозы. Так, например, для внутривенного или внутривентриального введения обычно будет использоваться доза в диапазоне, например, от 0,1 мг/кг до 30 мг/кг массы тела. Аналогичным образом, для введения путем ингаляции будет использоваться доза в диапазоне, например, от 0,05 мг/кг до 25 мг/кг массы тела. Также может быть подходящим пероральное введение, особенно в виде таблеток. Как правило, стандартные лекарственные формы будут содержать от около 0,5 мг до 0,5 г соединения по настоящему изобретению.

Терапевтическое использование и применение.

Настоящее изобретение относится к соединениям, которые действуют как ингибиторы активности инфламмосомы. Настоящее изобретение, следовательно, относится к способу ингибирования активности инфламмосомы *in vitro* или *in vivo*, где указанный способ включает контактирование клетки с эффективным количеством соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как определено в настоящем документе.

Эффективность соединений по изобретению может быть определена с помощью общепринятых моделей анализа/заболевания в соответствии со стандартной практикой выяснения того же, что описано в данной области техники, и обнаружено в современных общих знаниях.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения заболевания или расстройства, при котором у пациента, нуждающегося в таком лечении, участвует активность инфламмосомы, где указанный

способ включает введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, определенных в настоящем документе.

Обычно соединения по настоящему изобретению, которые ингибируют созревание цитокинов семейства IL-1, эффективны при всех терапевтических показаниях, которые опосредованы или связаны с повышенными уровнями активных форм цитокинов, принадлежащих к семейству IL-1. цитокинов (Sims J. et al. *Nature Reviews Immunology* 10, 89-102 (February 2010)).

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

Соответственно, соединения по настоящему изобретению могут быть использованы для лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из аутовоспалительного заболевания, аутоиммунного заболевания, нейродегенеративного заболевания и злокачественного новообразования. Указанное аутовоспалительное и аутоиммунное заболевание соответствующим образом выбрано из группы, состоящей из NASH, остеоартрита, злокачественного новообразования, криопирин-ассоциированного периодического синдрома (CAPS) (такого как, например, семейный холодовой аутовоспалительный синдром (FCAS), синдром Макла-Уэллса (MWS), хронический младенческий неврологический кожно-артикулярный синдром (CINCA)/мультисистемное воспалительное заболевание неонатального возраста (NOMID)), семейной средиземноморской лихорадки и неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), подагры, ревматоидного артрита, болезни Крона, ХОБЛ, фиброза, ожирения, диабета 2 типа, рассеянного склероза и нейровоспаления, возникающего при заболеваниях с неправильным сворачиванием белков, таких как прионные болезни. Указанное нейродегенеративное заболевание соответствующим образом выбрано из болезни Паркинсона и болезни Альцгеймера.

Соответственно, соединения по настоящему изобретению могут быть использованы для лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из криопирин-ассоциированного периодического синдрома (CAPS), такого как, например, семейный холодовой аутовоспалительный синдром (FCAS), синдром Макла-Уэллса (MWS), хронический младенческий неврологический кожно-артикулярный синдром (CINCA), мультисистемное воспалительное заболевание неонатального возраста (NOMID), семейная средиземноморская лихорадка и неалкогольная жировая болезнь печени (NAFLD), подагра, ревматоидный артрит, болезнь Крона, ХОБЛ, фиброз, ожирение, диабет 2 типа, рассеянный склероз, нейровоспаление, возникающее при заболеваниях с неправильным сворачиванием белков, таких как прионная болезнь, болезнь Паркинсона и болезнь Альцгеймера.

Лечение при раке; связи с инфламмасомой.

Давно замечено, что хронические реакции инфламмасы связаны с различными типами рака. В процессе злокачественной трансформации или раковой терапии инфламмасы могут активироваться в ответ на сигналы опасности, и эта активация может быть как полезной, так и вредной при злокачественном новообразовании.

Экспрессия IL-1 повышена при различных раковых заболеваниях (включая рак молочной железы, простаты, толстой кишки, легких, головы и шеи и меланому), и у пациентов с опухолями, продуцирующими IL-1, обычно прогноз хуже (Lewis, Anne M., et al. "Interleukin-1 and cancer progression: the emerging role of interleukin-1 receptor antagonist as a novel therapeutic agent in cancer treatment". *Journal of translational medicine* 4.1 (2006): 48).

Рак, происходящий из эпителиальных клеток (карцинома) или эпителия в железах (аденокарцинома), является гетерогенным; состоящий из множества различных типов клеток. Это может включать фибробласты, иммунные клетки, адипоциты, эндотелиальные клетки и перициты, среди прочих, которые могут быть секреторными цитокины/хемокины (Grivnennikov, Sergei I, Florian R. Greten, and Michael Karin. "Immunity, inflammation, and cancer". *Cell* 140,6 (2010): 883-899). Это может привести к воспалению, связанному со злокачественным новообразованием, через инфильтрацию иммунных клеток. Наличие лейкоцитов в опухолях известно, но только недавно стало очевидным, что воспалительное микроокружение является важным компонентом всех опухолей.

Большинство опухолей (>90%) являются результатом соматических мутаций или факторов окружающей среды, а не мутаций зародышевой линии, и многие окружающие причины злокачественного новообразования связаны с хроническим воспалением (20% случаев рака связаны с хронической инфекцией, 30% с курением/вдыханием загрязняющих веществ и 35% с факторами питания (20% всех видов

рака связаны с ожирением) (Aggarwal, Bharat B., R. V. Vijayalekshmi, and Bokyung Sung. "Targeting inflammatory pathways for prevention and therapy of cancer: short-term friend, long-term foe". *Clinical Cancer Research* 15,2 (2009): 425-430).

Рак ЖКТ.

Рак желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) часто связан с хроническим воспалением. Например, инфекция *H. pylori* связана с раком желудка (Amieva, Manuel, and Richard M. Peek. "Pathobiology of Helicobacter pylori-Induced Gastric Cancer". *Gastroenterology* 150,1 (2016): 64-78). Колоректальный рак ассоциируется с воспалительным заболеванием кишечника (Bernstein, Charles N., et al. "Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease". *Cancer* 91,4 (2001): 854-862). Хроническое воспаление в желудке приводит к усилению регуляции IL-1 и других цитокинов (Basso D, et al., (1996). *Helicobacter pylori* infection enhances mucosal interleukin-1 beta, interleukin-6, and the soluble receptor of interleukin-2. *Int J Clin Lab Res* 26: 207-210), и полиморфизмы в гене IL-1 могут увеличивать риск рака желудка (Wang P, et al., (2007) Association of interleukin-1 gene polymorphisms with gastric cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer* 120:552-562).

В 19% случаев рака желудка экспрессия каспазы-1 снижается, что коррелирует со стадией, метастазами в лимфатических узлах и выживаемостью (Jee et al., 2005). *Mycoplasma hyorhinis* ассоциируется с развитием рака желудка, а активация инфламмосомы NLRP3 может быть связана с его активацией метастазирования рака желудка (Xu et al., 2013).

Злокачественные новообразования кожи.

Ультрафиолетовое излучение представляет собой наибольший экологический риск развития рака кожи, который вызывается повреждением ДНК, иммуносупрессией и воспалением. Наиболее злокачественный рак кожи, меланома, характеризуется повышенной активностью воспалительных цитокинов, все из которых могут регулироваться с помощью IL-1 (Lazar-Molnar, Eszter, et al. "Autocrine and paracrine regulation by cytokines and growth factors in melanoma". *Cytokine* 12,6 (2000): 547-554). Системное воспаление индуцирует усиление метастазирования и роста клеток меланомы посредством IL-1-зависимых механизмов *in vivo*. Было показано, что использование ингибирования метастазирования тимохиноном в модели меланомы мыши B16F10 зависит от ингибирования инфламмосомы NLRP3 (Ahmad, Israr, et al. "Thymoquinone suppresses metastasis of melanoma cells by inhibition of NLRP3 inflammasome". *Toxicology and applied pharmacology* 270,1 (2013): 70-76).

Глиобластома.

NLRP3 способствует устойчивости к радиотерапии при глиоме. Ионизирующее излучение может индуцировать экспрессию NLRP3, тогда как ингибирование NLRP3 снижало рост опухоли и продлеvalo выживание мыши после лучевой терапии. Поэтому ингибирование инфламмосомы NLRP3 может обеспечить терапевтическую стратегию для радиационно-резистентной глиомы (Li, Lianling и Yuguang Liu). "Aging-related gene signature regulated by Nlrp3 predicts glioma progression". *American journal of cancer research* 5.1 (2015): 442).

Метастаз.

В более широком смысле заявители считают, что NLRP3 участвует в развитии метастазирования, и, следовательно, модуляция NLRP3 должна это реально блокировать. IL-1 участвует в генезе опухоли, опухолевой инвазивности, метастазировании, взаимодействиях с хозяином опухоли (Apte, Ron N., et al. "The involvement of IL-1 in tumorigenesis, tumor invasiveness, metastasis and tumor-host interactions". *Cancer and Metastasis Reviews* 25,3 (2006): 387-408) и ангиогенезе (Voronov, Elena, et al. "IL-1 is required for tumor invasiveness and angiogenesis". *Proceedings of the National Academy of Sciences* 100,5 (2003): 2645-2650).

Ген IL-1 часто экспрессируется в метастазах у пациентов с несколькими типами рака человека. Например, мРНК IL-1 была высокоэкспрессирована в более чем половине всех протестированных образцов метастатической опухоли человека, включая, в частности, немелкоклеточный рак легкого, колоректальную аденокарциному и образцы опухоли меланомы (Elaraj, Dina M., et al. "The role of interleukin 1 in growth and metastasis of human cancer xenografts". *Clinical Cancer Research* 12,4 (2006): 1088-1096), и IL-1RA ингибирует рост ксенотрансплантата в опухолях, продуцирующих IL-1, но без антипролиферативного эффекта *in vitro*.

Кроме того, передача сигналов IL-1 является биомаркером для прогнозирования пациентов с раком молочной железы с повышенным риском развития костного метастазирования. В мышечных моделях IL-1 и его рецептор активируются в клетках рака молочной железы, которые метастазируют в кости по сравнению с клетками, которые этого не делают. В мышечной модели антагонист рецептора IL-1 анакинра уменьшал пролиферацию и ангиогенез в дополнение к оказанию значительного воздействия на среду опухоли, уменьшая маркеры метаболизма кости, IL-1 и TNF-альфа (Holen, Ingunn et al. "IL-1 drives breast cancer growth and bone metastasis *in vivo*". *Oncotarget* (2016).

IL-18 индуцировал продуцирование MMP-9 в клеточной линии лейкемии человека HL-60, способствуя тем самым деградации внеклеточного матрикса и миграции и инвазивности раковых клеток (Zhang, Bin, et al. "IL-18 increases invasiveness of HL-60 myeloid leukemia cells: up-regulation of matrix metalloproteinases-9 (MMP-9) expression". *Leukemia research* 28,1 (2004): 91-95). Кроме того, IL-18 может поддерживать развитие метастазирования опухоли в печени, индуцируя экспрессию VCAM-1 в синусоидальном эндотелии печени (Carrascal, Maria Teresa, et al. "Interleukin-18 binding protein reduces b16 melanoma he-

patic metastasis by neutralizing adhesiveness and growth factors of sinusoidal endothelium". *Cancer Research* 63,2 (2003): 491-497).

CD36.

Рецептор акцептора жирных кислот CD36 выполняет двойную роль в инициации транскрипции гена про-IL-1 и индукции сборки воспалительного комплекса NLRP3. CD36 и гетеродимер TLR4-TLR6 распознают oxLDL, который иницирует сигнальный путь, приводящий к транскрипционной активации NLRP3 и про-IL-1 (сигнал 1). CD36 также опосредует интернализацию oxLDL в лизосомальный компартмент, где образуются кристаллы, которые индуцируют лизосомальный разрыв и активацию воспаления NLRP3 (сигнал 2) (Kagan, J. and Horng T., "NLRP3 inflammasome activation: CD36 serves double duty". *Nature immunology* 14,8 (2013): 772-774).

Субпопуляция клеток карциномы ротовой полости человека экспрессирует высокие уровни CD36 рецептора акцептора жирных кислот и обладает уникальной способностью инициировать метастазирование. Пальмитиновая кислота или диета с высоким содержанием жиров увеличивала метастатический потенциал клеток CD36+. Нейтрализующие анти-CD36-антитела блокировали метастазирование в ортотопических мышечных моделях рака полости рта человека. Присутствие клеток, инициирующих метастазирование CD36+, коррелирует с плохим прогнозом для многих типов карцином. Предполагается, что пищевые липиды могут способствовать метастазированию (Pasqual, G, Avgustinova, A., Mejetta, S, Martin, M, Castellanos, A, Attolini, CS-O, Berenguer, A., Prats, N, Toll, A, Hueto, JA, Bescos, C, Di Croce, L, and Benitah, SA. 2017 "Targeting metastasis-initiating cells through the fatty acid receptor CD36" *Nature* 541:41-45).

При гепатоцеллюлярной карциноме экзогенная пальмитиновая кислота активировала программу, подобную эпителиально-мезенхимальному переходу (EMT), и индуцировала миграцию, которая снижалась ингибитором CD36, сульфо-N-сукцинимидолеатом (Nath, Aritro, et al. "Elevated free fatty acid uptake via CD36 promotes epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma". *Scientific reports* 5, 2015). Индекс массы тела не был связан со степенью EMT, подчеркивая, что на самом деле важны CD36 и свободные жирные кислоты.

Раковые стволовые клетки (CSC) используют CD36 для стимулирования их поддержания. Окисленные фосфолипиды, лиганды CD36, присутствовали в глиобластоме, и пролиферация CSC, но не CSC увеличилась при воздействии окисленных LDL. CD36 также коррелирует с прогнозом пациента.

Устойчивость к химиотерапии.

В дополнение к прямым цитотоксическим эффектам химиотерапевтические агенты используют иммунную систему хозяина, которая способствует противоопухолевой активности. Однако было показано, что гемцитабин и 5-FU активируют NLRP3 в миелоидных клетках-супрессорах, что приводит к выработке IL-1, что снижает противоопухолевую эффективность. Механистически эти агенты дестабилизировали лизосому, высвобождая катепсин В для активации NLRP3. IL-1 стимулировал выработку IL-17 из CD4+ Т-клеток, что, в свою очередь, притупляло эффективность химиотерапии. Более высокие противоопухолевые эффекты как для гемцитабина, так и для 5-FU наблюдались, когда опухоли были устанавлены у мышей NLRP3^{-/-} или Caps1^{-/-}, или мышей WT, получавших IL-1RA. Следовательно, активация NLRP3 супрессорных клеток миелоидного происхождения ограничивает противоопухолевую эффективность гемцитабина и 5-FU (Bruchard, Melanie, et al. "Chemotherapy-triggered cathepsin B release in myeloid-derived suppressor cells activates the Nlrp3 inflammasome and promotes tumour growth". *Nature medicine* 19.1 (2013): 57-64). Следовательно, соединения по настоящему изобретению могут быть полезны в химиотерапии для лечения ряда раковых заболеваний.

Соединения по настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемые соли могут быть введены отдельно в качестве монотерапии или могут быть введены в дополнение к одному или нескольким другим веществам и/или способам лечения. Такое комбинированное лечение может быть осуществлено посредством одновременного, последовательного или раздельного введения доз индивидуальных компонентов терапии.

Например, терапевтическая эффективность может быть повышена путем введения адьюванта (т.е. сам по себе адьювант может иметь только минимальное терапевтическое преимущество, но в сочетании с другим терапевтическим агентом общая терапевтическая польза для индивидуума увеличивается). Альтернативно, только в качестве примера, польза, испытываемая индивидуумом, может быть увеличена путем введения соединения формулы (I) с другим терапевтическим агентом (который также включает терапевтический режим), который также имеет терапевтическую пользу.

В тех случаях, когда соединение по настоящему изобретению вводят в сочетании с другими терапевтическими агентами, для соединения по настоящему изобретению может не быть необходимым нуждаться тот же путь введения, что и для других терапевтических агентов, и из-за различных физических и химических характеристик оно может быть введено другим путем. Например, соединение по настоящему изобретению можно вводить перорально, чтобы генерировать и поддерживать его хорошие уровни в крови, тогда как другой терапевтический агент можно вводить внутривенно. Первоначальное введение может быть осуществлено в соответствии с установленными протоколами, известными в данной области, и затем, на основании наблюдаемых эффектов, квалифицированный врач может изменить дозировку, способы введения и время введения.

Конкретный выбор другого терапевтического средства будет зависеть от диагноза лечащих врачей и их суждения о состоянии индивидуума и соответствующего протокола лечения. В соответствии с этим аспектом изобретения предложена комбинация для применения при лечении заболевания, в котором участвует активность инфламмосомы, включающая соединение по настоящему изобретению, определенное выше, или его фармацевтически приемлемую соль и другой подходящий агент.

В соответствии со следующим аспектом изобретения предложена фармацевтическая композиция, которая содержит соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемую соль в комбинации с подходящим для сочетания фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем.

Помимо применения в терапевтической медицине? соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли также могут быть использованы в качестве фармакологических средств при разработке и стандартизации тест-систем *in vitro* и *in vivo* для оценки эффектов ингибиторов инфламмосомы у лабораторных животных, таких как собаки, кролики, обезьяны, крысы и мыши, в рамках поиска новых терапевтических агентов.

В любых из вышеупомянутых фармацевтических композиций, способа, метода, использования, лекарственного средства и особенностей изготовления по настоящему изобретению также применимы любые альтернативные варианты осуществления макромолекул по настоящему изобретению, описанные в настоящем документе.

Пути введения.

Соединения по изобретению или фармацевтические композиции, содержащие эти соединения, можно вводить субъекту любым удобным путем введения, системно/периферически или местно (то есть в месте желаемого действия).

Пути введения включают, но не ограничиваются ими, пероральный (например, прием внутрь); буккальный; сублингвальный; трансдермальный (включая, например, повязку, пластырь и т.д.); трансмукозальный (включая, например, повязку, пластырь и т. д.); интраназальный (например, с помощью назального спрея); введение в глаза (например, глазными каплями); пульмональное (например, с помощью ингаляционной или инсуффляционной терапии с использованием, например, аэрозоля, например, через рот или нос); ректальный (например, с помощью суппозитория или клизмы); вагинальный (например, пессарием); парентеральный, например, путем инъекции, включая подкожный, внутривенный, внутримышечный, внутривенный, внутриартериальный, внутрисердечный, интратекальный, интраспинальный, интракапсулярный, субкапсулярный,

интраорбитальный, внутрибрюшинный, интратрахеальный, подкутикулярный, внутрисуставной, субарахноидальный и интратеральный; путем имплантации депо или резервуара, например, подкожно или внутримышечно.

При описании настоящего изобретения следующие далее примеры предлагаются в качестве иллюстрации, а не ограничения.

Конкретные примеры.

Далее изобретение будет описано со ссылкой на следующие иллюстративные примеры. Некоторые сокращения, которые могут появиться в этом разделе, определены следующим образом:

АСН - ацетонитрил,

Вос - трет-бутоксикарбонил,

ТФУ - трифторуксусная кислота,

MeOH - метанол,

HCl - хлористоводородная кислота,

ДХМ - дихлорметан,

ТСХ - тонкослойная хроматография,

ДМСО - диметилсульфоксид,

ВЭЖХ - высокоэффективная жидкофазная хроматография,

EtOAc - этилацетат,

FCC - колоночная флэш-хроматография,

ТГФ - тетрагидрофуран,

NaOH - гидроксид натрия,

УЭЖХ - ультраэффективная жидкостная хроматография,

Ar - аргон,

ИВ - исходное вещество,

ЖХ-МС - жидкостная хроматография-масс-спектрометрия,

Et₃N - триэтиламин,

RM - реакционная смесь,

экв. - эквиваленты,

к.т. - комнатная температура/температура окружающей среды,

ч - часы,

Pd₂(dba)₃ - трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0),

Me₄tBuXPhos - метансульфонато(2-ди-трет-бутилфосфино-3,4,5,6 тетраметил-2',4',6'-триизопропил-

1,1-бифенил)(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий(II),

ВЭЖХ - высокоэффективная жидкофазная хроматография.

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены в соответствии со способами, приведенными в следующих схемах и примерах, с использованием соответствующих веществ, и, кроме того, проиллюстрированы в следующих конкретных примерах. Приведены аналитические данные соединений, полученных по следующим примерам. Если не указано иного, то все исходные вещества получали из коммерческих источников и использовали без дополнительной очистки. Если не указано иное, все температуры выражены в °С, и все реакции проводятся при комнатной температуре. Соединения обычно очищают хроматографией на силикагеле, препаративной тонкослойной хроматографией или препаративной ВЭЖХ.

¹H ЯМР регистрируют на спектрометрах 400 МГц. Химические сдвиги (δ) представлены в м.д. относительно сигнала остаточного растворителя ($\delta=2,5$ м. д. для ¹H ЯМР в ДМСО-d₆). Данные ¹H ЯМР представлены следующим образом: химический сдвиг (мультиплетность, константы связывания и количество атомов водорода).

Мультиплетность в сокращенном виде представлена следующим образом: с (синглет), д (дублет), т (триплет) и м (мультиплет).

ЖХ-МС анализы.

УЭЖХ-МС:

Аппаратура: Shimadzu LC-MS 2020 колонка: Waters Acquity УЭЖХ HSS C18, 50 мм×2,1 мм×1,8 мкм

Элюенты:

(А) 0,1% муравьиная кислота в АСN

(В) 0,1% муравьиная кислота в воде

Автосамплер: объем впрыска: 1 мкл

Насос:

Время [мин]	Поток [мл/мин]	%В
0,00	0,5	95
0,00	0,5	95
4,00	0,5	5
5,00	0,5	5
5,20	0,5	95
6,00	0,5	95

Колоночное отделение: температура колонки: 25°С, время анализа: 6 мин

Детектор: длина волны: 200-300 нм (254, 230, 270, 280 нм)

ВЭЖХ-МС:

Аппаратура: MS Bruker Amazon SL; LC Dionex Ultimate 3000; ВЭЖХ с детектором UV-Vis или DAD

колонка: Kinetex XB C18 4,6×50 мм 2,6 мкм

Элюенты:

(А) раствор 0,1% муравьиная кислота-вода

(В) раствор 0,1% муравьиная кислота-АСN

Автосамплер: объем впрыска: 1 мкл

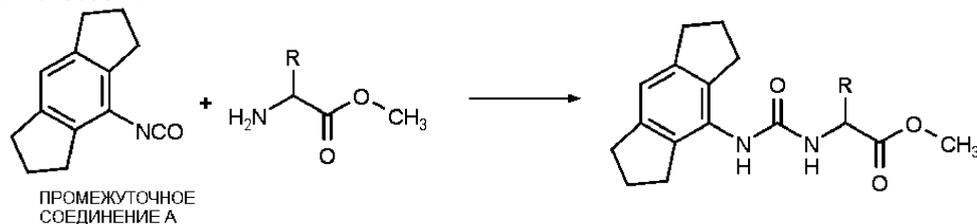
Насос: поток: 0,5 мл/мин

Время [мин]	[%] В
0,0	20
6,7	80
7,5	80
7,8	95
9,5	95
10,0	20
12,0	20

Колоночное отделение: температура колонки: 25°С, время анализа: 12 мин

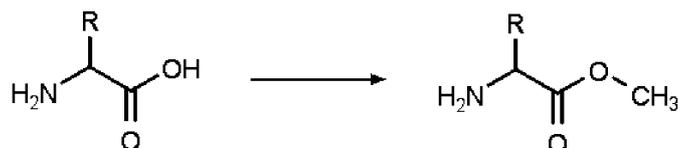
Детектор: длина волны 200-300 нм (220, 254, 280 нм)

Общие способы.
Общий способ А.



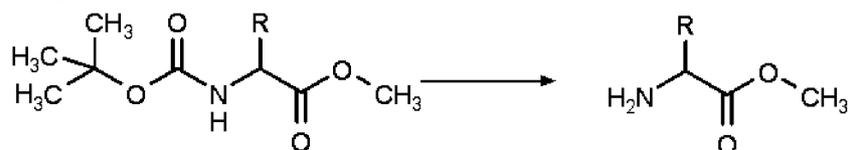
К перемешиваемому раствору сложного аминоэфира (или гидрохлорида сложного аминоэфира с 1 экв. Et₃N) в ACN добавляли по каплям раствор промежуточного соединения А в ACN. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, затем фильтровали. Образовавшийся осадок промывали ACN и сушили при пониженном давлении с получением желаемого продукта.

Общий способ В.



К охлажденному до 0°C раствору метанола добавляли по каплям тионилхлорид (20 экв.) и реакционную смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 30 мин. Добавляли аминокислоту и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении с получением желаемого продукта.

Общий способ С.



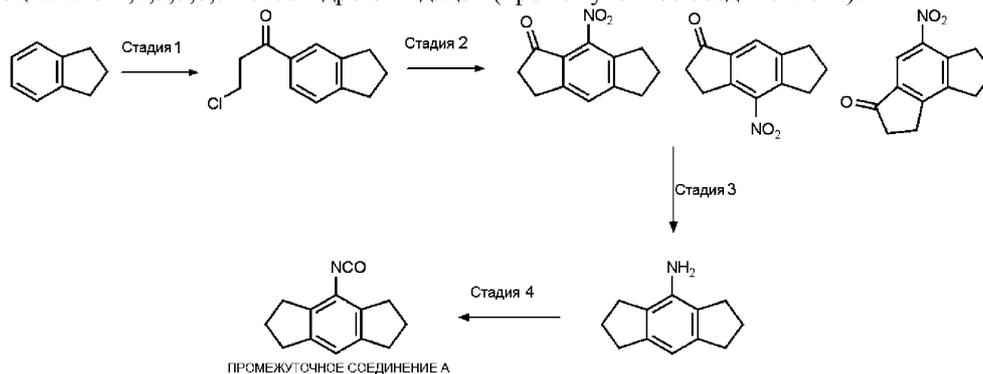
К раствору Вос защищенного исходного вещества в MeOH добавляли по каплям 4М HCl в диоксане (20 экв.). Реакционную смесь перемешивали до тех пор, пока по данным ТСХ исходное вещество больше не наблюдалось, и затем упаривали с получением желаемого продукта.

Промежуточные соединения.

Нижеприведенные промежуточные соединения были получены следующим образом:

Промежуточное соединение А.

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



Стадия 1.

3-Хлор-1-(2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)пропан-1-он.

Суспензию хлорида алюминия (12,4 г, 0,093 моль) в ДХМ (50 мл) в атмосфере аргона охлаждали до температуры -10°C при энергичном перемешивании. К этому добавляли по каплям раствор 3-хлорпропионил хлорида (11 г, 0,093 моль) и индана (10 г, 0,085 моль) в ДХМ (15 мл) в течение 0,5 ч, температуру поддерживали в диапазоне между -15°C и -5°C. Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь добавляли по каплям к холодной (0°C) 2М HCl в течение 30 мин, поддерживая температуру в диапазоне между 0°C и 10°C. Слои разделяли и водную фазу промывали ДХМ (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали последовательно водой, насыщенным раствором бикарбоната натрия и насыщенным солевым раствором. Органические фазы сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении до примерно 30 мл. Добавляли гексан (50 мл) и продолжали упаривание, процедуру повторяли дважды. После

последующего добавления гексана (50 мл) взвесь фильтровали и сушили с получением 3-хлор-1-(2,3-дигидро-1Н-инден-5-ил)пропан-1-она в виде твердого вещества рыжевато-коричневого цвета.

Выход=81%.

MS ES⁺: не ионизированный.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,84 (д, 1H), 7,78-7,76 (м, 1H), 7,37 (д, J=8 Гц, 1H), 3,92 (т, J=6 Гц, 2H), 3,51 (т, J=6 Гц, 2H), 2,92 (т, J=8 Гц, 4H), 2,09-2,01 (м, 2H).

Стадия 2.

Смесь 8-нитро-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-1-она, 4-нитро-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-1-она и 5-нитро-1,2,3,6,7,8-гексагидро-s-индацен-3-она-3-хлор-1-(2,3-дигидро-1Н-инден-5-ил)пропан-1-он (82 г, 0,39 моль) по частям добавляли к концентрированной серной кислоте (71 мл, 1,34 моль). Полученную смесь нагревали до температуры 60°C в течение 2 дней. Реакционную смесь охлаждали до температуры 0°C и добавляли по каплям смесь азотной кислоты (26 мл, 0,59 моль) и серной кислоты (26 мл, 0,49 моль). Реакционную смесь перемешивали при температуре в диапазоне между 0°C и 5°C в течение 1 ч. Реакционную смесь медленно добавляли к смеси воды и ДХМ при охлаждении на ледяной бане. Слои разделяли и водный слой экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои промывали последовательно насыщенным соевым раствором и насыщенным раствором бикарбоната натрия. Органические слои сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Сырую смесь очищали с помощью FCC (гексан/этилацетат). Продукты затем очищали путем кристаллизации из MeOH с получением желаемых продуктов.

8-Нитро-1,2,3,5, 6,7-гексагидро-s-индацен-1-он.

Выход = 36%.

MS ES⁺: 218.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,67 (с, 1H), 3,15-3,08 (м, 2H), 3,04 (т, J=8 Гц, 2H), 2,90 (т, J=8 Гц, 2H), 2,77-2,71 (м, 2H), 2,17-2,10 (м, 2H).

4-Нитро-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-1-он.

Выход=5%.

MS ES⁺: 218.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,82 (с, 1H), 3,41-3,36 (м, 2H), 3,34-3,29 (м, 3H), 3,02 (т, J=8 Гц, 2H), 2,77-2,69 (м, 2H), 2,17-2,10 (м, 2H).

5-Нитро-1,2,3,6,7,8-гексагидро-s-индацен-3-он.

Выход = 4%.

MS ES⁺: 218.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,09 (с, 1H), 3,39 (т, J=8 Гц, 2H), 3,14-3,09 (м, 2H), 3,01 (т, J=8 Гц, 2H), 2,81-2,73 (м, 2H), 2,23-2,15 (м, 2H).

Стадия 3.

1,2,3,5,6,7-Гексагидро-s-индацен-4-амин.

Смесь 8-нитро-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-1-она и 4-нитро-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-1-она (7,00 г, 0,032 моль) суспендировали в MeOH (70 мл). Обрабатывали 20% гидроксидом палладия на углеводе (50% мокрый, 1,72 г, 0,012 моль), затем метансульфоновой кислотой (3,41 г, 0,035 моль). Смесь гидрировали под давлением 35 фунтов на квадратный дюйм в течение 5 ч. Катализатор удаляли путем фильтрования и промывали MeOH. Фильтрат разбавляли водой (350 мл) и затем pH доводили до 11 с помощью 2N NaOH. Образовавшуюся взвесь фильтровали и сырые твердые вещества перекристаллизовывали из смеси MeOH/вода (9:1) с получением 1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-амина в виде бесцветных кристаллических иголок.

Выход = 73%.

MS ES⁺: 174,1.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 6,35 (с, 1H), 4,52 (с, 2H), 2,72 (т, J=7 Гц, 4H), 2,59 (т, J=7 Гц, 4H), 2,00-1,93 (м, 4H).

Стадия 4.

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

В перемешиваемый раствор 1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-амина (1,1 г, 6,35 ммоль) и Et₃N (0,973 мл, 6,98 ммоль) в ТГФ (20 мл) одной порцией добавляли трифосген (0,64 г, 2,16 ммоль). Смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 4 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. ТГФ упаривали и остаток обрабатывали пентаном и фильтровали через слой из силикагеля. Упаривание растворителя в вакууме давало 4-изоцианато-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен в виде твердого вещества белого цвета.

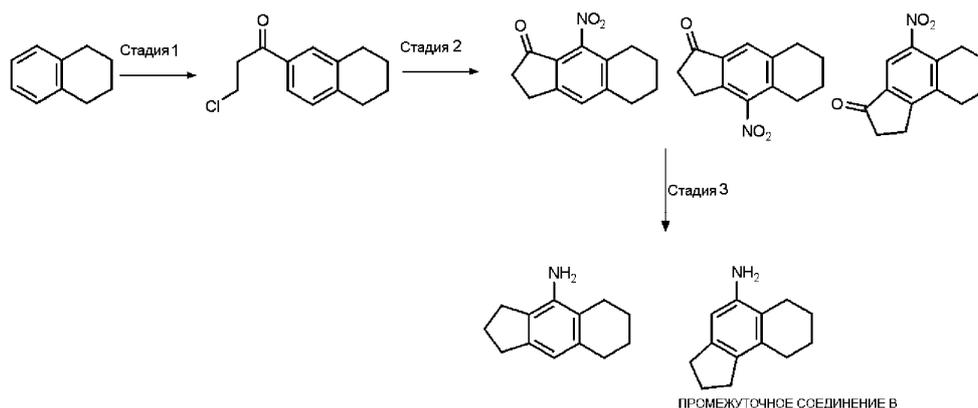
Выход = 71%.

MS ES⁺: не ионизированный.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 6,96 (с, 1H), 2,94-2,89 (м, 8H), 2,22-2,03 (м, 4H).

Промежуточное соединение В.

Этил 1H,2H,3H,6H,7H,8H,9H-циклопента[а]нафталин-5-амин (промежуточное соединение В).



Стадия 1.

3-Хлор-1-(5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)пропан-1-он.

Суспензию хлорида алюминия (5,58 г, 0,042 моль) в ДХМ (30 мл) в атмосфере аргона охлаждали до температуры -10°C при энергичном перемешивании. Добавляли по каплям раствор 3-хлорпропионил хлорида (3,6 мл, 0,038 моль) и тетралина (5 г, 0,038 моль) в ДХМ (10 мл) в течение 0,5 ч, температуру поддерживали в диапазоне между -15°C и -5°C . Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь добавляли по каплям к холодной (0°C) 2М НСl в течение 30 мин, поддерживая температуру в диапазоне между 0°C и 10°C . Слои разделяли и водную фазу промывали ДХМ (3 \times 20 мл). Объединенные органические слои промывали последовательно водой, насыщенным раствором бикарбоната натрия и насыщенным солевым раствором. Органические фазы сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением 3-хлор-1-(2,3-дигидро-1Н-инден-5-ил)пропан-1-она в виде твердого вещества желтого цвета.

Выход = 91%.

MS ES⁺: не ионизированный.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,84 (д, 1Н), 7,69-7,66 (м, 2Н), 7,20 (д, J=8 Гц, 1Н), 3,91 (т, J=6 Гц, 2Н), 3,49 (т, J=6 Гц, 2Н), 2,78 (д, J=4 Гц, 4Н), 1,77-1,72 (м, 4Н).

Стадия 2.

Смесь 9-нитро-1Н,2Н,3Н,5Н,6Н,7Н,8Н-циклопента[b]нафталин-1-она, 4-нитро-1Н,2Н,3Н,5Н,6Н,7Н,8Н-циклопента[b]нафталин-1-она и 5-нитро-1Н,2Н,3Н,6Н,7Н,8Н,9Н-циклопента[a]нафталин-3-она.

3-Хлор-1-(5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)пропан-1-он (7,52 г, 34 ммоль) добавляли по частям к концентрированной серной кислоте (36 мл). Полученную смесь нагревали до температуры 60°C в течение 2 дней. Реакционную смесь охлаждали до температуры 0°C и добавляли по каплям смесь азотной кислоты (2,4 мл, 52 ммоль) и серной кислоты (2,4 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре в диапазоне между 0°C и 5°C в течение 1 ч. Реакционную смесь медленно добавляли к смеси воды и ДХМ при охлаждении на ледяной бане. Слои разделяли и водный слой экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои промывали последовательно насыщенным солевым раствором и насыщенным раствором бикарбоната натрия. Органические слои сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Сырую смесь очищали с помощью FCC (гексан/этилацетат) с получением смеси 9-нитро-1Н,2Н,3Н,5Н,6Н,7Н,8Н-циклопента[b]нафталин-1-она, 4-нитро-1Н,2Н,3Н,5Н,6Н,7Н,8Н-циклопента[b]нафталин-1-она и 5-нитро-1Н,2Н,3Н,6Н,7Н,8Н,9Н-циклопента[a]нафталин-3-она в виде полутвердого вещества желтого цвета.

Выход = 13%.

MS ES⁺: 232.

Стадия 3.

1Н,2Н,3Н,6Н,7Н,8Н,9Н-циклопента[a]нафталин-5-амин (промежуточное соединение В).

Смесь 9-нитро-1Н,2Н,3Н,5Н,6Н,7Н,8Н-циклопента[b]нафталин-1-она, 4-нитро-1Н,2Н,3Н,5Н,6Н,7Н,8Н-циклопента[b]нафталин-1-она и 5-нитро-1Н,2Н,3Н,6Н,7Н,8Н,9Н-циклопента[a]нафталин-3-она (0,992 г, 2,3 ммоль) суспендировали в MeOH (40 мл). Обработывали 20% гидроксидом палладия на углероде (50% мокрый, 0,389 г, 0,21 ммоль), затем метансульфоново́й кислотой (0,32 мл, 4,8 ммоль). Смесь гидрировали под давлением 35 фунтов на квадратный дюйм в течение ночи. Катализатор удаляли путем фильтрования и промывали MeOH. Фильтрат разбавляли водой (50 мл) и затем pH доводили до 11 с помощью 2М NaOH. Образовавшуюся взвесь фильтровали и сырые твердые вещества очищали с помощью FCC (гексан/этилацетат) с получением 1Н,2Н,3Н,6Н,7Н,8Н,9Н-циклопента[a]нафталин-5-амина в виде масла коричневого цвета.

Выход = 19%.

MS ES⁺: 188,4.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 6,35 (с, 1Н), 4,42 (с, 2Н), 2,69 (т, J=8 Гц, 2Н), 2,58 (т, J=7 Гц, 2Н), 2,48 (т, J=6 Гц, 2Н), 2,32 (т, J=6 Гц, 2Н), 1,95-1,88 (м, 2Н), 1,76-1,60 (м, 4Н).

Некоторые промежуточные соединения, определенные в настоящем документе, могут быть новыми

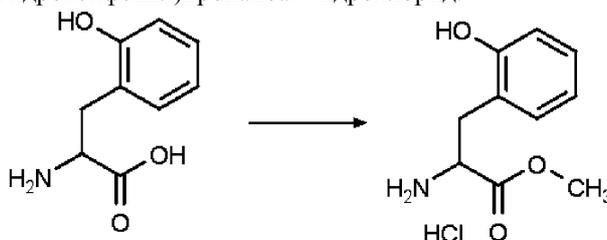
и они могут быть предложены как дополнительный признак изобретения.

Дополнительные исходные материалы.

Исходные материалы для получения соединений по настоящему изобретению могут быть получены способами, описанными в примерах, или способами, известными сами по себе, как описано в литературе по синтетической органической химии и известны специалисту, или могут быть получены коммерческим путем. Исходные материалы для способов могут, если желательно, также образовываться *in situ*, не выделяя их из реакционной смеси, а вместо этого сразу преобразуя их далее в соединения по изобретению или промежуточные соединения. С другой стороны, как правило, реакцию можно проводить постадийно.

При получении соединений по изобретению были использованы следующие дополнительные исходные вещества, и способ их получения включен далее.

Метил 2-амино-3-(2-гидроксифенил)пропаноат гидрохлорид.



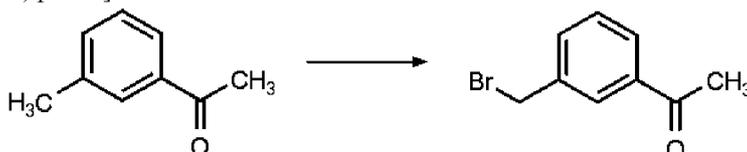
ИВ: 2-амино-3-(2-гидроксифенил)пропановая кислота.

Общий способ В.

Продукт был использован на следующей стадии без дополнительной очистки.

MS ES⁺: 196.

1-[3-(Бромметил)фенил]этан-1-он.



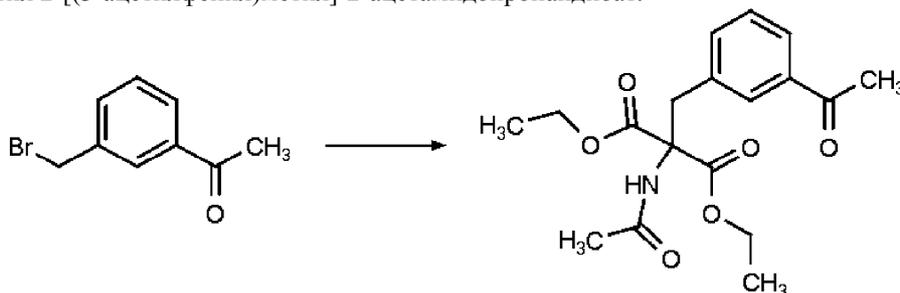
Раствор мета-толилэтанона (5 г, 37 ммоль), N-бромсукцинимид (1 экв., 6,6 г, 37 ммоль) и пероксиангидрида бензойной кислоты (0,2 экв., 1,8 г, 7,5 ммоль) в ацетонитриле перемешивали при температуре 85°C в атмосфере аргона в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью FCC (EtOAc в гексане 0-5%) с получением желаемого продукта в виде масла желтого цвета.

Выход = 58%.

MS ES⁺: не ионизированный.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,00 (т, J=2 Гц, 1H), 7,94-7,88 (м, 1H), 7,65-7,59 (м, 1H), 7,48 (т, J=8 Гц, 1H), 4,56 (с, 2H), 2,64 (с, 3H).

1,3-Диэтил 2-[(3-ацетилфенил)метил]-2-ацетамидопропандиоат.

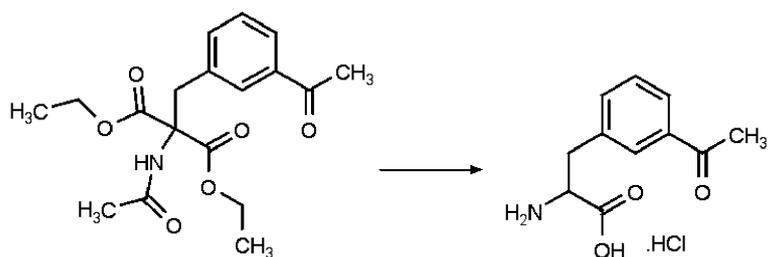


Суспензию 1-[(3-бромметил)фенил]этан-1-она (2,5 г, 11,7 ммоль), диэтил ацетамидомалоната (1 экв., 2,55 г, 11,7 ммоль), K₂CO₃ (1,2 экв., 1,95 г, 14,1 ммоль), йодида калия (0,25 экв., 487 мг, 2,9 ммоль) и Cs₂CO₃ (1,2 экв., 4,59 г, 14,1 ммоль) в ацетонитриле (100 мл) нагревали до температуры кипения с обратным холодильником и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через слой из целита и концентрировали в вакууме. Очистка с помощью FCC (EtOAc в гексане 0-50%) давала желаемый продукт в виде твердого вещества белого цвета.

Выход = 67%.

MS ES⁺: 350,0.

Гидрохлорид 3-(3-ацетилфенил)-2-аминопропановой кислоты.

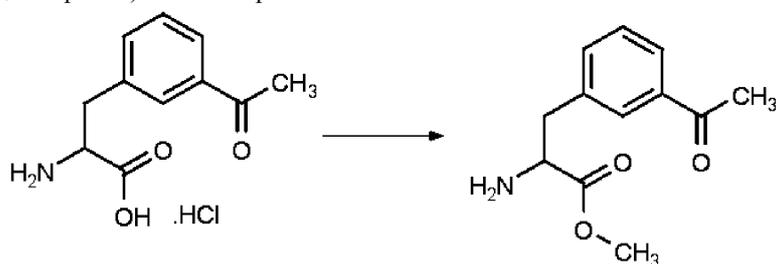


Суспензию 1,3-диэтил 2-[(3-ацетилфенил)метил]-2-ацетамидопропандиоата (2,74 г, 7,84 ммоль) в 6М НСl (80 мл) нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 16 ч. Реакционной смеси давали охладиться до комнатной температуры. Растворитель упаривали и твердый продукт фильтровали, два раза промывали диэтиловым эфиром и сушили в вакууме с получением соответствующего продукта в виде твердого вещества белого цвета.

Выход = 98%.

MS ES⁺: 207,0.

Метил 3-(3-ацетилфенил)-2-аминопропаноат.



ИВ: гидрохлорид 3-(3-ацетилфенил)-2-аминопропановой кислоты.

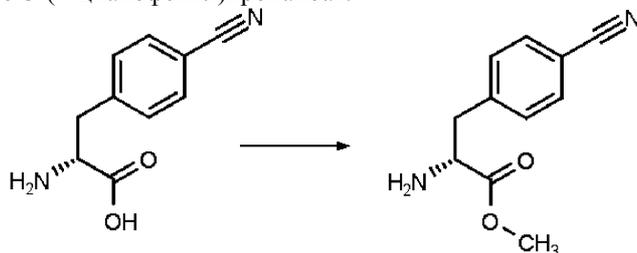
Общий способ В.

Продукт затем очищали с помощью FCC (0-7% MeOH в ДХМ) с получением желаемого продукта в виде твердого вещества белого цвета.

Выход = 8%.

MS ES⁺: 222,0.

Метил (2R)-2-амино-3-(4-цианофенил)пропаноат.



ИВ: (2R)-2-амино-3-(4-цианофенил)пропановая кислота.

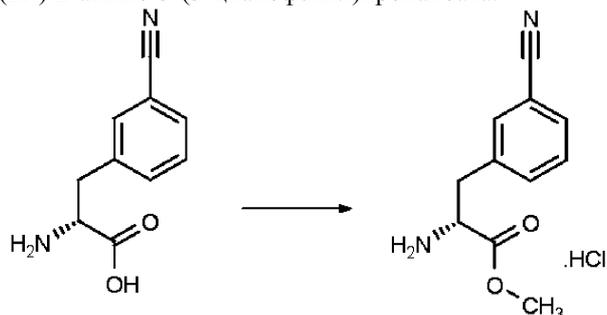
Общий способ В.

Продукт дополнительно распределяли в воде pH=8-9 и EtOAc, разделяли и органические продукты сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Последующая очистка с помощью FCC (ДХМ/MeOH) давала желаемый продукт.

Выход = 63%.

MS ES⁺: 205.

Гидрохлорид метил (2R)-2-амино-3-(3-цианофенил)пропаноата.



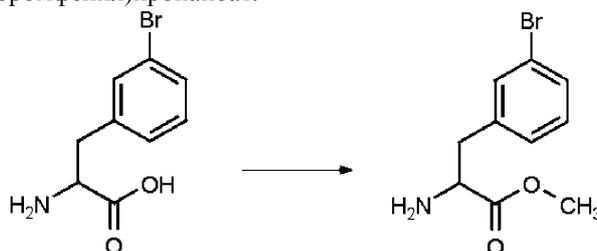
ИВ: (2R)-2-амино-3-(3-цианофенил)пропановая кислота.

Общий способ В.

Выход = 67%.

MS ES⁺: 205.

Метил 2-амино-3-(3-бромфенил)пропаноат.



ИВ: 2-амино-3-(3-бромфенил)пропановая кислота.

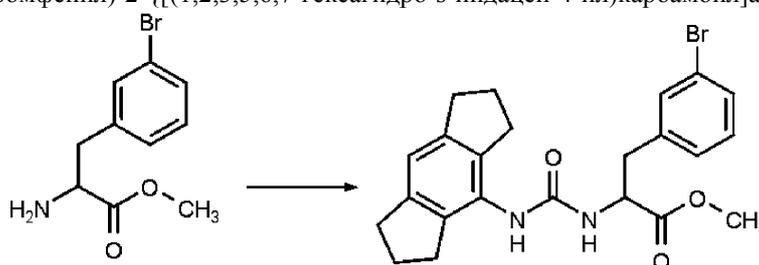
Общий способ В.

Продукт дополнительно распределяли в воде с pH=8-9 и EtOAc, разделяли и органические продукты сушили (Na₂SO₄) и концентрировали с получением желаемого продукта.

Выход = 57%.

MS ES⁺: 257,9; 259,9.

Метил-3-(3-бромфенил)-2-[[1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил]карбамоил]амино}пропаноат.



ИВ: метил 2-амино-3-(3-бромфенил)пропаноат.

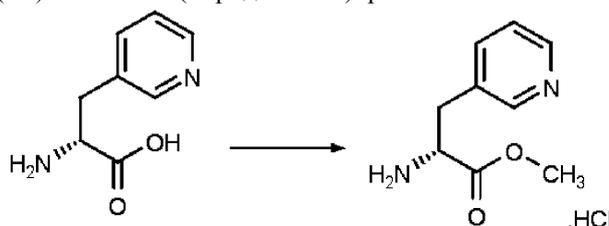
Общий способ А.

Выход = 74%.

MS ES⁺: 457;459.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,83 (с, 1H), 7,47-7,42 (м, 1H), 7,42-7,38 (м, 1H), 7,27 (т, J=8 Гц, 1H), 7,23-7,18 (м, 1H), 6,87 (с, 1H), 6,40 (д, J=8 Гц, 1H), 4,53-4,48 (м, 1H), 3,66 (с, 3H), 3,11-3,07 (м, 1H), 2,99-2,93 (м, 1H), 2,79 (т, J=7 Гц, 4H), 2,63 (т, J=7 Гц, 4H), 1,98-1,91 (м, 4H).

Гидрохлорид метил (2R)-2-амино-3-(пиридин-3-ил)пропаноата.



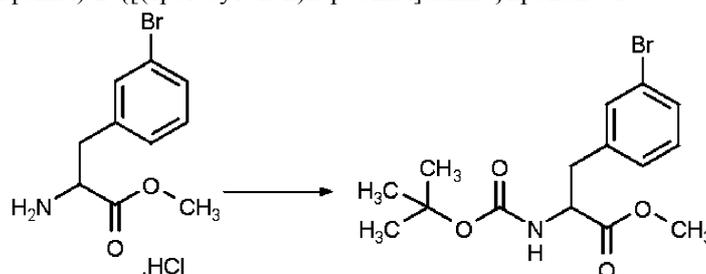
ИВ: 3-(3-пиридил)-D-аланин.

Общий способ В.

Выход = 63%.

MS ES⁺: 181,0.

Метил 3-(3-бромфенил)-2-[[трет-бутокси]карбонил]амино}пропаноат.



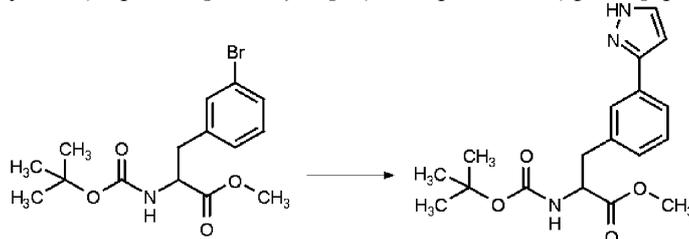
Гидрохлорид метил 2-амино-3-(3-бромфенил)пропаноата (550 мг, 1,867 ммоль) и Et₃N (0,520 мл, 1,2 экв., 3,734 ммоль) растворяли в диоксане (25 мл). Добавляли по каплям раствор ди-трет-бутил дикарбоната (489 мг, 2 экв., 2,240 ммоль) в диоксане (25 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до тех пор, пока исходный материал больше не наблюдался по данным ТСХ. Сырой

продукт очищали с помощью FCC (гексан/EtOAc) с получением желаемого продукта.

Выход = 60%.

MS ES⁺: не ионизируется.

Метил 2-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}-3-[3-(1Н-пиразол-3-ил)фенил]пропаноат.

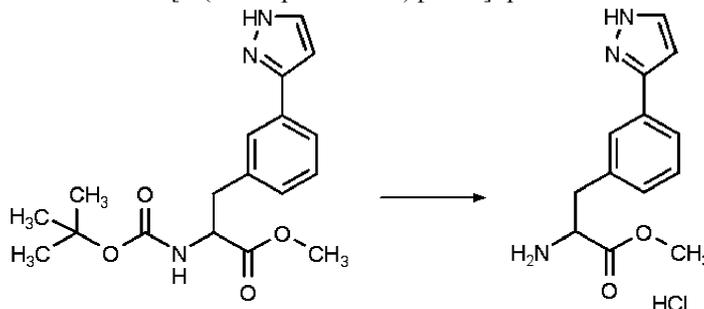


Метил 3-(3-бромфенил)-2-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}пропаноат (100 мг, 0,28 ммоль), (1Н-пиразол-3-ил)бороновую кислоту (47 мг, 1,5 экв., 0,42 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (12 мг, 0,05 экв., 0,014 ммоль) и Na₂CO₃ (89 мг, 3 экв., 0,837 ммоль) растворяли в ACN (2 мл) с одной каплей воды. Реакционную смесь облучали в микроволновом реакторе при температуре 90°C в течение 1 ч. Сырую реакционную смесь фильтровали через целит, промывали MeOH и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью FCC (ДХМ/MeOH) с получением желаемого продукта.

Выход = 26%.

MS ES⁺: 346.

Гидрохлорид метил 2-амино-3-[3-(1Н-пиразол-5-ил)фенил]пропаноата.

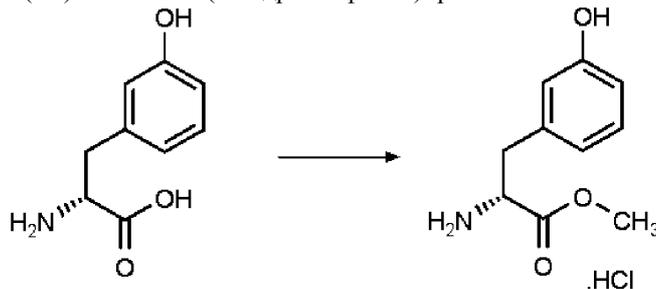


ИВ: метил 2-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}-3-[3-(1Н-пиразол-3-ил)фенил]пропаноат.

Общий способ С.

Сырой продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Гидрохлорид метил (2R)-2-амино-3-(3-гидроксифенил)пропаноата.



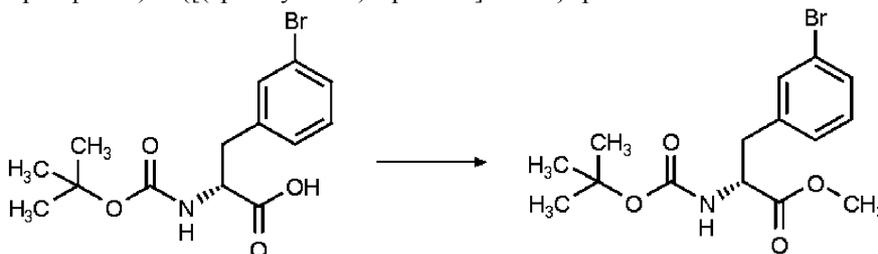
ИВ: (2R)-2-амино-3-(3-гидроксифенил)пропановая кислота.

Общий способ В.

Выход = 74%.

MS ES⁺: 195,9.

(2R)-3-(3-Бромфенил)-2-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}пропаноат.



(2R)-3-(3-Бромфенил)-2-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}пропановую кислоту (2,5 г, 7,26 ммоль) и

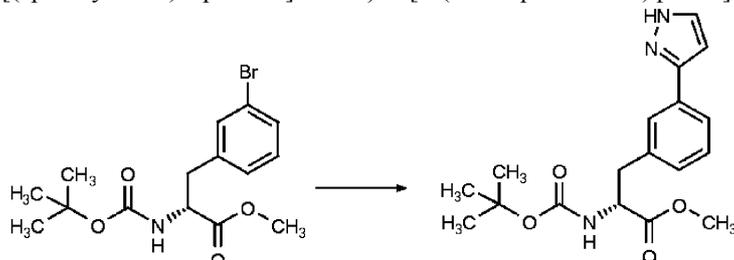
K_2CO_3 (1,2 г, 1,2 экв., 8,72 ммоль) суспендировали в ДМФ (30 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем реакционную смесь охлаждали до температуры 0°C. Добавляли по каплям MeI (3,1 г, 3 экв., 21,8 ммоль), после завершения реакции по данным ТСХ добавляли воду (150 мл) и смесь экстрагировали Et_2O . Органическую фазу упаривали с получением желаемого продукта.

Выход = 88%.

MS ES⁺: не ионизированный.

¹H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 7,46 (с, 1H), 7,43-7,40 (м, 1H), 7,33 (д, J=8 Гц, 1H), 7,28-7,22 (м, 2H), 4,23-4,17 (м, 1H), 3,63 (с, 3H), 3,05-3,00 (м, 1H), 2,87-2,81 (м, 1H), 1,33 (с, 9H).

Метил (2R)-2-[[трет-бутоксикарбонил]амино]-3-[3-(1H-пиразол-3-ил)фенил]пропаноат.

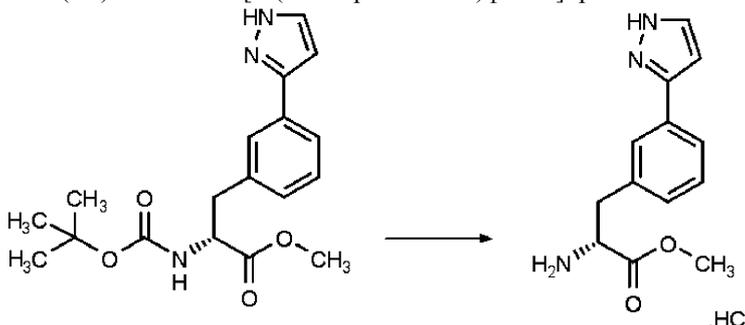


Метил (2R)-3-(3-бромфенил)-2-[[трет-бутоксикарбонил]амино]пропаноат (300 мг, 0,84 ммоль), (1H-пиразол-3-ил)бороновую кислоту (141 мг, 1,5 экв., 1,26 ммоль), бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (34 мг, 0,05 экв., 0,042 ммоль) и Na_2CO_3 (266 мг, 3 экв., 2,51 ммоль) суспендировали в ACN (10 мл) и воде (1 мл). Реакционную смесь облучали в микроволновом реакторе при температуре 90°C в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит, промывали MeOH и концентрировали при пониженном давлении с получением желаемого продукта, использовали на следующей стадии без очистки.

Выход = 76%.

MS ES⁺: 246.

Гидрохлорид метил (2R)-2-амино-3-[3-(1H-пиразол-5-ил)фенил]пропаноата.

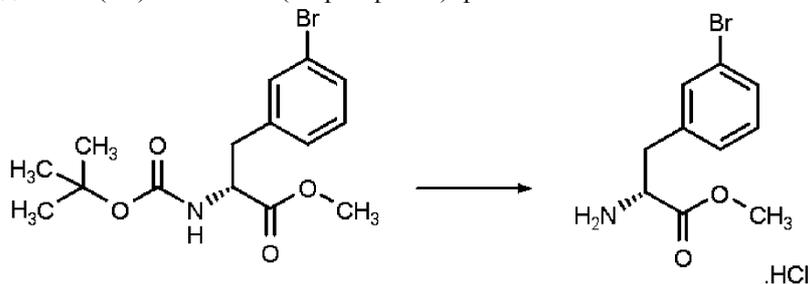


ИВ: метил (2R)-2-[[трет-бутоксикарбонил]амино]-3-[3-(1H-пиразол-3-ил)фенил]пропаноат.

Общий способ С

Сырой продукт использовали на следующей стадии без очистки.

Гидрохлорид метил (2R)-2-амино-3-(3-бромфенил)пропаноата.



ИВ: метил (2R)-3-(3-бромфенил)-2-[[трет-бутоксикарбонил]амино]пропаноат.

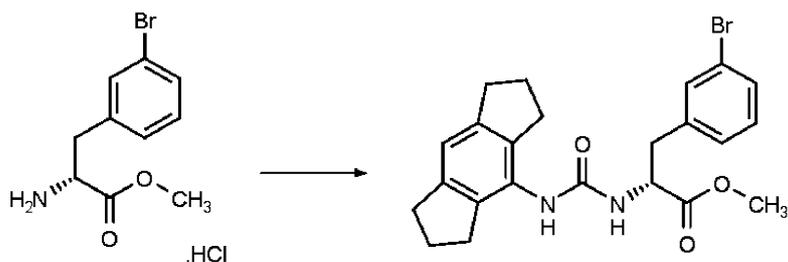
Общий способ С.

Сырой продукт использовали на следующей стадии без очистки.

Выход = 97%.

MS ES⁺: 258; 260.

(2R)-3-(3-бромфенил)-2-[[1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил]карбамоил]амино]пропаноат.



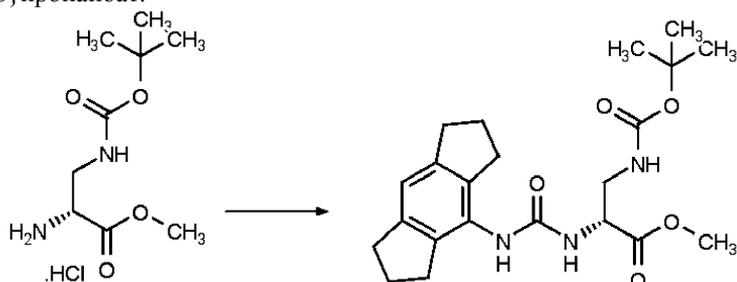
ИВ: гидрохлорид метил (2R)-2-амино-3-(3-бромфенил)пропаноата.

Общий способ А.

Выход = 89%.

MS ES⁺: 457;459.

(2R)-3-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}-2-{{(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил}амино}}пропаноат.



ИВ: гидрохлорид метил (2R)-2-амино-3-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}}пропаноата.

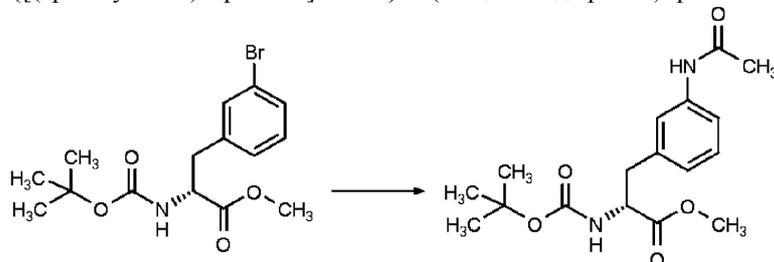
Общий способ А.

Выход = 92%.

MS ES⁺: 418.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,96 (с, 1H), 6,98 (т, J=6 Гц, 1H), 6,88 (с, 1H), 6,38 (д, J=8 Гц, 1H), 4,30-4,25 (м, 1H), 3,63 (с, 3H), 3,27 (т, J=6 Гц, 2H), 2,79 (т, J=7 Гц, 4H), 2,74-2,64 (м, 4H), 1,99-1,92 (м, 4H), 1,38 (с, 9H).

Метил (2R)-2-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}-3-(3-ацетидамофенил)пропаноат.

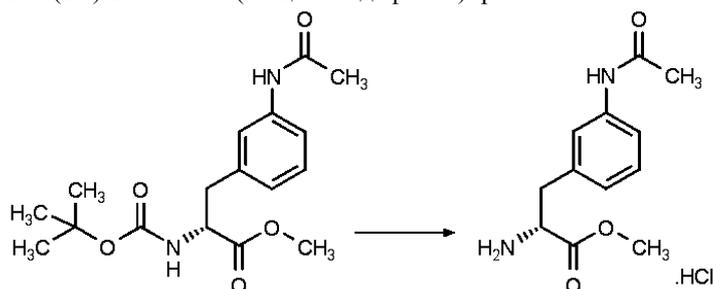


В сосуд для микроволнового реактора помещали (2R)-3-(3-бромфенил)-2-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}}пропаноат (50 мг, 0,14 ммоль), K₃PO₄ (62 мг, 0,29 ммоль, 2,1 экв.), Pd₂(dba)₃ (6 мг, 0,007 ммоль, 0,05 экв.) и Me₄BuXPhos (17 мг, 0,035 ммоль, 0,25 экв.). Пробирку герметически закрывали, откачивали и заполняли аргоном (три раза). В пробирку добавляли раствор ацетамида (17 мг, 2 экв., 0,28 ммоль) в трет-бутаноле (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре 110°C в течение 24 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит, промывали MeOH и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью FCC с получением желаемого продукта.

Выход = 27%.

MS ES⁺: 337.

Гидрохлорид метил (2R)-2-амино-3-(3-ацетидамофенил)пропаноата.

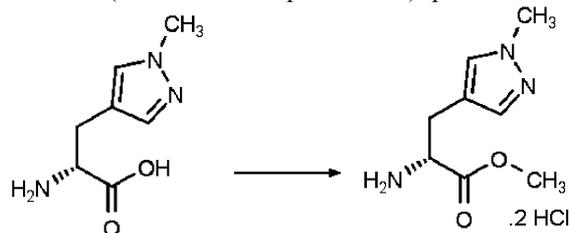


ИВ: метил (2R)-2-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}-3-(3-ацетидамофенил)пропаноат.

Общий способ С.

Сырой продукт использовали на следующей стадии без очистки.

Дигидрохлорид метил амино-3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пропаноата.



ИВ: 2-амино-3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пропановая кислота.

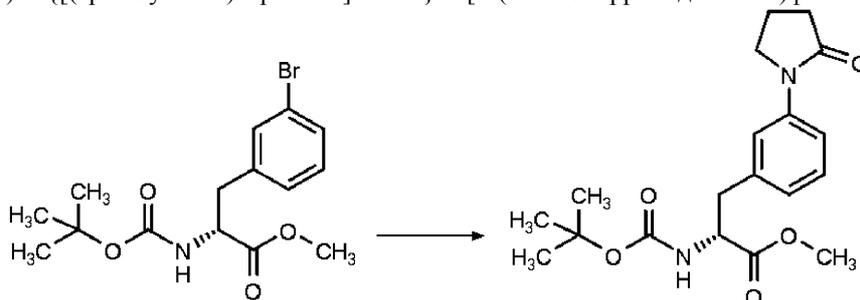
Общий способ В.

Продукт использовали на следующей стадии без очистки.

Выход = 94%.

MS ES⁺: 184.

Метил(2R)-2-[[3-(2-оксопирролидин-1-ил)фенил]пропаноат.



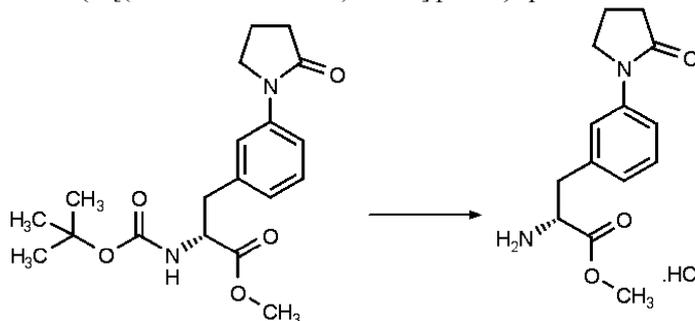
В сосуд для микроволнового реактора помещали (2R)-3-(3-бромфенил)-2-[[3-(трет-бутоксикарбонил)амино]пропаноат (50 мг, 0,14 ммоль), K₃PO₄ (62 мг, 0,293 ммоль, 2,1 экв.), Pd₂(dba)₃ (6 мг, 0,007 ммоль, 0,05 экв.) и Me₄BuXPhos (17 мг, 0,035 ммоль, 0,25 экв.).

Пробирку герметически закрывали, откачивали и заполняли аргоном (три раза). Добавляли раствор пирролидона (23 мг, 0,28 ммоль, 2 экв.) в трет-бутаноле (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре 110°C в течение 24 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит, промывали MeOH и концентрировали при пониженном давлении с получением желаемого продукта, использовали на следующей стадии без очистки.

Выход = 59%.

MS ES⁺: 363.

Метил (2R)-2-амино-3-{3-[(2-оксопирролидин-1-ил)фенил]пропаноат.

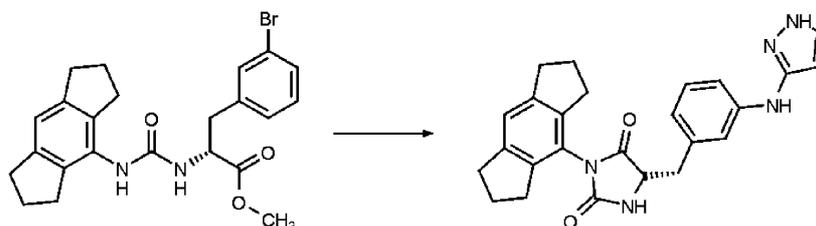


ИВ: метил(2R)-2-[[3-(2-оксопирролидин-1-ил)фенил]пропаноат.

Общий способ С.

Сырой продукт использовали на следующей стадии без очистки.

3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)-5-({3-[(1Н-пиразол-3-ил)амино]фенил}метил)имидазолидин-2,4-дион.

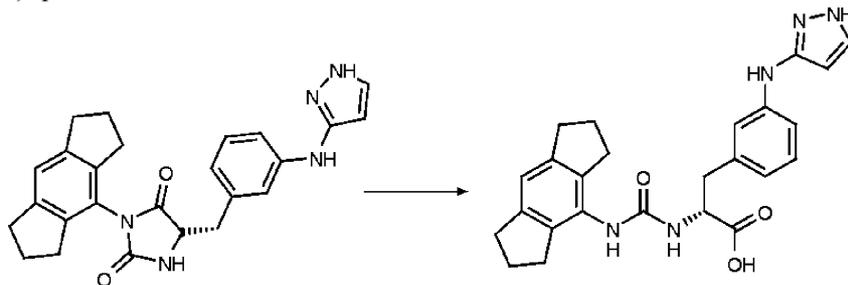


В герметически закрытую пробирку помещали метил (2R)-3-(3-бромфенил)-2-{{(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил}амино}пропаноат (75 мг, 0,139 ммоль), 3-аминопиразол (14 мг, 0,164 ммоль), ^tBuONa (33 мг, 0,293 ммоль, 2,1 экв.), 2-ди-трет-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил, лиганд tBuXPhos (4 мг, 0,008 ммоль, 0,05 экв.) и хлор[2-(ди-трет-бутилфосфино)-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил][2-(2-аминоэтил)фенил]палладий(II) tBuXPhos 1G предкатализатор (6 мг, 0,008 ммоль, 0,05 экв.) Пробирку герметически закрывали, откачивали и заполняли аргоном (три раза) и затем добавляли трет-бутанол (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре 110°C в течение 24 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит, промывали MeOH и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью FCC с получением желаемого продукта.

Выход = 85%.

MS ES⁺: 427.

(2R)-2-{{(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил}амино}-3-{3-[(1H-пиразол-3-ил)амино]фенил}пропановая кислота.

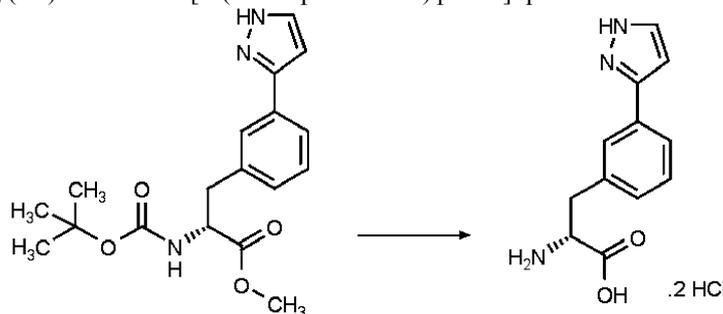


3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)-5-({3-[(1H-пиразол-3-ил)амино]фенил}метил)имидазолидин-2,4-дион (60 мг, 0,141 ммоль) суспендировали в 5M NaOH (2 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь упаривали с получением желаемого продукта, который использовали на следующей стадии без очистки.

Выход = 80%.

MS ES⁺: 446,4.

Дигидрохлорид (2R)-2-амино-3-[3-(1H-пиразол-3-ил)фенил]пропановой кислоты.



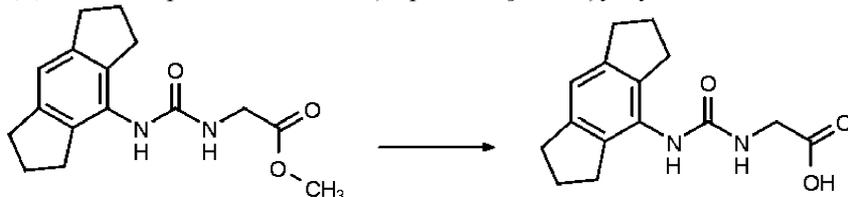
Смесь метил (2R)-2-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}-3-[3-(1H-пиразол-3-ил)фенил]пропаноата (203 мг, 0,60 ммоль) и 6M HCl (10 мл) нагревали при температуре кипения с обратным холодильником в течение ночи. Реакционной смеси давали охладиться до комнатной температуры, разбавляли водой (50 мл) и промывали диэтиловым эфиром (50 мл). Водную фазу затем упаривали при пониженном давлении с получением желаемого продукта в виде твердого вещества желтого цвета.

Выход = 100%.

MS ES⁺: 232,1.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,59-8,43 (м, 3H), 7,80 (д, J=2 Гц, 1H), 7,79-7,77 (м, 1H), 7,76-7,72 (м, 1H), 7,39 (т, J=8 Гц, 1H), 7,27-7,21 (м, 1H), 6,75 (д, J=2 Гц, 1H), 4,25-4,17 (м, 1H), 3,22-3,17 (м, 2H).

2-{{(1,2,3,5,6,7-Гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил}амино}уксусная кислота.



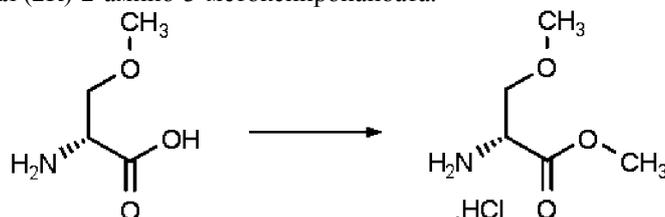
Метил 2-{{(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил}амино}ацетат (140 мг, 0,5 ммоль) суспендировали в MeOH (1 мл). Добавляли 1M NaOH (5 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем концентрировали в вакууме. Остаток подкисляли до pH 2 с помощью 2M HCl и образовавшийся остаток фильтровали и промывали водой с получением желаемого продукта в виде твердого вещества белого цвета.

Выход = 73%.

MS ES⁺: 275,0.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,47 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 6,88 (с, 1H), 6,26 (т, J=6 Гц, 1H), 3,76 (д, J=6 Гц, 2H), 2,80 (т, J=7 Гц, 4H), 2,70 (т, J=7 Гц, 4H), 2,01-1,91 (м, 4H).

Гидрохлорид метил (2R)-2-амино-3-метоксипропаноата.



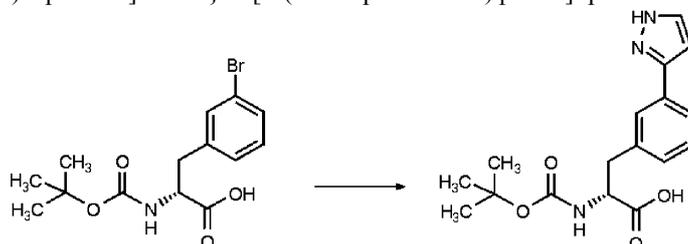
ИВ: (2R)-2-амино-3-метоксипропановая кислота.

Общий способ В.

Продукт был использован на следующей стадии без дополнительной очистки.

MS ES⁺: 175 [M+ACN].

2-{{(трет-Бутоксикарбонил)амино}-3-[3-(1H-пиразол-3-ил)фенил]пропановая кислота.

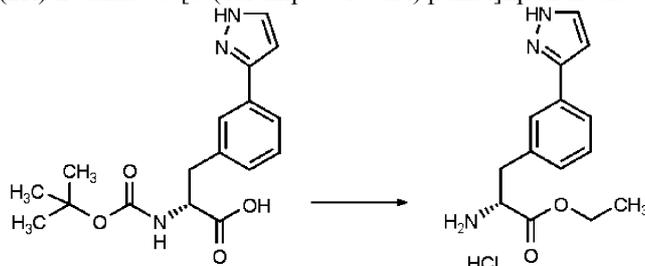


В сосуд для микроволнового реактора помещали (2R)-2-[(трет-бутоксикарбониламино)-3-(3-бромфенил)пропановую кислоту (1,6 г, 4,66 ммоль, 1 экв.), 1H-пиразол-3-бороновую кислоту (1,3 г, 3,6 ммоль, 2,5 экв.), Na₂CO₃ (618 мг, 5,83 ммоль, 4 экв.) и MeCN:H₂O (10:1, 22 мл). Реакционную смесь продували аргоном и добавляли Pd(dppf)Cl₂ (341 мг, 0,46 ммоль, 0,1 экв.). Реакционную смесь нагревали при температуре 90°C при микроволновом облучении в течение 1 ч. Затем фильтровали через слой из целита, промывали MeOH и фильтрат концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества коричневого цвета.

Выход = 51%.

MS ES⁺: 332,2.

Гидрохлорид этил (2R)-2-амино-3-[3-(1H-пиразол-3-ил)фенил]пропаноата.

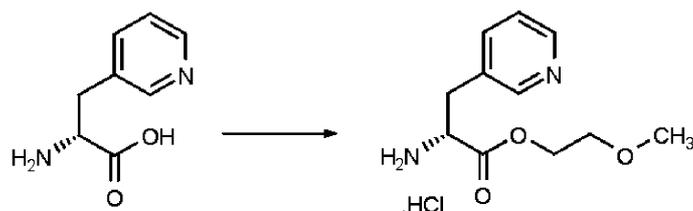


2-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}-3-[3-(1H-пиразол-3-ил)фенил]пропановую кислоту (250 мг, 1 ммоль, 1 экв.) растворяли в EtOH и реакционную смесь охлаждали до температуры 0°C. Добавляли тионилхлорид (0,029 мл, 0,83 ммоль, 1,1 экв.) и реакционную смесь перемешивали при температуре 70°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали в вакууме. Добавляли Et₂O и образовавшийся твердый продукт коричневого цвета отфильтровывали. Твердый продукт растворяли в MeOH и фильтровали через SCX картридж, промывая MeOH и элюируя продукт 1M раствором NH₃ в MeOH. Фильтрат упаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества бледно-коричневого цвета.

Выход = 37%.

MS ES⁺: 260,2.

Гидрохлорид 2-метоксиэтил (2R)-2-амино-3-(пиридин-3-ил)пропаноата.



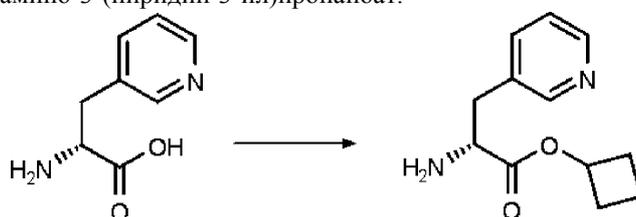
К раствору (2R)-2-амино-3-(пиридин-3-ил)пропановой кислоты (150 мг, 0,536 ммоль, 1 экв.) в 2-метоксиэтанол (2 мл) при температуре 0°C добавляли по каплям тионилхлорид (21 мкл, 1,1 экв.). Реакционную смесь нагревали при температуре 60°C в течение 2 ч в атмосфере аргона. Реакционной смеси давали затем охладиться до комнатной температуры, выливали в насыщенный водный раствор NaHCO₃ и смесь два раза экстрагировали ДХМ. Объединенные органические продукты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета.

Выход = 71%.

MS ES⁺: 225,3.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,42 (д, J=2 Гц, 1H), 8,41 (д, J=2 Гц, 1H), 7,68-7,58 (м, 1H), 7,33-7,27 (м, 1H), 4,15-4,11 (м, 1H), 3,63-3,59 (м, 1H), 3,53-3,44 (м, 3H), 3,40-3,28 (м, 2H), 3,25 (с, 3H), 2,92-2,85 (м, 1H), 2,84-2,76 (м, 1H).

Циклобутил (2R)-2-амино-3-(пиридин-3-ил)пропаноат.

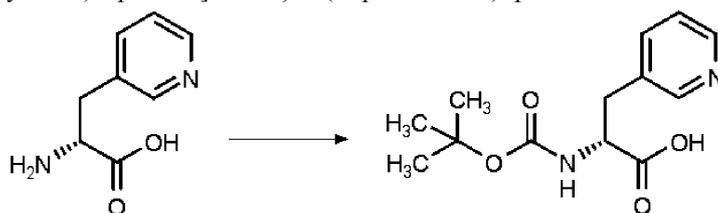


(2R)-2-амино-3-(пиридин-3-ил)пропановую кислоту (100 мг, 0,60 ммоль, 1 экв.) и циклобутанол (860 мг, 12,03 ммоль, 20 экв.) суспендировали в толуоле. Добавляли моногидрат паратолуолсульфоновой кислоты (343 мг, 1,80 ммоль, 3 экв.) и смесь нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток растворяли в смеси ДХМ/вода (1:1). Смесь нейтрализовали насыщенным водным раствором NaHCO₃ и водный слой два раза экстрагировали ДХМ. Объединенные органические продукты промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде масла коричневого цвета.

Выход = 46%.

MS ES⁺: 222,3.

(2R)-2-[[трет-Бутоксикарбонил]амино]-3-(пиридин-3-ил)пропановая кислота.



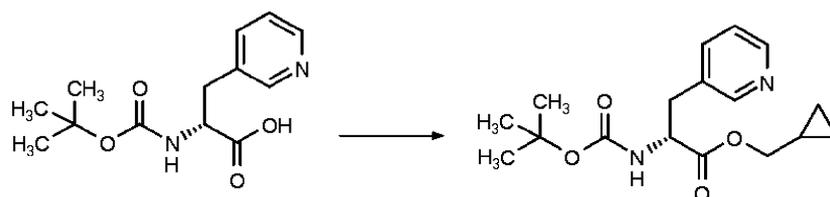
(2R)-2-амино-3-(пиридин-3-ил)пропановую кислоту (1,5 г, 9 ммоль, 1 экв.) растворяли в диоксане (30 мл) и воде (30 мл), затем полученный раствор обрабатывали бикарбонатом натрия (3 г, 36,1 ммоль, 4 экв.). Полученную смесь охлаждали до температуры 0°C и добавляли по каплям раствор Вос ангидрида (2,36 г, 11 ммоль, 1,2 экв.) в диоксане (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 1 ч и давали нагреться до комнатной температуры в течение ночи. Диоксан упаривали при пониженном давлении и полученный водный раствор два раза промывали этилацетатом. Водный слой нейтрализовали 10% водным раствором бисульфата калия и раствор три раза экстрагировали н-бутанолом. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде масла светло-желтого цвета.

Выход = 51%.

MS ES⁺: 267,2.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,74 (с, 1H), 8,46-8,43 (м, 1H), 8,43-8,39 (м, 1H), 7,67 (д, J=8 Гц, 1H), 7,35-7,28 (м, 1H), 7,17 (д, J=8 Гц, 1H), 4,16-4,08 (м, 1H), 3,10-3,02 (м, 1H), 2,87-2,78 (м, 1H), 1,31 (с, 9H).

Циклопропилметил (2R)-2-[[трет-бутоксикарбонил]амино]-3-(пиридин-3-ил)пропаноат.

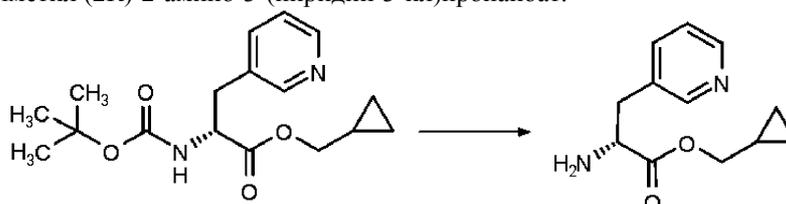


(2R)-2-[[tert-бутоксикарбонил]амино]-3-(пиридин-3-ил)пропановую кислоту (300 мг, 1,12 ммоль, 1 экв.) и DMAP (14 мг, 0,113 ммоль, 0,1 экв.) растворяли в сухом ДХМ (12 мл). Реакционную смесь охлаждали до температуры 0°C и добавляли 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид гидрохлорид (281 мг, 1,46 ммоль, 1,3 экв.), затем циклопропилметанол (119 мкл, 1,46 ммоль, 1,3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере аргона в течение 18 ч. Добавляли этилацетат и нерастворимое вещество отфильтровывали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде масла.

Выход = 56%.

MS ES⁺: 321,3.

Циклопропилметил (2R)-2-амино-3-(пиридин-3-ил)пропаноат.

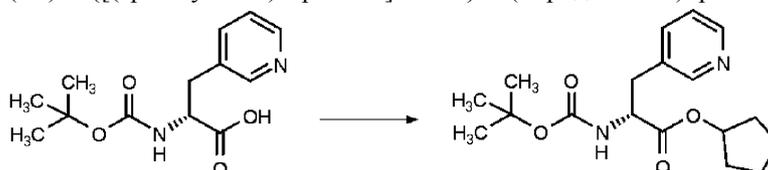


Циклопропилметил (2R)-2-[[tert-бутоксикарбонил]амино]-3-(пиридин-3-ил)пропаноат (200 мг, 0,52 ммоль) растворяли в ДХМ (1 мл) и ТФУ (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем разбавляли ДХМ и нейтрализовали насыщенным водным раствором NaHCO₃. Водный слой два раза экстрагировали ДХМ и объединенные органические продукты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде масла желтого цвета.

Выход = 59%.

MS ES⁺: 221,3.

Циклопентил (2R)-2-[[tert-бутоксикарбонил]амино]-3-(пиридин-3-ил)пропаноат.



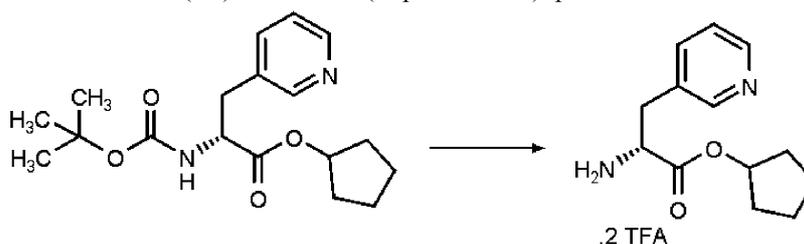
К раствору (2R)-2-[[tert-бутоксикарбонил]амино]-3-(пиридин-3-ил)пропановой кислоты (150 мг, 0,56 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (4 мл) при температуре 0°C добавляли циклопентанол (256 мкл, 2,81 ммоль, 5 экв.), гидрохлорид 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (140 мг, 0,73 ммоль, 1,3 экв.) и DMAP (7 мг, 0,056 ммоль, 0,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем разбавляли этилацетатом. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью FCC (силикагель, модифицированный NH₂) смесью гексан:EtOAc (4:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

Выход = 31%.

MS ES⁺: 335,3.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,45-8,40 (м, 2H), 7,67 (д, J=8 Гц, 1H), 7,37-7,29 (м, 2H), 5,10-5,02 (м, 1H), 4,17-4,08 (м, 1H), 3,03-2,96 (м, 1H), 2,93-2,86 (м, 1H), 1,85-1,70 (м, 2H), 1,65-1,55 (м, 3H), 1,53-1,40 (м, 3H), 1,33 (с, 9H).

Ди-ТФУ соль циклопентил (2R)-2-амино-3-(пиридин-3-ил)пропаноата.



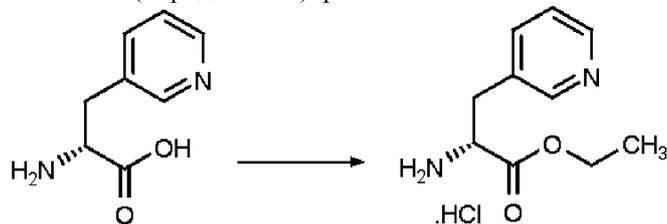
Циклопентил (2R)-2-[[tert-бутоксикарбонил]амино]-3-(пиридин-3-ил)пропаноат (100 мг, 0,26 ммоль,

1 экв.) растворяли в ДХМ (1 мл) и добавляли ТФУ (2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде масла коричневого цвета.

Выход = 78%.

MS ES⁺: 235,3.

Гидрохлорид (2R)-2-амино-3-(пиридин-3-ил)пропановой кислоты.



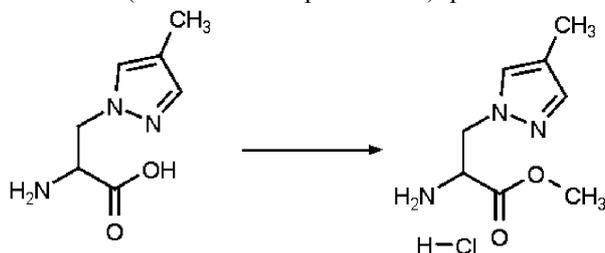
В сосуде под давлением суспендировали (2R)-2-амино-3-(пиридин-3-ил)пропановую кислоту (2 г, 12,0 ммоль, 1 экв.) в сухом EtOH (30 мл). Смесь охлаждали до температуры 0°C на ледяной бане и в атмосфере аргона добавляли конц. серную кислоту (0,5 мл). Сосуд герметически закрывали и смесь перемешивали при температуре 85°C в течение 18 ч. После того, как давали остыть до комнатной температуры, реакционную смесь упаривали до одной четверти ее объема и выливали в насыщ. раствор NaHCO₃. Смесь экстрагировали четыре раза CHCl₃ и объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и фильтровали. К фильтрату добавляли 4М HCl в диоксане (12 мл). Полученный раствор упаривали с получением бесцветного масла, которое растворяли в EtOH (10 мл). Раствор добавляли в энергично перемешиваемый Et₂O (100 мл) и перемешивание продолжали в течение 1 ч до тех пор, пока полученное масло не затвердевало в белое твердое вещество. Твердый продукт отфильтровали, промывали Et₂O и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде порошка белого цвета.

Выход = 61%.

MS ES⁺: 195,3.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,11-8,91 (м, 4H), 8,86 (д, J=6 Гц, 1H), 8,56 (д, J=8 Гц, 1H), 8,08-8,00 (м, 1H), 4,55-4,45 (м, 1H), 4,27-4,10 (м, 2H), 3,47 (д, J=7 Гц, 2H), 1,17 (т, J=7 Гц, 2H).

Гидрохлорид метил 2-амино-3-(4-метил-1H-пиразол-1-ил)пропаноата.

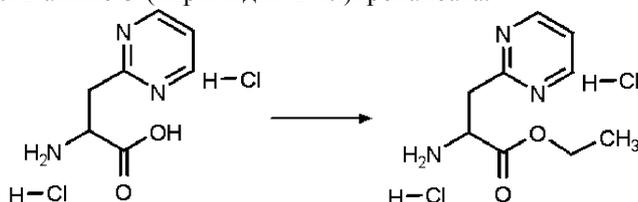


Раствор 2-амино-3-(4-метил-1H-пиразол-1-ил)пропаноата (70 мг, 0,34 ммоль) в 3М соляной кислоте в метаноле (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Растворитель удаляли в вакууме с получением желаемого продукта.

Выход = 92%.

MS ES⁺: 184.

Дигидрохлорид этил 2-амино-3-(пиримидин-2-ил)пропаноата.

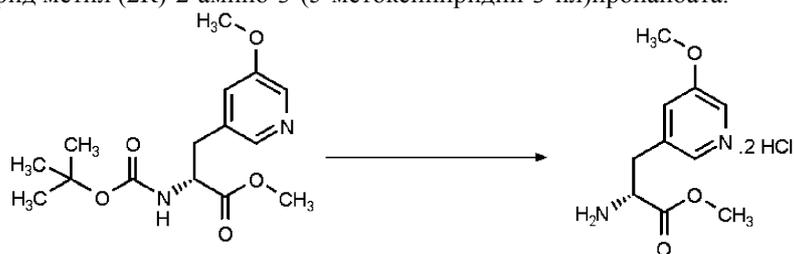


В сосуде суспендировали дигидрохлорид 2-амино-3-(пиримидин-2-ил)пропановой кислоты (0,10 г, 0,417 ммоль) в EtOH (1 мл) и охлаждали до температуры 0°C. Добавляли конц. H₂SO₄ (0,1 мл), сосуд герметически закрывали и нагревали при температуре 80°C в течение 18 ч. Реакционную смесь выливали в насыщ. водный раствор NaHCO₃ и экстрагировали четыре раза CHCl₃. Объединенные органические продукты сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. К фильтрату добавляли 4М HCl в диоксане (2 мл) при перемешивании. Этот раствор упаривали с получением бесцветного масла, которое затем растворяли в минимальном количестве EtOH (приблиз. 2 мл). Раствор добавляли к быстро перемешиваемому MeCN (10 мл) для кристаллизации продукта. Твердый продукт фильтровали и сушили в вакууме с получением желаемого продукта в виде твердого вещества не совсем белого цвета.

Выход = 66%.

MS ES⁺: 196,3.

Дигидрохлорид метил (2R)-2-амино-3-(5-метоксипиридин-3-ил)пропаноата.

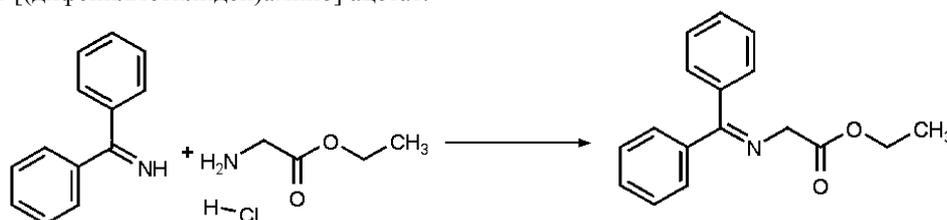


Метил (2R)-2-[[трет-бутоксикарбонил]амино]-3-(5-метоксипиридин-3-ил)пропаноат (0,26 г, 0,8 ммоль) растворяли в 4М HCl в диоксане (5 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Растворитель упаривали и твердый продукт растворяли в воде и промывали EtOAc. Водную фазу сушили вымораживанием с получением желаемого продукта в виде твердого вещества коричневого цвета.

Выход = 37%.

MS ES⁺: 211,2.

Этил 2-[(дифенилметилен)амино] ацетат.

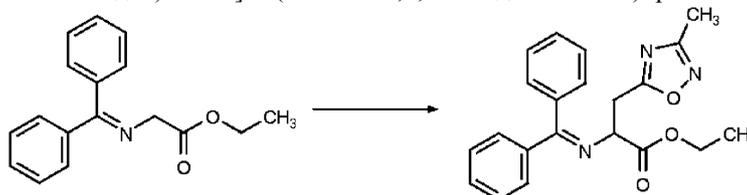


Гидрохлорид этилового эфира глицина (1,00 г, 7,16 ммоль) растворяли в сухом ДХМ (40 мл). Добавляли по каплям имин бензофенона (1,20 мл, 7,16 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит, промывали ДХМ и фильтрат концентрировали в вакууме. Полученное масло растирали в гексане с получением желаемого продукта в виде твердого вещества белого цвета.

Выход = 97%.

MS ES⁺: 268.

Этил 2-[(дифенилметилен)амино]-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноат.

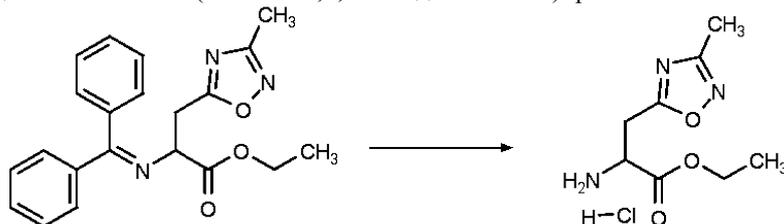


В сухой колбе в атмосфере азота 2М LDA в ТГФ (0,59 мл, 1,18 ммоль) охлаждали до температуры -78°C. Добавляли раствор этил 2-[(дифенилметилен)амино]ацетата в ТГФ (12 мл) и реакционную смесь перемешивали при температуре -78°C в течение 30 мин. Добавляли по каплям 5-(хлорметил)-3-метил-1,2,4-оксадиазол (0,12 мл, 1,18 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при температуре -78°C в течение 1 ч, затем при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором NH₄Cl, разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органические продукты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали. Сырой очищали с помощью FCC (силикагель, 20% EtOAc в гексане) с получением желаемого продукта.

Выход = 20%.

MS ES⁺: 364.

Гидрохлорид этил 2-амино-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноата.



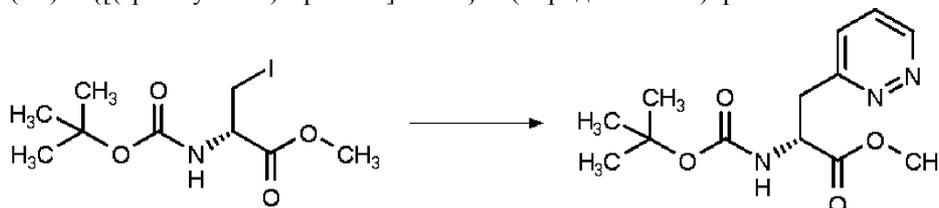
Этил 2-[(дифенилметилен)амино]-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноат (80 мг, 0,23 ммоль) растворяли в диэтиловом эфире (2 мл) и охлаждали до температуры 0°C. Добавляли по каплям 1М водную HCl (1,1 мл, 1,1 ммоль) и реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры. Реакци-

онную смесь перемешивали в течение 72 ч и затем концентрировали для удаления органического растворителя. Водную фазу разбавляли 1М HCl и промывали Et₂O. Водную фазу концентрировали в вакууме и сушили вымораживанием с получением желаемого продукта в виде твердого вещества желтого цвета.

Выход = 80%.

MS ES⁺: 200.

Метил (2R)-2-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}-3-(пиридазин-3-ил)пропаноат.

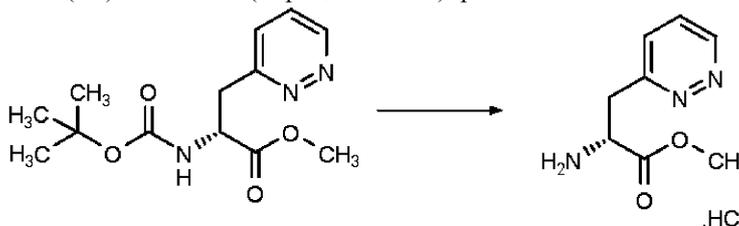


В сухую колбу, продуваемую азотом, добавляли порошок цинка (0,12 г, 1,8 ммоль). Добавляли сухой ДМФ (1,0 мл), затем йод (43 мг, 0,2 ммоль). Цвет раствора менялся от бесцветного до желтого и затем возвращался к бесцветному. Добавляли метил (2S)-2-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}-3-йодпропаноат (0,20 г, 0,60 ммоль), затем йод (43 мг, 0,2 ммоль). Раствор перемешивали при температуре окружающей среды с наблюдаемым выделением тепла. К этому раствору добавляли Pd₂(dba)₃ (28 мг, 0,04 ммоль), SPhos (25 мг, 0,12 ммоль) и 3-бромпиридазин (0,25 г, 1,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали дважды и очищали с помощью FCC (силикагель, EtOAc/гексан) с получением желаемого продукта.

Выход = 43%.

MS ES⁺: 282.

Гидрохлорид метил (2R)-2-амино-3-(пиридазин-3-ил)пропаноата.

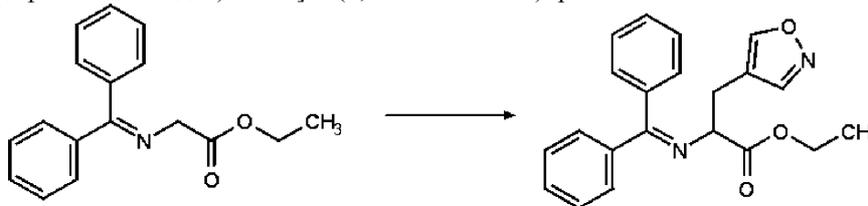


Общий способ С.

Выход = 97%.

MS ES⁺: 182.

Этил 2-[(дифенилметилен)амино]-3-(1,2-оксазол-4-ил)пропаноат.

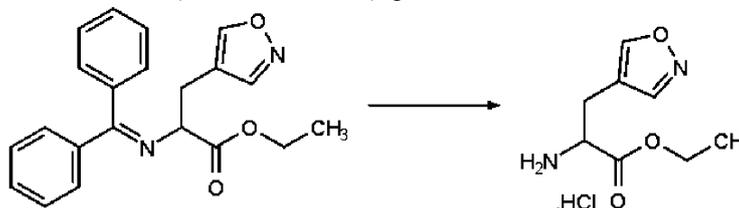


В сухую колбу помещали 2М LDA в смеси ТГФ/гексан/толуол (0,59 мл, 1,18 ммоль) и охлаждали до температуры -78°C в атмосфере азота. Добавляли по каплям раствор этил 2-[(дифенилметилен)амино]ацетата (0,30 г, 1,12 ммоль) в сухом ТГФ (16 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре -78°C в течение 30 мин, затем добавляли 4-(бромметил)-1,2-оксазол (0,19 г, 1,18 ммоль) и перемешивание продолжали при температуре -78°C в течение 1 ч. Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали на воде со льдом и гасили насыщ. раствором NH₄Cl. Органические продукты экстрагировали EtOAc, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Желаемый продукт получали и использовали напрямую без дополнительной очистки.

Выход = 51%.

MS ES⁺: 349,1.

Гидрохлорид этил 2-амино-3-(1,2-оксазол-4-ил)пропаноата.

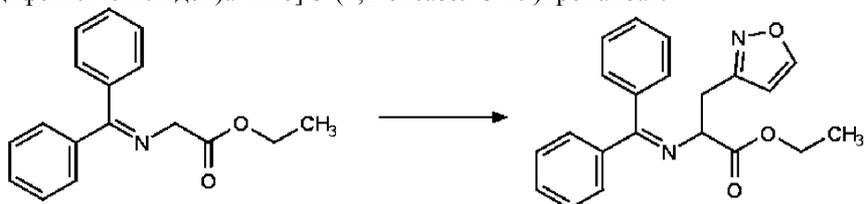


Этил 2-[(дифенилметилен)амино]-3-(1,2-оксазол-4-ил)пропаноат (0,30 г, 0,86 ммоль) растворяли в диэтиловом эфире (4 мл) и охлаждали до температуры 0°C. Добавляли по каплям 1М соляную кислоту (2,0 мл, 1,0 ммоль), реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и промывали диэтиловым эфиром. Водную фазу сушили в вакууме с получением желаемого продукта, используемого как таковой.

Выход = 94%.

MS ES⁺: 185,2.

Этил 2-[(дифенилметилен)амино]-3-(1,2-оксазол-3-ил)пропаноат.

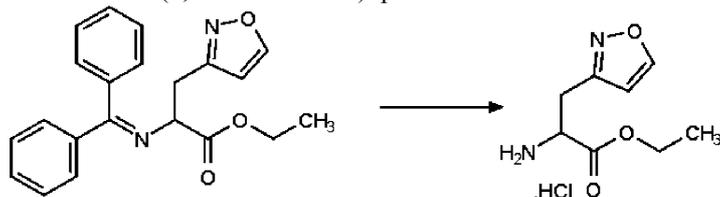


В сухую колбу помещали 2М LDA в смеси ТГФ/гексан/толуол (0,78 мл, 1,56 ммоль) и охлаждали до температуры -78°C в атмосфере азота. Добавляли по каплям раствор этил 2-[(дифенилметилен)амино]ацетат (0,40 г, 1,49 ммоль) в сухом ТГФ (14 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре -78°C в течение 30 мин, затем добавляли 3-(бромметил)изоксазол (0,148 мл, 1,56 ммоль) и перемешивание продолжали при температуре -78°C в течение 1 ч. Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали на ледяной воде и гасили насыщ. раствором NH₄Cl. Органические продукты экстрагировали EtOAc, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Желаемый продукт получали в виде масла желтого цвета и использовали напрямую без дополнительной очистки.

Выход = 25%.

MS ES⁺: 349,1.

Гидрохлорид этил 2-амино-3-(1,2-оксазол-3-ил)пропаноата.

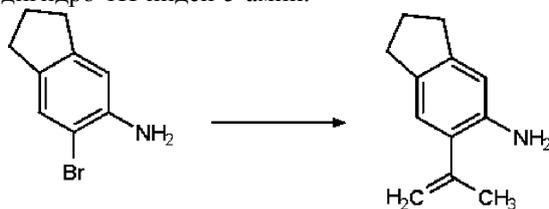


Этил 2-[(дифенилметилен)амино]-3-(1,2-оксазол-3-ил)пропаноат (0,13 г, 0,39 ммоль) растворяли в диэтиловом эфире (2 мл) и охлаждали до температуры 0°C. Добавляли по каплям 1М соляную кислоту (1,9 мл, 1,9 ммоль); реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли 1М соляной кислотой и промывали диэтиловым эфиром. Водную фазу сушили в вакууме с получением желаемого продукта в виде твердого вещества желтого цвета, используемого как таковой.

Выход = 81%.

MS ES⁺: 185.

6-(Проп-1-ен-2-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-5-амин.

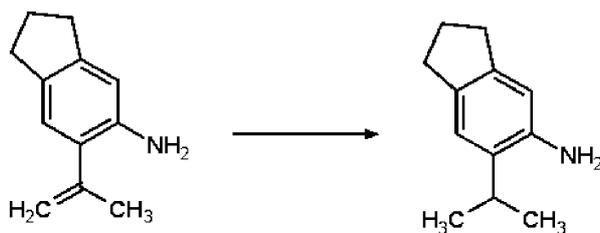


В пробирку помещали 6-бром-2,3-дигидро-1H-инден-5-амин (1,50 г, 7,1 ммоль) и K₃PO₄ (3,75 г, 17,7 ммоль). Добавляли толуол (12 мл) и воду (6 мл). Затем добавляли ацетат палладия (0,16 г, 0,7 ммоль), трициклогексилфосфин (0,20 г, 0,7 ммоль) и пинаколовый эфир изопроненил бороновой кислоты (1,78 г, 10,6 ммоль), пробирку герметически закрывали и нагревали при температуре 105°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит, органический растворитель упаривали, и полученную суспензию распределяли между EtOAc и насыщенным солевым раствором. Органическую фазу концентрировали и очищали с помощью FCC (силикагель, 4:1 гексан/EtOAc) с получением желаемого продукта.

Выход = 5%.

MS ES⁺: 174,3.

6-(Пропан-2-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-5-амин.

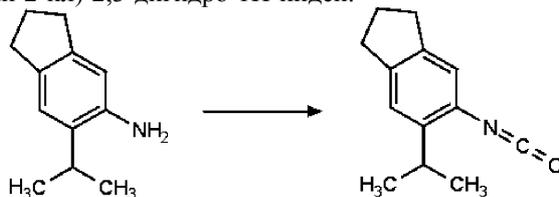


6-(Проп-1-ен-2-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-5-амин (0,267 г, 1,54 ммоль) растворяли в MeOH (5 мл). Добавляли 10% влажн. Pd/C (16 мг) и реакционную смесь продували аргоном. Реакционную смесь гидрировали, используя аппарат Парра для гидрирования в течение 6 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали с получением желаемого продукта, используемого без дополнительной очистки.

Выход = 82%.

MS ES⁺: 176,3.

5-Изоцианато-6-(пропан-2-ил)-2,3-дигидро-1H-инден.

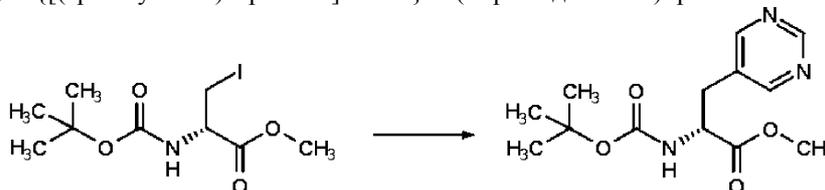


6-(Пропан-2-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-5-амин (222 мг, 1,27 ммоль) растворяли в ТГФ (10 мл) и добавляли триэтиламин (0,19 мл, 0,14 ммоль). Реакционную смесь затем обрабатывали трифосгеном (128 мг, 0,4 ммоль), реакционную смесь нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 4 ч и охлаждали до комнатной температуры. Растворитель удаляли в вакууме, остаток растворяли в пентане и фильтровали через силикагель. Фильтрат упаривали с получением желаемого продукта.

Выход = 26%.

MS ES⁺ в MeOH: 234,3 (карбамат).

Метил (2R)-2-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}}-3-(пиримидин-5-ил)пропаноат.

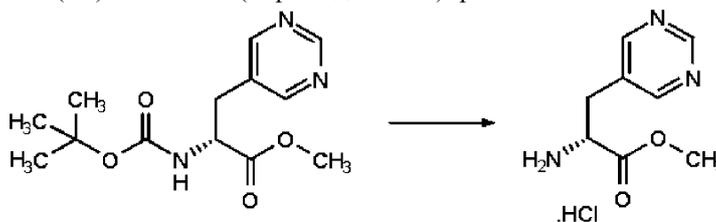


В сухую колбу, продутую азотом, добавляли порошок цинка (0,12 г, 1,8 ммоль). Добавляли сухой ДМФ (1,0 мл), затем йод (43 мг, 0,2 ммоль). Цвет раствора менялся от бесцветного до желтого и затем возвращался к бесцветному. Добавляли метил (2S)-2-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}}-3-йодпропаноат (0,20 г, 0,60 ммоль), затем йод (43 мг, 0,2 ммоль). Раствор перемешивали при температуре окружающей среды с наблюдаемым выделением тепла. К этому раствору добавляли Pd₂(dba)₃ (28 мг, 0,04 ммоль), SPhos (24 мг, 0,12 ммоль) и 5-йодпиримидин (0,33 г, 1,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали дважды и затем очищали с помощью FCC (силикагель, EtOAc/гексан) с получением желаемого продукта.

Выход = 80%.

MS ES⁺: 282.

Гидрохлорид метил (2R)-2-амино-3-(пиримидин-5-ил)пропаноата.

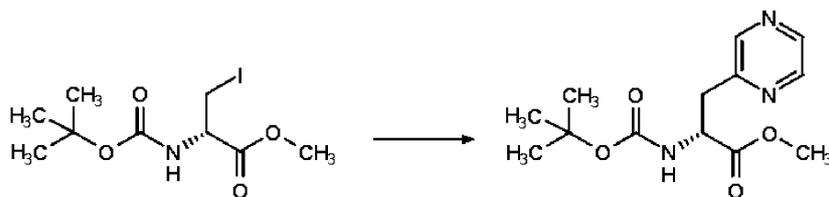


Общий способ С.

Выход = 94%.

MS ES⁺: 182,2.

Метил (2R)-2-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}}-3-(пирозин-2-ил)пропаноат.

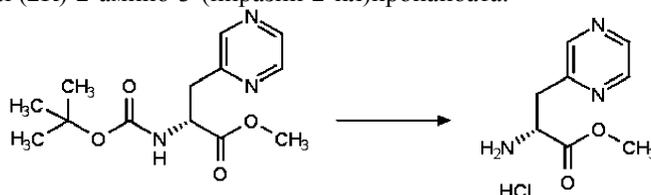


В сухую колбу, продуваемую азотом, добавляли порошок цинка (0,24 г, 3,6 ммоль). Добавляли сухой ДМФ (2 мл), затем йод (86 мг, 0,4 ммоль). Цвет раствора менялся от бесцветного до желтого и затем возвращался к бесцветному. Добавляли метил (2S)-2-[[трет-бутоксикарбонил]амино]-3-йодпропаноат (0,40 г, 1,2 ммоль), затем йод (86 мг, 0,4 ммоль). Раствор перемешивали при температуре окружающей среды с наблюдаемым выделением тепла. К этому раствору добавляли $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (28 мг, 0,04 ммоль), SPhos (24 мг, 0,12 ммоль) и 2-йодпиразин (0,32 г, 1,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали дважды и затем очищали с помощью FCC (силикагель, EtOAc/гексан) с получением желаемого продукта.

Выход = 90%.

MS ES⁺: 282.

Гидрохлорид метил (2R)-2-амино-3-(пиразин-2-ил)пропаноата.

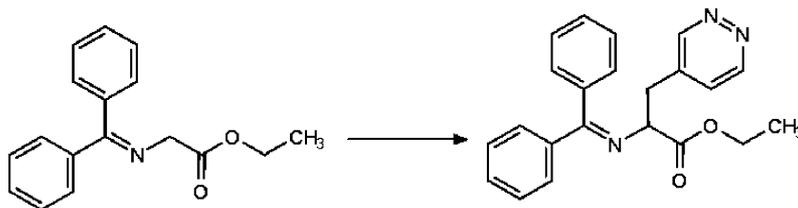


Общий способ С.

Выход = 66%.

MS ES⁺: 182,1.

Этил 2-[(дифенилметилен)амино]-3-(пиридазин-4-ил)пропаноат.

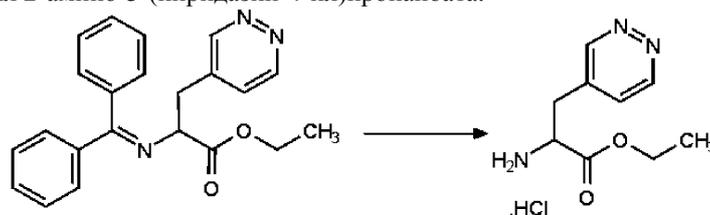


В сухую колбу помещали 2M LDA в смеси ТГФ/гексан/толуол (1,2 мл, 4,86 ммоль) и охлаждали до температуры -78°C в атмосфере азота. Добавляли по каплям раствор этил 2-[(дифенилметилен)амино]ацетата (0,65 г, 2,43 ммоль) в сухом ТГФ (25 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре -78°C в течение 30 мин, затем добавляли гидробромид 4-(бромметил)пиридазина (0,65 г, 2,55 ммоль) и триэтиламин (0,356 мл, 2,55 ммоль) и перемешивание продолжали при температуре -78°C в течение 1 ч. Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали на воде со льдом и гасили насыщ. раствором NH_4Cl . Органические продукты экстрагировали EtOAc, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью FCC (силикагель, 20% (EtOAc+1% Et_3N) в гексане с получением желаемого продукта.

Выход = 13%.

MS ES⁺: 360,1.

Гидрохлорид этил 2-амино-3-(пиридазин-4-ил)пропаноата.

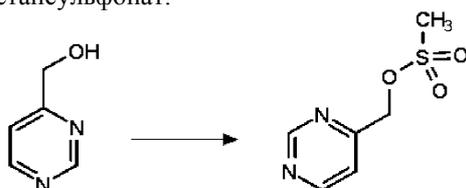


Этил 2-[(дифенилметилен)амино]-3-(пиридазин-4-ил)пропаноат (0,14 г, 0,38 ммоль) растворяли в диэтиловом эфире (2,5 мл). Добавляли 1M соляную кислоту (1,0 мл, 1,0 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли 1M соляной кислотой и промывали диэтиловым эфиром. Водную фазу сушили в вакууме с получением желаемого продукта в виде масла коричневого цвета, используемого как таковое.

Выход = 83%.

MS ES⁺: 196.

(Пиримидин-4-ил)метил метансульфонат.

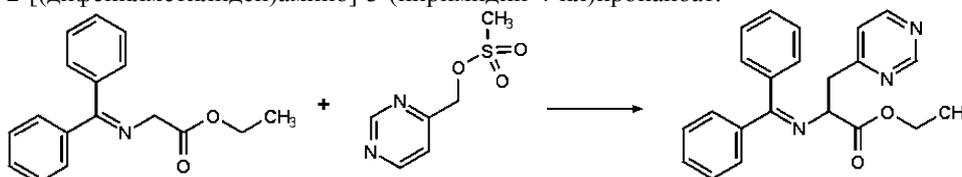


Раствор (пиримидин-4-ил)метанола (0,20 г, 1,82 ммоль) в ДХМ (4 мл) охлаждали до температуры 0°C и обрабатывали триэтиламино (0,506 мл, 3,63 ммоль) и метансульфоной кислотой (0,281 мл, 3,63 ммоль). Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли ДХМ, промывали последовательно водой и насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением желаемого продукта, используемого напрямую.

Выход = 91%.

MS ES⁺: 188,9.

Этил 2-[(дифенилметилен)амино]-3-(пиримидин-4-ил)пропаноат.

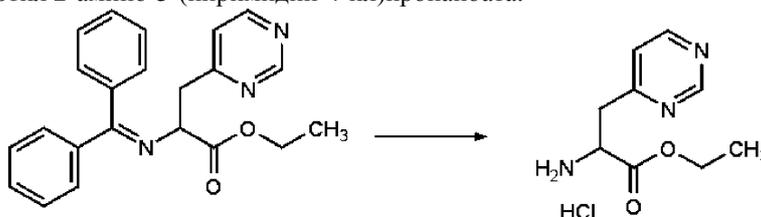


В сухую колбу помещали 2M LDA в смесь ТГФ/гексан/толуол (2,25 мл, 4,50 ммоль) и охлаждали до температуры -78°C в атмосфере азота. Добавляли по каплям раствор этил 2-[(дифенилметилен)амино]ацетата (0,60 г, 2,24 ммоль) в сухом ТГФ (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре -78°C в течение 30 мин, затем добавляли (пиримидин-4-ил)метил метансульфонат (0,44 г, 2,36 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 1 ч при температуре -78°C. Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали на воде со льдом и гасили насыщ. раствором NH₄Cl. Органические продукты экстрагировали EtOAc, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением желаемого продукта, используемого напрямую на следующей стадии.

Выход = 14%.

MS ES⁺: 360,1.

Гидрохлорид этил 2-амино-3-(пиримидин-4-ил)пропаноата.



Этил 2-[(дифенилметилен)амино]-3-(пиримидин-4-ил)пропаноат (0,46 г, 1,71 ммоль) растворяли в диэтиловом эфире (3 мл). Добавляли 1M соляную кислоту (3 мл, 3 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли 1M соляной кислотой и промывали диэтиловым эфиром. Водную фазу сушили в вакууме с получением желаемого продукта, используемого как таковой.

Выход = 25%.

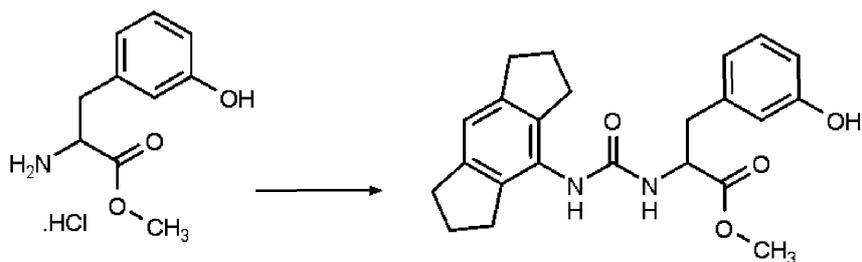
MS ES⁺: 196.

Примеры соединений по изобретению.

Нижеприведенные соединения по изобретению были получены следующим образом, с необходимыми стадиями и исходными веществами, требуемыми, как описано ранее.

2A

Метил 2-[[[1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил]карбамоил]амино]-3-(3-гидроксифенил)пропаноат.



ИВ: гидрохлорид метил 2-амино-3-(3-гидроксифенил)пропаноата.

Общий способ А.

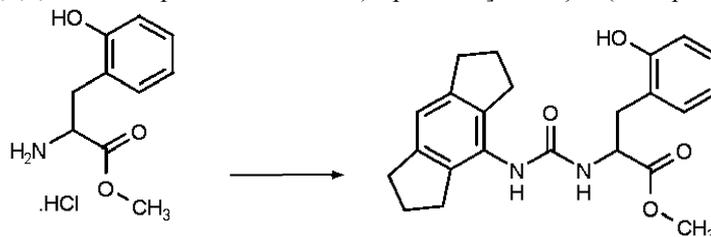
Выход = 8%.

MS ES⁺: 395,2.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,31 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,08 (т, J=8 Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 6,67-6,61 (м, 1H), 6,61-6,55 (м, 2H), 6,29 (д, J=8 Гц, 1H), 4,48-4,43 (м, 1H), 3,64 (с, 3H), 2,99-2,83 (м, 2H), 2,79 (т, J=7 Гц, 4H), 2,65 (т, J=8 Гц, 4H), 1,98-1,91 (м, 4H).

2B

Метил 2-{{(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил}амино}-3-(2-гидроксифенил)пропаноат.



ИВ: гидрохлорид метил 2-амино-3-(2-гидроксифенил)пропаноата.

Общий способ А.

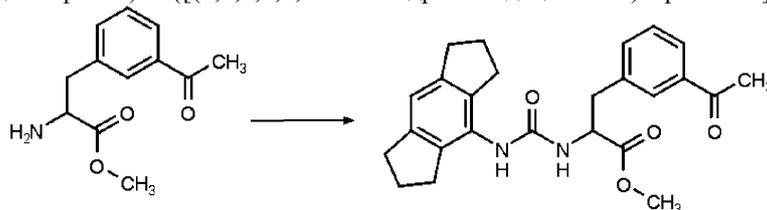
Выход = 16%.

MS ES⁺: 395.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,44 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,09-7,00 (м, 2H), 6,86 (с, 1H), 6,79 (д, J=7 Гц, 1H), 6,73-6,70 (м, 1H), 6,27 (д, J=8 Гц, 1H), 4,50-4,45 (м, 1H), 3,60 (с, 3H), 3,04-2,82 (м, 2H), 2,78 (т, J=7 Гц, 4H), 2,67-2,55 (м, 4H), 1,97-1,90 (м, 4H).

2C

Метил 3-(3-ацетилфенил)-2-{{(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил}амино}пропаноат.



ИВ: метил 3-(3-ацетилфенил)-2-аминопропаноат.

Общий способ А.

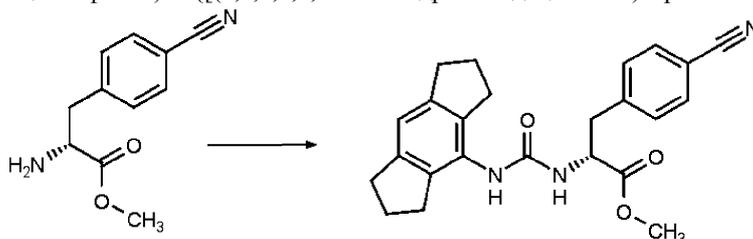
Выход = 71%.

MS ES⁺: 421,3.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,82 (д, J=8 Гц, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,35 (т, J=8 Гц, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,03 (с, 1H), 5,88 (с, 1H), 4,91-4,82 (м, 2H), 3,75 (с, 3H), 3,27-3,20 (м, 1H), 3,11-3,04 (м, 1H), 2,88 (т, J=7 Гц, 4H), 2,81-2,72 (м, 2H), 2,71-2,61 (м, 2H), 2,57 (с, 3H), 2,08-1,97 (м, 4H).

2D

Метил(2R)-3-(4-цианофенил)-2-{{(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил}амино}пропаноат.



ИВ: метил (2R)-2-амино-3-(4-цианофенил)пропаноат.

Общий способ А.

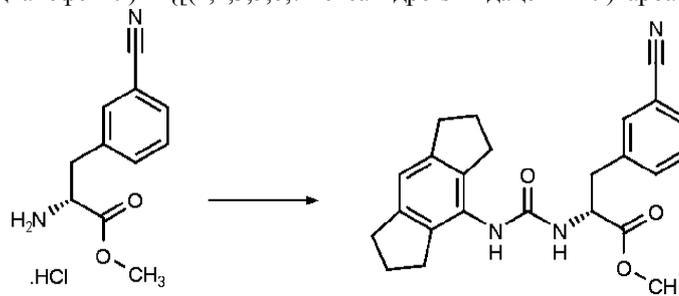
Выход = 15%.

MS ES⁺: 404,2.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,83-7,74 (м, 3H), 7,42 (д, J=8 Гц, 2H), 6,87 (с, 1H), 6,42 (д, J=8 Гц, 1H), 4,59-4,53 (м, 1H), 3,66 (с, 3H), 3,19-3,15 (м, 1H), 3,07-3,01 (м, 1H), 2,78 (т, J=7 Гц, 4H), 2,61-2,54 (м, 4H), 1,94 (quint, J=7 Гц, 4H).

2E

Метил (2R)-3-(3-цианофенил)-2-{{(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил}амино}пропаноат.



ИВ: гидрохлорид метил (2R)-2-амино-3-(3-цианофенил)пропаноата.

Общий способ А.

Продукт затем очищали путем кристаллизации из MeOH с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета.

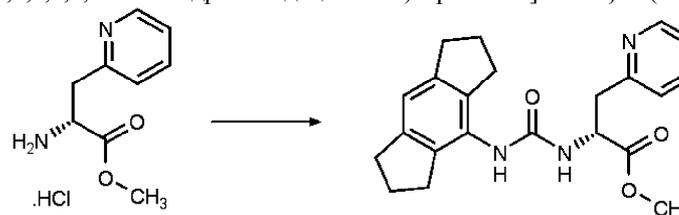
Выход = 5%.

MS ES⁺: 404,2.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,81 (с, 1H), 7,72 (д, J=7 Гц, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,58-7,50 (м 2H), 6,87 (с, 1H), 6,42 (д, J=8 Гц, 1H), 4,58-4,52 (м, 1H), 3,67 (с, 3H), 3,17-3,14 (м, 1H), 3,04-2,99 (м, 1H), 2,78 (т, J=7 Гц, 4H), 2,60 (т, J=7 Гц, 4H), 1,98-1,90 (м, 4H).

2F

Метил (2R)-2-{{(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил}амино}-3-(пиридин-2-ил)пропаноат.



ИВ: гидрохлорид метил (2R)-2-амино-3-(пиридин-2-ил)пропаноата.

Общий способ А.

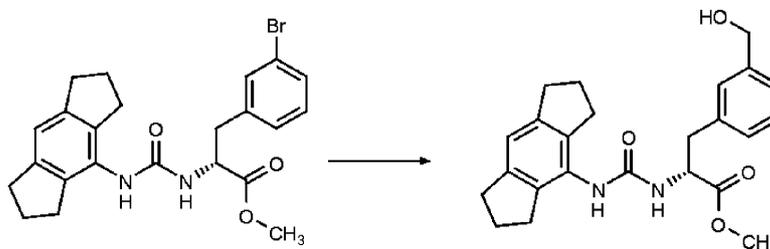
Выход = 23%.

MS ES⁺: 380.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,48-8,46 (м, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,73-7,71 (м, 1H), 7,30-7,22 (м, 2H), 6,87 (с, 1H), 6,45 (д, J=8 Гц, 1H), 4,69-4,62 (м, 1H), 3,33 (с, 3H), 3,21-3,13 (м, 2H), 2,78 (т, J=7 Гц, 4H), 2,66-2,56 (м, 4H), 1,97-1,89 (м, 4H).

2G

Метил 2-{{(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил}амино}-3-[3-(гидроксиметил)фенил]пропаноат.



В герметически закрытой пробирке в безводном диоксане в атмосфере Ag при комнатной температуре растворяли (трибутилстаннил)метанол (52 мг, 0,164 ммоль, 1,5 экв.), тетра-кис(трифенилфосфин)палладий(0) (6,3 мг, 0,005 ммоль, 0,05 экв.) и метил 3-(3-бромфенил)-2-{{(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил}амино}пропаноат (50 мг, 0,109 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 80°C в течение 18 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью флэш хроматографии (ДХМ/MeOH) с получением желаемого продукта в виде твердого вещества желтого цвета.

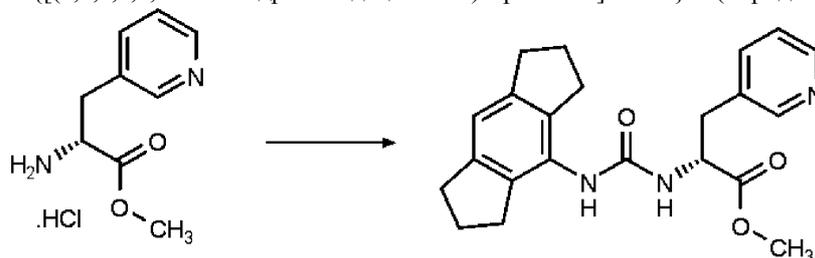
Выход = 45%.

MS ES⁺: 409,2.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,86 (с, 1H), 7,26 (т, J=8 Гц, 1H), 7,19 (д, J=8 Гц, 1H), 7,13 (с, 1H), 7,05 (д, J=7 Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 6,33 (д, J=8 Гц, 1H), 5,16 (т, J=5 Гц, 1H), 4,52-4,43 (м, 3H), 3,64 (с, 3H), 3,06-3,02 (м, 1H), 2,98-2,92 (м, 1H), 2,79 (т, J=7 Гц, 4H), 2,64 (т, J=7 Гц, 4H), 2,00-1,89 (м, 4H).

2H

Метил (2R)-2-[[1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил]карбамоил]амино}-3-(пиридин-3-ил)пропаноат.



ИВ: гидрохлорид метил (2R)-2-амино-3-(пиридин-3-ил)пропаноата.

Общий способ А.

Продукт затем очищали с помощью препаративной ВЭЖХ.

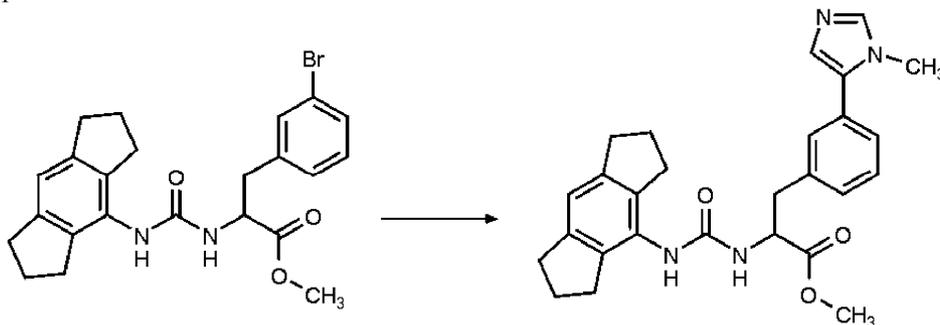
Выход = 6%.

MS ES⁺: 380,3.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,46-8,44 (м, 1H), 8,41 (д, J=2 Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,63-7,61 (м, 1H), 7,35-7,32 (м, 1H), 6,87 (с, 1H), 6,45 (д, J=8 Гц, 1H), 4,55-4,49 (м, 1H), 3,66 (с, 3H), 3,13-3,08 (м, 1H), 3,01 - 2,95 (м, 1H), 2,78 (т, J=7 Гц, 4H), 2,61 (т, J=7 Гц, 4H), 1,98-1,90 (м, 4H).

2I

Метил 2-[[1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил]карбамоил]амино}-3-[3-(1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенил]пропаноат.



В герметически закрытой пробирке в безводном диоксане в атмосфере Ag при комнатной температуре растворяли 1-метил-5-(трибутилстаннил)имидазол (61 мг, 0,164 ммоль, 1,5 экв.), тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (6,3 мг, 0,005 ммоль, 0,05 экв.) и метил 3-(3-бромфенил)-2-[[1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил]карбамоил]амино}пропаноат (50 мг, 0,109 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 80°C в течение 18 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением желаемого продукта в виде смолы желтого цвета.

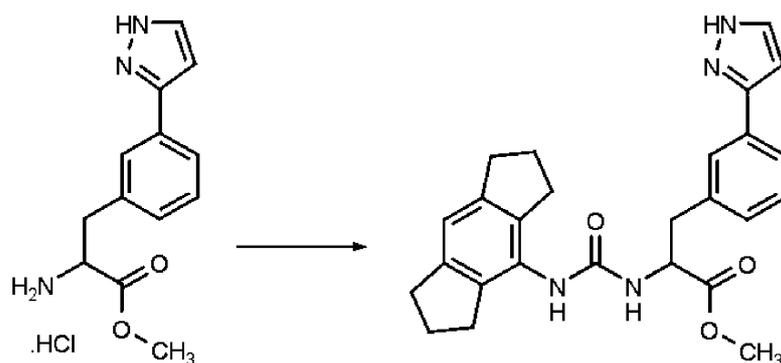
Выход = 10%.

MS ES⁺: 459,4.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,05 (с, 1H), 7,84-7,73 (м, 2H), 7,52-7,45 (м, 3H), 7,41-7,34 (м, 1H), 6,87 (с, 1H), 6,46 (д, J=8 Гц, 1H), 4,61-4,54 (м, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,67 (с, 3H), 3,19-3,14 (м, 1H), 3,07-3,01 (м, 1H), 2,77 (т, J=7 Гц, 4H), 2,60-2,55 (м, 4H), 1,98-1,89 (м, 4H).

2J

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



ИВ: гидрохлорид метил 2-амино-3-[3-(1H-пиразол-5-ил)фенил]пропаноата.

Общий способ А.

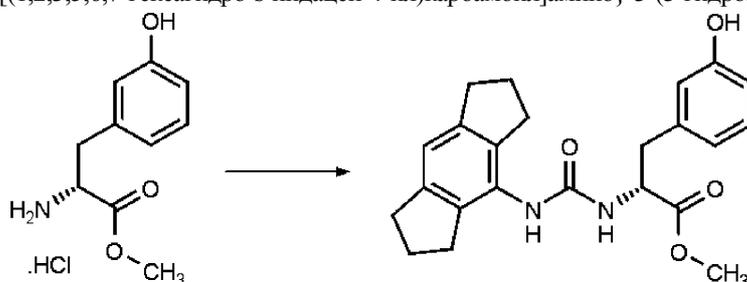
Выход = 18%.

MS ES⁺: 445,3.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,86 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,73-7,58 (м, 2H), 7,33 (т, J=7 Гц, 1H), 7,19-7,06 (м, 1H), 6,85 (с, 1H), 6,67 (с, 1H), 6,37 (д, J=8 Гц, 1H), 4,58-4,49 (м, 1H), 3,66 (с, 3H), 3,13-3,08 (м, 1H), 3,03-2,97 (м, 1H), 2,77 (т, J=7 Гц, 4H), 2,61 (т, J=7 Гц, 4H), 1,96-1,86 (м, 4H).

2K

Метил(2R)-2-[[1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил]карбамоил]амино}-3-(3-гидроксифенил)пропаноат.



ИВ: гидрохлорид метил (2R)-2-амино-3-(3-гидроксифенил)пропаноата.

Общий способ А.

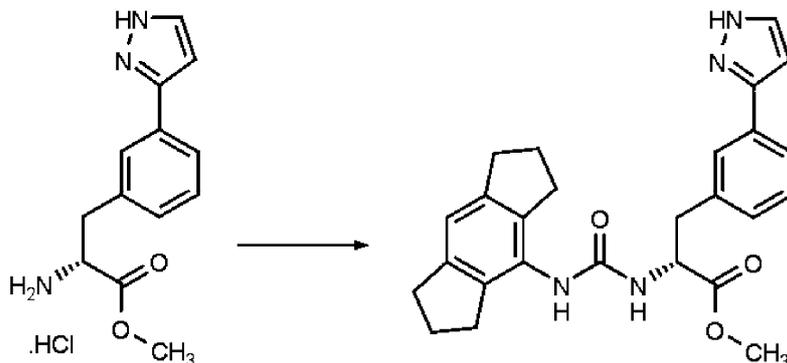
Выход = 50%.

MS ES⁺: 395,1.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,33 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,08 (т, J=8 Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 6,66-6,61 (м, 1H), 6,61-6,56 (м, 2H), 6,30 (д, J=8 Гц, 1H), 4,48-4,43 (м, 1H), 3,64 (с, 3H), 2,97-2,93 (м, 1H), 2,90-2,85 (м, 1H), 2,79 (т, J=7 Гц, 4H), 2,68-2,60 (м, 4H), 1,98-1,91 (м, 4H).

2L

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



ИВ: гидрохлорид метил (2R)-2-амино-3-[3-(1H-пиразол-5-ил)фенил]пропаноата.

Общий способ А.

Продукт затем очищали с помощью флэш хроматографии с получением указанного в заголовке соединения.

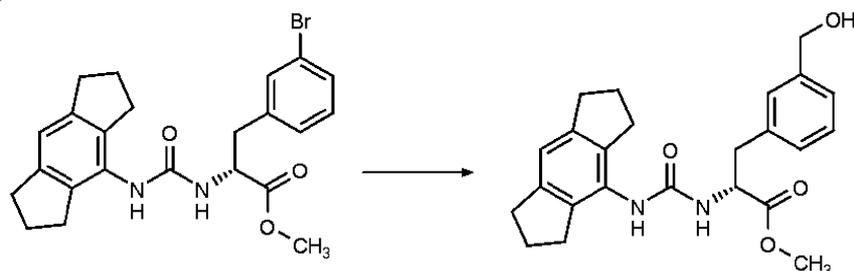
Выход = 32%.

MS ES⁺: 445.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,86 (с, 1H), 7,88-7,50 (м, 4H), 7,41-7,28 (м, 1H), 7,19-7,06 (м, 1H), 6,85 (с, 1H), 6,67 (с, 1H), 6,37 (д, J=8 Гц, 1H), 4,61-4,47 (м, 1H), 3,66 (с, 3H), 3,13-3,09 (м, 1H), 3,03-2,98 (м, 1H), 2,77 (т, J=7 Гц, 4H), 2,61 (т, J=7 Гц, 4H), 1,95-1,87 (м, 4H).

2M

Метил(2R)-2-[[[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино]-3-[3-(гидроксиметил)фенил]пропаноат.



В герметически закрытой пробирке в безводном диоксане в атмосфере Ag при комнатной температуре растворяли (трибутилстанил)метанол (153 мг, 0,44 ммоль, 1 экв.), тетра-кис(трифенилфосфин)палладий(0) (25,2 мг, 0,005 ммоль) и метил (2R)-3-(3-бромфенил)-2-[[[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино]пропаноат (200 мг, 0,44 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 80°C в течение 18 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью флэш хроматографии (ДХМ/MeOH) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета.

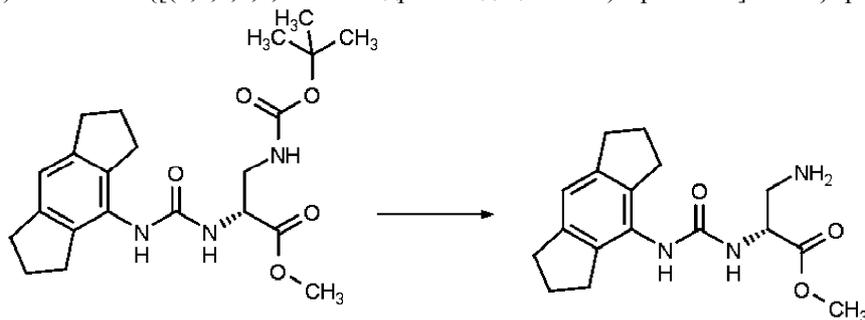
Выход = 10%.

MS ES⁺: 409.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,86 (с, 1H), 7,26 (т, J=8 Гц, 1H), 7,19 (д, J=8 Гц, 1H), 7,13 (с, 1H), 7,05 (д, J=8 Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 6,34 (д, J=8 Гц, 1H), 5,16 (т, J=6 Гц, 1H), 4,52-4,43 (м, 3H), 3,64 (с, 3H), 3,06-3,02 (м, 1H), 2,98-2,93 (м, 1H), 2,79 (т, J=7 Гц, 4H), 2,64 (т, J=7 Гц, 4H), 1,98-1,91 (м, 4H).

2N

Метил(2R)-3-амино-2-[[[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино]пропаноат.



ИВ: метил (2R)-3-[[[трет-бутоксикарбонил]амино]-2-[[[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино]пропаноат.

Общий способ С.

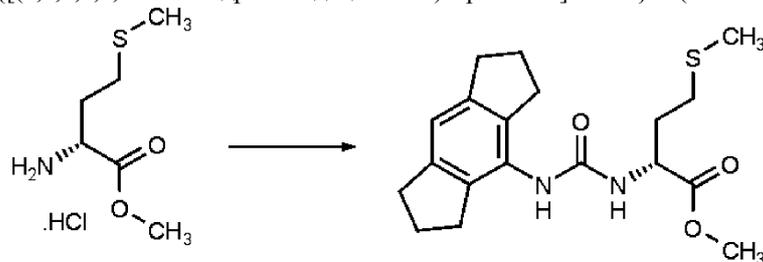
Выход = 82%.

MS ES⁺: 318,2.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,22 (с, 1H), 8,14 (с, 3H), 6,90 (с, 1H), 6,83 (д, J=8 Гц, 1H), 4,54-4,49 (м, 1H), 3,70 (с, 3H), 3,25-3,21 (м, 1H), 3,16-3,03 (м, 1H), 2,80 (т, J=7 Гц, 4H), 2,72 (т, J=7 Гц, 4H), 2,00-1,93 (м, 4H).

2O

Метил(2R)-2-[[[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино]-4-(метилсульфанил)бутаноат.



ИВ: гидрохлорид метилового эфира D-метионина Общий способ А.

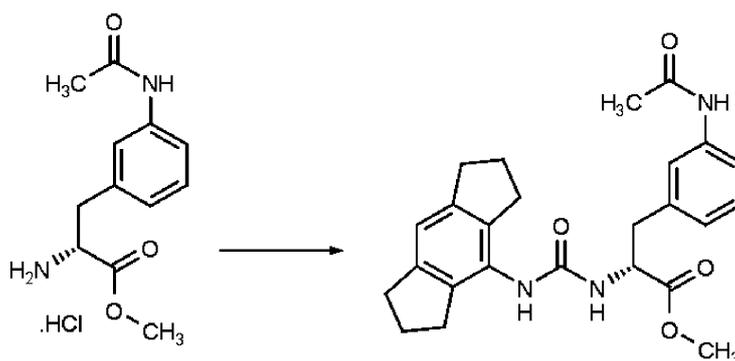
Выход = 72%.

MS ES⁺: 363,2.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,78 (с, 1H), 6,88 (с, 1H), 6,52 (д, J=8 Гц, 1H), 4,35-4,30 (м, 1H), 3,66 (с, 3H), 2,79 (т, J=7 Гц, 4H), 2,68 (т, J=7 Гц, 4H), 2,06 (с, 3H), 2,00-1,85 (м, 6H).

2P

Метил(2R)-3-(3-ацетамидофенил)-2-{{(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил}амино}пропаноат.



ИВ: гидрохлорид метил (2R)-2-амино-3-(3-ацетамидофенил)пропаноата.

Общий способ А.

Целевое соединение затем очищали с помощью FCC с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета.

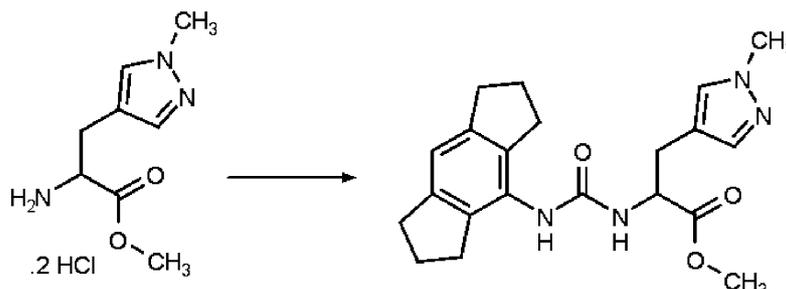
Выход = 11%.

MS ES⁺: 436,4.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,91 (с, 1H), 6,93 (т, J=8 Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 6,47-6,40 (м, 1H), 6,40-6,35 (м, 1H), 6,32-6,24 (м, 2H), 5,00 (с, 1H), 4,46-4,34 (м, 1H), 3,64 (с, 2H), 2,91-2,75 (м, 6H), 2,67-2,63 (м, 4H), 1,98-1,91 (м, 4H).

2Q

Метил 2-{{(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил}амино}-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пропаноат.



ИВ: дигидрохлорид метил 2-амино-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пропаноата.

Общий способ А.

Целевое соединение затем очищали с помощью FCC с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета.

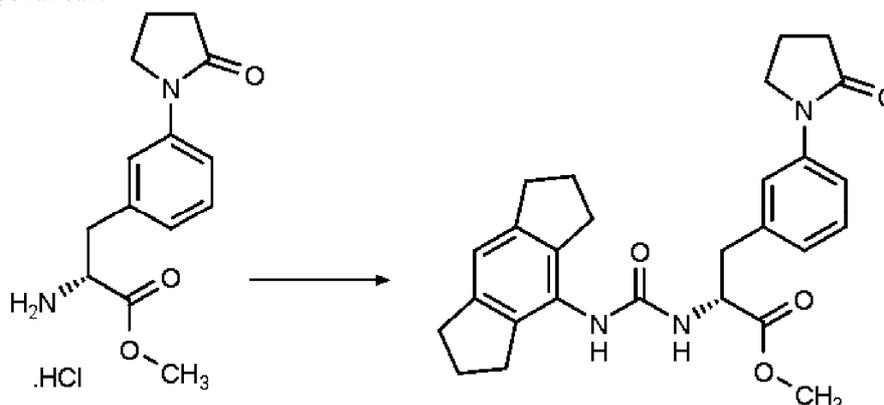
Выход = 5%.

MS ES⁺: 383,3.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,91 (с, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,22 (д, J=1 Гц, 1H), 6,88 (с, 1H), 6,30 (д, J=8 Гц, 1H), 4,45-4,35 (м, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,66 (с, 3H), 2,91-2,82 (м, 2H), 2,79 (т, J=7 Гц, 4H), 2,67 (т, J=7 Гц, 4H), 1,99-1,92 (м, 4H).

2R.

Метил(2R)-2-{{(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил}амино}-3-[3-(2-оксопирролидин-1-ил)фенил]пропаноат.



ИВ: метил (2R)-2-амино-3-{3-[(2-охициклопентил)амино]фенил} пропаноат.

Общий способ А.

Целевое соединение затем очищали с помощью FCC с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета.

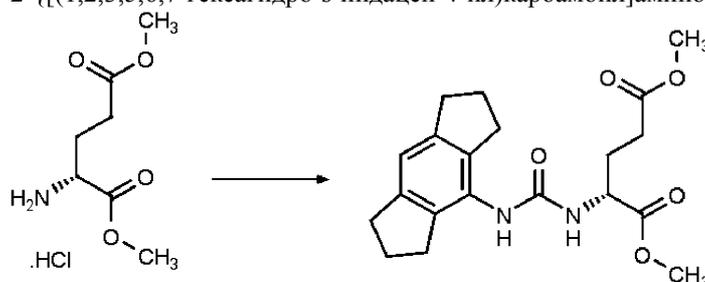
Выход = 38%.

MS ES⁺: 462,8.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,85 (с, 1H), 7,62-7,54 (м, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,30 (т, J=8 Гц, 1H), 6,95 (д, J=8 Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 6,33 (д, J=8 Гц, 1H), 4,53-4,48 (м, 1H), 3,89-3,76 (м, 2H), 3,66 (с, 3H), 3,10-2,90 (м, 2H), 2,78 (т, J=7 Гц, 4H), 2,62 (т, J=7 Гц, 4H), 2,10-2,02 (м, 2H), 1,97-1,90 (м, 4H).

2S

1,5-диметил(2R)-2-{{(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил}амино} пентандиоат.



ИВ: гидрохлорид 1,5-диметил (2R)-2-аминопентандиоата.

Общий способ А.

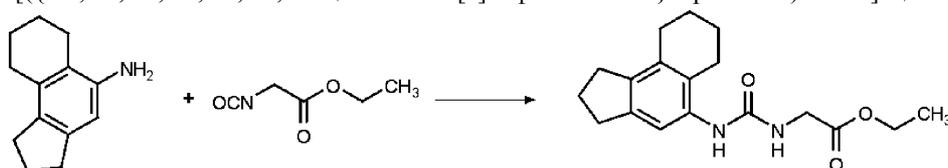
Выход = 34%.

MS ES⁺: 375,2.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,80 (с, 1H), 6,88 (с, 1H), 6,49 (д, J=8 Гц, 1H), 4,28-4,22 (м, 1H), 3,65 (с, 3H), 3,60 (с, 3H), 2,80 (т, J=7 Гц, 4H), 2,68 (т, J=7 Гц, 4H), 2,45-2,35 (м, 2H), 2,05-1,92 (м, 5H), 1,91-1,80 (м, 1H).

2T

Этил 2-{{(1H,2H,3H,6H,7H,8H,9H-циклопента[а]нафталин-5-ил}карбамоил)амино}ацетат.



1H,2H,3H,6H,7H,8H,9H-циклопента[а]нафталин-5-амин (20 мг, 0,107 ммоль) растворяли в ACN (1 мл). Добавляли раствор этил 2-изоцианатоацетата (17 мг, 1,2 экв., 0,128 ммоль) в ACN (1 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Образовавшийся осадок фильтровали, промывали ACN и сушили при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета.

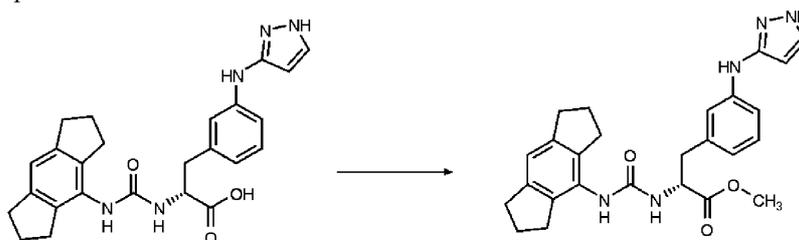
Выход = 97%.

MS ES⁺: 317.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,69 (с, 1H), 7,34 (с, 1H), 6,68 (т, J=6 Гц, 1H), 4,14-4,08 (м, 2H), 3,84 (д, J=6 Гц, 2H), 2,78 (т, J=8 Гц, 2H), 2,67 (т, J=7 Гц, 2H), 2,55 (т, J=5 Гц, 2H), 2,52-2,46 (м, 6H), 2,01-1,94 (м, 2H), 1,76-1,66 (м, 4H), 1,21 (т, J=7 Гц, 3H).

2U

Метил(2R)-2-{{(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил}амино}-3-{3-[(1H-пиразол-3-ил)амино]фенил} пропаноат.



ИВ: (2R)-2-{{(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил}амино}-3-{3-[(1H-пиразол-3-ил)амино]фенил} пропановая кислота.

Общий способ В.

Продукт затем очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением желаемого продукта в виде твердого вещества белого цвета.

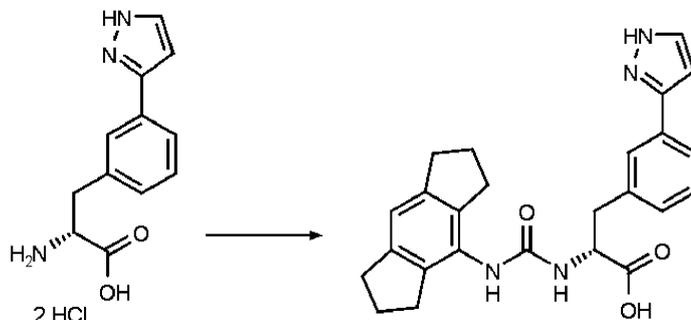
Выход = 38%.

MS ES⁺: 460.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,40 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,57 (д, J=2 Гц, 1H), 7,18-7,13 (м, 2H), 7,12-7,07 (м, 1H), 6,86 (с, 1H), 6,53 (д, J=7 Гц, 1H), 6,26 (д, J=8 Гц, 1H), 5,86 (д, J=2 Гц, 1H), 4,47 (м, 1H), 3,65 (с, 3H), 2,97-2,86 (м, 2H), 2,78 (т, J=7 Гц, 4H), 2,66-2,62 (м, 4H), 1,97-1,90 (м, 4H).

2V

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



Дигидрохлорид (2R)-2-амино-3-[3-(1H-пиразол-3-ил)фенил]пропановой кислоты (180 мг, 0,59 ммоль) растворяли в 1M NaOH (0,7 мл, 1,20 ммоль) и охлаждали до температуры 0°C. Полученный раствор затем обрабатывали по каплям раствором промежуточного соединения А (120 мг, 0,60 ммоль) в ацетоне (1,4 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 24 ч добавляли следующую порцию промежуточного соединения А (120 мг, 0,60 ммоль) в ацетоне (1,4 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение еще 24 ч. Реакционную смесь фильтровали и собранный твердый продукт растирали в ацетоне. Затем его очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения в виде порошка белого цвета.

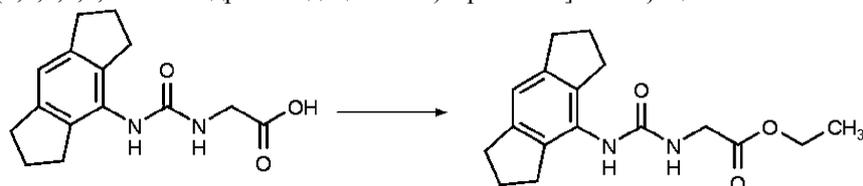
Выход = 7%.

MS ES⁺: 431,1.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,92 (с, 2H), 7,87 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,67-7,61 (м, 2H), 7,32 (т, J=8 Гц, 1H), 7,14 (д, J=8 Гц, 1H), 6,84 (с, 1H), 6,64 (д, J=2 Гц, 1H), 6,25 (д, J=8 Гц, 1H), 4,46-4,41 (м, 1H), 3,17-3,12 (м, 1H), 3,01-2,96 (м, 1H), 2,77 (т, J=7 Гц, 4H), 2,62 (т, J=7 Гц, 4H), 1,94-1,87 (м, 4H).

2X

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



2-[[[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино]уксусную кислоту (80 мг, 0,3 ммоль) суспендировали в диоксане (1 мл) и затем обрабатывали 1,1'-карбонилдидиимидазолом (61 мг, 0,37 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 15 мин добавляли этанол (2 мл, 33,5 ммоль) и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч. Реакционную смесь упаривали, растирали в воде, фильтровали и перекристаллизовывали из кипящего этанола с получением указанного в заголовке соединения в виде порошка белого цвета.

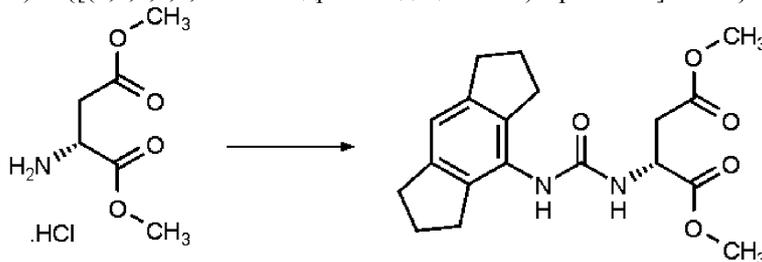
Выход = 22%.

MS ES⁺: 303,1.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,92 (с, 1H), 6,89 (с, 1H), 6,33 (т, J=6 Гц, 1H), 4,13-4,07 (м, 2H), 3,81 (д, J=6 Гц, 2H), 2,80 (т, J=7 Гц, 4H), 2,70 (т, J=7 Гц, 4H), 2,09-1,84 (м, 4H), 1,21 (т, J=7 Гц, 3H).

2W

1,4-диметил(2R)-2-[[[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино]бутандиоат.



ИВ: гидрохлорид 1,4-диметил (2R)-2-аминобутандиоата.

Общий способ А.

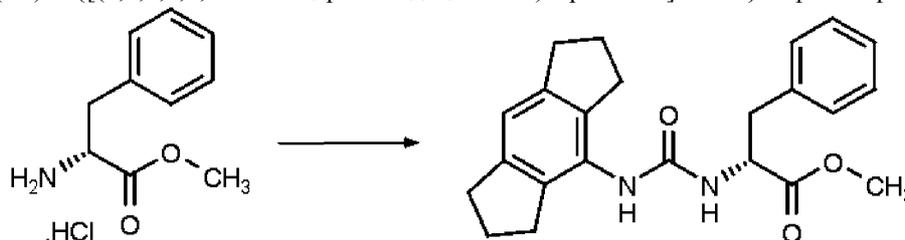
Выход = 46,7%.

MS ES⁺: 361,0.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,02 (с, 1H), 6,88 (с, 1H), 6,57 (д, J=8,5 Гц, 1H), 4,64-4,54 (м, 1H), 3,65 (с, 3H), 3,63 (с, 3H), 2,87-2,74 (м, 6H), 2,67 (т, J=7,3 Гц, 4H), 2,02-1,88 (м, 4H).

2Y

Метил (2R)-2-{{[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино}-3-фенилпропаноат.



ИВ: гидрохлорид метил (2R)-2-амино-3-фенилпропаноата.

Общий способ А.

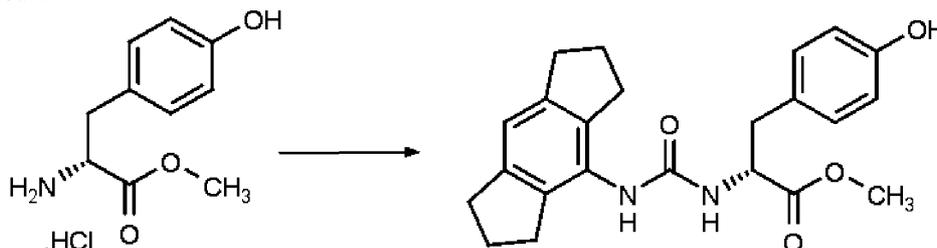
Выход = 44%.

MS ES⁺: 379,1.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,85 (с, 1H), 7,49-7,05 (м, 5H), 6,87 (с, 1H), 6,33 (д, J=8 Гц, 1H), 4,53-4,44 (м, 1H), 3,64 (с, 3H), 3,11-3,01 (м, 1H), 3,0-2,92 (м, 1H), 2,79 (т, J=7 Гц, 4H), 2,63 (т, J=7 Гц, 4H), 2,03-1,87 (м, 4H).

2Z

Метил (2R)-2-{{[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино}-3-(4-гидроксифенил)пропаноат.



ИВ: гидрохлорид метил (2R)-2-амино-3-(4-гидроксифенил)пропаноата.

Общий способ А.

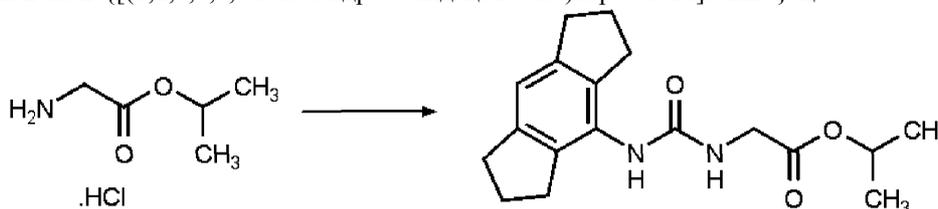
Выход = 33%.

MS ES⁺: 395,3.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,25 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 6,96 (д, J=8 Гц, 2H), 6,87 (с, 1H), 6,68 (д, J=8 Гц, 2H), 6,24 (д, J=8 Гц, 1H), 4,44-4,37 (м, 1H), 2,96-2,83 (м, 2H), 2,79 (т, J=7 Гц, 4H), 2,64 (т, J=7 Гц, 4H), 2,0-1,90 (м, 4H).

2AA

Пропан-2-ил 2-{{[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино}ацетат.



ИВ: пропан гидрохлорид -2-ил 2-аминоацетата.

Общий способ А.

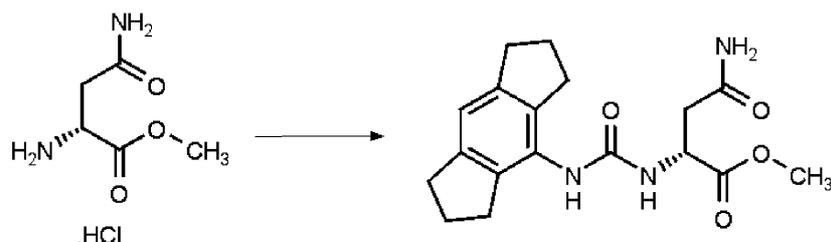
Выход = 58%.

MS ES⁺: 317,2.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,91 (с, 1H), 6,89 (с, 1H), 6,32 (т, J=6 Гц, 1H), 4,97-4,88 (м, 1H), 3,78 (д, J=6 Гц, 2H), 2,80 (т, J=7 Гц, 4H), 2,71 (т, J=7 Гц, 4H), 2,0-1,92 (м, 4H), 1,22 (д, J=6 Гц, 6H).

2BB

Метил (2R)-3-карбамоил-2-{{[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино}пропаноат.



ИВ: гидрохлорид метил (2R)-2-амино-3-карбамоилпропаноата.

Общий способ А.

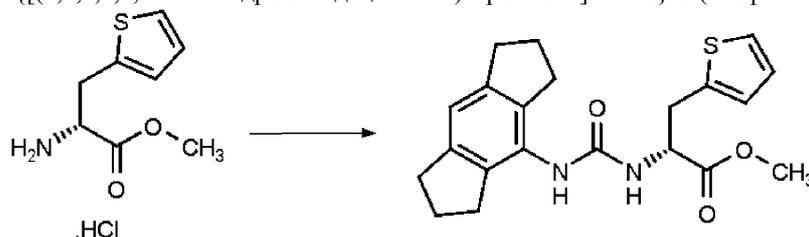
Выход = 50%.

MS ES⁺: 346,1.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,07 (с, 1H), 7,46 (с, 1H), 6,96 (с, 1H), 6,87 (с, 1H), 6,44 (д, J=8 Гц, 1H), 4,50 (с, 1H), 3,62 (с, 3H), 2,79 (т, J=7 Гц, 4H), 2,74-2,64 (м, 5H), 2,56 (д, J=4 Гц, 1H), 2,04-1,89 (м, 4H).

2CC

Метил (2R)-2-[[1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил]карбамоил]амино}-3-(тиофен-2-ил)пропаноат.



ИВ: гидрохлорид метил (2R)-2-амино-3-(тиофен-2-ил)пропаноата.

Общий способ А.

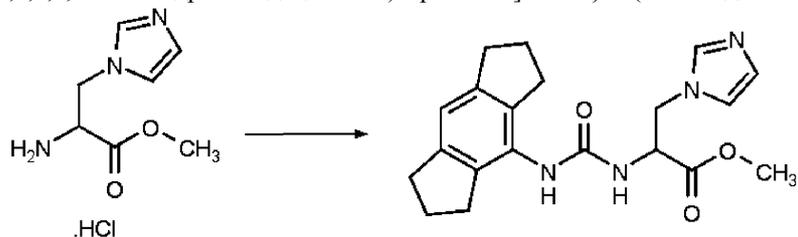
Выход = 81%.

MS ES⁺: 385,1.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,99 (с, 1H), 7,41-7,38 (м, 1H), 7,0-6,97 (м, 1H), 6,88 (с, 2H), 6,43 (д, J=8 Гц, 1H), 4,55-4,48 (м, 1H), 3,67 (с, 3H), 3,31-3,20 (м, 2H), 2,80 (т, J=7 Гц, 4H), 2,68 (т, J=7 Гц, 4H), 2,00-1,92 (м, 4H).

2DD

Метил 2-[[1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил]карбамоил]амино}-3-(1H-имидазол-1-ил)пропаноат.



ИВ: гидрохлорид метил 2-амино-3-(1H-имидазол-1-ил)пропаноата.

Общий способ А.

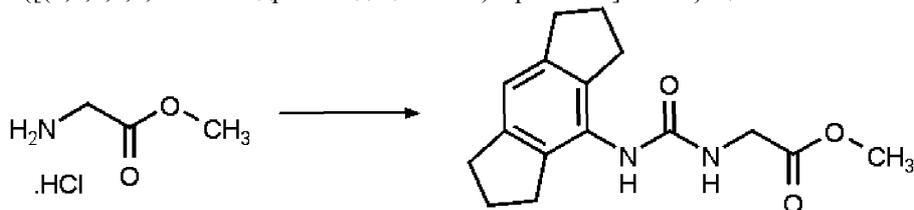
Выход = 64%.

MS ES⁺: 369,2.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,97 (с, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,07 (с, 1H), 6,90 (д, J=4 Гц, 2H), 6,51 (д, J=8 Гц, 1H), 4,65-4,55 (м, 1H), 4,46-4,27 (м, 2H), 3,69 (с, 3H), 2,80 (т, J=7 Гц, 4H), 2,67 (т, J=7 Гц, 4H), 2,00-1,93 (м, 4H).

2EE

Метил 2-[[1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил]карбамоил]амино}ацетат.



ИВ: промежуточное соединение А и гидрохлорид метил 2-аминоацетата.

Общий способ А.

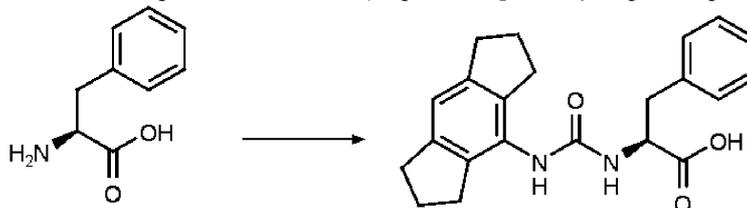
Выход = 68%.

MS ES⁺: 289,0.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,92 (с, 1H), 6,89 (с, 1H), 6,34 (т, J=6 Гц, 1H), 3,84 (д, J=6 Гц, 2H), 3,64 (с, 3H), 2,80 (т, J=7 Гц, 4H), 2,70 (т, J=7 Гц, 4H), 2,09-1,84 (м, 4H).

2FF

(2S)-2-[[[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино]-3-фенилпропановая кислота.



ИВ: (2S)-2-амино-3-фенилпропановая кислота.

Общий способ А.

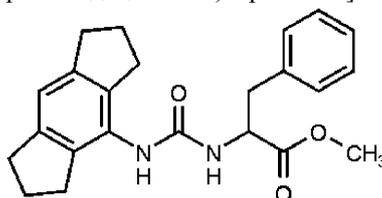
Выход = 62%.

MS ES⁺: 365,1;

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,76 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,36-7,26 (м, J=7 Гц, 2H), 7,27-7,17 (м, 3H), 6,86 (с, 1H), 6,23 (д, J=8 Гц, 1H), 4,49-4,39 (м, 1H), 3,13-3,05 (м, 1H), 2,98-2,90 (м, 1H), 2,79 (т, J=7 Гц, 4H), 2,65 (т, J=7 Гц, 4H), 2,00-1,90 (м, 4H).

2GG

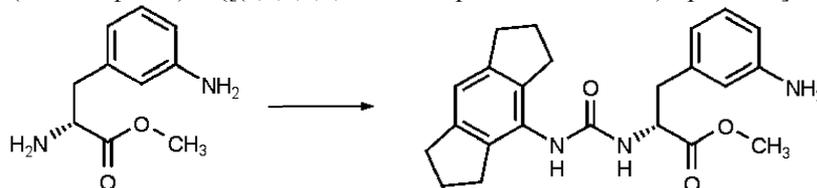
Метил 2-[[[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино]-3-фенилпропаноат.



Смесь: метил (2R)-2-[[[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино]-3-фенилпропаноат и метил (2S)-2-[[[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино]-3-фенилпропаноат.

2HH

Метил(2R)-3-(3-аминофенил)-2-[[[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино]пропаноат.



ИВ: промежуточное соединение А и метил (2R)-2-амино-3-(3-ацетиамидофенил)пропаноат.

Общий способ А.

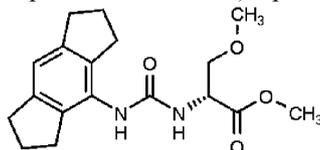
Выход = 10%.

MS ES⁺: 394,7.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,91 (с, 1H), 6,93 (т, J=8 Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 6,47-6,40 (м, 1H), 6,40-6,35 (м, 1H), 6,34-6,23 (м, 2H), 5,00 (с, 1H), 4,46-4,34 (м, 1H), 3,64 (с, 2H), 2,91-2,75 (м, 6H), 2,65 (т, J=7,8 Гц, 4H), 2,01-1,89 (м, 4H).

2II

Метил (2R)-2-[[[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино]-3-метоксипропаноат.



ИВ: гидрохлорид метил (2R)-2-амино-3-метоксипропаноата.

Общий способ А.

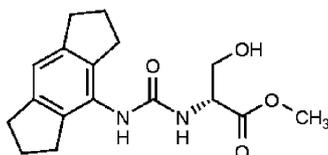
Выход = 75%.

MS ES⁺: 333,1.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,99 (с, 1H), 6,87 (с, 1H), 6,51 (д, J=9 Гц, 1H), 4,45-4,37 (м, 1H), 3,77-3,70 (м, 1H), 3,66 (с, 3H), 3,61-3,52 (м, 1H), 3,28 (с, 3H), 2,79 (т, J=7 Гц, 4H), 2,68 (т, J=7 Гц, 4H), 2,03-1,89 (м, 4H).

2JJ

Метил (2R)-2-[[[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино]-3-гидроксипропаноат.



ИВ: гидрохлорид метил (2R)-2-амино-3-гидроксипропаноата.

Общий способ А.

Соединение затем очищали растирированием в минимальном количестве ДМСО. Полученный твердый продукт фильтровали, промывали последовательно АСN и Et₂O и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде порошка белого цвета.

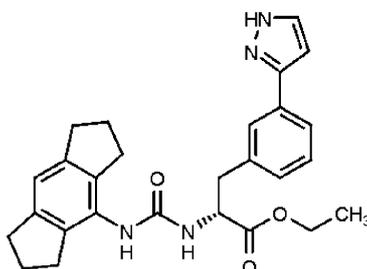
Выход = 68%.

MS ES⁺: 319,1.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,04 (с, 1H), 6,88 (с, 1H), 6,46 (д, J=8 Гц, 1H), 5,17 (т, J=4 Гц, 2H), 4,36-4,19 (м, 1H), 3,90-3,73 (м, 1H), 3,66 (с, 3H), 2,80 (т, J=6 Гц, 4H), 2,75-2,63 (м, 4H), 2,05-1,88 (м, 4H).

2KK

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



ИВ: гидрохлорид этил (2R)-2-амино-3-[3-(1H-пиразол-3-ил)фенил]пропаноата.

Общий способ А.

Соединение затем очищали с помощью препаративной ТСХ (гексан:этилацетат 4:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета.

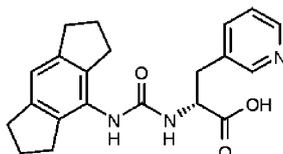
Выход = 1%.

MS ES⁺: 459,2.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,93 (broad s, 1H), 8,24 (broad s, 1H), 7,76-7,59 (м, 3H), 7,33 (т, J=8 Гц, 1H), 7,14 (д, J=8 Гц, 1H), 6,84 (с, 1H), 6,80 (широкий с, 1H), 6,67 (д, J=2 Гц, 1H), 4,52-4,41 (м, 1H), 4,14-4,03 (м, 2H), 3,12-2,96 (м, 2H), 2,77 (т, J=7 Гц, 4H), 2,62 (т, J=7 Гц, 4H), 1,98-1,90 (м, 4H), 1,16 (т, J=7 Гц, 3H).

2LL

(2R)-2-[[1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил]карбамоил]амино}-3-(пиридин-3-ил)пропановая кислота.



К суспензии (2R)-2-амино-3-(пиридин-3-ил)пропановой кислоты (200 мг, 1,2 ммоль, 1 экв.) в ацетоне/H₂O (1:1, 8 мл) добавляли Et₃N (252 мкл, 1,8 ммоль, 1,5 экв.), и смесь перемешивали в течение 5 мин. Добавляли раствор промежуточного соединения А (264 мг, 1,3 ммоль, 1,1 экв.) в ТГФ (2 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Объем смеси наполовину уменьшали в вакууме, и образовавшийся осадок белого цвета отфильтровывали, промывали последовательно водой, АСN и Et₂O и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде порошка белого цвета.

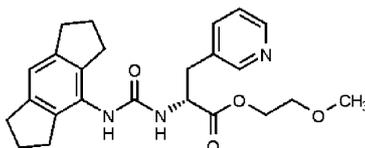
Выход = 68%.

MS ES⁺: 366,3.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,91 (с, 1H), 8,44 (д, J=4 Гц, 1H), 8,41 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,61 (д, J=7 Гц, 1H), 7,37-7,29 (м, 1H), 6,86 (с, 1H), 6,32 (д, J=8 Гц, 1H), 4,50-4,38 (м, 1H), 3,18-3,06 (м, 1H), 3,01-2,91 (м, 1H), 2,78 (т, J=7 Гц, 4H), 2,63 (т, J=7 Гц, 4H), 1,98-1,90 (м, 4H).

2MM

2-Метоксиэтил (2R)-2-[[1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил]карбамоил]амино}-3-(пиридин-3-ил)пропаноат.



ИВ: гидрохлорид 2-метоксиэтил (2R)-2-амино-3-(пиридин-3-ил)пропаноата.

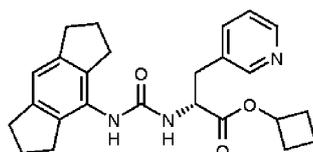
Общий способ А.

Выход = 28%.

MS ES⁺: 424,5.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,47-8,44 (м, 1H), 8,42 (д, J=2 Гц, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,68-7,59 (м, 1H), 7,38-7,30 (м, 1H), 6,87 (с, 1H), 6,50 (д, J=8 Гц, 1H), 4,58-4,49 (м, 1H), 4,26-4,14 (м, 2H), 3,59-3,48 (м, 2H), 3,28 (с, 3H), 3,14-3,06 (м, 1H), 3,05-2,96 (м, 1H), 2,79 (т, J=7 Гц, 4H), 2,62 (т, J=7 Гц, 4H), 1,98-1,90 (м, 4H).
2NN

Циклобутил (2R)-2-[[1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил]карбамоил]амино}-3-(пиридин-3-ил)пропаноат.



ИВ: циклобутил (2R)-2-амино-3-(пиридин-3-ил)пропаноат.

Общий способ А.

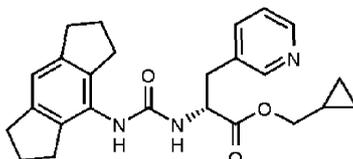
Сырой продукт затем очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (НСООН буфер) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета.

Выход = 2%.

MS ES⁺: 420,4.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,51-8,35 (м, 2H), 7,91 (с, 1H), 7,68-7,59 (м, 1H), 7,38-7,29 (м, 1H), 6,87 (с, 1H), 6,49 (д, J=8 Гц, 1H), 4,96-4,85 (м, 1H), 4,50-4,39 (м, 1H), 3,12-3,04 (м, 1H), 3,04-2,95 (м, 1H), 2,78 (т, J=7 Гц, 4H), 2,63 (т, J=7 Гц, 4H), 2,30-2,20 (м, 2H), 1,99-1,89 (м, 4H), 1,80-1,68 (м, 1H), 1,67-1,52 (м, 1H).
2OO

Циклопропилметил (2R)-2-[[1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил]карбамоил]амино}-3-(пиридин-3-ил)пропаноат.



ИВ: циклопропилметил (2R)-2-амино-3-(пиридин-3-ил)пропаноат.

Общий способ А.

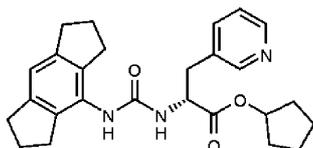
Продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (НСООН буфер) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета.

Выход = 8%.

MS ES⁺: 420,4.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,48-8,40 (м, 2H), 7,93 (с, 1H), 7,64 (д, J=8 Гц, 1H), 7,38-7,29 (м, 1H), 6,87 (с, 1H), 6,51 (д, J=8 Гц, 1H), 4,56-4,47 (м, 1H), 3,91 (д, J=7 Гц, 2H), 3,13-3,05 (м, 1H), 3,05-2,97 (м, 1H), 2,78 (т, J=7 Гц, 4H), 2,63 (т, J=7 Гц, 4H), 2,02-1,85 (м, 4H), 1,13-0,99 (м, 1H), 0,56-0,47 (м, 2H), 0,34-0,21 (м, 2H).
2PP

Циклопентил (2R)-2-[[1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил]карбамоил]амино}-3-(пиридин-3-ил)пропаноат.



ИВ: соль дитрифформетансульфоновой кислоты циклопентил (2R)-2-амино-3-(пиридин-3-ил)пропаноата.

Общий способ А.

Сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (НСООН буфер) с получением указан-

ного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета.

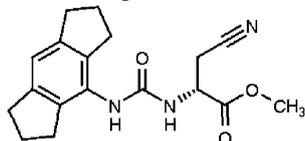
Выход = 9%.

MS ES⁺: 434,5.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,45 (д, J=5 Гц, 1H), 8,43-8,38 (м, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,63 (д, J=8 Гц, 1H), 7,40-7,29 (м, 1H), 6,88 (с, 1H), 6,42 (д, J=8 Гц, 1H), 5,12-5,03 (м, 1H), 4,47-4,37 (м, 1H), 3,11-2,94 (м, 2H), 2,79 (т, J=7 Гц, 4H), 2,63 (д, J=7 Гц, 4H), 1,95 2,02-1,88 (м, 4H), 1,87-1,72 (м, 2H), 1,67-1,46 (м, 6H).

2QQ

Метил (2R)-3-циано-2-[[1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил]карбамоил]амино}пропаноат.



Метил (2R)-3-карбамоил-2-[[1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил]карбамоил]амино}пропаноат (пример 2BV) (103 мг, 0,3 ммоль, 1 экв.) суспендировали в безводном ДХМ (3 мл). Добавляли пара-тозил хлорид (239 мг, 1,2 ммоль, 4,2 экв.), затем пиридин (240 мкл, 3 ммоль, 10 экв.) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере аргона в течение 72 ч. Реакционную смесь упаривали и полученный твердый продукт промывали последовательно ДХМ, H₂O и Et₂O. Сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (буфер с муравьиной кислотой) с получением указанного в заголовке соединения.

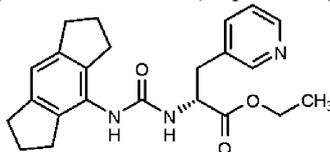
Выход = 13%.

MS ES⁺: 350,3 [M+Na]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,09 (с, 1H), 6,90 (с, 1H), 6,82 (д, J=8 Гц, 1H), 4,61-4,53 (м, 1H), 3,69 (с, 3H), 3,11-2,95 (м, 2H), 2,80 (т, J=7 Гц, 4H), 2,70 (т, J=7 Гц, 4H), 2,91-1,93 (м, J=7 Гц, 4H).

2RR

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



ИВ: гидрохлорид (2R)-2-амино-3-(пиридин-3-ил)пропановой кислоты.

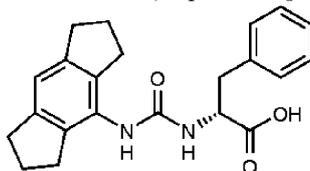
Общий способ А.

Выход = 69% MS ES⁺: 394,5.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,45 (д, J=3 Гц, 2H), 8,42 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,63 (д, J=7 Гц, 1H), 7,37-7,28 (м, 1H), 6,87 (с, 1H), 6,46 (д, J=8 Гц, 1H), 4,54-4,41 (м, 1H), 4,15-4,07 (м, 1H), 3,14-2,94 (м, 2H), 2,79 (т, J=7 Гц, 4H), 2,62 (т, J=7 Гц, 4H), 1,98-1,90 (м, J=7 Гц, 4H), 1,17 (т, J=7 Гц, 3H).

2SS

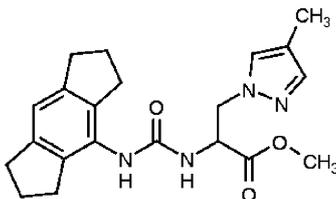
(2R)-2-[[1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил]карбамоил]амино}-3-фенилпропановая кислота.



Метил (2R)-2-[[1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил]карбамоил]амино}-3-фенилпропаноат [промежуточное соединение 2Y] (31 мг, 0,08 ммоль) растворяли в MeOH (2 мл) и воде (2 мл), затем обрабатывали LiOH·H₂O (6 мг, 0,14 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч.

2TT

Метил 2-[[1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил]карбамоил]амино}-3-(4-метил-1H-пиразол-1-ил)пропаноат.



ИВ: гидрохлорид метил 2-амино-3-(4-метил-1H-пиразол-1-ил)пропаноата.

Общий способ А.

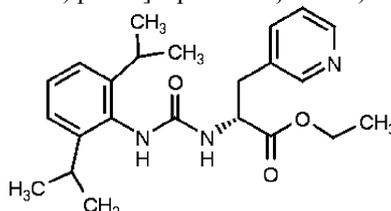
Выход = 13%.

MS ES⁺: 383,3.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,05 (с, 1H), 7,38 (т, J=1 Гц, 1H), 7,26 (т, J=1 Гц, 1H), 6,89 (с, 1H), 6,36 (д, J=8 Гц, 1H), 4,67-4,58 (м, 1H), 4,50-4,35 (м, 2H), 3,66 (с, 3H), 2,80 (т, J=7 Гц, 4H), 2,66 (т, J=7 Гц, 4H), 2,03-1,89 (м, 7H).

2UU

Этил (2R)-2-([2,6-бис(пропан-2-ил)фенил]карбамоил)амино-3-(пиридин-3-ил)пропаноат.



В сосуд помещали гидрохлорид метил (2R)-2-амино-3-(3-цианофенил)пропаноата (50 мг, 0,217 моль), 4-N, N-диметиламинопиридин (приблиз. 2 мг) и MeCN (1 мл). Добавляли раствор 2,6-диизопропилфенилизотианата (43 мг, 0,217 ммоль) в MeCN (1 мл), затем триэтиламин (0,076 мл, 0,54 ммоль). Сосуд герметически закрывали и перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Полученный раствор разбавляли ДХМ, промывали водой, сушили над Na₂SO₄ и упаривали. Сырой продукт очищали с помощью FCC (силикагель, 0-100% EtOAc в гексане) с получением желаемого продукта в виде твердого вещества белого цвета.

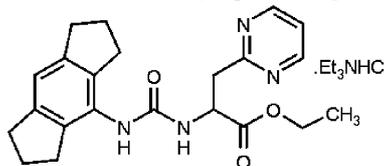
Выход = 48%.

MS ES⁺: 398,3.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,45 (д, J=5 Гц, 2H), 7,64 (д, J=7 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,40-7,30 (м, 1H), 7,19 (т, J=8 Гц, 1H), 7,10 (с, 1H), 7,08 (с, 1H), 6,55 (д, J=7 Гц, 1H), 4,55-4,45 (м, 1H), 4,09 (кв, J=7 Гц, 2H), 3,19-3,05 (м, 2H), 3,05-2,95 (м, 2H), 1,17 (т, J=7 Гц, 3H), 1,09 (д, J=6 Гц, 12H).

2VV

Этил 2-([(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино)-3-(пиримидин-2-ил)пропаноат.



ИВ: дигидрохлорид этил 2-амино-3-(пиримидин-2-ил)пропаноата.

Общий способ А.

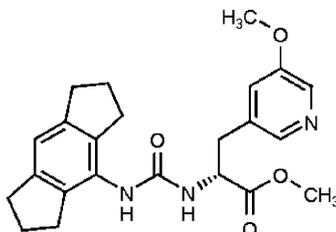
Выход = 43%.

MS ES⁺: 395,5.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,77 (с, 1H), 8,74 (д, J=5 Гц, 2H), 7,94 (с, 1H), 7,39 (т, J=5 Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 6,51 (д, J=9 Гц, 1H), 4,83-4,72 (м, 1H), 4,10-4,00 (м, 3H), 3,13-3,02 (м, 6H), 2,78 (т, J=1 Гц, 4H), 2,66-2,58 (м, 4H), 2,00-1,86 (м, 4H), 1,19 (т, J=7 Гц, 9H), 1,10 (т, J=7 Гц, 3H). В комплексе с гидрохлоридом триэтиламина.

2WW

Метил (2R)-2-([(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино)-3-(5-метоксипиридин-3-ил)пропаноат.



ИВ: дигидрохлорид метил (2R)-2-амино-3-(5-метоксипиридин-3-ил)пропаноата.

Общий способ А.

Продукт очищали с помощью кислотной препаративной ВЭЖХ, затем очищали с помощью препаративной ТСХ (силикагель, 9:1 ДХМ/MeOH изократический).

Выход = 15%.

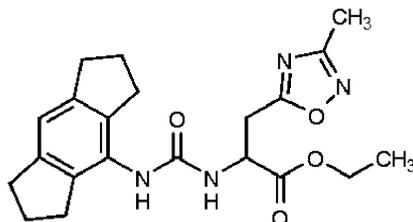
MS ES⁺: 410,5.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,19 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,05 (с, 1H), 6,96 (с, 1H), 5,85 (с, 1H), 4,92-4,82 (м, 2H), 3,82 (с, 3H), 3,75 (с, 3H), 3,23-3,15 (м, 1H), 3,05-2,97 (м, 1H), 2,89 (т, J=8 Гц, 4H), 2,77-2,67 (м,

4H), 2,10-2,00 (м, 4H).

2XX

Этил 2-[[1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил]карбамоил]амино}-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноат.



ИВ: гидрохлорид этил 2-амино-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноата.

Общий способ А.

Сырой продукт очищали с помощью кислотной препаративной ВЭЖХ с получением желаемого продукта.

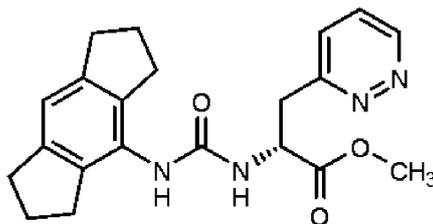
Выход = 23%.

MS ES⁺: 399,5.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,00 (с, 1H), 6,89 (с, 1H), 6,61 (д, J=8 Гц, 1H), 4,75-4,67 (м, 1H), 4,16-4,07 (м, 2H), 3,46-3,35 (м, 2H), 2,79 (т, J=7 Гц, 4H), 2,65 (т, J=7 Гц, 4H), 2,32 (с, 3H), 2,01-1,90 (м, 4H), 1,17 (т, J=7 Гц, 3H).

2YY

Метил (2R)-2-[[1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил]карбамоил]амино}-3-(пиридазин-3-ил)пропаноат.



ИВ: гидрохлорид метил (2R)-2-амино-3-(пиридазин-3-ил)пропаноата.

Общий способ А.

Сырой продукт очищали с помощью кислотной препаративной ВЭЖХ с получением желаемого продукта в виде твердого вещества белого цвета.

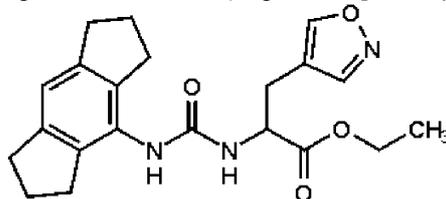
Выход = 23%.

MS ES⁺: 381,4.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,12 (dd, J=5, 2 Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,66-7,58 (м, 2H), 6,86 (с, 1H), 6,53 (д, J=8 Гц, 1H), 4,76-4,71 (м, 1H), 3,63 (с, 3H), 3,44-3,32 (м, 2H), 2,79-2,75 (м, 4H), 2,60-2,56 (м, 4H), 1,96-1,89 (м, 4H).

2ZZ

Этил 2-[[1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил]карбамоил]амино}-3-(1,2-оксазол-4-ил)пропаноат.



ИВ: гидрохлорид этил 2-амино-3-(1,2-оксазол-4-ил)пропаноата.

Общий способ А.

Сырой продукт очищали с помощью кислотной препаративной ВЭЖХ с получением желаемого продукта в виде твердого вещества белого цвета.

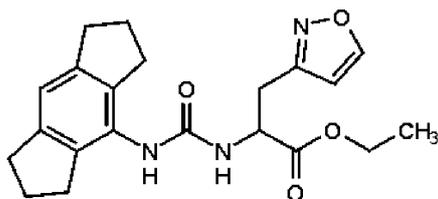
Выход = 16%.

MS ES⁺: 384,8.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,73 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 6,88 (с, 1H), 6,49 (д, J=8 Гц, 1H), 4,49-4,40 (м, 1H), 4,11 (q, J=8 Гц, 2H), 2,97-2,84 (м, 2H), 2,81-2,78 (м, 4H), 2,68-2,64 (м, 4H), 1,99-1,92 (м, 4H), 1,19 (т, J=8 Гц, 3H).

2AB

Этил 2-[[1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил]карбамоил]амино}-3-(1,2-оксазол-3-ил)пропаноат.



ИВ: гидрохлорид этил 2-амино-3-(1,2-оксазол-3-ил)пропаноата.

Общий способ А.

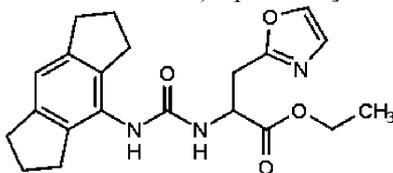
Выход = 66%.

MS ES⁺: 384.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,85 (д, J=2 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 6,88 (с, 1H), 6,51-6,48 (м, 2H), 4,62-4,53 (м, 1H), 4,17-4,06 (м, 2H), 3,19-3,06 (м, 2H), 2,81-2,78 (м, 4H), 2,68-2,64 (м, 4H), 2,00-1,89 (м, 4H), 1,18 (т, J=7 Гц, 3H).

2AC

Этил 2-{{[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино}-3-(1,3-оксазол-2-ил)пропаноат.



ИВ: этил гидрохлорид 2-амино-3-(1,3-оксазол-2-ил)пропаноата.

Общий способ А.

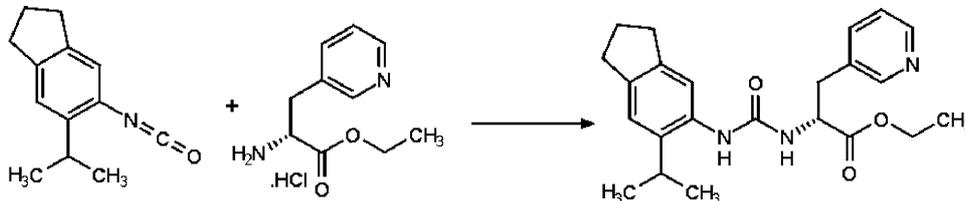
Выход = 21%.

MS ES⁺: 384,4.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,05 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,15 (с, 1H), 6,88 (с, 1H), 6,53 (д, J=8 Гц, 1H), 4,69-4,63 (м, 1H), 4,14-4,04 (м, 2H), 3,23 (д, J=6 Гц, 2H), 2,82-2,76 (м, 4H), 2,68-2,63 (м, 4H), 1,99-1,90 (м, 4H), 1,16 (т, J=7 Гц, 3H).

2AD

Этил (2R)-2-({[6-(пропан-2-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил]карбамоил}амино)-3-(пиридин-3-ил)пропаноат.



Раствор 5-изоцианато-6-(пропан-2-ил)-2,3-дигидро-1H-индена (30 мг, 0,15 ммоль), гидрохлорида этил (2R)-2-амино-3-(пиридин-3-ил)пропаноата (34 мг, 0,15 ммоль) и ДМАР (маленький конец шпателя) в ацетонитриле (3 мл) обрабатывали триэтиламино (52 мкл, 0,37 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали, разбавляли 1М HCl и экстрагировали ДХМ. Органическую фазу сушили над сульфатом натрия и упаривали. Полученный твердый продукт суспендировали в гексане, фильтровали и промывали Et₂O. Сырой продукт затем очищали с помощью преп. ТСХ (силикагель, EtOAc/гексан) с получением желаемого продукта.

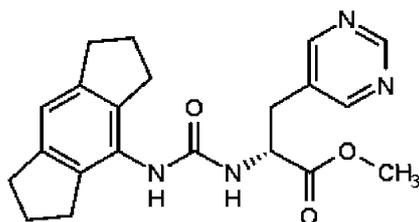
Выход = 22%.

MS ES⁺: 396,2.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,52-8,48 (м, 2H), 7,77-7,72 (м, 2H), 7,46-7,40 (м, 1H), 7,25 (с, 1H), 7,07 (с, 1H), 6,72 (д, J=9 Гц, 1H), 4,58-4,49 (м, 1H), 4,15-4,06 (м, 2H), 3,15-2,96 (м, 3H), 2,82-2,71 (м, 4H), 2,01-1,91 (м, 2H), 1,20-1,09 (м, 9H).

2AE

Метил (2R)-2-{{[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино}-3-(пиримидин-5-ил)пропаноат.



ИВ: гидрохлорид метил (2R)-2-амино-3-(пиримидин-5-ил)пропаноата.

Общий способ А.

Сырой продукт очищали с помощью кислотной препаративной ВЭЖХ с получением желаемого продукта в виде твердого вещества белого цвета.

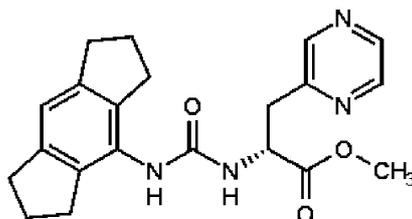
Выход = 85%.

MS ES⁺: 381,5.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,07 (с, 1H), 8,66 (с, 2H), 7,84 (с, 1H), 6,87 (с, 1H), 6,53 (д, J=8 Гц, 1H), 4,60-4,53 (м, 1H), 3,68 (с, 3H), 3,15 (dd, J=14, 5 Гц, 1H), 3,01-2,95 (м, 1H), 2,80-2,76 (м, 4H), 2,61-2,57 (м, 4H), 1,98-1,90 (м, 4H).

2AF

Метил (2R)-2-[[1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил]карбамоил]амино}-3-(пиримидин-2-ил)пропаноат.



ИВ: гидрохлорид метил (2R)-2-амино-3-(пиримидин-2-ил)пропаноата.

Общий способ А.

Сырой продукт очищали с помощью кислотной препаративной ВЭЖХ с получением желаемого продукта в виде твердого вещества белого цвета.

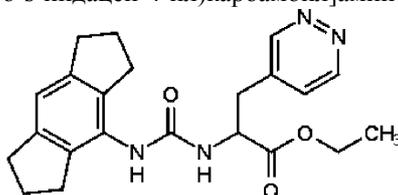
Выход = 3%.

MS ES⁺: 381,5.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,60-8,55 (м, 2H), 8,52 (д, J=3 Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 6,87 (с, 1H), 6,51 (д, J=8 Гц, 1H), 4,73-4,65 (м, 1H), 3,64 (с, 3H), 3,30-3,16 (м, 2H), 2,80-2,76 (м, 4H), 2,61-2,57 (м, 4H), 1,96-1,90 (м, 4H).

2AG

Этил 2-[[1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил]карбамоил]амино}-3-(пиримидин-4-ил)пропаноат.



ИВ: гидрохлорид этил 2-амино-3-(пиримидин-4-ил)пропаноата.

Общий способ А.

Сырой продукт очищали с помощью кислотной препаративной ВЭЖХ с получением желаемого продукта в виде твердого вещества белого цвета.

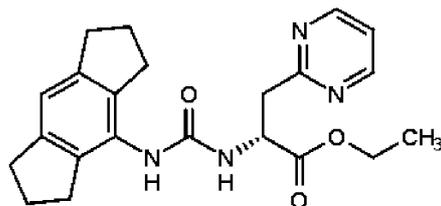
Выход = 21%.

MS ES⁺: 395,4.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,14 (д, J=5 Гц, 1H), 9,11 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,56-7,54 (м, 1H), 6,88 (с, 1H), 6,51 (д, J=8 Гц, 1H), 4,61-4,53 (м, 1H), 4,12 (q, J=1 Гц, 2H), 3,15 (dd, J=14, 5 Гц, 1H), 3,06-3,0 (м, 1H), 2,80-2,76 (м, 4H), 2,62-2,58 (м, 4H), 1,98-1,90 (м, 4H), 1,19 (т, J=7 Гц, 3H).

2AH

Этил (2R)-2-[[1,2,3,5,6,7-гексагидро-8-индацен-4-ил]карбамоил]амино}-3-(пиримидин-2-ил)пропаноат.



ИВ: дигидрохлорид этил 2-амино-3-(пиримидин-2-ил)пропаноата.

Рацемическое соединение было синтезировано в соответствии со способом, подробно описанным в примере 2VV. Рацемат разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ с получением желаемого продукта в виде твердого вещества белого цвета.

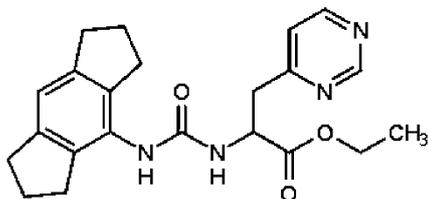
Выход = 14%.

MS ES⁺: 395.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,74 (д, $J=5$ Гц, 2H), 7,92 (с, 1H), 7,40 (т, $J=5$ Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 6,49 (д, $J=9$ Гц, 1H), 4,85-4,69 (м, 1H), 4,05 (кв, $J=7$ Гц, 2H), 3,32-3,29 (м, 2H), 2,78 (т, $J=7$ Гц, 4H), 2,71-2,56 (м, 4H), 2,04-1,83 (м, 4H), 1,10 (т, $J=7$ Гц, 3H).

2A1

Этил 2-[[1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил]карбамоил]амино}-3-(пиримидин-4-ил)пропаноат.



ИВ: гидрохлорид этил 2-амино-3-(пиримидин-4-ил)пропаноата.

Общий способ А.

Сырой продукт очищали с помощью кислотной препаративной ВЭЖХ с получением желаемого продукта в виде твердого вещества белого цвета.

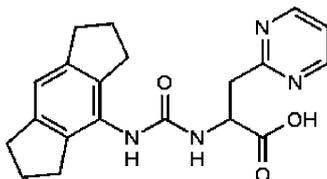
Выход = 10%.

MS ES⁺: 395,4.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,09 (д, $J=1$ Гц, 1H), 8,72 (д, $J=5$ Гц, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,49-7,42 (м, 1H), 6,87 (с, 1H), 6,53 (д, $J=8$ Гц, 1H), 4,73-4,66 (м, 1H), 4,09 (кв, $J=7$ Гц, 2H), 3,23-3,16 (м, 1H), 3,06-3,0 (м, 1H), 2,81-2,76 (м, 4H), 2,64-2,58 (м, 4H), 1,98-1,88 (м, 4H), 1,15 (т, $J=7$ Гц, 3H).

2A2

2-[[1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил]карбамоил]амино}-3-(пиримидин-2-ил)пропановая кислота.



ИВ: дигидрохлорид 2-амино-3-(пиримидин-2-ил)пропановой кислоты.

Общий способ А.

Выход = 26%.

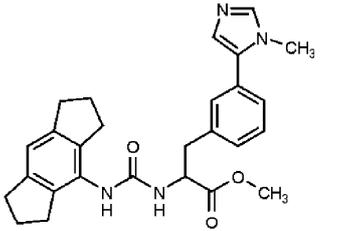
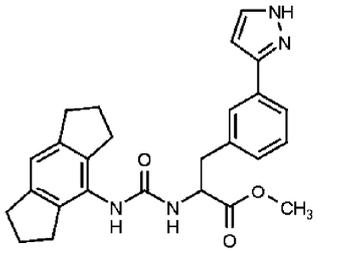
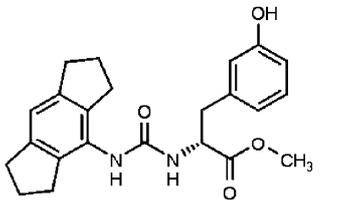
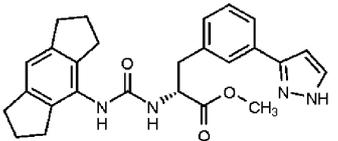
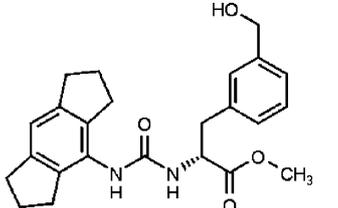
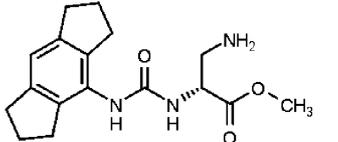
MS ES⁺: 367,1.

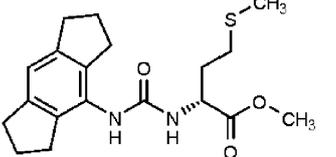
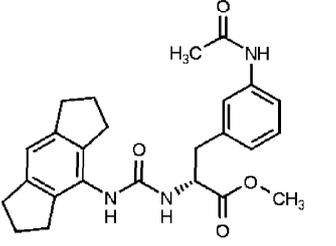
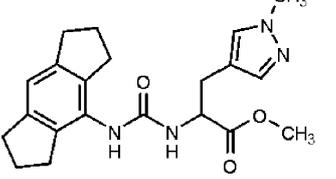
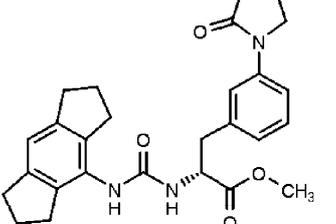
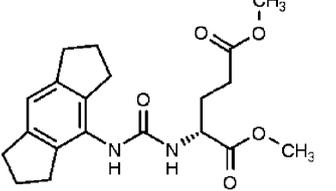
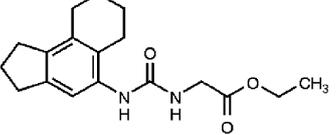
^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,58 (шир. с, 1H), 8,73 (д, $J=5$ Гц, 2H), 7,89 (с, 1H), 7,38 (т, $J=5$ Гц, 1H), 6,86 (с, 1H), 6,39 (д, $J=9$ Гц, 1H), 4,77-4,68 (м, 1H), 2,80-2,75 (м, 4H), 2,64-2,58 (м, 4H), 1,98-1,88 (м, 4H). 2 протона экранированы пиком воды или ДМСО.

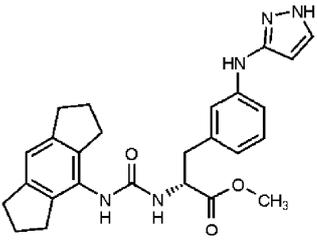
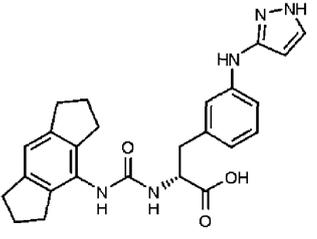
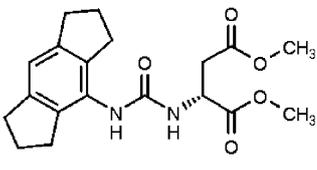
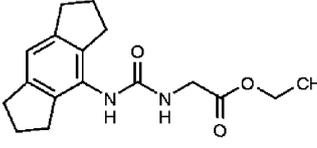
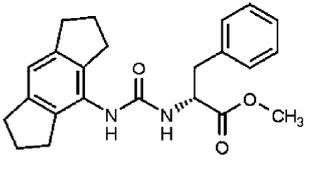
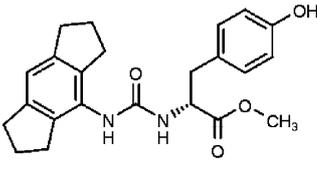
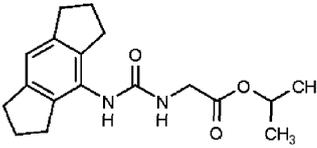
Сводная таблица описанных структур

Пример №	Структура	Название
2A		метил 2-[[1,2,3,5,6,7-гексагидро- <i>s</i> -индацен-4-ил]карбамоил]амино}-3-(3-гидроксифенил)пропаноат

2B		Метил 2-[[1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил]карбамоил]амино}-3-(2-гидроксифенил)пропаноат
2C		метил 3-(3-ацетилфенил)-2-[[1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил]карбамоил]амино}пропаноат
2D		метил (2R)-3-(4-цианофенил)-2-[[1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил]карбамоил]амино}пропаноат
2E		метил (2R)-3-(3-цианофенил)-2-[[1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил]карбамоил]амино}пропаноат
2F		метил (2R)-2-[[1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил]карбамоил]амино}-3-(пиридин-2-ил)пропаноат
2G		метил 2-[[1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил]карбамоил]амино}-3-[3-(гидроксиметил)фенил]пропаноат
2H		метил (2R)-2-[[1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил]карбамоил]амино}-3-(пиридин-3-ил)пропаноат

2I		метил 2-[[[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино]-3-[3-(1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенил]пропаноат
2J		метил 2-[[[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино]-3-[3-(1H-пиразол-5-ил)фенил]пропаноат
2K		метил (2R)-2-[[[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино]-3-[3-(3-гидроксифенил)пропаноат
2L		метил (2R)-2-[[[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино]-3-[3-(1H-пиразол-3-ил)фенил]пропаноат
2M		метил (2R)-2-[[[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино]-3-[3-(гидроксиметил)фенил]пропаноат
2N		метил (2R)-3-амино-2-[[[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино]пропаноат

2O		метил (2R)-2-{{(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил}амино}-4-(метилсульфанил)бутаноат
2P		метил (2R)-3-(3-ацетиамидофенил)-2-{{(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил}амино}пропаноат
2Q		метил 2-{{(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил}амино}-3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пропаноат
2R		метил (2R)-2-{{(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил}амино}-3-[3-(2-оксопирролидин-1-ил)фенил]пропаноат
2S		1,5-диметил (2R)-2-{{(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил}амино}пентандиоат
2T		этил 2-[[({1H,2H,3H,6H,7H,8H,9H-циклопента[а]нафталин-5-ил}карбамоил)амино]ацетат

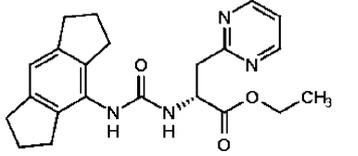
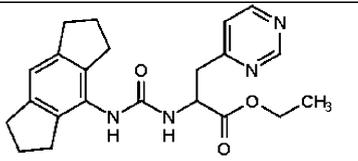
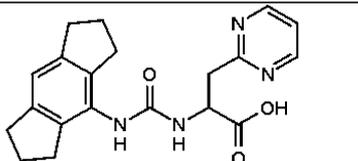
2U		метил (2R)-2-([(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино)-3-[3-[(1H-пиразол-3-ил)амино]фенил]пропаноат
2V		(2R)-2-([(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино)-3-[3-(1H-пиразол-3-ил)фенил]пропановая кислота
2W		1,4-диметил (2R)-2-([(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино)бутандиоат
2X		этил 2-([(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино)ацетат
2Y		метил (2R)-2-([(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино)-3-фенилпропаноат
2Z		метил (2R)-2-([(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино)-3-(4-гидроксифенил)пропаноат
2AA		пропан-2-ил 2-([(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино)ацетат

2BB		метил (2R)-3-карбамоил-2-{{{(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино}пропаноат
2CC		метил (2R)-2-{{{(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино}-3-(тиофен-2-ил)пропаноат
2DD		метил 2-{{{(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино}-3-(1H-имидазол-1-ил)пропаноат
2EE		метил 2-{{{(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино}ацетат
2FF		(2S)-2-{{{(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино}-3-фенилпропановая кислота
2GG		метил 2-{{{(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино}-3-фенилпропаноат
2HH		метил (2R)-3-(3-аминофенил)-2-{{{(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино}пропаноат
2II		метил (2R)-2-{{{(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино}-3-метоксипропаноат

2JJ		метил (2R)-2-[[1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил]карбамоил]амино}-3-гидроксипропаноат
2KK		этил (2R)-2-[[1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил]карбамоил]амино}-3-[3-(1H-пиразол-4-ил)фенил]пропаноат
2LL		(2R)-2-[[1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил]карбамоил]амино}-3-(пиридин-3-ил)пропановая кислота
2MM		2-метоксиэтил (2R)-2-[[1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил]карбамоил]амино}-3-(пиридин-3-ил)пропаноат
2NN		циклобутил (2R)-2-[[1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил]карбамоил]амино}-3-(пиридин-3-ил)пропаноат
2OO		циклопропилметил (2R)-2-[[1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил]карбамоил]амино}-3-(пиридин-3-ил)пропаноат
2PP		циклопентил (2R)-2-[[1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил]карбамоил]амино}-3-(пиридин-3-ил)пропаноат
2QQ		метил (2R)-3-циано-2-[[1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил]карбамоил]амино}пропаноат

2RR		этил (2R)-2-[[1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил]карбамоил]амино}-3-(пиридин-3-ил)пропаноат
2SS		(2R)-2-[[1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил]карбамоил]амино}-3-фенилпропановая кислота
2TT		метил 2-[[1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил]карбамоил]амино}-3-(4-метил-1H-пиразол-1-ил)пропаноат
2UU		этил (2R)-2-([2,6-бис(пропан-2-ил)фенил]карбамоил)амино}-3-(пиридин-3-ил)пропаноат
2VV		этил 2-[[1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил]карбамоил]амино}-3-(пиримидин-2-ил)пропаноат
2WW		метил (2R)-2-[[1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил]карбамоил]амино}-3-(5-метоксипиридин-3-ил)пропаноат
2XX		этил 2-[[1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил]карбамоил]амино}-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноат

2YY		метил (2R)-2-[[1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил]карбамоил]амино}-3-(пиридазин-3-ил)пропаноат
2ZZ		этил 2-[[1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил]карбамоил]амино}-3-(1,2-оксазол-4-ил)пропаноат
2AB		этил 2-[[1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил]карбамоил]амино}-3-(1,2-оксазол-3-ил)пропаноат
2AC		этил 2-[[1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил]карбамоил]амино}-3-(1,3-оксазол-2-ил)пропаноат
2AD		этил (2R)-2-([6-(пропан-2-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил]карбамоил)амино)-3-(пиридин-3-ил)пропаноат
2AE		метил (2R)-2-[[1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил]карбамоил]амино}-3-(пиримидин-5-ил)пропаноат
2AF		метил (2R)-2-[[1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил]карбамоил]амино}-3-(пиразин-2-ил)пропаноат
2AG		этил 2-[[1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил]карбамоил]амино}-3-(пиридазин-4-ил)пропаноат

2AH		этил (2R)-2-([(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино)-3-(пиридин-2-ил)пропаноат
2AI		этил 2-([(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино)-3-(пиридин-4-ил)пропаноат
2AJ		2-([(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино)-3-(пиридин-2-ил)пропановая кислота

Активность.

Определение ингибирующей активности *in vitro*.

Биологическую активность соединений по настоящему изобретению определяли с использованием анализа, описанного ниже.

РВМС анализ определения IC₅₀.

Соединения по настоящему изобретению были исследованы на их ингибирующую активность в отношении высвобождения IL-1 при активации NLRP3 в мононуклеарных клетках периферической крови (РВМС).

РВМС выделяли из лейкоцитарной пленки центрифугированием в градиенте плотности на Histo-raque-1077 (Sigma, номер по каталогу 10771). Выделенные клетки высевали в лунки 96-луночного планшета и инкубировали в течение 3 ч с липополисахаридом (LPS). После замены среды добавляли соединения по настоящему изобретению (одно соединение на лунку) и клетки инкубировали в течение 30 минут. Затем клетки стимулировали либо АТФ (5 мМ), либо нигерицином (10 мкМ) в течение 1 часа, и среду для культивирования клеток из лунок собирали для дальнейшего анализа.

Высвобождение IL-1β в среду определяли путем количественного определения IL-1β в среде с использованием IL-1β иммуоферментного твердофазного анализа (ELISA) Ready-SET-Go!, eBioscience, кат. № 88-7261-88. Вкратце, на первом этапе планшеты для связывания с высоким сродством (Corning, Costar 9018 или NUNC Maxisorp Cat № 44-2404) покрывали в течение ночи при 4°C специфическим захватывающим антителом, включенным в набор (anti-human IL-1β ссыл. 14-7018-68). Затем планшеты блокировали с помощью блокирующего буфера в течение 1 часа при комнатной температуре (к.т.) и после промывания буфером (PBS с 0,05% Твин-20) инкубировали со стандартным белком и культуральной средой. После 2 ч инкубации при комнатной температуре планшеты промывали и инкубировали с биотинилированным детектирующим антителом, включенным в набор (anti-human IL-1β Biotin ссыл. 33-7110-68) в течение 1 часа при комнатной температуре. Планшеты промывали и инкубировали с HRP-стрептавидином в течение 30 минут при комнатной температуре и снова промывали. Сигнал развивался после добавления 3,3',5,5'-тетраметилбензидин-пероксидазы (ТМБ) до появления цвета, и реакция была остановлена 2М H₂SO₄. Спектрофотометр для микропланшетов (BioTek) использовали для обнаружения сигналов при 450 нм. Диапазон обнаружения IL-1β ELISA составлял 2-150 нг/мл.

Определение значений IC₅₀ было предварительно выполнено с использованием программного обеспечения Graph Pad Prism, и измеренные значения IC₅₀ для соединений по настоящему изобретению показаны в табл. 1 ниже.

Таблица 1

Пример №	РВМС, IC₅₀, мкМ
2A	2,5
2B	0,06
2C	0,35
2D	1,4
2E	1,7
2F	4,2
2G	1,4
2H	0,88
2I	0,96
2J	0,41
2K	1,3
2L	0,14
2M	0,38
2N	9,3
2O	3,2
2P	0,14
2Q	2,4
2R	0,33
2S	3,5
2T	3,1
2U	0,31
2V	0,52
2W	2,9
2X	1,5

2Y	1,4
2Z	0,10
2AA	1,8
2BB	32
2CC	0,5
2DD	6,2
2EE	3,7
2FF	9,1
2GG	6,4
2HH	4,4
2II	5,3
2JJ	26
2KK	0,33
2LL	2
2MM	2,9
2NN	0,6
2OO	0,47
2PP	0,24
2QQ	<10
2RR	1,7
2SS	14
2TT	14
2UU	21
2VV	0,12
2WW	0,45
2XX	5,1
2YY	3,3
2ZZ	3,3
2AB	1,8
2AC	0,67
2AD	2,9
2AE	4,5
2AF	0,46
2AG	6,0
2AH	0,036
2AI	6,8
2AJ	15

Эти результаты показывают, что соединения по настоящему изобретению способны ингибировать высвобождение IL-1 β при активации инфламмосомы.

Эквиваленты.

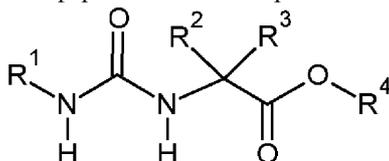
Детали одного или нескольких вариантов осуществления изобретения изложены в прилагаемом выше описании. Хотя любые способы и вещества, аналогичные или эквивалентные описанным в настоящем документе, могут также использоваться в практике или исследовании настоящего описания,

далее описаны предпочтительные способы и вещества. Другие признаки, цели и преимущества изобретения будут очевидны из описания и из формулы изобретения. В описании и прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа включают также множественное число, если из контекста явно не следует обратное. Если не указано иного, то все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют те же значения, что и обычно понимаемые специалистом в данной области, к которой относится настоящее описание. Все патенты и публикации, процитированные в этом описании, включены посредством ссылки.

Вышеприведенное описание представлено только в целях иллюстрации и не предназначено для ограничения изобретения точной описанной формой, но посредством прилагаемой формулы изобретения.

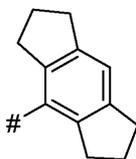
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль:



где

R₁ выбирают из незамещенного гексагидроиндаценового кольца:



где # обозначает связь с атомом азота формулы (I);

R₂ представляет собой H,

R₃ представляет собой C₁₋₄алкил-R₇,

где R₇ выбран из 5 или 6 членной моноциклической арильной кольцевой системы, не содержащей гетероатом или содержащей 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы, и кольцевая система R₇ не замещена или замещена 1 заместителем, выбранным из C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкилгидрокси, OH, COCH₃, amino, циано и R₈;

где R₈ представляет собой 5 или 6 членное моноциклическое гетероарильное кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы, где указанное кольцо не замещено или замещено C₁₋₆алкилом или оксо; и

R₄ представляет собой H, C₁₋₆алкил или C₃₋₆моноциклическую алкильную группу.

2. Соединение по п.1, где R₃ представляет собой метил-R₇ или этил-R₇.

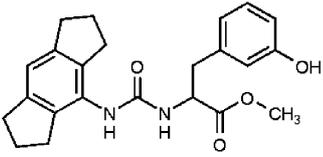
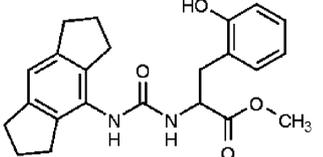
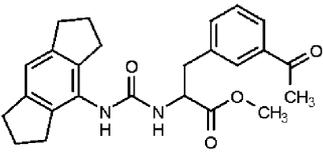
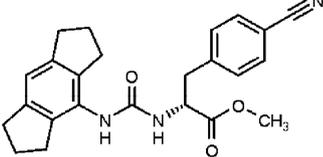
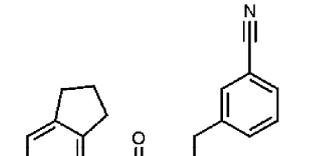
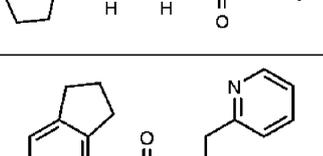
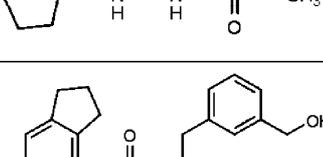
3. Соединение по п.1 или 2, где R₇ представляет собой моноциклический арил, замещенный по меньшей мере одной гидроксильной группой.

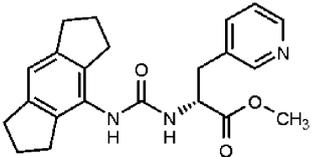
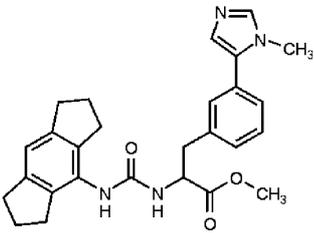
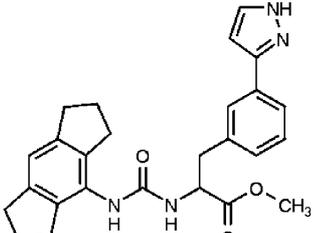
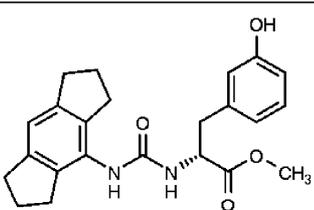
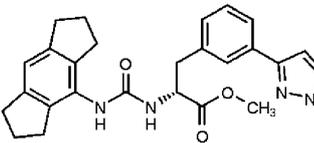
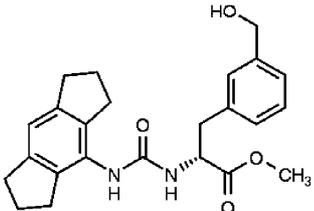
4. Соединение по п.1 или 2, где R₇ представляет собой моноциклический арил с циано заместителем.

5. Соединение по п.1 или 2, где R₇ представляет собой 5 или 6 членное моноциклическое арильное кольцо, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы.

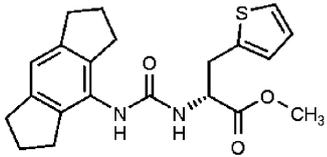
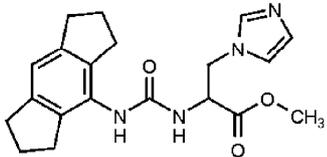
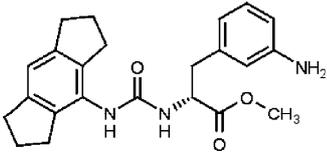
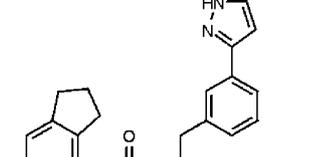
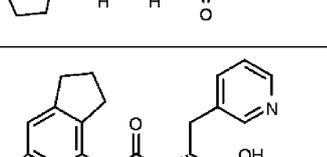
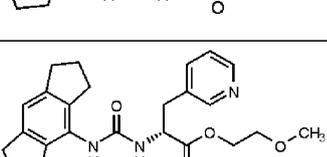
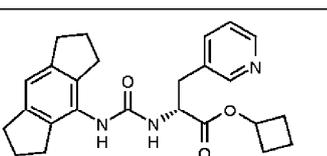
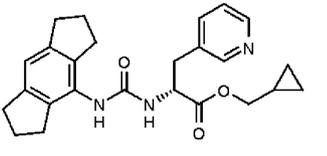
6. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где R₄ представляет собой C₁₋₄алкил или C₃₋₆циклоалкил.

7. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:

Структура	Название
	метил 2-[[[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино]-3-(3-гидроксифенил)пропаноат
	метил 2-[[[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино]-3-(2-гидроксифенил)пропаноат
	метил 3-(3-ацетилфенил)-2-[[[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино]пропаноат
	метил (2R)-3-(4-цианофенил)-2-[[[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино]пропаноат
	метил (2R)-3-(3-цианофенил)-2-[[[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино]пропаноат
	метил (2R)-2-[[[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино]-3-(пиридин-2-ил)пропаноат
	метил 2-[[[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино]-3-[3-(гидроксиметил)фенил]пропаноат

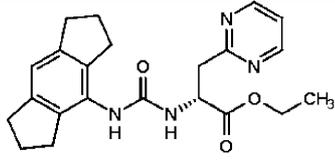
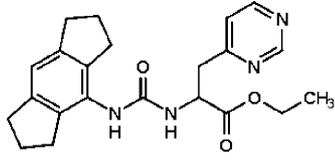
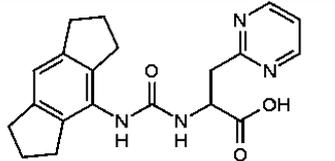
	метил (2R)-2-([(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино)-3-(пиридин-3-ил)пропаноат
	метил 2-([(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино)-3-[3-(1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенил]пропаноат
	метил 2-([(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино)-3-[3-(1H-пиразол-5-ил)фенил]пропаноат
	метил (2R)-2-([(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино)-3-(3-гидроксифенил)пропаноат
	метил (2R)-2-([(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино)-3-[3-(1H-пиразол-3-ил)фенил]пропаноат
	метил (2R)-2-([(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино)-3-[3-(гидроксиметил)фенил]пропаноат

	<p>метил (2R)-3-(3-ацетидамофенил)-2-([(1,2,3,5,6,7-гексагидро-<i>s</i>-индацен-4-ил)карбамоил]амино)пропаноат</p>
	<p>метил 2-([(1,2,3,5,6,7-гексагидро-<i>s</i>-индацен-4-ил)карбамоил]амино)-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пропаноат</p>
	<p>метил (2R)-2-([(1,2,3,5,6,7-гексагидро-<i>s</i>-индацен-4-ил)карбамоил]амино)-3-[3-(2-оксопирролидин-1-ил)фенил]пропаноат</p>
	<p>метил (2R)-2-([(1,2,3,5,6,7-гексагидро-<i>s</i>-индацен-4-ил)карбамоил]амино)-3-[3-[(1H-пиразол-3-ил)амино]фенил]пропаноат</p>
	<p>(2R)-2-([(1,2,3,5,6,7-гексагидро-<i>s</i>-индацен-4-ил)карбамоил]амино)-3-[3-(1H-пиразол-3-ил)фенил]пропановая кислота</p>
	<p>метил (2R)-2-([(1,2,3,5,6,7-гексагидро-<i>s</i>-индацен-4-ил)карбамоил]амино)-3-(4-гидроксифенил)пропаноат</p>

	метил (2R)-2-([(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино)-3-(тиофен-2-ил)пропаноат
	метил 2-([(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино)-3-(1H-имидазол-1-ил)пропаноат
	метил (2R)-3-(3-аминофенил)-2-([(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино)пропаноат
	этил (2R)-2-([(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино)-3-[3-(1H-пиразол-4-ил)фенил]пропаноат
	(2R)-2-([(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино)-3-(пиридин-3-ил)пропановая кислота
	2-метоксиэтил (2R)-2-([(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино)-3-(пиридин-3-ил)пропаноат
	циклобутил (2R)-2-([(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино)-3-(пиридин-3-ил)пропаноат
	циклопропилметил (2R)-2-([(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино)-3-(пиридин-3-ил)пропаноат

	циклопентил (2R)-2-([(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино)-3-(пиридин-3-ил)пропаноат
	этил (2R)-2-([(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино)-3-(пиридин-3-ил)пропаноат
	метил 2-([(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино)-3-(4-метил-1H-пиразол-1-ил)пропаноат
	этил (2R)-2-([(2,6-бис(пропан-2-ил)фенил)карбамоил]амино)-3-(пиридин-3-ил)пропаноат
	этил 2-([(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино)-3-(пиримидин-2-ил)пропаноат
	метил (2R)-2-([(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино)-3-(5-метоксипиридин-3-ил)пропаноат
	этил 2-([(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино)-3-(3-метил-1,2,4-oxadiazol-5-ил)пропаноат

	метил (2R)-2-([(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино)-3-(пиридазин-3-ил)пропаноат
	этил 2-([(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино)-3-(1,2-оксазол-4-ил)пропаноат
	этил 2-([(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино)-3-(1,2-оксазол-3-ил)пропаноат
	этил 2-([(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино)-3-(1,3-оксазол-2-ил)пропаноат
	этил (2R)-2-([(6-(пропан-2-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)карбамоил]амино)-3-(пиридин-3-ил)пропаноат
	метил (2R)-2-([(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино)-3-(пиримидин-5-ил)пропаноат
	метил (2R)-2-([(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино)-3-(пиразин-2-ил)пропаноат
	этил 2-([(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино)-3-(пиридазин-4-ил)пропаноат

	этил (2R)-2-([(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино)-3-(пиримидин-2-ил)пропаноат
	этил 2-([(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино)-3-(пиримидин-4-ил)пропаноат
	2-([(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]амино)-3-(пиримидин-2-ил)пропановая кислота

8. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемую соль в смеси с фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем.

9. Способ ингибирования активности инфламмосомы NLRP3 *in vitro* или *in vivo*, где указанный способ включает контактирование клетки с эффективным количеством соединения по любому из пп.1-7 или его фармацевтически приемлемой соли.

10. Способ лечения заболевания или расстройства, при котором у пациента, нуждающегося в таком лечении, проявляется активность инфламмосомы, где указанный способ включает введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-7 или его фармацевтически приемлемой соли.

11. Способ по п.10, где заболевание или расстройство представляет собой аутовоспалительное расстройство, аутоиммунное расстройство, нейродегенеративное заболевание или злокачественное новообразование.

12. Способ по п.11, где злокачественное новообразование выбрано из рака желудочно-кишечного тракта, рака кожи, немелкоклеточного рака легкого и колоректальной аденокарциномы.

13. Способ по п.11, где заболевание или расстройство выбрано из криопирин-ассоциированного аутовоспалительного синдрома (CAPS), включая семейный холодовой аутовоспалительный синдром (FCAS), синдрома Макла-Уэллса (MWS), хронического младенческого неврологического кожно-артикулярного синдрома (CINCA), мультисистемного воспалительного заболевания неонатального возраста (NOMID), семейной средиземноморской лихорадки, неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), подагры, ревматоидного артрита, болезни Крона, ХОБЛ, фиброза, ожирения, диабета 2 типа, рассеянного склероза, нейровоспаления, возникающего при заболеваниях, связанных с неправильным сворачиванием белков, болезни Паркинсона, остеоартрита, неалкогольного стеатогепатита (NASH) и болезни Альцгеймера.

