

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202393597 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.09.17

(22) Дата подачи заявки
2022.07.15

(51) Int. Cl. C07D 498/04 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)
A61P 5/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61K 31/4188 (2006.01)

(54) СУЛЬФОНИМИДАМИДНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) PCT/CN2021/107085;
PCT/CN2022/077518

(32) 2021.07.19; 2022.02.23

(33) CN

(86) PCT/US2022/073756

(87) WO 2023/004257 2023.01.26

(71) Заявитель:
ДЖЕНЕНТЕК, ИНК. (US)

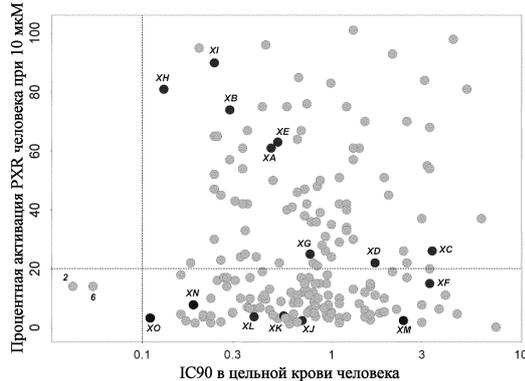
(72) Изобретатель:

Лай Квон Ва (CN), Нилевски
Кристиан, Пастор Ричард М., Стивала
Крейг (US)

(74) Представитель:

Хмара М.В. (RU)

(57) В настоящем документе описаны сульфонидамидные соединения, их сольваты, их таутомеры и фармацевтически приемлемые соли вышеуказанного. В настоящем документе дополнительно описаны способы лечения нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, применяя указанные соединения, их сольваты, таутомеры или фармацевтически приемлемые соли, например NLRP3-опосредованных нарушений.



A1

202393597

202393597

A1

СУЛЬФОНИМИДАМИДНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[1] Согласно настоящей заявке испрашивается приоритет в соответствии с предварительной заявкой на выдачу патента Китая РСТ/CN2021/107085, 5 поданной 19 июля 2021 г.; и предварительной заявкой на выдачу патента Китая РСТ/CN2022/077518, поданной 23 февраля 2022 г.; раскрытие которых включено в настоящий документ ссылкой во всей их полноте.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[2] Настоящее изобретение относится к сульфонидамидамидным 10 соединениям, описанным в данном документе, и их применению в лечении нарушения, которое отвечает на модуляцию цитокинов (таких как IL-1 β и IL-18), модуляцию NLRP3 или ингибирование активации NLRP3 или родственных компонентов воспалительного процесса.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[3] Инфламмасома с белком 3, содержащим пириновый домен (NLRP3), 15 семейства NOD-подобных рецепторов (NLR) является компонентом воспалительного процесса, и ее aberrantная активация является патогенной в наследственных нарушениях, таких как криопирин-ассоциированные периодические синдромы (КАПС), и сложных заболеваниях, таких как рассеянный 20 склероз, диабет 2 типа, болезнь Альцгеймера и атеросклероз.

[4] NLRP3 представляет собой внутриклеточный рецепторный белок, который воспринимает определенные воспалительные сигналы. После активации NLRP3 связывается с подобным пятнышку регуляторным белком, ассоциированным с апоптозом, содержащим домен активации и рекрутирования 25 каспаз (ASC). Комплекс NLRP3-ASC затем полимеризуется с образованием большого агрегата, известного как пятнышко ASC. Полимеризованный NLRP3-ASC, в свою очередь, взаимодействует с цистеиновой протеазой, каспазой-1, с образованием комплекса, называемого инфламмасомой. Это приводит к активации 30 каспазы-1, которая расщепляет провоспалительные цитокины IL-1 β и IL-18 до их активных форм и опосредует тип гибели воспалительных клеток, известный как пироптоз. Пятнышко ASC также может рекрутировать и активировать каспазу-8, которая может обрабатывать про-IL-1 β и про-IL-18 и запускать апоптотическую гибель клеток.

[5] Каспаза-1 расщепляет про-IL-1 β и про-IL-18 до их активных форм, 35 которые секретируются из клетки. Активная каспаза-1 также расщепляет

газдермин-D, вызывая пироптоз. Контролируя путь пироптозной гибели клеток, каспаза-1 также опосредует высвобождение молекул алармина, таких как IL-33 и белок 1 высокомолекулярной группы (HMGB1). Каспаза-1 также расщепляет внутриклеточный IL-1R2, что приводит к его деградации и высвобождению IL-1 α . В клетках человека каспаза-1 может также контролировать процессинг и секрецию IL-37. Ряд других субстратов каспазы-1, таких как компоненты цитоскелета и путь гликолиза, могут способствовать каспаза-1-зависимому воспалению.

[6] NLRP3-зависимые пятнышки ASC высвобождаются во внеклеточную среду, где они могут активировать каспазу-1, индуцировать процессинг субстратов каспазы-1 и распространять воспаление. Следовательно, ингибиторы NLRP3 могут оказывать влияние на эти последующие воспалительные процессы.

[7] Активные цитокины, полученные в результате активации инфламмасом NLRP3, являются важными факторами воспаления и взаимодействуют с другими путями цитокинов, формируя иммунный ответ на инфекцию и травму. Например, передача сигналов IL-1 β вызывает секрецию провоспалительных цитокинов IL-6 и TNF. IL-1 β и IL-18 взаимодействуют с IL-23, чтобы индуцировать продуцирование IL-17 клетками памяти CD4 Th17 и T-клетками $\gamma\delta$ в отсутствие взаимодействия с T-клеточным рецептором. IL-18 и IL-12 также действуют синергетически, индуцируя продуцирование IFN- γ T-клетками памяти и NK-клетками, управляющими Th1 ответом.

[8] Другие рецепторы распознавания внутриклеточного паттерна (PRR) также способны образовывать инфламмосомы. К ним относятся другие члены семейства NLR, такие как NLRP1 и NLRC4, и также PRR, не относящиеся к NLR, такие как сенсоры двухцепочечной ДНК (дцДНК), отсутствующие в меланоме 2 (AIM2), и интерферон, гамма индуцибельный белок 16 (IFI16). NLRP3-зависимый процессинг IL-1 β также может быть активирован непрямым, неканоническим путем нисходящим от каспазы-11.

[9] Наследственное заболевание КАПС синдром Макл-Уэльса (MWS), семейный холодовой аутовоспалительный синдром и мультисистемное воспалительное заболевание с неонатальным началом вызваны мутациями приобретения функции в NLRP3, таким образом определяя NLRP3 как критический компонент воспалительного процесса. NLRP3 также вовлечен в патогенез ряда сложных заболеваний, в частности, включая метаболические нарушения, такие как диабет 2 типа, атеросклероз, ожирение и подагра.

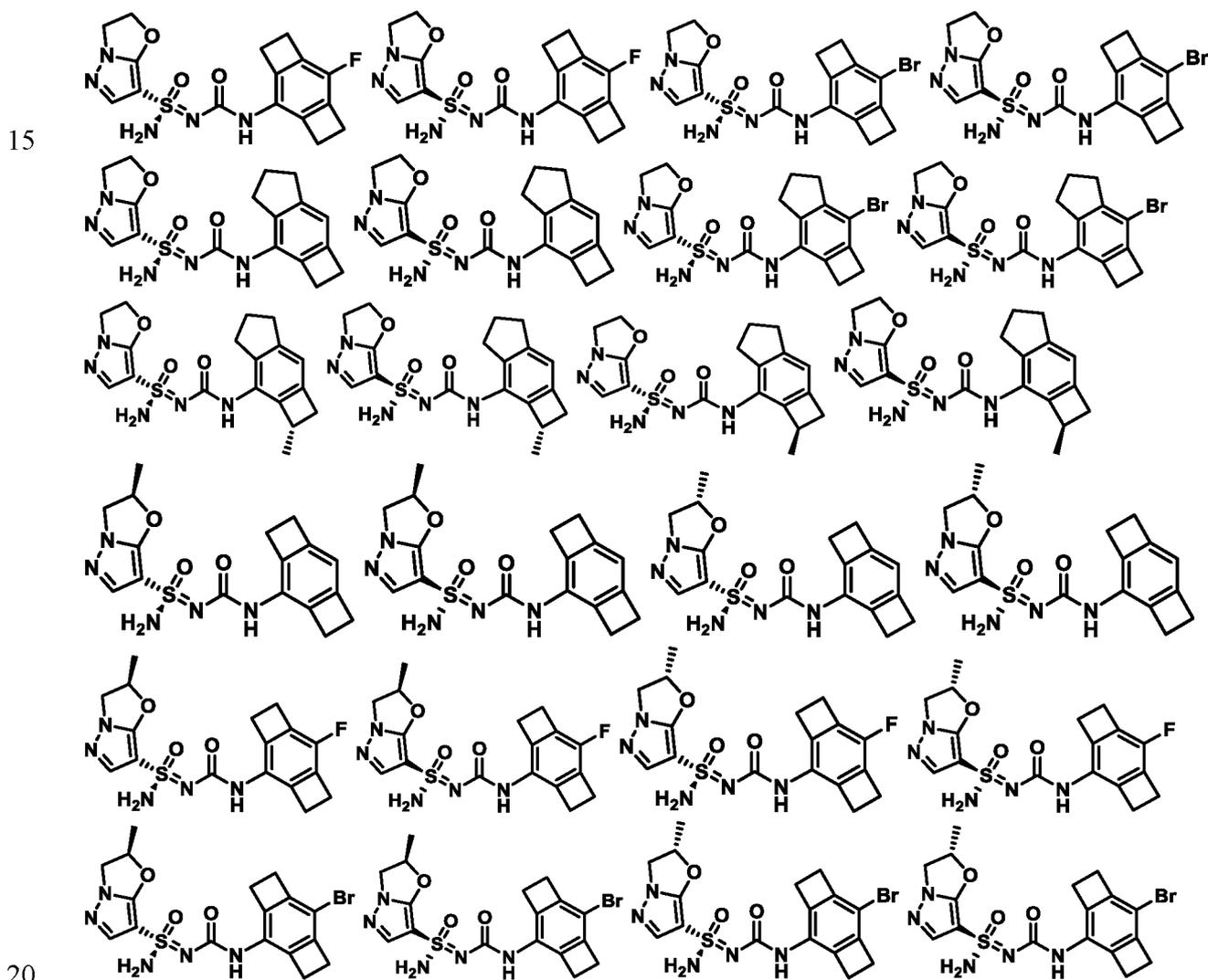
[10] Становится известной роль NLRP3 в заболеваниях центральной нервной системы, и также было показано, что NLRP3 влияет на заболевания легких. Кроме того, NLRP3 играет роль в развитии заболеваний печени, почек и

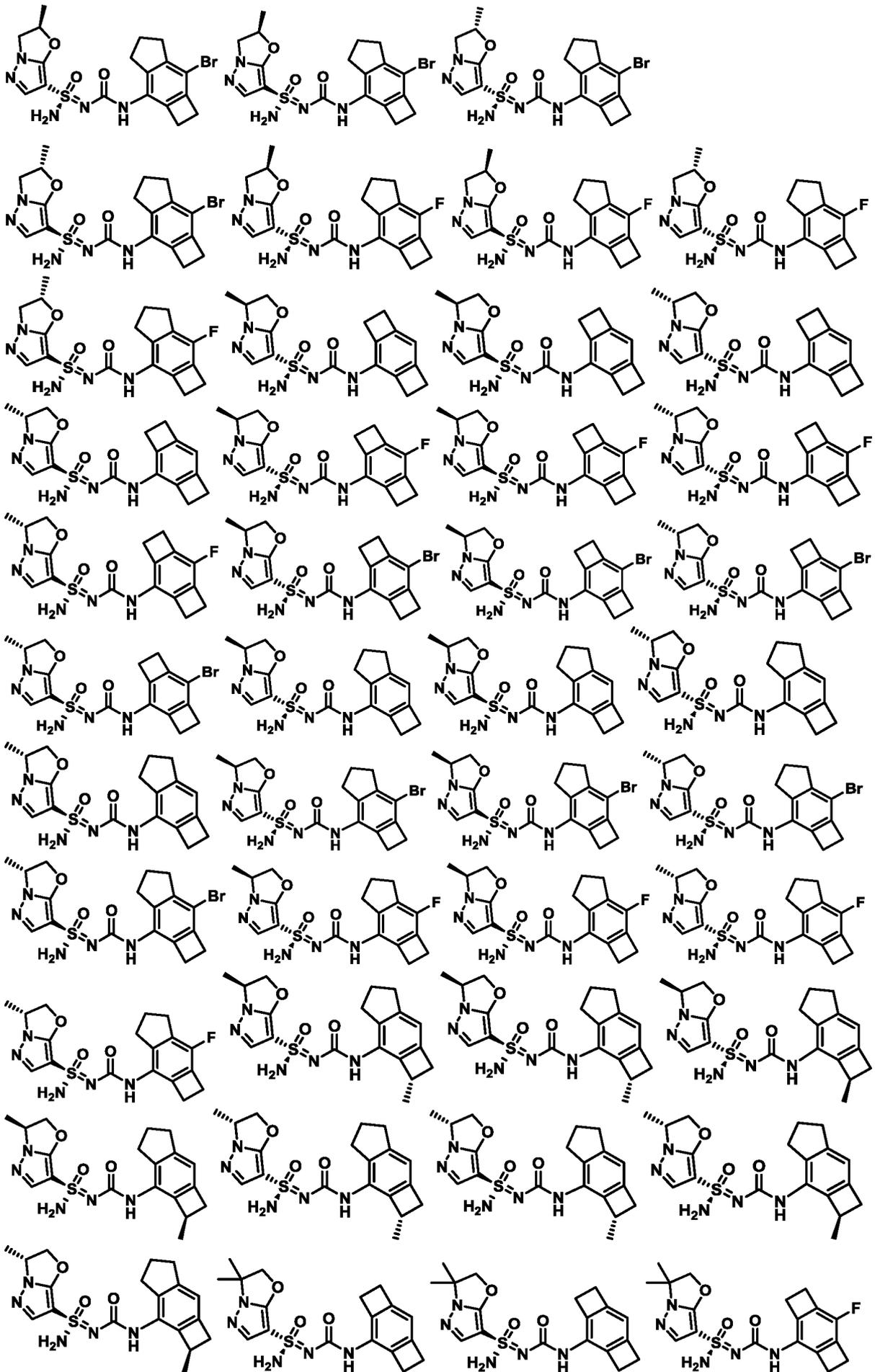
старения. Многие из этих ассоциаций были определены с использованием мышей с конститутивной активацией NLRP3, но также были получены сведения о специфической активации NLRP3 при этих заболеваниях. При диабете 2 типа отложение островкового амилоидного полипептида в поджелудочной железе активирует передачу сигналов NLRP3 и IL-1 β , что приводит к гибели клеток и воспалению.

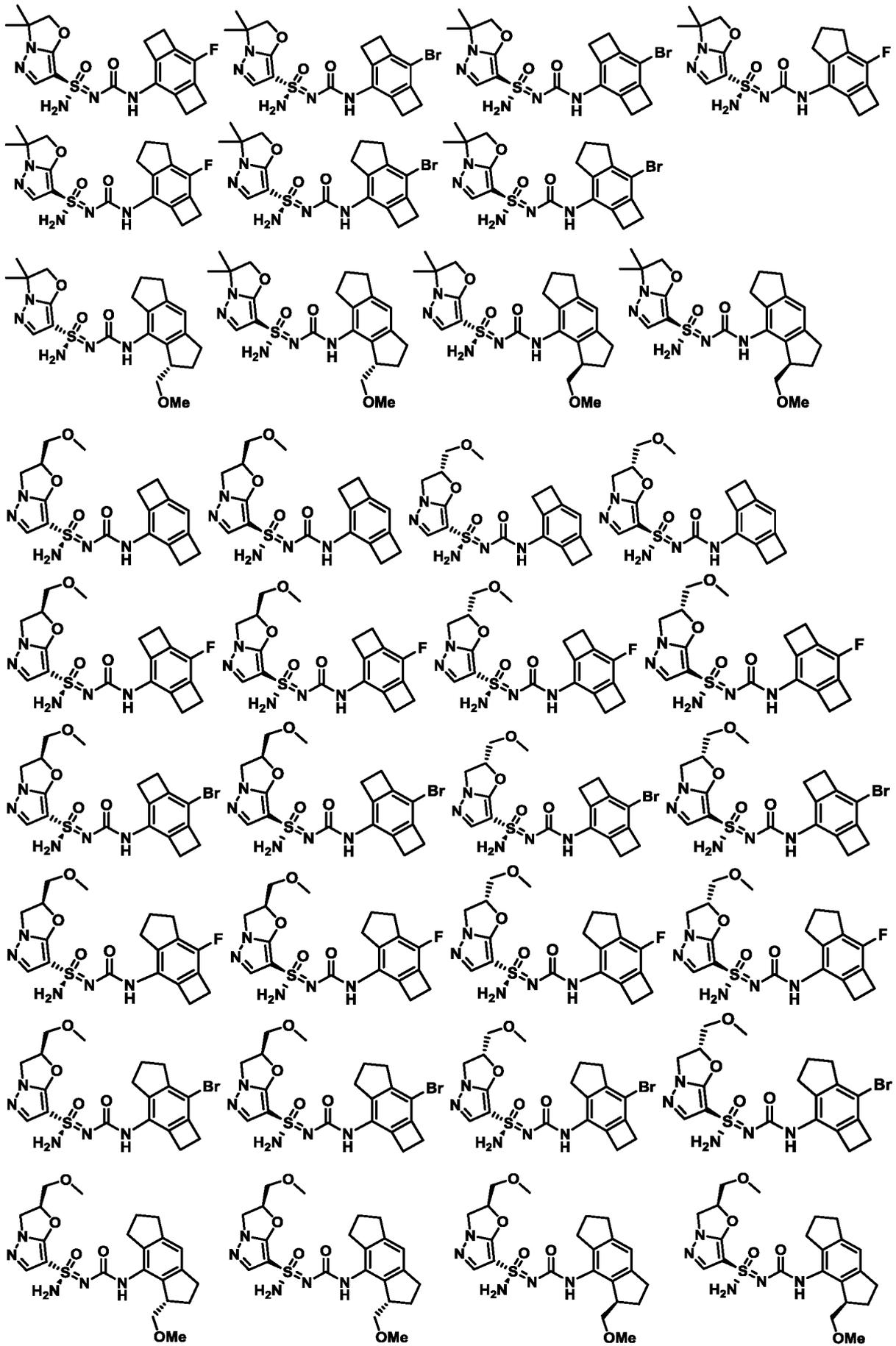
[11] Существует потребность в предоставлении соединений и фармацевтических композиций с улучшенными фармакологическими, и/или физиологическими, и/или физико-химическими свойствами и/или тех, которые обеспечивают полезную альтернативу известным соединениям и фармацевтическим композициям.

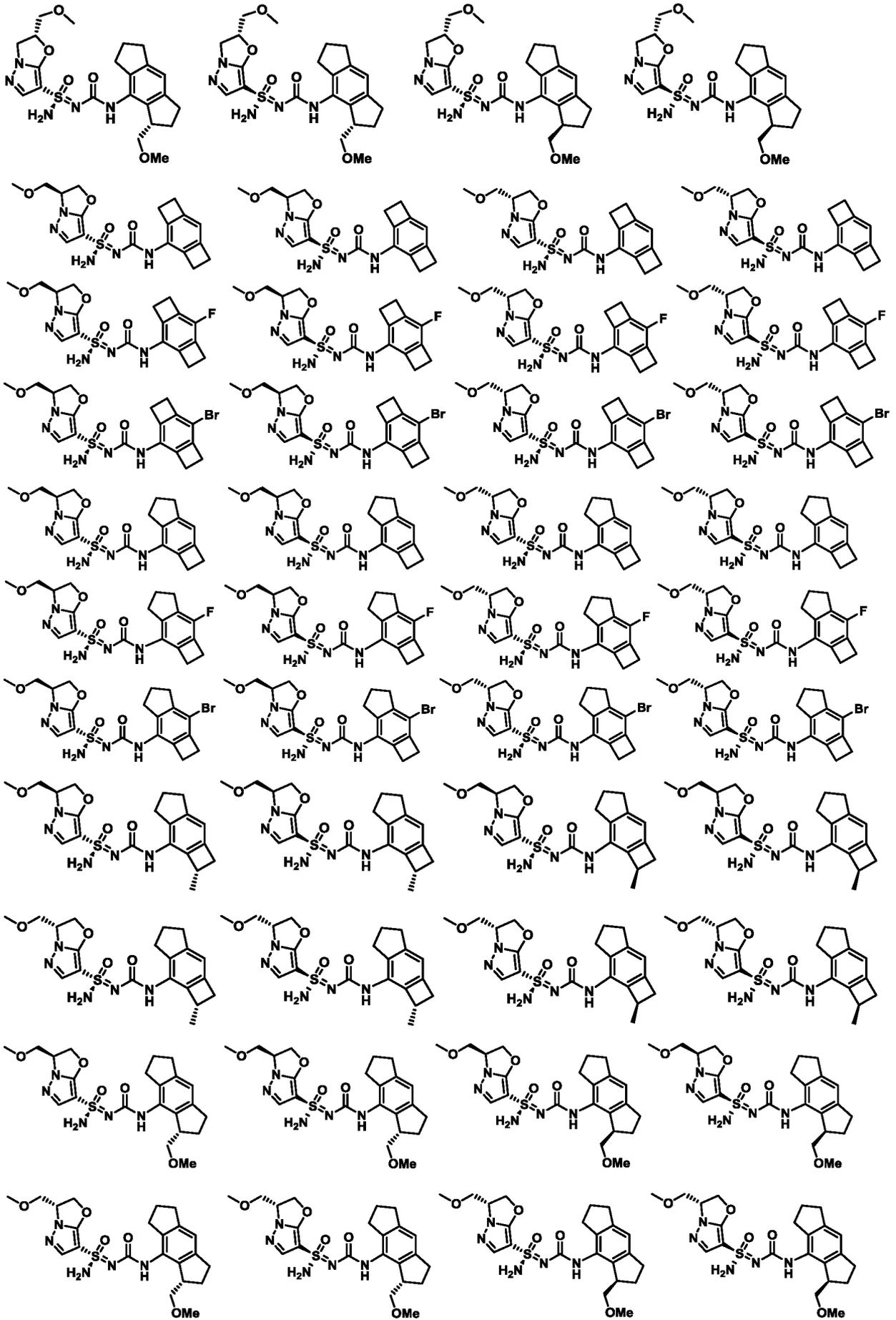
КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

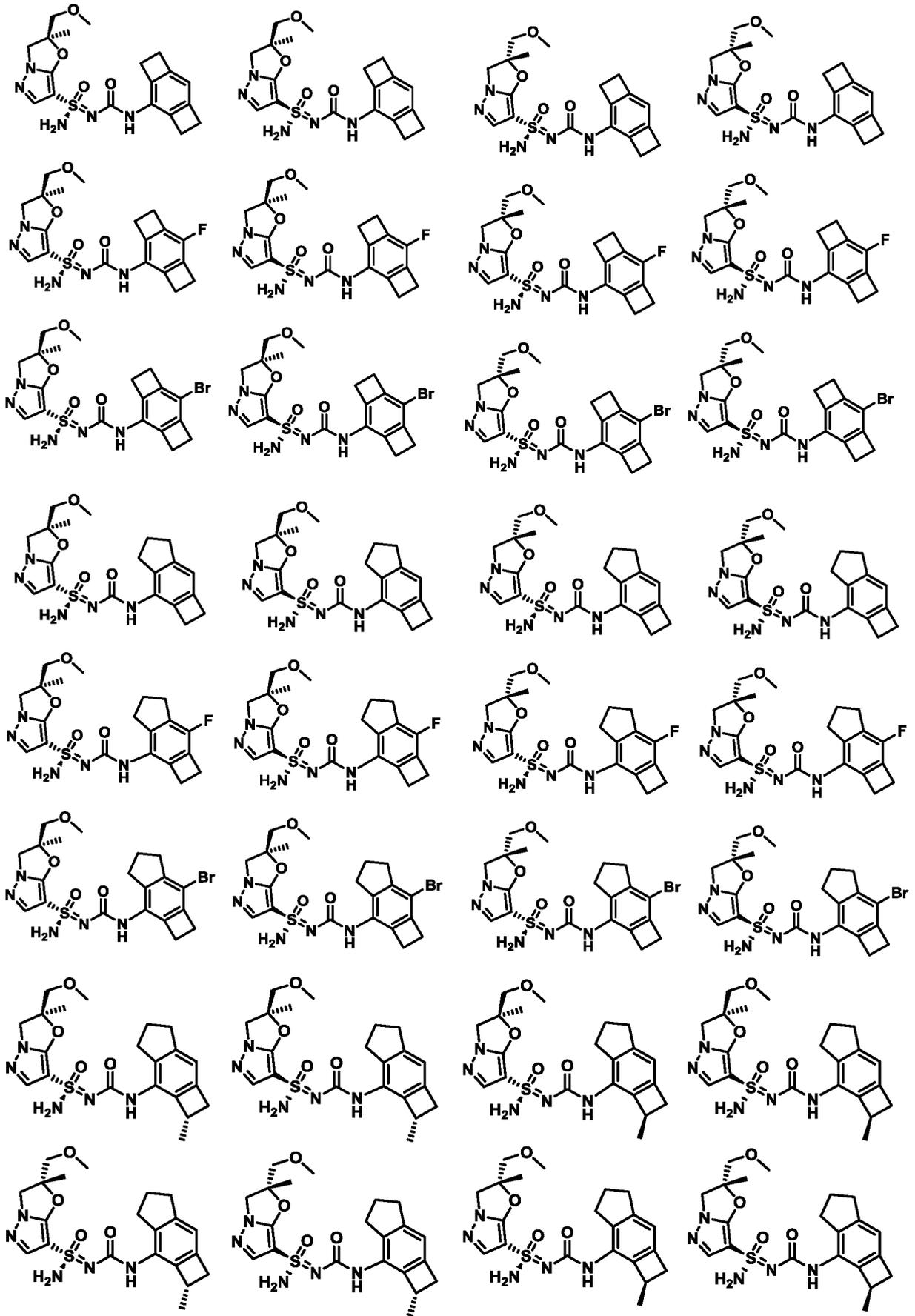
[12] В некоторых аспектах в настоящем документе представлено соединение, выбранное из группы, состоящей из:

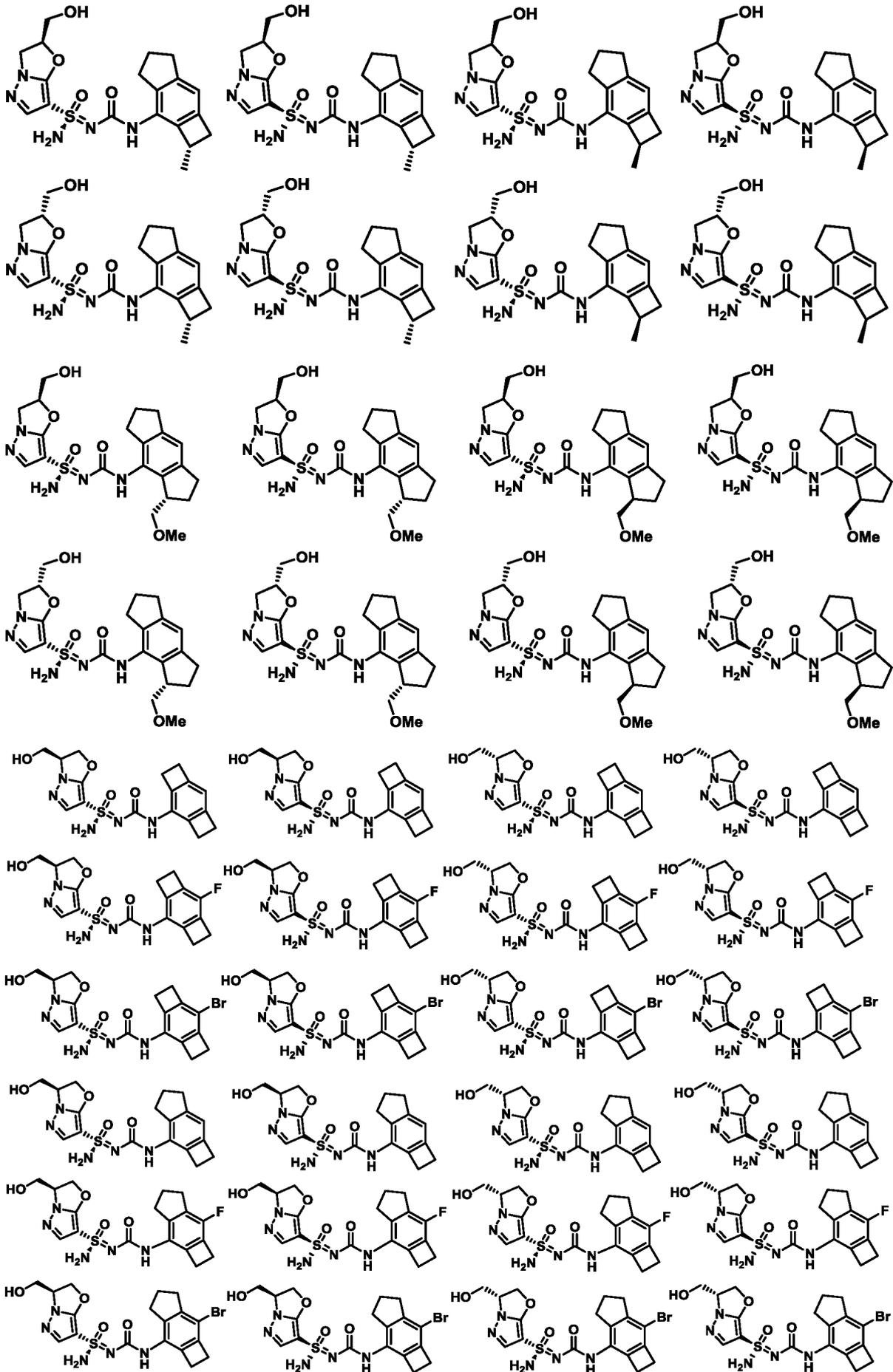


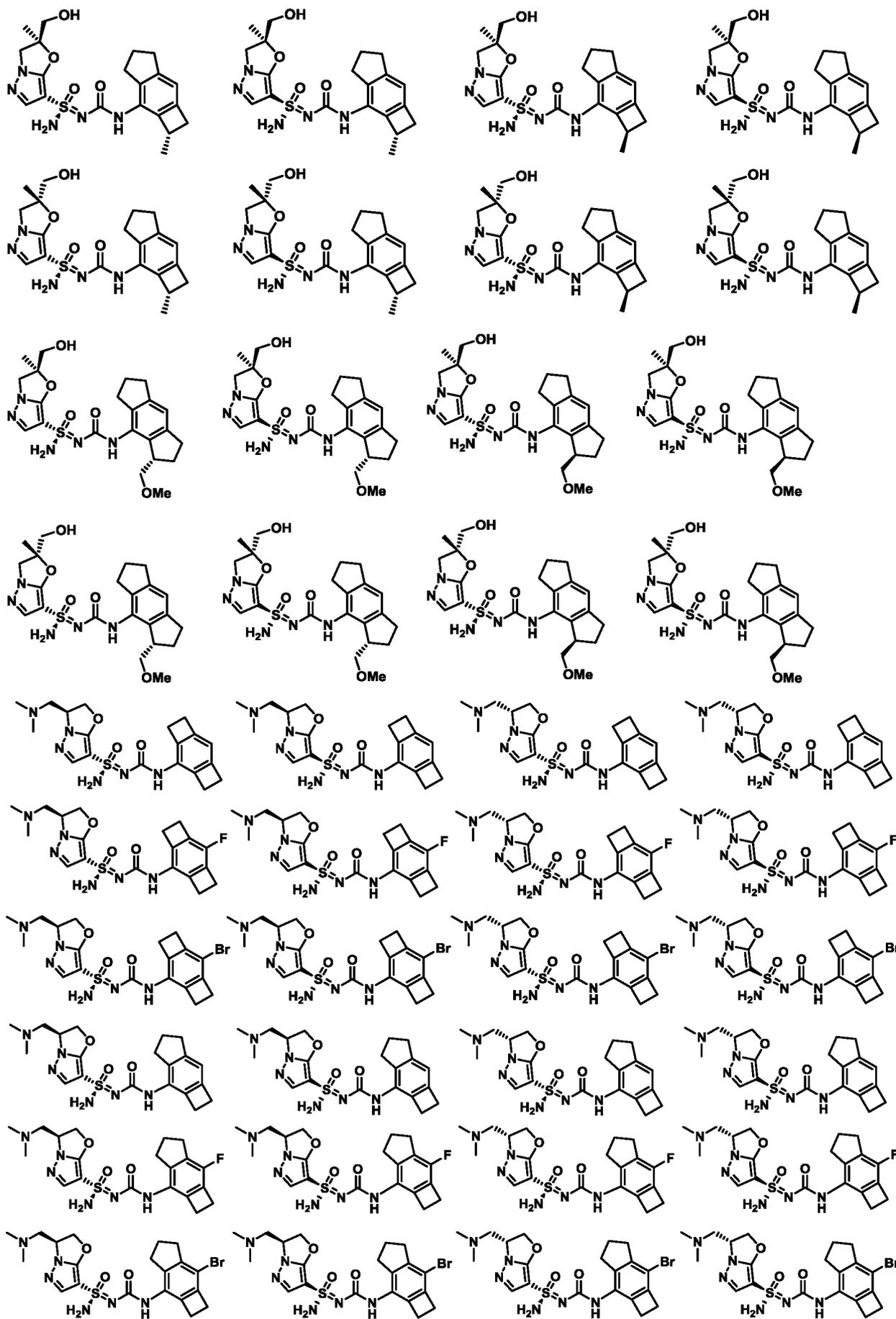


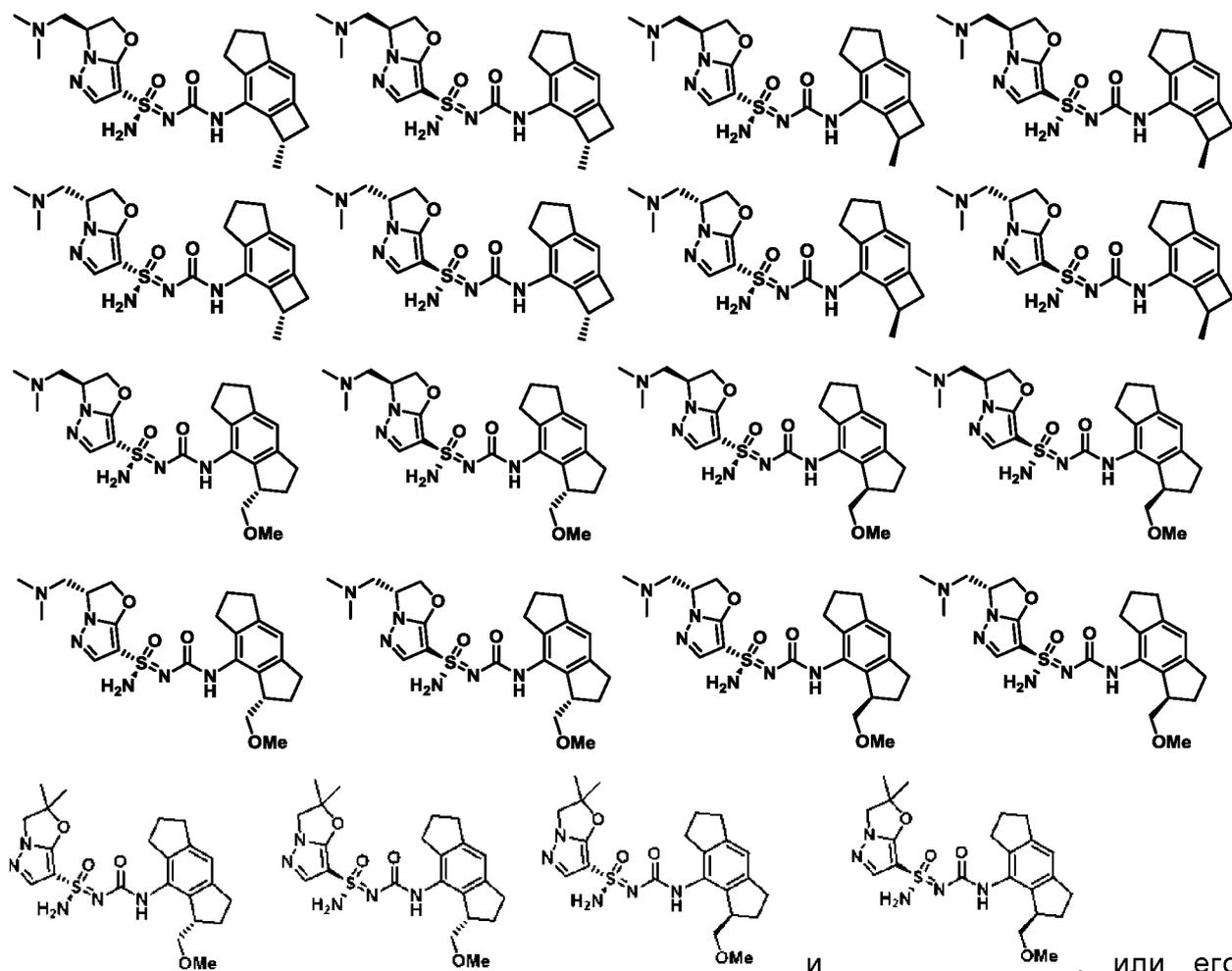












сольват, таутомер или фармацевтически приемлемая соль.

5 КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[13] **Фиг. 1** представляет собой график, на котором показана процентная активация PXR человека при 10 мкМ относительно IC90 в цельной крови человека (мкМ) двух соединений настоящего раскрытия, соединений 2 и 6, по сравнению с другими сульфонидамидами (СИА) соединениями.

10 [14] **Фиг. 2** представляет собой график, на котором показан % биодоступности у крыс относительно IC90 в цельной крови человека (мкМ) двух соединений настоящего раскрытия, соединений 2 и 6, по сравнению с другими сульфонидамидами (СИА) соединениями.

15 [15] **Фиг. 3** представляет собой график, на котором показан срок полужизни у крыс (ч.) относительно IC90 в цельной крови человека (мкМ) двух соединений настоящего раскрытия, соединений 2 и 6, по сравнению с другими сульфонидамидами (СИА) соединениями.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Определения

[16] Соединения, описанные в настоящем документе (или их сольват или фармацевтически приемлемая соль), могут существовать в одной или более стереоизомерных формах (например, содержать один или более асимметричных атомов углерода). Отдельные стереоизомеры (энантиомеры и диастереомеры) и их смеси включены в объем предмета изобретения, описанного в данном документе. Аналогичным образом, понятно, что соединение или соль могут существовать в таутомерных формах, отличных от показанных в формуле, и они также включены в объем предмета, раскрытого в данном документе. Следует понимать, что предмет настоящего изобретения, раскрытый в данном документе, включает комбинации и подсовокупности конкретных групп, описанных в данном документе. Если не указано иное, объем описанного в данном документе предмета изобретения включает смеси стереоизомеров, а также очищенные энантиомеры или смеси, обогащенные энантиомерами/диастереомерами. Следует понимать, что предмет настоящего изобретения, раскрытый в данном документе, включает комбинации и подсовокупности конкретных групп, определенных в данном документе.

[17] Если не указано иное, рассматриваемый предмет, раскрытый в данном документе, также включает меченые изотопами формы соединений, описанных в данном документе, например, в которых один или более атомов заменены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличающееся от атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения, описанные в данном документе (и таутомеры и фармацевтически приемлемые соли вышеперечисленных), включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора, йода и хлора, такие как ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I и ^{125}I соответственно.

[18] Используемые в данном документе термины «включающий», «включающий в себя» и «содержащий» используются в их открытом, неограничивающем смысле.

[19] Использование определений в единственном числе не исключает возможности наличия одного или более (например, по меньшей мере одного) определяемого грамматического объекта. В качестве примера «элемент» может означать один элемент или более одного элемента.

[20] Термин «пациент» или «субъект» может включать как млекопитающих, так и отличных от млекопитающих организмы. Примеры млекопитающих могут включать без ограничения любого представителя класса *Mammalia*: людей; отличных от человека приматов, таких как шимпанзе, обезьяны,

павианы или макаки-резус, а также другие виды обезьян и мартышек; сельскохозяйственных животных, таких как крупный рогатый скот, лошади, овцы, козы и свиньи; животных-компаньонов, таких как кролики, собаки и кошки; лабораторных животных, включая грызунов, таких как крысы, мыши и морские свинки; и тому подобное. Примеры отличных от млекопитающих организмов включают без ограничения птиц, рыб и тому подобное. Термин «пациент» или «субъект» может включать как человека, так и животных. В некоторых вариантах осуществления пациент или субъект представляет собой человека.

[21] Термины «эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество» относятся к количеству соединения (или его таутомера, сольвата или фармацевтически приемлемой соли) или фармацевтической композиции, достаточному для получения требуемого терапевтического результата, такого как снижение тяжести, продолжительности, стабилизация тяжести или устранение одного или более признаков, симптомов или причин нарушения. Для терапевтического применения полезные или требуемые результаты могут включать, например, уменьшение одного или более симптомов, возникающих в результате нарушения (биохимических, гистологических и/или поведенческих), включая его осложнения и промежуточные патологические фенотипы, проявляющиеся во время развития нарушения, повышение качества жизни лиц, страдающих нарушением, снижение дозы других лекарственных препаратов, необходимых для лечения нарушения, усиление эффекта другого лекарственного средства, замедление прогрессирования нарушения и/или увеличение продолжительности жизни субъекта.

[22] Используемый в настоящем документе термин «вспомогательное вещество» относится к инертному или неактивному веществу, которое может быть использовано при производстве лекарственного средства или фармацевтической композиции, такой как таблетка, содержащая соединение, описанное в настоящем документе (или сольват, таутомер, или фармацевтически приемлемую соль), в качестве активного ингредиента. Термином вспомогательное вещество могут быть охвачены различные вещества, включая без ограничения любое вещество, используемое в качестве разбавителя, наполнителя или расширителя, связующего вещества, разрыхлителя, увлажнителя, покрытия, эмульгатора или диспергирующего средства, вспомогательного средства для прессования/инкапсуляции, крема или лосьона, смазывающего вещества, раствора для парентерального введения, материала для жевательных таблеток, подсластителя или ароматизатора, суспендирующего/желирующего средства или средства для влажного гранулирования. В некоторых случаях термин «вспомогательное вещество» охватывает фармацевтически приемлемые

носители.

[23] «Фармацевтически приемлемые соли» включают соли, которые в целом безопасны и не являются нежелательными с биологической или иной точки зрения, и включают соли, которые приемлемы для ветеринарного применения, а также для фармацевтического применения у человека. Такие соли могут быть получены любым подходящим способом, например, обработкой свободной кислоты неорганическим или органическим основанием (например, если соединение или его таутомер представляет собой свободную кислоту) или обработкой свободного основания неорганической или органической кислотой (например, если соединение или его таутомер представляет собой свободное основание). Подходящие фармацевтически приемлемые соли могут включать, например, полученные из неорганических кислот, органических кислот, пиранозидильной кислоты, аминокислоты, ароматической кислоты, сульфоновой кислоты или подобного. Подходящие фармацевтически приемлемые соли могут также включать, например, соли, полученные из органических оснований (таких как амин, например, первичный, вторичный или третичный амин), гидроксида щелочного металла или гидроксида щелочноземельного металла, или тому подобного. Иллюстративные примеры подходящих солей включают, помимо прочего, органические соли, полученные из аминокислот (таких как глицин или аргинин); аммиака; первичных, вторичных и третичных аминов; циклических аминов (таких как пиперидин, морфолин и пиперазин); и неорганических солей.

[24] Числовые диапазоны, используемые в данном документе, могут включать последовательные целые числа. Например, диапазон, выраженный как «от 0 до 5», будет включать 0, 1, 2, 3, 4 и 5.

[25] Настоящее изобретение относится к соединениям, описанным в данном документе, и их таутомерам, сольватам и фармацевтически приемлемым солям. Предполагается, что использование терминов «фармацевтически приемлемая соль», «сольват» и «таутомер» в равной степени относится к таутомерам, сольватам или фармацевтически приемлемым солям раскрытых соединений. Таким образом, например, соединения, описанные в настоящем документе, или их сольваты, таутомеры или фармацевтически приемлемые соли включают фармацевтически приемлемые соли сольватов соединений; и таутомеры сольватов соединений; и фармацевтически приемлемые соли таутомеров соединений; и т.д.

[26] Соединения по настоящему изобретению могут существовать в виде сольватов. Термин «сольват» может относиться к комплексу переменной стехиометрии, образованному растворенным веществом и растворителем. Такие

растворители для целей настоящего изобретения не могут нарушать биологическую активность растворенного вещества. Примеры подходящих растворителей включают без ограничения воду, MeOH, EtOH и AcOH. Сольваты, в которых вода представляет собой молекулу растворителя, обычно называют гидратами. Гидраты могут включать композиции, содержащие стехиометрические количества воды, а также композиции, содержащие различные количества воды.

[27] Используемые в настоящем документе термины «лечить» или «лечение» предназначены для обозначения отсрочки развития одного или более нарушений; предупреждения развития одного или более нарушений; и/или уменьшение тяжести одного или более симптомов, которые будут или, как ожидается, будут развиваться. Таким образом, эти термины могут включать облегчение одного или более существующих симптомов нарушения; предупреждение одного или более дополнительных симптомов; облегчение или предупреждение основных причин одного или более симптомов; подавление нарушения, например, остановку развития нарушения; уменьшение тяжести нарушения; регресс нарушения; облегчение симптома, вызванного нарушением; или остановку или облегчение симптомов нарушения.

[28] Используемый в настоящем документе термин «приблизительно» применительно к значению означает, что он охватывает вариации, например, в некоторых вариантах осуществления $\pm 20\%$, в некоторых вариантах осуществления $\pm 10\%$, в некоторых вариантах осуществления $\pm 5\%$, в некоторых вариантах осуществления $\pm 1\%$, в некоторых вариантах осуществления $\pm 0,5\%$ и в некоторых вариантах осуществления $\pm 0,1\%$ от указанного количества, поскольку такие изменения являются подходящими для осуществления раскрытых способов или применения раскрытых композиций.

[29] Если указан диапазон значений, подразумевается, что каждое промежуточное значение с точностью до десятой доли единицы нижнего предела, если контекст явно не указывает иное, между верхним и нижним пределом диапазона и любым другим установленным или промежуточным значением в указанном диапазоне включен в настоящее изобретение. Верхний и нижний пределы этих небольших диапазонов, которые могут независимо включаться в меньшие диапазоны, также включены в настоящее изобретение, с учетом любого специально исключенного предела в указанном диапазоне. Если указанный диапазон включает один или оба предела, диапазоны, исключаящие один или оба из этих включенных пределов, также включены в изобретение.

Проблемы с сульфонидамидами соединениями

[30] Соединения со сульфонидамидами (СИА) основной структурой

являются привлекательным вариантом для ингибирования пути NLRP3. Они в общем показывают высокую действенность по сравнению с другими NLRP3-ингибирующими каркасами соединений и являются доступными для синтеза. Однако действенность, хотя и важна, является не единственным фактором, необходимым для эффективного и безопасного терапевтического средства для введения людям. Биологические системы сложны, и реальные пациенты часто имеют дополнительные проблемы со здоровьем и принимают лекарственные препараты. Следовательно, важные параметры, которые необходимо рассматривать при разработке лекарственных средств, включают риск взаимодействия между лекарственными средствами (DDI) и предполагаемую дозу для человека.

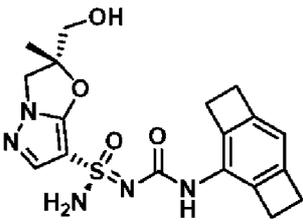
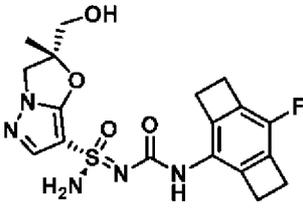
[31] Риск DDI может особенно влиять при разработке фармацевтических соединений для лечения хронических состояний, или в определенных популяциях пациентов, или в обоих случаях. Хронические состояния, по своей природе, требуют длительного введения терапевтического лекарственного средства, что может совпадать с введением других лекарственных средств. Некоторые популяции пациентов вероятнее могут принимать дополнительные лекарственные средства, чтобы контролировать другие симптомы заболевания или лечить сопутствующие заболевания, которые могут возникать с большей вероятностью в указанной популяции. Таким образом, баланс действенности и риска DDI может быть жизненно важным для безопасности пациента. Один метод оценки риска DDI происходит через влияние соединения на прегнановый рецептор ксенобиотиков (PXR), который является рецептором, который опосредует экспрессию ферментов, включая CYP3A4, основного фермента CYP, который метаболизирует лекарственные средства в печени и кишечнике. Активация PXR приводит к более высоким уровням экспрессии CYP3A4. Поскольку CYP3A4 вовлечен в метаболический клиренс широкого ряда существующих ныне фармацевтических лекарственных средств, повышенная экспрессия CYP3A4 может привести к повышенному метаболическому клиренсу и, следовательно, более низкой эффективности вводимых совместно лекарственных препаратов. Следовательно, перспективное лекарственное средство-кандидат, которое показывает высокую активацию PXR, может рассматриваться как слишком рискованное для длительного введения людям или с другими лекарственными препаратами, несмотря на высокую действенность в отношении предполагаемой мишени.

[32] Предполагаемая доза для людей также может быть важным фактором. На дозу для людей, необходимую для получения эффективных уровней в плазме, могут влиять факторы, включая биодоступность и *in vivo* время полужизни, что влияет на то, как много лекарственного средства поступает в

кровеносную систему и как долго, и они специфичны для каждого соединения. Даже если соединение показывает высокую действенность *in vitro*, плохая биодоступность, короткое *in vivo* время полужизни или и то, и другое может приводить к тому, что необходимое дозирование лекарственных средств будет слишком высоким и/или слишком частым, так что оно приводит к риску токсичности и плохому соблюдению больным режима и схемы лечения. Биодоступность представляет собой количество лекарственного средства, которое поступает в кровоток после введения, такого как пероральное введение. Лекарственные средства с плохой биодоступностью, даже если очень действенны и с низким риском DDI, могут требовать высоких дозировок, чтобы обеспечивать достаточно лекарственного средства в кровь для эффективности. *In vivo* время полужизни связано с тем, как много времени требуется лекарственному средству, чтобы покинуть кровоток посредством механизмов, таких как элиминация (например, через почки) или метаболизм (например, разрушение ферментами печени). Лекарственные средства с коротким временем полужизни может требоваться вводить более часто для поддержания достаточного уровня в плазме крови для биологического действия. Даже при высокой действенности, низком риске DDI и хорошей биодоступности лекарственное средство с коротким временем полужизни может требовать введения несколько раз в день для поддержания эффективных уровней в плазме крови. Лекарственные средства с высокой дозой, или частым введением, или и тем, и другим имеют риск токсичности и плохого соблюдения больным режима и схемы лечения. Это отрицательные влияния как с точки зрения безопасности, так и точки зрения успеха разработки. Соединения с рисками DDI и/или предполагаемых доз для людей могут быть успешно введены пациентам, но открытие соединения, которое минимизирует эти риски при сохранении высокой действенности, является особенно предпочтительным. Однако простая идентификация того, что эта комбинация характеристик является желательной, не указывает на то, что открытие такого соединения является простым, прогнозируемым или даже возможным.

[33] В настоящем документе представлены два СИА-соединения, соединение 2 и соединение 6, которые показывают непрогнозируемую и неожиданную комбинацию высокой действенности, низкого риска DDI, что измерено с помощью активации PXR, и низкой предполагаемой дозы для людей, что измерено с помощью биодоступности и *in vivo* времени полужизни.

Структура	№ соединения	Название
-----------	--------------	----------

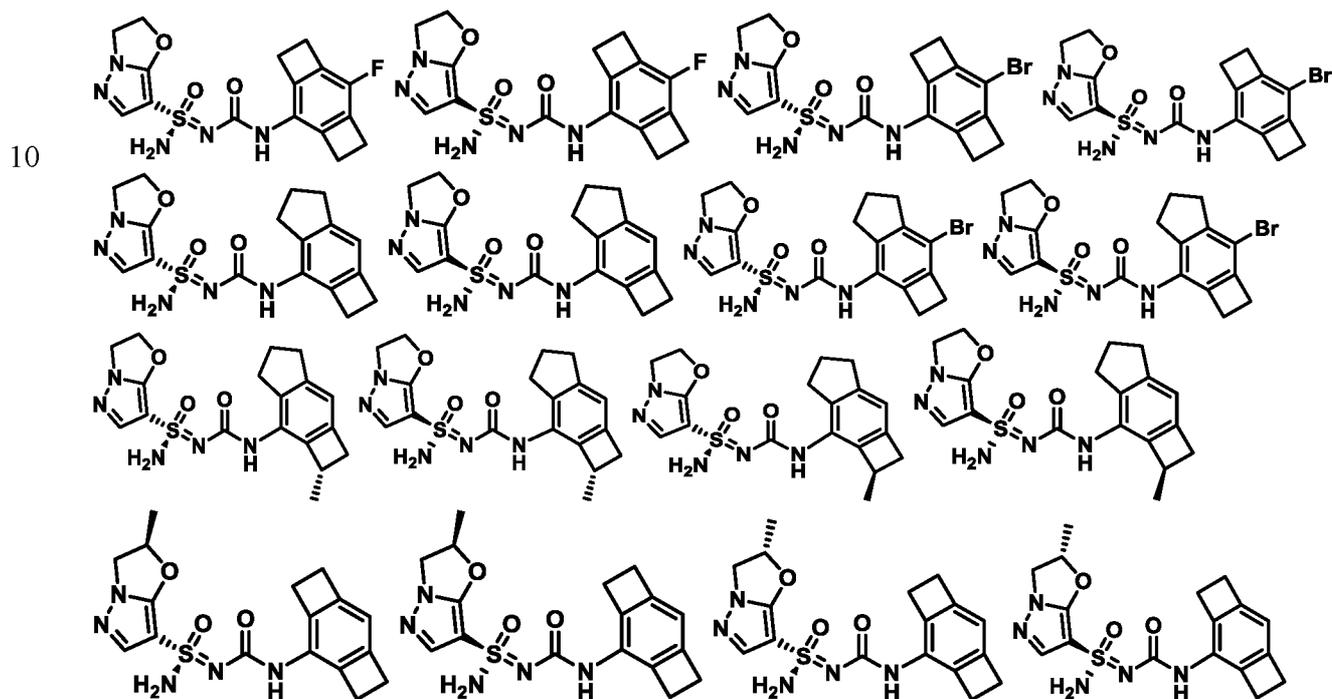
	<p>Соединение 2 (Пример 1, соединение А)</p>	<p>(<i>R,2R</i>)-2-(гидроксиметил)-2-метил-<i>N'</i>-(трицикло[6.2.0.0^{3,6}]дека-1,3(6),7-триен-2-илкарбамоил)-2,3-дигидропиразоло[5,1-<i>b</i>]оксазол-7-сульфонимидамид</p>
	<p>Соединение 6 (Пример 3, соединение G)</p>	<p>(<i>R,2R</i>)-<i>N'</i>-((7-фтортрицикло[6.2.0.0^{3,6}]дека-1,3(6),7-триен-2-ил)карбамоил)-2-(гидроксиметил)-2-метил-2,3-дигидропиразоло[5,1-<i>b</i>]оксазол-7-сульфонимидамид</p>

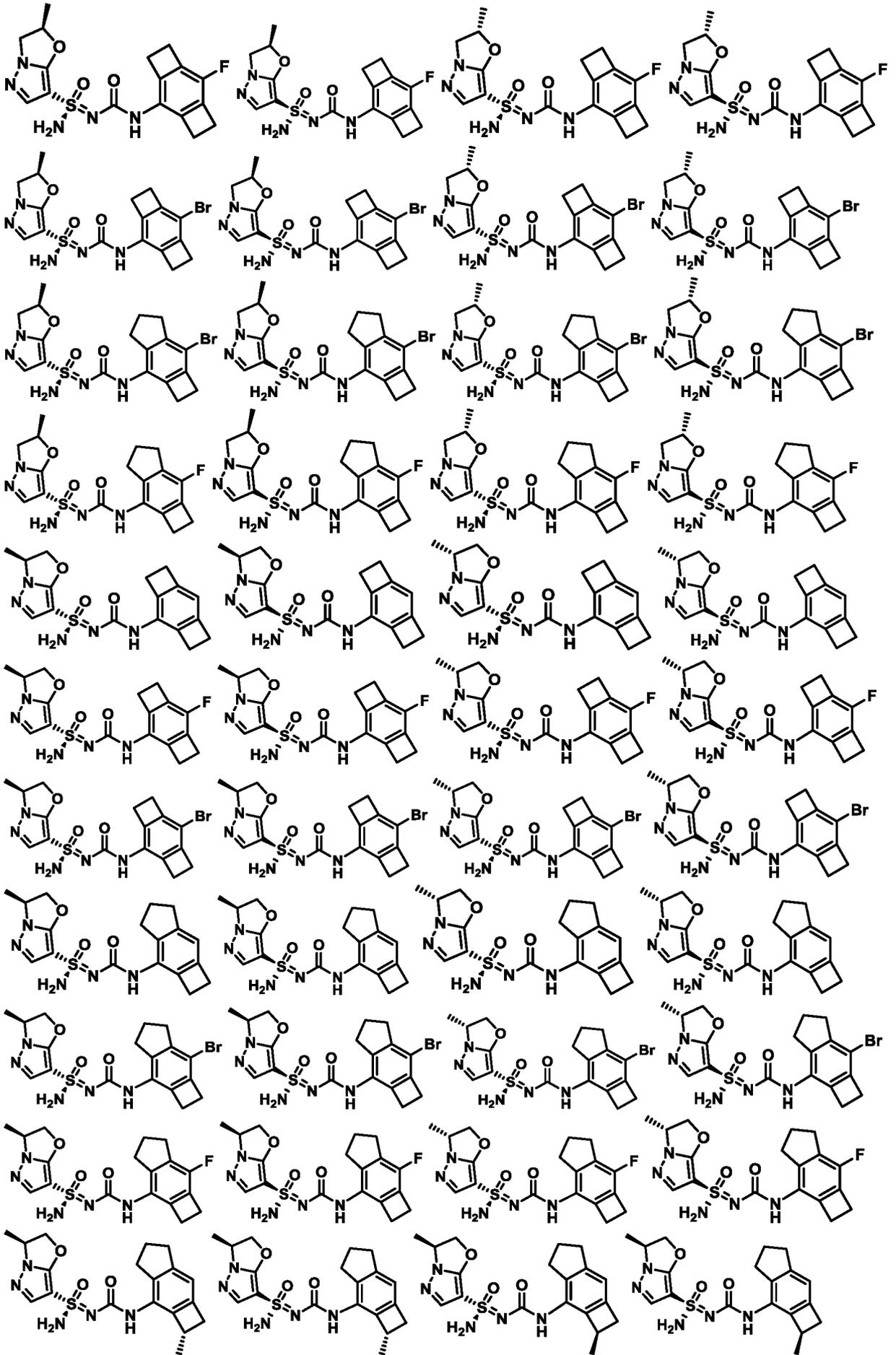
[34] Эти характеристики подтверждаются экспериментальными данными и отличают эти два соединения как неожиданно предпочтительные по сравнению с сотнями подобных СИА-соединений, включая десятки близких структурных аналогов.

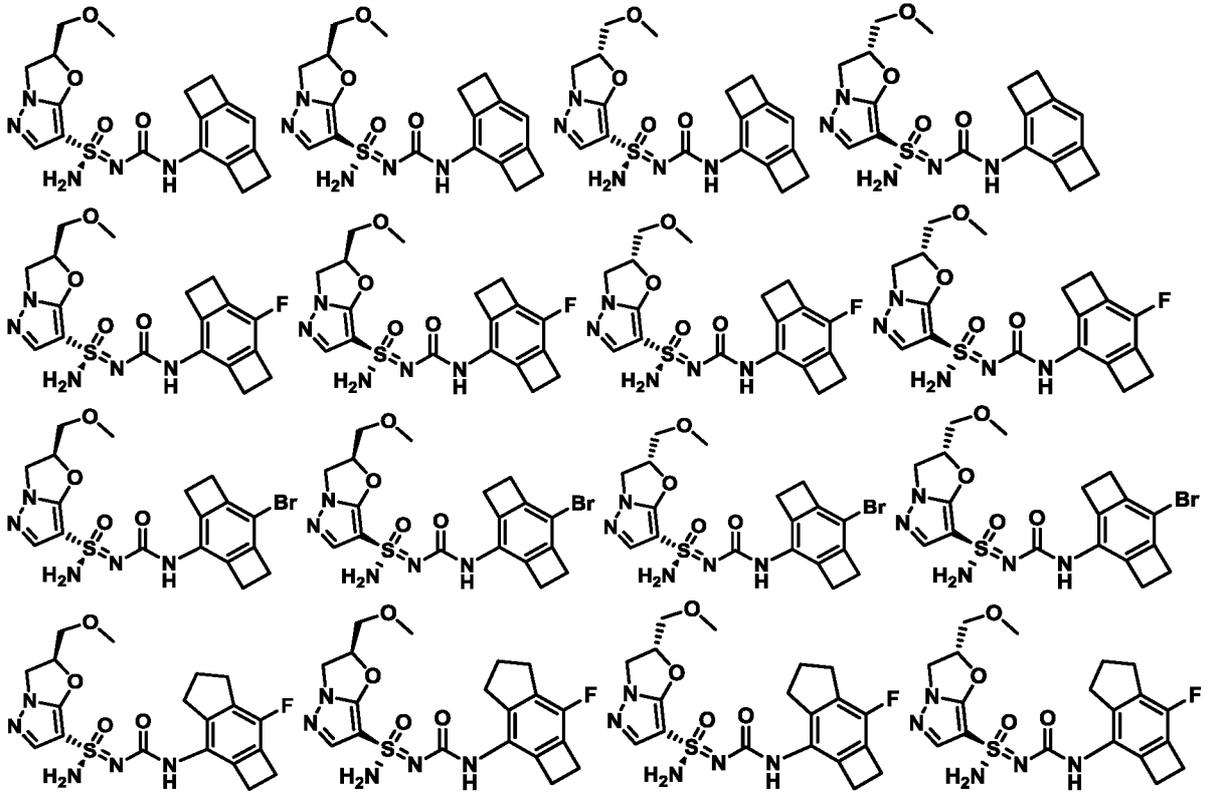
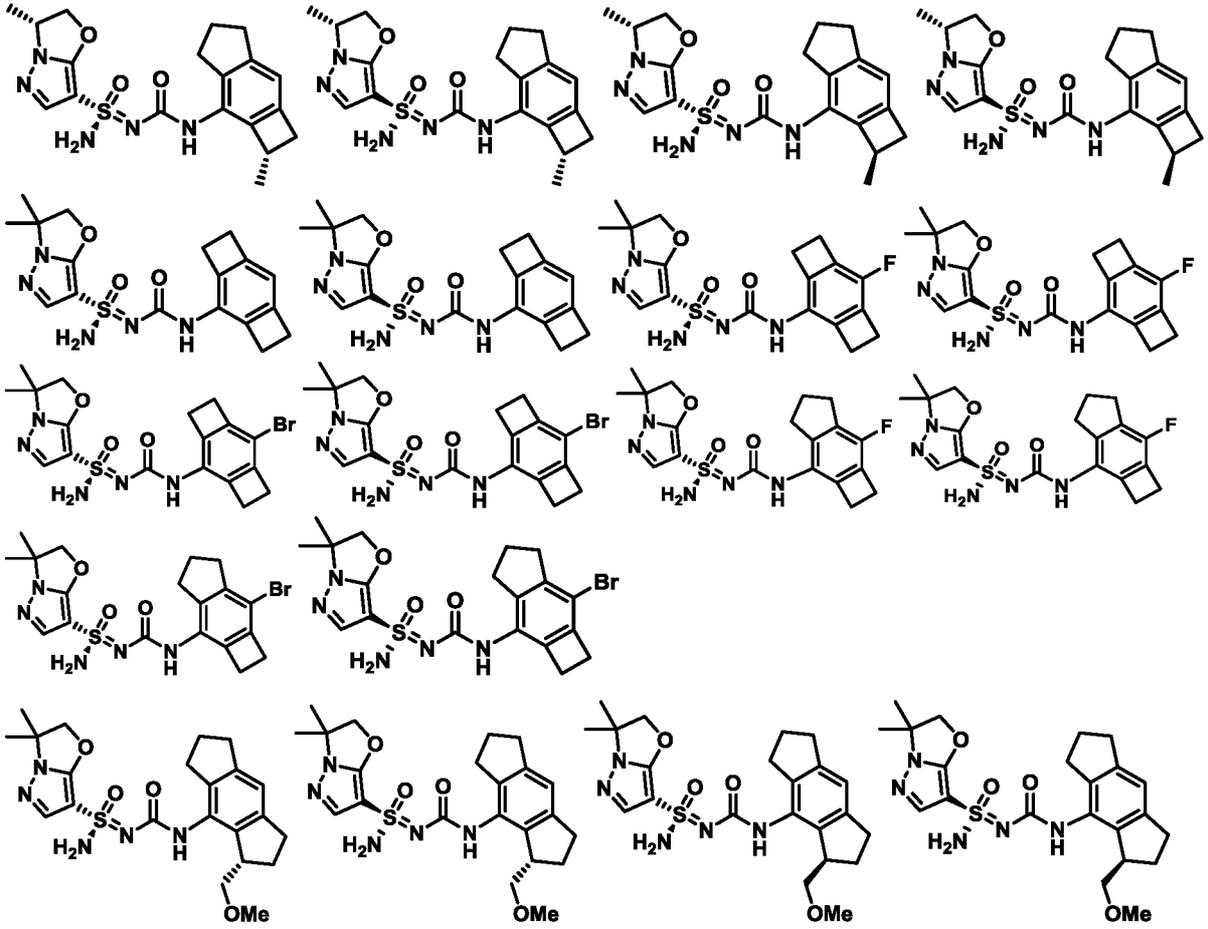
5 Соединения

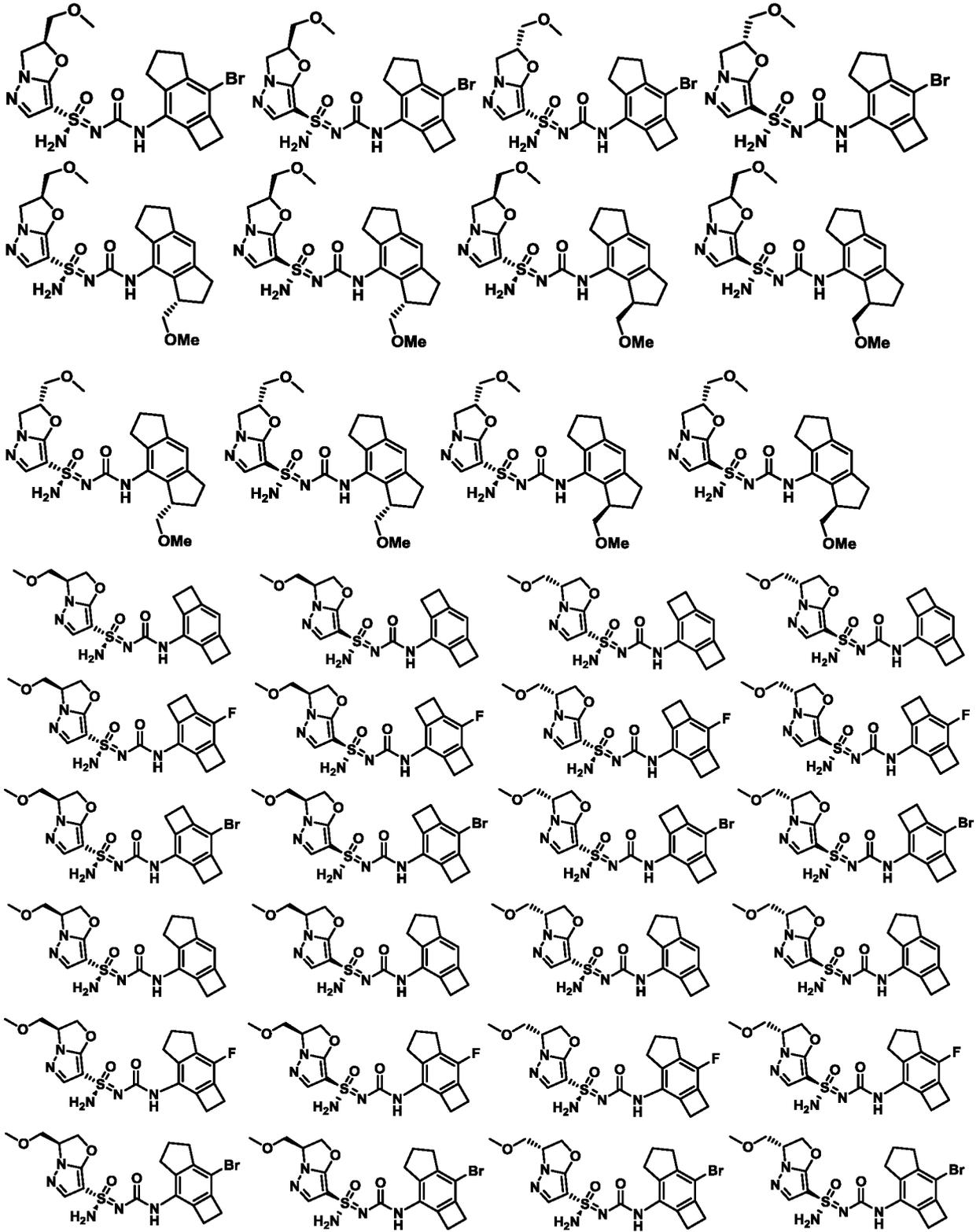
[35] В некоторых аспектах в настоящем документе представлено соединение, выбранное из соединений группы 1, или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или сольват:

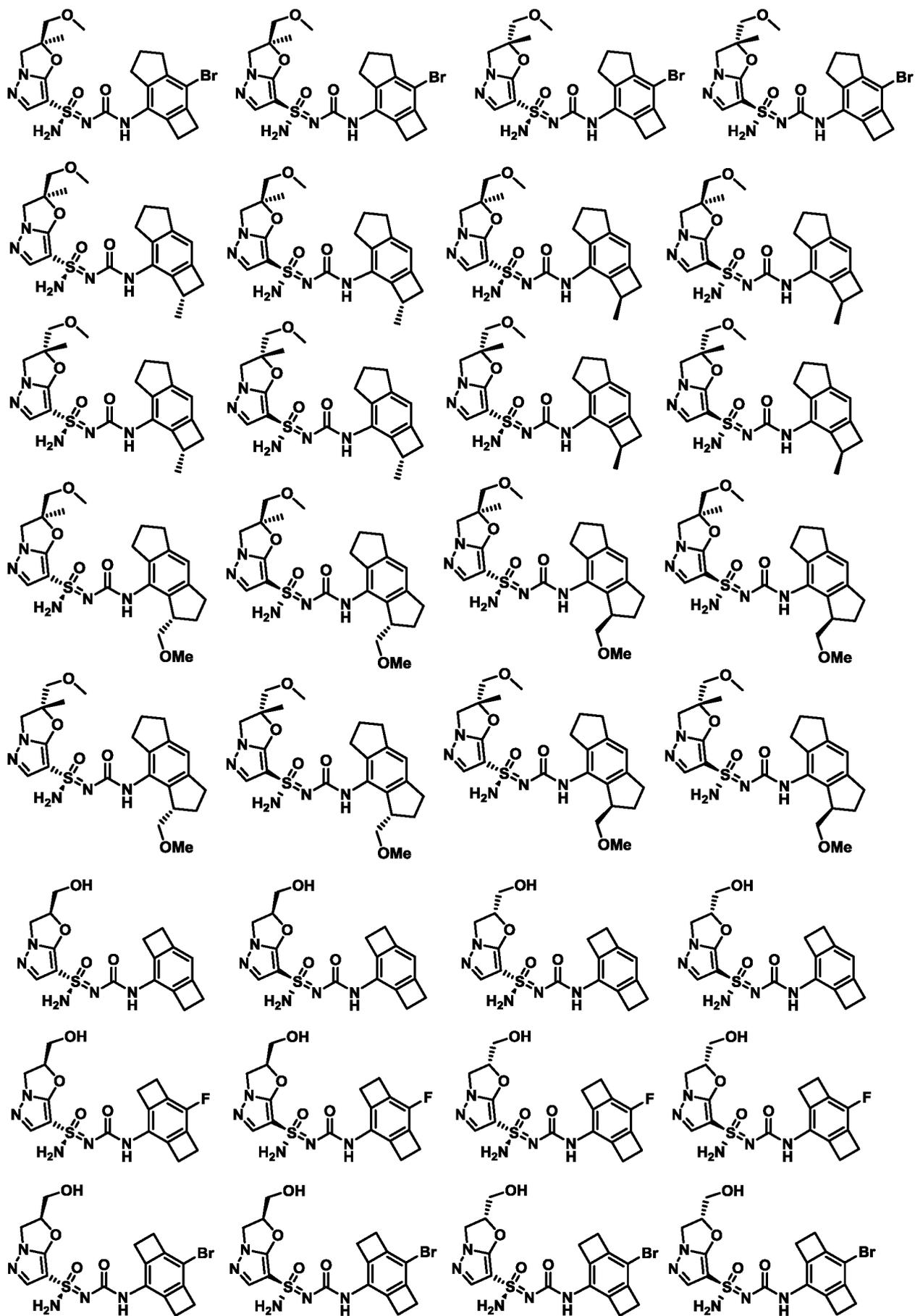
Группа 1

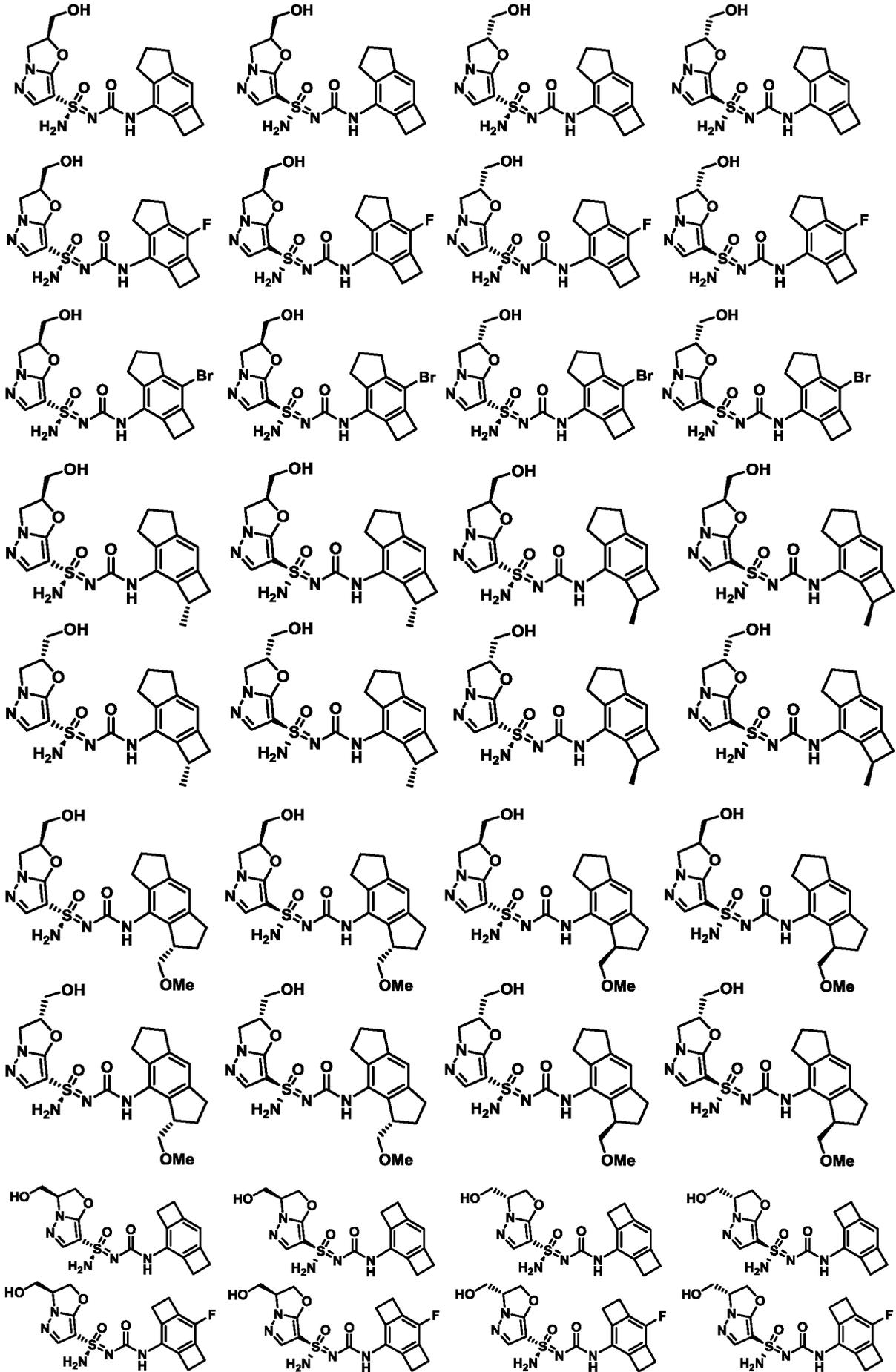


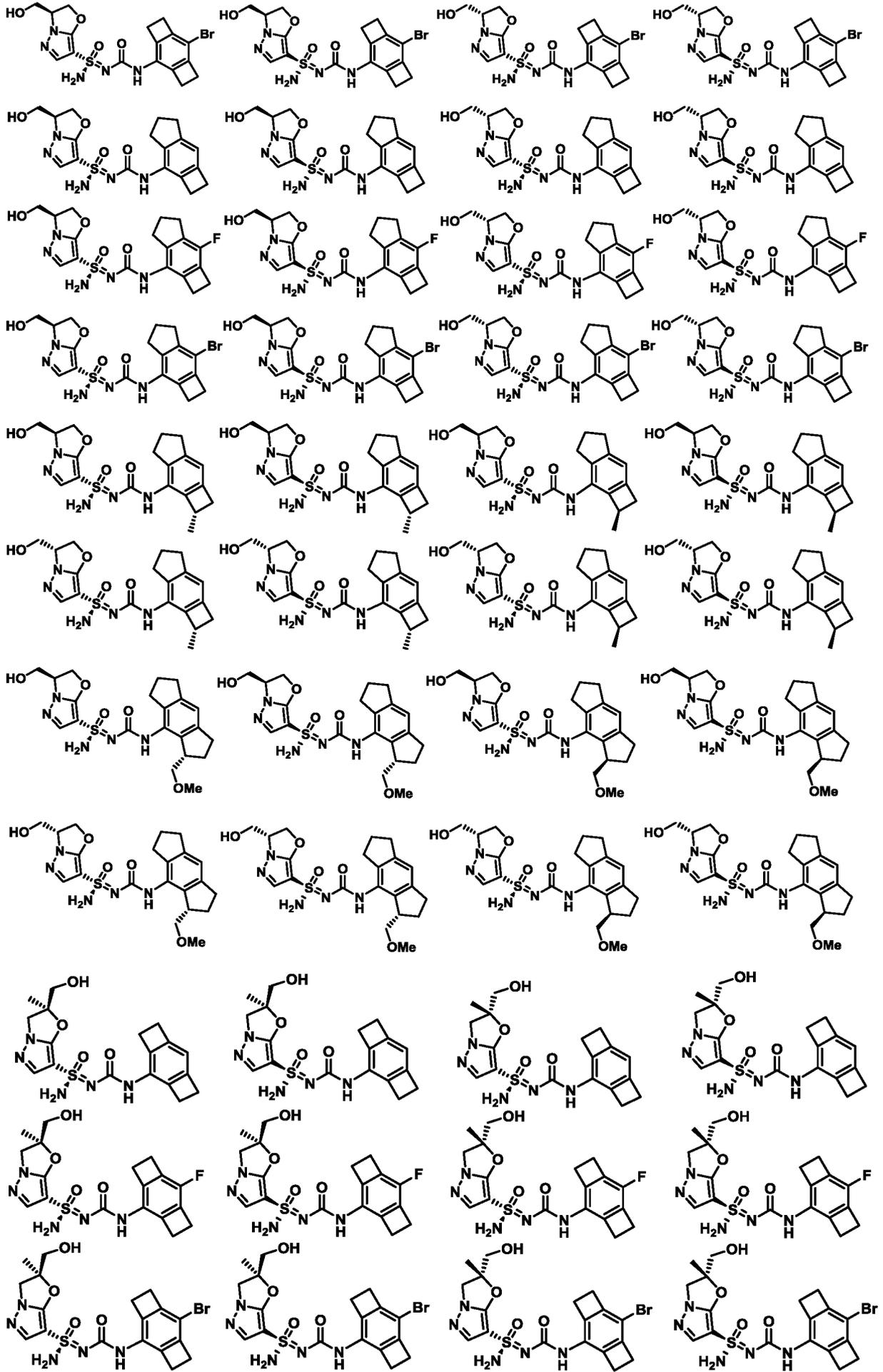


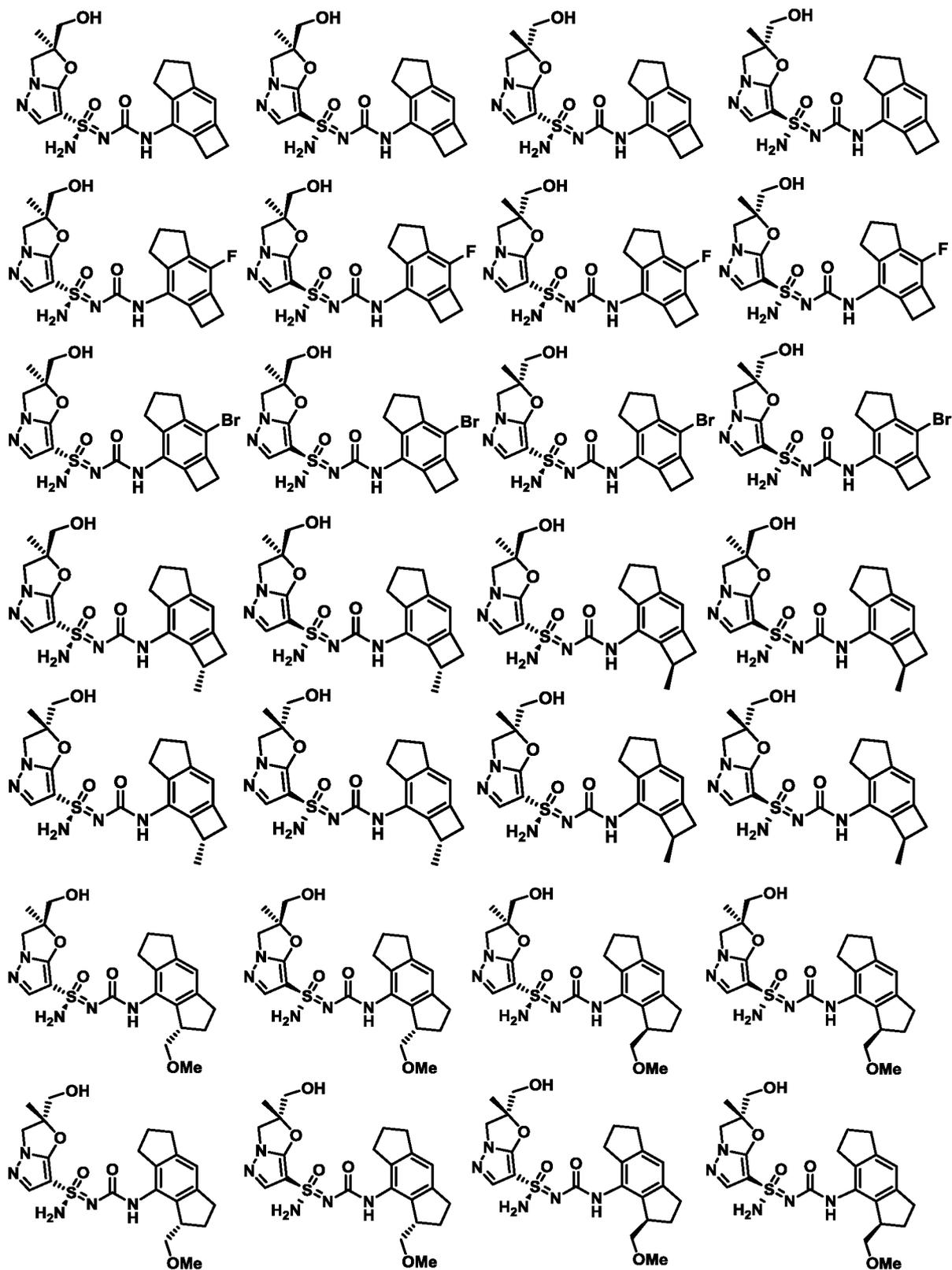


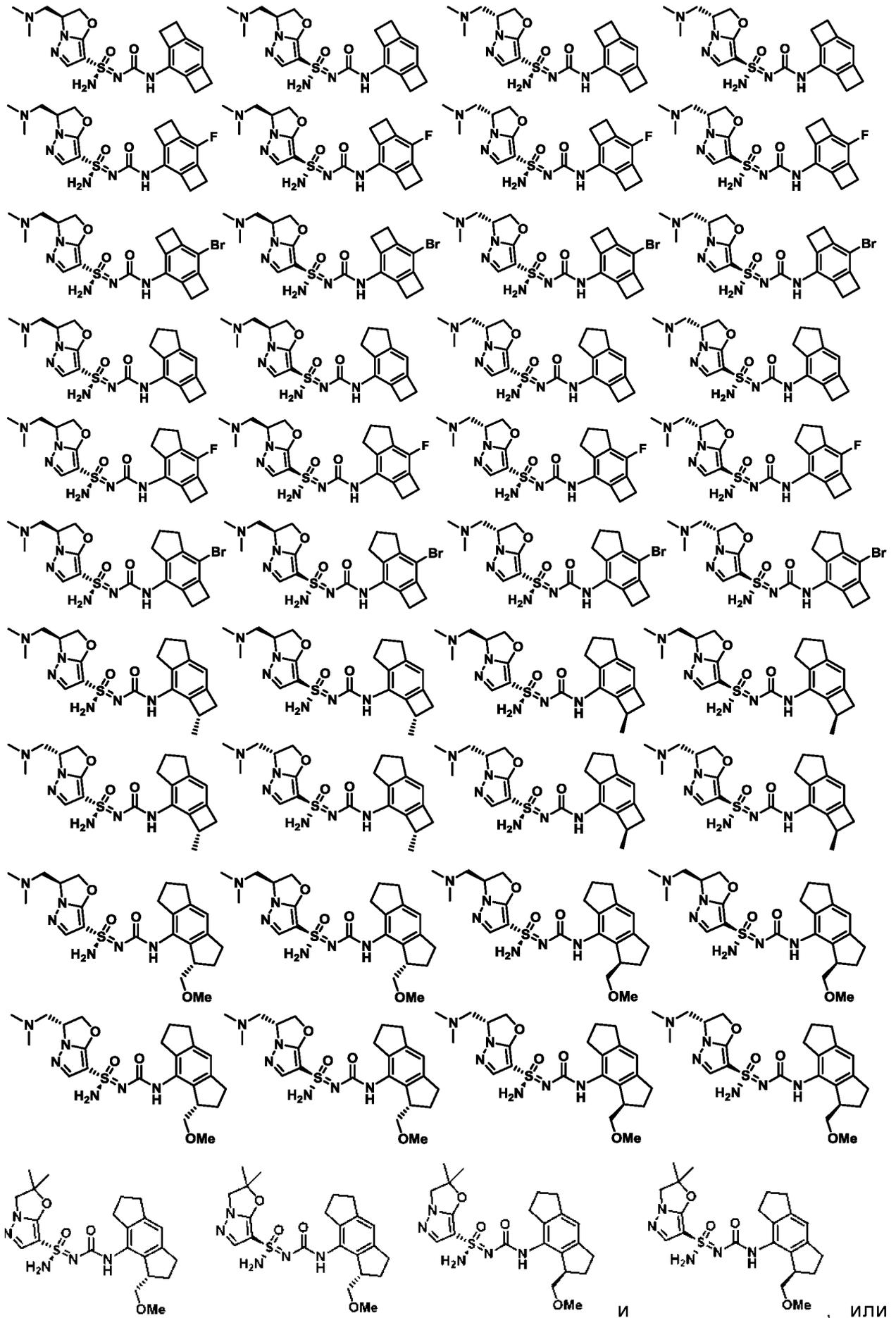








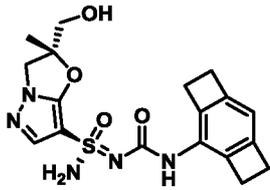




его сольват, таутомер или фармацевтически приемлемая соль.

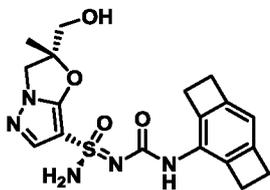
[36] Кроме того, в настоящем документе представлена фармацевтическая композиция, содержащая соединение группы 1 или его сольват, таутомер или фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

[37] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 1:



(1), или его сольват, таутомер или фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 1. Кроме того, представлена фармацевтическая композиция, содержащая соединение 1 или его сольват, таутомер или фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе представлена фармацевтическая композиция, содержащая соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе представлена фармацевтическая композиция, содержащая соединение 1 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

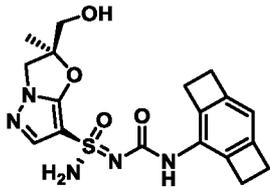
[38] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 2:



(2), или его сольват, таутомер или фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 2 или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 2. Кроме того, представлена фармацевтическая композиция, содержащая соединение 2 или его сольват, таутомер или фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе представлена фармацевтическая композиция, содержащая соединение 2 или его сольват, таутомер или фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе представлена фармацевтическая композиция, содержащая соединение 2 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

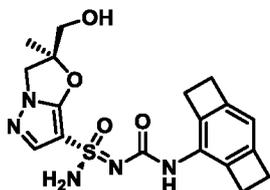
композиция, содержащая соединение 2 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе представлена фармацевтическая композиция, содержащая соединение 2 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

[39] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 3:



(3), или его сольват, таутомер или фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 3 или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 3. Кроме того, представлена фармацевтическая композиция, содержащая соединение 3 или его сольват, таутомер или фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе представлена фармацевтическая композиция, содержащая соединение 3 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе представлена фармацевтическая композиция, содержащая соединение 3 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

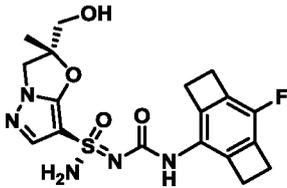
[40] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 4:



(4), или его сольват, таутомер или фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 4 или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 4. Кроме того, представлена фармацевтическая композиция, содержащая соединение 4 или его сольват, таутомер или фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе представлена фармацевтическая композиция, содержащая соединение 4 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе представлена фармацевтическая композиция, содержащая соединение 4 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

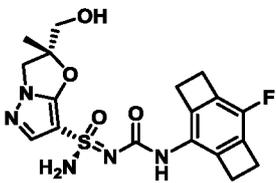
композиция, содержащая соединение 4 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе представлена фармацевтическая композиция, содержащая соединение 4 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

[41] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 5:



(5), или его сольват, таутомер или фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 5 или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 5. Кроме того, представлена фармацевтическая композиция, содержащая соединение 5 или его сольват, таутомер или фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе представлена фармацевтическая композиция, содержащая соединение 5 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе представлена фармацевтическая композиция, содержащая соединение 5 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

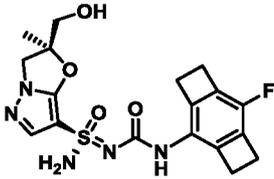
[42] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 6:



(6), или его сольват, таутомер или фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 6 или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 6. Кроме того, представлена фармацевтическая композиция, содержащая соединение 6 или его сольват, таутомер или фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе представлена фармацевтическая композиция, содержащая соединение 6 или его фармацевтически приемлемую

соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе представлена фармацевтическая композиция, содержащая соединение 6 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

5 [43] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 7:

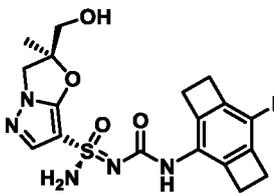


(7), или его сольват, таутомер или фармацевтически

приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 7 или его фармацевтически приемлемую соль. В

10 некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 7. Кроме того, представлена фармацевтическая композиция, содержащая соединение 7 или его сольват, таутомер или фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе представлена фармацевтическая композиция, содержащая соединение 7 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе представлена фармацевтическая композиция, содержащая соединение 7 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

20 [44] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 8:



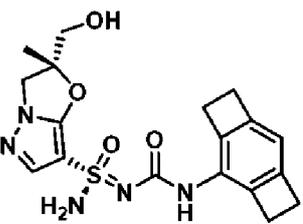
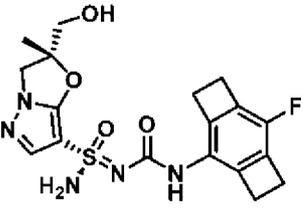
(8), или его сольват, таутомер или фармацевтически

приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 8 или его фармацевтически приемлемую соль. В

25 некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 8. Кроме того, представлена фармацевтическая композиция, содержащая соединение 8 или его сольват, таутомер или фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе представлена фармацевтическая композиция, содержащая соединение 8 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В некоторых

вариантах осуществления в настоящем документе представлена фармацевтическая композиция, содержащая соединение 8 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

5 [45] В некоторых вариантах осуществления соединение, представленное в настоящем документе, представляет собой соединение 2 или соединение 6:

Структура	№ соединения	Название
	Соединение 2 (Пример 1, соединение А)	(<i>R,2R</i>)-2-(гидроксиметил)-2-метил- <i>N'</i> -(трицикло[6.2.0.0 ^{3,6}] <i>дека</i> -1,3(6),7-триен-2-илкарбамоил)-2,3-дигидропиразоло[5,1- <i>b</i>]оксазол-7-сульфонимидамид
	Соединение 6 (Пример 3, соединение G)	(<i>R,2R</i>)- <i>N'</i> -((7-фтортрицикло[6.2.0.0 ^{3,6}] <i>дека</i> -1,3(6),7-триен-2-ил)карбамоил)-2-(гидроксиметил)-2-метил-2,3-дигидропиразоло[5,1- <i>b</i>]оксазол-7-сульфонимидамид

10 [46] Химические названия могут быть образованы на основе структур соединений, представленных в настоящем документе, следуя соглашениям о названиях, известным специалисту в данной области, например, представленным Международным союзом по теоретической и прикладной химии (IUPAC). Химические названия также могут быть образованы, например, используя программное обеспечение ChemDraw®, такое как ChemDraw® версии 19.1.

Фармацевтические композиции

15 [47] В настоящем документе представлены фармацевтические композиции, содержащие соединение, представленное в настоящем документе, или его сольват, таутомер или фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Обычные способы выбора и приготовления подходящих фармацевтических композиций описаны, например, в «Pharmaceuticals - The Science of Dosage Form Designs», M. E. Aulton, 20 Churchill Livingstone, 1988, которая включена в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме. В определенных вариантах осуществления, если соединение представляет собой сольват, сольват представляет собой гидрат.

[48] Кроме того, представлен способ получения фармацевтической

композиции, включающий объединение одного или более раскрытых соединений (таких как соединение из группы 1) или их сольватов, таутомеров или фармацевтически приемлемых солей с одним или более фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 1, соединение 2, соединение 3 или соединение 4 или его сольват, таутомер или фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 5, соединение 6, соединение 7 или соединение 8, или его сольват, таутомер или фармацевтически приемлемую соль. Фармацевтические композиции могут быть приготовлены, например, в соответствии с обычными методиками растворения, смешивания, гранулирования или покрытия, или их комбинацией. Такие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества могут включать, например, одно или более из сахаров; крахмалов; целлюлозы и ее производных; порошкообразного трагаканта; солода; желатина; талька, восков для суппозиториев; масел; гликолей; сложных эфиров; агара; буферных средств; альгиновой кислоты; апирогенной воды; изотонического раствора; раствора Рингера; этилового спирта; фосфатных буферных растворов; нетоксичных совместимых смазывающих веществ; красителей; антиадгезивов; покровных средств; подсластителя и вкусовых и ароматизирующих средств. Консерванты и антиоксиданты также могут присутствовать в фармацевтической композиции по усмотрению разработчика состава.

[49] В зависимости от предполагаемого пути введения раскрытые фармацевтические композиции могут находиться в твердой, полутвердой или жидкой лекарственной форме, такой как, например, инъекционные формы, таблетки, суппозитории, пилюли, капсулы с замедленным высвобождением или подобное, иногда в стандартных дозировках и в соответствии с общепринятыми фармацевтическими практиками. Эти пути могут включать системное или местное введение, такое как пероральные, назальные, парентеральные (в виде внутривенного (как болюс, так и инфузия), внутримышечного или подкожного введения), трансдермальные, вагинальные, буккальные, ректальные или местные (в виде порошков, мазей или капель) пути введения. Эти пути могут также включать интрацестернальное, внутрибрюшинное введение, введение в виде перорального или назального спрея или в виде жидкого аэрозоля или фармацевтической композиции в виде сухого порошка для ингаляции. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, представленная в настоящем документе, содержит одно или более раскрытых соединений, их сольватов, их таутомеров и/или их фармацевтически приемлемых солей и предназначена для перорального введения. В других вариантах осуществления

фармацевтическая композиция предназначена для внутривенного введения.

[50] Твердые лекарственные формы для перорального введения могут включать капсулы (например, мягкие и твердые желатиновые капсулы), таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В некоторых вариантах осуществления твердые лекарственные формы могут быть приготовлены с одним или более покрытиями и/или оболочками, такими как покрытия, контролирующие высвобождение, например, энтеросолюбильные покрытия. Твердые лекарственные формы могут быть составлены для высвобождения одного или более раскрытых соединений (или их сольвата, таутомера или фармацевтически приемлемой соли) только, или большей частью, или предпочтительно в определенной части желудочно-кишечного тракта, необязательно замедленным образом. Твердые лекарственные формы могут также включать, например, микрокапсулированные формы.

[51] В некоторых вариантах осуществления может быть желательным пролонгировать действие одного или более соединений, раскрытых в настоящем документе (таких как соединение из группы 1), или их сольвата, таутомера или фармацевтически приемлемой соли после введения посредством подкожной или внутримышечной инъекции. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 1, соединение 2, соединение 3 или соединение 4 или его сольват, таутомер или фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 5, соединение 6, соединение 7 или соединение 8, или его сольват, таутомер или фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 2 или его сольват, таутомер или фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 6 или его сольват, таутомер или фармацевтически приемлемую соль.

[52] Фармацевтические композиции, представленные в настоящем документе, могут быть упакованы в однодозовые или многодозовые контейнеры, например, запечатанные ампулы или флаконы, и могут храниться в высушенном сублимацией (лиофилизированном) состоянии, требующем только добавления стерильного жидкого вспомогательно вещества (например, разбавителя, носителя, например, воды) для инъекций непосредственно перед применением. Растворы для инъекций и суспензии для немедленного применения можно приготовить из стерильных порошков, гранул или таблеток типа, описанного в настоящем документе. Композиции со стандартными дозировками включают те, которые содержат суточную дозу, или единичную суточную субдозу, или соответствующую долю активного ингредиента.

[53] Объектом изобретения также являются ветеринарные композиции, содержащие по меньшей мере один активный ингредиент, определенный выше, вместе с вспомогательным веществом для ветеринарного применения или его носителем. Ветеринарные вспомогательные вещества или носители представляют собой вещества, применимые с целью введения композиции, и могут представлять собой твердые, жидкие или газообразные вещества, которые в ином случае являются инертными или приемлемыми в области ветеринарии и совместимыми с активным ингредиентом. Данные ветеринарные композиции можно вводить парентерально, перорально или любым другим необходимым путем.

Способы применения

[54] Одно или более из раскрытых соединений группы 1 или их сольваты, таутомеры или фармацевтически приемлемые соли и композиции, содержащие их, могут быть использованы в качестве фармацевтических препаратов, обсуждаемых в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 1, соединение 2, соединение 3 или соединение 4 или его сольват, таутомер или фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 5, соединение 6, соединение 7, или соединение 8, или его сольват, таутомер или фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 2 или его сольват, таутомер или фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 6 или его сольват, таутомер или фармацевтически приемлемую соль. Не желая ограничиваться какой-либо теорией, некоторые из соединений, представленных в настоящем документе, или их сольват, таутомер или фармацевтически приемлемая соль могут проявлять более высокое ингибирование NLRP3, более высокое ингибирование активации NLRP3 или более высокое ингибирование NLRP3-зависимого инфламмосомного пути или любую их комбинацию по сравнению с другими известными сульфонидамидами соединениями. Одно или более из соединений, представленных в настоящем документе, или их сольват, таутомер или фармацевтически приемлемая соль могут демонстрировать более низкую IC50 или более низкую IC90 в одном или более анализах, оценивающих ингибирование NLRP3, ингибирование активации NLRP3, ингибирование NLRP3-зависимого инфламмосомного пути или любую их комбинацию по сравнению с другими сульфонидамидами соединениями (например, анализы с использованием мононуклеарных клеток периферической крови или клеток цельной крови человека). Одно или более из соединений, представленных в настоящем

документе, или их сольват, таутомер или фармацевтически приемлемая соль могут иметь более низкую прогнозируемую дозировку для людей, более низкую скорость метаболического клиренса или их комбинацию по сравнению с другими известными сульфонидамидами соединениями. Одно или более из соединений, представленных в настоящем документе, или их сольват, таутомер или фармацевтически приемлемая соль могут иметь более низкую активацию PXR по сравнению с другими известными сульфонидамидами соединениями. Одно или более из соединений, представленных в настоящем документе, или их сольват, таутомер или фармацевтически приемлемая соль могут иметь комбинацию любых таких предпочтительных свойств.

[55] В настоящем документе представлены способы лечения нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение субъекту эффективного количества соединения из группы 1, описанного в настоящем документе, или его сольвата, таутомера или фармацевтически приемлемой соли. Кроме того, представлены способы лечения нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение субъекту эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей соединение из группы 1, описанное в настоящем документе, или его сольват, таутомер или фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 1, или соединение 2, или соединение 3, или соединение 4, или его сольват, таутомер или фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 5, соединение 6, соединение 7 или соединение 8, или его сольват, таутомер или фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 2 или его сольват, таутомер или фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 6 или его сольват, таутомер или фармацевтически приемлемую соль.

[56] В определенных вариантах осуществления нарушение отвечает на ингибирование инфламмосомы.

[57] Кроме того в настоящем документе представлено соединение из группы 1, описанное в настоящем документе, или его сольват, таутомер или фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении нарушения у субъекта, нуждающегося в этом. В настоящем документе представлена фармацевтическая композиция, содержащая соединение из группы 1, описанное в настоящем документе, или его сольват, таутомер или фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество,

для применения в лечении нарушения у субъекта, нуждающегося в этом. В определенных вариантах осуществления нарушение отвечает на ингибирование инфламмосомы. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы 1 или его сольват, таутомер или фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы 2 или его сольват, таутомер или фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы 3 или его сольват, таутомер или фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы 4 или его сольват, таутомер или фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы 5 или его сольват, таутомер или фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы 6 или его сольват, таутомер или фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы 7 или его сольват, таутомер или фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы 8 или его сольват, таутомер или фармацевтически приемлемую соль.

[58] В настоящем изобретении также представлено применение соединения из группы 1, описанного в настоящем документе, или его сольвата, таутомера или фармацевтически приемлемой соли в лечении нарушения у субъекта, нуждающегося в этом. Кроме того, представлено применение фармацевтической композиции, содержащей соединение, описанное в настоящем документе, или его сольват, таутомер или фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, в лечении нарушения у субъекта, нуждающегося в этом. В определенных вариантах осуществления нарушение отвечает на ингибирование инфламмосомы. В некоторых вариантах осуществления соединения представляет собой соединение формулы 1 или его сольват, таутомер или фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления соединения представляет собой соединение формулы 2 или его сольват, таутомер или фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления соединения представляет собой соединение формулы 3 или его сольват, таутомер или фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления соединения представляет собой соединение формулы 4 или его сольват, таутомер или фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления соединения представляет собой соединение формулы 5 или его сольват, таутомер или фармацевтически приемлемую соль. В некоторых

вариантах осуществления соединения представляет собой соединение формулы 6 или его сольват, таутомер или фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления соединения представляет собой соединение формулы 7 или его сольват, таутомер или фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления соединения представляет собой соединение формулы 8 или его сольват, таутомер или фармацевтически приемлемую соль.

[59] В настоящем документе представлено применение соединения из группы 1, описанного в настоящем документе, или его сольвата, таутомера или фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного средства для лечения нарушения у субъекта, нуждающегося в этом. В настоящем документе также представлено применение фармацевтической композиции, описанной в настоящем документе, содержащей соединение из группы 1, описанное в настоящем документе, или его сольват, таутомер или фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, в изготовлении лекарственного средства для лечения нарушения у субъекта, нуждающегося в этом. В определенных вариантах осуществления нарушение отвечает на ингибирование инфламмосомы. В некоторых вариантах осуществления соединения представляет собой соединение формулы 1 или его сольват, таутомер или фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления соединения представляет собой соединение формулы 2 или его сольват, таутомер или фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления соединения представляет собой соединение формулы 3 или его сольват, таутомер или фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления соединения представляет собой соединение формулы 4 или его сольват, таутомер или фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления соединения представляет собой соединение формулы 5 или его сольват, таутомер или фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления соединения представляет собой соединение формулы 6 или его сольват, таутомер или фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления соединения представляет собой соединение формулы 7 или его сольват, таутомер или фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления соединения представляет собой соединение формулы 8 или его сольват, таутомер или фармацевтически приемлемую соль.

[60] В определенных вариантах осуществления способов лечения, применения соединений или фармацевтических композиций, соединений или фармацевтических композиций для применения и применения в изготовлении лекарственного средства, описанного в данном документе, нарушение отвечает на ингибирование активации инфламмосомы NLRP3. В соответствии с некоторыми

вариантами осуществления одно или более соединений, или их сольватов, таутомеров или фармацевтически приемлемых солей, или фармацевтических композиций по настоящему изобретению применимы в качестве специфического ингибитора NLRP3.

5 [61] В некоторых вариантах осуществления нарушение представляет собой нарушение со стороны иммунной системы, нарушение со стороны сердечно-сосудистой системы, нарушение со стороны эндокринной системы, нарушение со стороны желудочно-кишечного тракта, нарушение со стороны мочевыделительной системы, нарушение со стороны дыхательной системы, нарушение со стороны
10 нарушение со стороны центральной нервной системы, представляет собой рак или другое злокачественное новообразование и/или вызвано патогеном или ассоциировано с ним.

[62] В некоторых вариантах осуществления нарушение представляет собой нарушение со стороны иммунной системы, нарушение со стороны печени,
15 нарушение со стороны легкого, нарушение со стороны кожи, нарушение со стороны сердечно-сосудистой системы, нарушение со стороны мочевыделительной системы, нарушение со стороны желудочно-кишечного тракта, нарушение со стороны дыхательной системы, нарушение со стороны эндокринной системы, нарушение со стороны центральной нервной системы (ЦНС),
20 воспалительное нарушение, аутоиммунное нарушение или рак, опухоль или другое злокачественное новообразование.

[63] Следует понимать, что общие варианты осуществления, определенные в соответствии с широкими категориями нарушений, не исключают друг друга. В этом отношении любое конкретное нарушение может быть отнесено к
25 более чем одному из общих вариантов осуществления, раскрытых в настоящем документе. Неограничивающим примером является диабет I типа, который является аутоиммунным заболеванием и заболеванием эндокринной системы.

[64] В некоторых вариантах осуществления нарушение представляет собой нарушение со стороны иммунной системы. В некоторых вариантах
30 осуществления нарушение представляет собой воспалительное нарушение или аутоиммунное нарушение. В некоторых вариантах осуществления нарушение представляет собой нарушение со стороны печени, легкого, кожи или сердечно-сосудистой системы. В некоторых вариантах осуществления нарушение представляет собой нарушение со стороны печени. В некоторых вариантах
35 осуществления нарушение представляет собой нарушение со стороны легких. В некоторых вариантах осуществления нарушение представляет собой нарушение со стороны кожи. В некоторых вариантах осуществления нарушение представляет

собой нарушение со стороны сердечно-сосудистой системы.

[65] В некоторых вариантах осуществления нарушение представляет собой рак, опухоль или другое злокачественное новообразование. При использовании в настоящем документе виды рака, опухоли и злокачественные новообразования относятся к нарушениям, или к клеткам, или тканям, ассоциированным с нарушениями, которые характеризуются аберрантной или аномальной пролиферацией, дифференцировкой и/или миграцией клеток, часто сопровождающейся аномальным или ненормальным молекулярным фенотипом, который включает одну или более генетических мутаций или других генетических изменений, ассоциированных с онкогенезом, экспрессией опухолевых маркеров, потерей экспрессии или активности опухолевых супрессоров и/или аберрантной или аномальной экспрессией маркеров клеточной поверхности. В некоторых вариантах осуществления виды рака, опухоли и злокачественные новообразования могут включать саркомы, лимфомы, лейкозы, солидные опухоли, бластомы, глиомы, карциномы, меланомы и метастатические виды рака и при этом не ограничиваются ими.

[66] В некоторых вариантах осуществления нарушение представляет собой нарушение со стороны мочевыделительной системы, желудочно-кишечного тракта, дыхательной системы, эндокринной системы, центральной нервной системы или сердечно-сосудистой системы. В некоторых вариантах осуществления нарушение представляет собой нарушение со стороны мочевыделительной системы. В некоторых вариантах осуществления нарушение представляет собой нарушение со стороны желудочно-кишечного тракта. В некоторых вариантах осуществления нарушение представляет собой нарушение со стороны дыхательной системы. В некоторых вариантах осуществления нарушение представляет собой нарушение со стороны эндокринной системы. В некоторых вариантах осуществления нарушение представляет собой нарушение со стороны центральной нервной системы (ЦНС). В некоторых вариантах осуществления нарушение представляет собой нарушение со стороны сердечно-сосудистой системы.

[67] В некоторых вариантах осуществления нарушение вызвано патогеном или ассоциировано с ним. Патоген может быть вирусом, бактерией, простейшим, червем или грибом или любым другим организмом, способным заразить млекопитающее, и при этом не ограничиваться ими. Неограничивающие примеры вирусов включают вирус гриппа, цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барра, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), альфа-вирус, такой как вирус Чикунгунья и Росс-Ривер, флавивirusы, такие как вирус Денге, вирус Зика и вирус папилломы и при

этом не ограничиваются ими. Неограничивающие примеры патогенных бактерий включают *Staphylococcus aureus*, *Helicobacter pylori*, *Bacillus anthracis*, *Bordetella pertussis*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Clostridium botulinum*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Listeria monocytogenes*,
5 *Hemophilus influenzae*, *Pasteurella multocida*, *Shigella dysenteriae*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium leprae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Rickettsia rickettsii*, *Legionella pneumophila*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Propionibacterium acnes*, *Treponema pallidum*, *Chlamydia trachomatis*, *Vibrio cholerae*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella typhi*, *Borrelia burgdorferi* и *Yersinia pestis* и при этом не
10 ограничиваются ими. Неограничивающие примеры простейших включают *Plasmodium*, *Babesia*, *Giardia*, *Entamoeba*, *Leishmania* и *Trypanosomes* и при этом не ограничиваются ими. Неограничивающие примеры червей включают гельминты, включая сланцевых, круглых червей, ленточных червей и сосальщиков, и при этом
15 не ограничиваются ими. Неограничивающие примеры грибов включают виды *Candida* и *Aspergillus* и при этом не ограничиваются ими.

[68] В некоторых вариантах осуществления нарушение выбрано из группы, состоящей из: конститутивного воспаления, включая криопирин-ассоциированный периодический синдром (КАПС), синдром Макла-Уэльса (MWS), семейный
20 холодовой аутовоспалительный синдром (FCAS) и мультисистемное воспалительное заболевание с началом в неонатальном периоде (NOMID); аутовоспалительного заболевания, семейной средиземноморской лихорадки (FMF), периодического синдрома, связанного с рецептором TNF (TRAPS), дефицита мевалонаткиназы (ДМК), синдрома гипериммуноглобулинемии D с
25 периодической лихорадкой (HIDS), дефицита антагониста рецептора интерлейкина 1 (DIRA), синдрома Маджида, гнойного артрита, гангренозной пиодермии и акне (PAPA), гаплонедостаточности A20 (HA20), детского гранулематозного артрита (PGA), дефицита антител и иммунной дисрегуляции, ассоциированных с PLCG2 (PLAID), аутовоспаления, дефицита антител и иммунной дисрегуляции,
30 ассоциированных с PLCG2 (APLAID), сидеробластной анемии с В-клеточным иммунодефицитом, периодических лихорадок и задержки развития (SIFD); синдрома Свита; хронического небактериального остеомиелита (CNO); хронического рецидивирующего мультифокального остеомиелита (CRMO) и синдрома синовита; акне; пустулезы; гиперостоза; остита (SAPHO); аутоиммунного
35 заболевания, включая рассеянный склероз (MS), диабет 1 типа, псориаз, ревматоидный артрит, болезнь Бехчета, синдром Шегрена и синдром Шницлера; респираторного заболевания, включая идиопатический легочный фиброз (IPF), хроническую обструктивную болезнь легких (COPD), стероидрезистентную

бронхиальную астму, асбестоз, силикоз и муковисцидоз; заболевания центральной нервной системы, включая болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, болезнь двигательных нейронов, болезнь Хантингтона, церебральную малярию и повреждение головного мозга от пневмококкового менингита; нарушения обмена веществ, включая диабет 2 типа, атеросклероз, ожирение, подагру и псевдоподагру; заболевания органа зрения, включая заболевание глазного эпителия, возрастную дегенерацию желтого пятна (AMD), инфекцию роговицы, увеит и сухой глаз; заболевания почек, включая хроническое заболевание почек, оксалатную нефропатию и диабетическую нефропатию; заболевания печени, включая неалкогольный стеатогепатит и алкогольную болезнь печени; воспалительной реакции кожи, включая контактную гиперчувствительность и солнечный ожог; воспалительной реакции в суставах, включая остеоартрит, системный ювенильный идиопатический артрит, болезнь Стилла с началом во взрослом возрасте и рецидивирующий полихондрит; вирусную инфекцию, включая альфа-вирус (Чикунгунья, Росс-Ривер) и флавивирус (вирус Денге и Зика), грипп и ВИЧ; гнойного гидраденита (HS) и других кожных заболеваний, вызывающих кисты; рака, включая метастазы рака легких, рак поджелудочной железы, рак желудка, миелодиспластический синдром и лейкоз; полимиозита; инсульта; инфаркта миокарда; реакции «трансплантат против хозяина»; гипертензии; колита; гелиминтозной инфекции; бактериальной инфекции; аневризмы брюшной аорты; заживления раны; депрессии, психологического напряжения; перикардита, включая синдром Дресслера; ишемического реперфузионного повреждения; и любого заболевания, при котором индивидуум был определен как носитель мутации зародышевой линии или соматической немолчащей мутации в NLRP3.

[69] В некоторых вариантах осуществления нарушение представляет собой криопирин-ассоциированный периодический синдром (КАПС).

[70] В одном варианте осуществления нарушение представляет собой атеросклероз.

[71] В одном неограничивающем примере описанных нарушений нарушение, которое подлежит лечению, представляет собой НАСГ. Активация инфламмасом NLRP3 является центральным элементом воспалительного процесса при НАСГ, и ингибирование NLRP3 может предупреждать и обращать фиброз печени. Одно или более соединений из группы 1, или их фармацевтически приемлемых солей, сольватов и таутомеров, или фармацевтических композиций по настоящему изобретению путем нарушения функции инфламмасом NLRP3 в ткани печени могут вызывать гистологическое уменьшение воспаления печени, снижение рекрутирования макрофагов и нейтрофилов и подавление активации NF-

кВ. Ингибирование NLRP3 может снизить экспрессию в печени про-IL-1 β и нормализовать уровни IL-1 β , IL-6 и MCP-1 в печени и крови, тем самым способствуя лечению нарушения.

[72] В дополнительном неограничивающем примере описанных нарушений нарушение, которое подлежит лечению представляет собой тяжелую стероидрезистентную (SSR) астму. Респираторные инфекции индуцируют в легких сигнальную ось инфламмосома NLRP3/каспаза-1/IL-1 β , которая способствует развитию SSR-астмы. Инфламмосома NLRP3 рекрутирует и активирует прокаспазу-1, индуцируя ответы IL-1 β . Следовательно, индуцированные инфламмосомой NLRP3 ответы IL- β важны для контроля инфекций, однако чрезмерная активация приводит к aberrантному воспалению и была ассоциирована с патогенезом SSR-астмы и COPD. Введение представленных в настоящем изобретении одного или более соединений, или их фармацевтически приемлемых солей, сольватов, таутомеров, или фармацевтической композиции, содержащей их, которые нацелены на конкретные процессы заболевания, является более терапевтически привлекательным, чем неспецифическое ингибирование воспалительных ответов стероидами или IL-1 β . Таким образом, может быть применимо нацеливание на сигнальную ось инфламмосома NLRP3/каспаза-1/IL-1 β с помощью представленных в настоящем изобретении одного или более соединений или их сольватов, таутомеров или фармацевтически приемлемых солей, или фармацевтической композиции, предоставляющей то же самое, в лечении SSR-астмы и других воспалительных состояний, устойчивых к стероидам.

[73] В некоторых вариантах осуществления способов лечения, применения соединений или фармацевтических композиций, соединений или фармацевтических композиций для применения и применения в изготовлении лекарственного средства, описанного в данном документе, нарушение, которое подлежит лечению, выбрано из без ограничения бактериальной инфекции, вирусной инфекции, грибковой инфекции, воспалительного заболевания кишечника, целиакии, колита, кишечной гиперплазии, рака, метаболического синдрома, ожирения, ревматоидного артрита, заболевания печени, фиброза печени, стеатоза печени, жировой болезни печени, подагры, волчанки, волчаночного нефрита, болезни Крона, ВЗК (воспалительного заболевания кишечника), миелодиспластического синдрома (МДС), миелопролиферативного новообразования (МПН), неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и неалкогольного стеатогепатита (НАСГ).

[74] В некоторых вариантах осуществления нарушение выбрано из группы,

состоящей из: неалкогольного стеатогепатита (НАСГ); миелодиспластического синдрома (МДС), миелопролиферативного новообразования (МПН); криопирин-ассоциированных периодических синдромов (КАПС); идиопатического легочного фиброза (IPF); MI (R/I) (инфаркта миокарда и ишемического реперфузионного повреждения); подагры; I/O (иммуноонкологического заболевания); астмы; ВЗК (воспалительного заболевания кишечника); фиброза печени; болезни Стилла с началом во взрослом возрасте; системного ювенильного идиопатического артрита (SJIA); периодического синдрома, связанного с рецептором TNF (TRAPS); устойчивой к колхицину семейной средиземноморской лихорадки (FMF); синдрома гипер-IgD (HIDS)/дефицита мевалонаткиназы (MKD); травматического повреждения головного мозга; болезни Паркинсона; акне от умеренной до средней степени воспаления; острого не переднего неинфекционного увеита (NIU); болезни Альцгеймера (AD); хронической обструктивной болезни легких (COPD); сепсиса; рассеянного склероза (MS); болезни Бехчета; болезни Крона; ревматоидного артрита (RA); эрозивного остеоартроза; диабета 1 типа; диабета 2 типа; ожирения; остеопороза; муковисцидоза; алкогольной болезни печени; старения; гепатоцеллюлярной карциномы (HCC); депрессии; эндометриоза; гангренозной приодермии (PG), волчанки, волчаночного нефрита; эпилепсии; ишемического инсульта; нарушения слуха; серповидноклеточной анемии; системной красной волчанки (SLE) и повреждения спинного мозга.

[75] В некоторых вариантах осуществления нарушение выбрано из группы, состоящей из волчанки, волчаночного нефрита, криопирин-ассоциированных периодических синдромов (КАПС), миелодиспластических синдромов (МДС), подагры, миелопролиферативных новообразований (МПН), атеросклероза, болезни Крона и воспалительного заболевания кишечника (ВЗК). В некоторых вариантах осуществления нарушение представляет собой подагру. В некоторых вариантах осуществления нарушение представляет собой волчанку. В некоторых вариантах осуществления нарушение представляет собой волчаночный нефрит. В некоторых вариантах осуществления нарушение собой болезнь Крона. В некоторых вариантах осуществления нарушение представляет собой ВЗК (воспалительное заболевание кишечника). В некоторых вариантах осуществления нарушение представляет собой МДС (миелодиспластические синдромы). В некоторых вариантах осуществления нарушение представляет собой МПН (миелопролиферативные новообразования).

[76] Для терапевтических вариантов применения, упомянутых в настоящем документе, вводимая дозировка, безусловно, будет варьироваться в зависимости от одного или более соединений и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов (например, гидратов), изомеров, пролекарств и таутомеров, или

используемых фармацевтических композиций, способа введения, требуемого лечения и указанного нарушения. Например, суточная дозировка одного или более соединений, их сольватов (например, гидратов), таутомеров или фармацевтически приемлемых солей по настоящему изобретению при вдыхании может находиться в диапазоне от приблизительно 0,05 микрограмм на килограмм массы тела (мкг/кг) до приблизительно 100 микрограмм на килограмм массы тела (мкг/кг). В качестве альтернативы, если одно или более соединений, их сольватов (например, гидратов), таутомеров или фармацевтически приемлемых солей вводят перорально, то суточная дозировка одного или более соединений по настоящему изобретению может находиться в диапазоне от приблизительно 0,01 микрограмм на килограмм массы тела (мкг/кг) до приблизительно 100 миллиграмм на килограмм массы тела (мкг/кг). В некоторых вариантах осуществления суточная доза составляет от 10 до 1000 мг, или от 10 до 500 мг, или от 500 до 1000 мг соединения или его сольвата, таутомера или фармацевтически приемлемой соли.

15 *Комбинированная терапия*

[77] В некоторых вариантах осуществления одно или более соединений, их сольватов, таутомеров или фармацевтически приемлемых солей или фармацевтических композиций, описанных в настоящем документе, можно применять по отдельности или вместе, или вводить совместно, или использовать в комбинации с известным терапевтическим средством или фармацевтической композицией. Совместное введение или использование в комбинации может относиться к любой форме введения двух или более различных соединений или фармацевтических композиций, так что второе соединение или фармацевтическая композиция вводится, пока ранее введенное соединение или фармацевтическая композиция все еще эффективны в организме. Например, разные соединения или фармацевтические композиции могут быть введены либо в одном составе, либо в отдельном составе, либо одновременно, последовательно, либо путем отдельного введения доз отдельных компонентов лечения. В некоторых вариантах осуществления различные соединения или фармацевтические композиции могут быть введены в течение одного часа, 12 часов, 24 часов, 36 часов, 48 часов, 72 часов или недели друг за другом. Таким образом, индивидуум, получающий такое лечение, может получить пользу от комбинированного действия различных соединений или фармацевтических композиций.

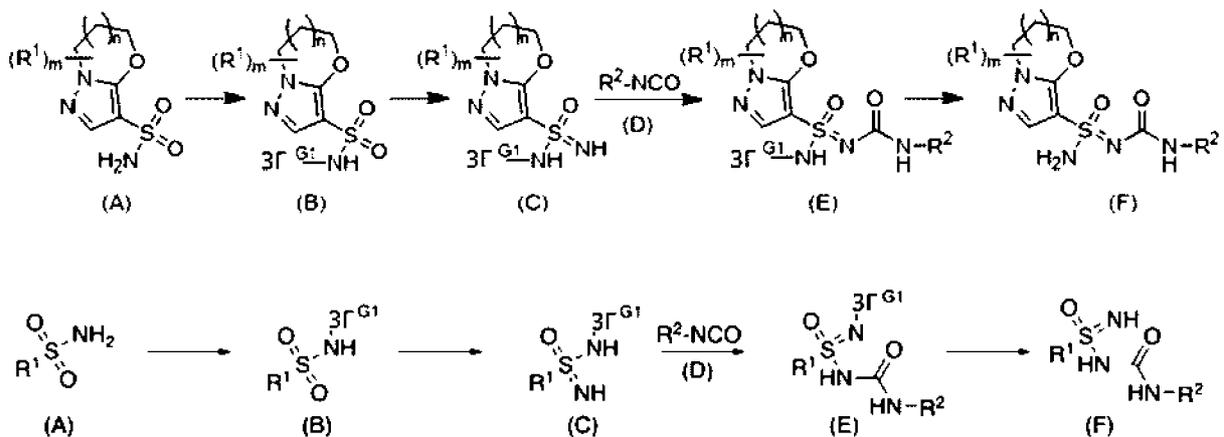
Способы получения соединений

35 [78] Соединения, раскрытые в настоящем документе, могут быть получены с помощью способов, известных в области органического синтеза, которые

частично изложены в следующих схемах синтеза. В схемах, описанных в настоящем документе, хорошо понятно, что защитные группы для чувствительных или реакционноспособных групп используются там, где это необходимо, в соответствии с общими принципами или химией. С защитными группами обращаются в соответствии со стандартными способами органического синтеза (T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999). Эти группы удаляют на удобной стадии синтеза соединения с использованием способов, которые очевидны для специалистов в данной области техники. Процессы отбора, а также условия реакции и порядок их выполнения должны соответствовать получению соединений, раскрытых в настоящем документе. Соединения, описанные в настоящем документе, могут быть получены из коммерчески доступных исходных веществ или синтезированы с использованием известных органических, неорганических и/или ферментативных способов.

[79] В качестве примера, соединения по настоящему изобретению (например, из группы 1, или их сольват, таутомер или фармацевтически приемлемая соль) могут быть синтезированы, следуя шагам, изложенным на общих схемах 1, 2 и 3, которые включают примеры последовательности получения соединений по настоящему изобретению. Исходные вещества либо коммерчески доступны, либо могут быть получены с помощью известных способов в опубликованной литературе или как проиллюстрировано. Способы синтеза включают без ограничения способы, описанные в данном документе.

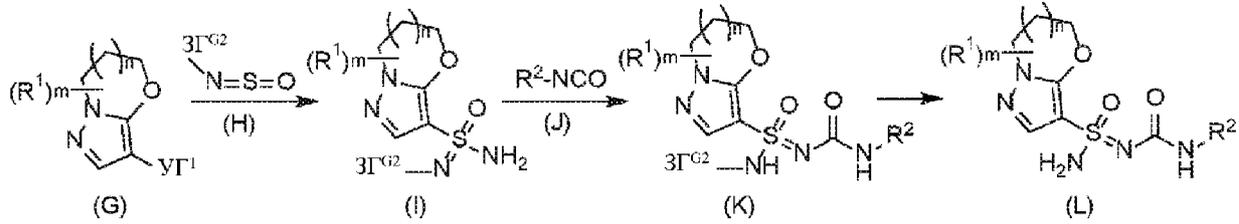
Общая схема 1



[80] На общей схеме 1 $3\Gamma^{G1}$ представляет собой защитную группу. Сульфонамид (A) защищают с получением защищенного сульфонамида (B). Защищенный сульфонамид (B) превращают в защищенный сульфонидамидамид (C)

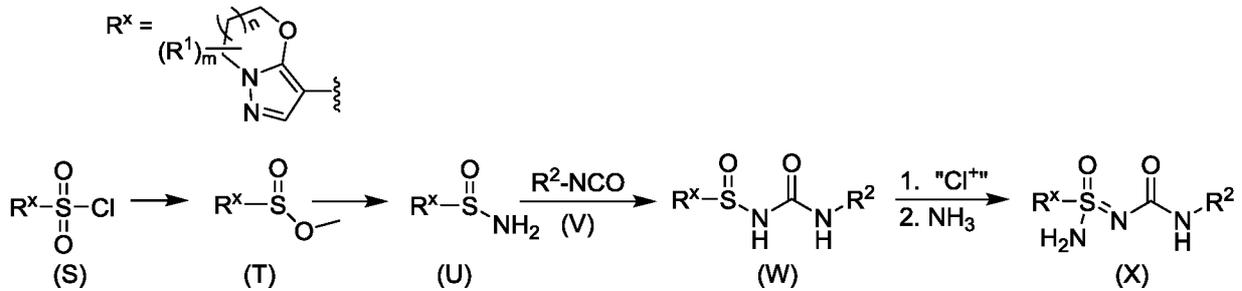
посредством активации (например, дезоксихлорирования или катализа) и обработки источником аммиака. Защищенный сульфонидами (С) подвергают реакции с изоцианатом (D) с получением соединения (E). Затем соединение (E) подвергают снятию защитной группы с получением соединения (F).

5 Общая схема 2



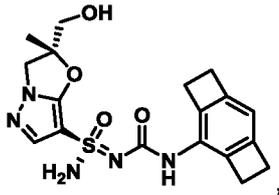
[81] На общей схеме 2 $\text{Z}\Gamma^{\text{G}2}$ представляет собой защитную группу, а UG^1 представляет собой уходящую группу (например, галоген, который можно активировать в качестве реакционноспособного соединения, например, посредством обмена литий-галоген). Реакция соединения (G) и соединения (H) с последующей активацией и обработкой источником аммиака приводит к образованию защищенного сульфонидами (I). Защищенный сульфонидами (I) подвергают реакции с изоцианатом (J) с получением соединения (K). Затем соединение (K) подвергают снятию защитной группы с получением соединения (L).

Общая схема 3



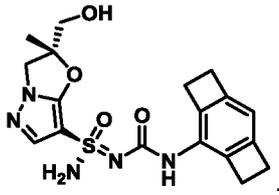
[82] Сульфонилхлорид (S) превращают в сложный метиловый эфир сульфоновой кислоты (T) посредством восстановления с последующим образованием сульфинилхлорида и последующей этерификацией. Сложный метиловый эфир сульфоновой кислоты (T) превращают в сульфинамид (U) посредством реакции с аминовой кислотой (такой как LiHMDС) с последующим гидролизом. Сульфинамид (U) подвергают реакции с изоцианатом (V) с получением соединения (W). Затем соединение (W) превращают в сульфонидами (X) посредством окислительного хлорирования с последующей реакцией с источником амина или аммиака.

E1. Соединение, причем соединение представляет собой:



, или его сольват, таутомер или фармацевтически приемлемая соль.

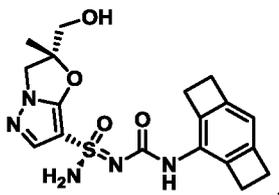
E2. Соединение по E1, причем соединение представляет собой:



5

E3. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по E1 или его сольват, таутомер или фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

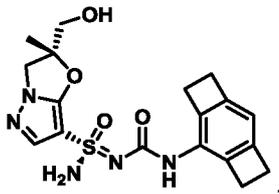
E4. Соединение, причем соединение представляет собой:



10

, или его сольват, таутомер или фармацевтически приемлемая соль.

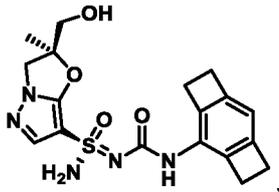
E5. Соединение по E4, причем соединение представляет собой:



15

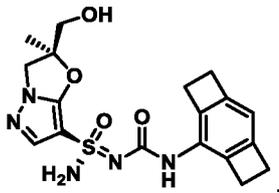
E6. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по E4 или его сольват, таутомер или фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

E7. Соединение, причем соединение представляет собой:



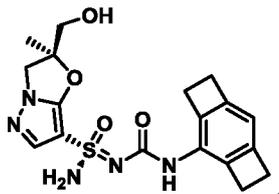
, или его сольват, таутомер или фармацевтически приемлемая соль.

E8. Соединение по E7, причем соединение представляет собой:



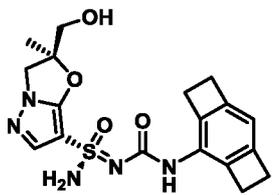
5 E9. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по E7 или его сольват, таутомер или фармацевтически приемлемую соль и приемлемое вспомогательное вещество.

E10. Соединение, причем соединение представляет собой:



10 приемлемая соль.

E11. Соединение по E10, причем соединение представляет собой:



15 E12. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по E10 или его сольват, таутомер или фармацевтически приемлемую соль и приемлемое вспомогательное вещество.

E13. Способ лечения нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества соединения по E1, E4, E7 или E10 или его сольвата, таутомера или фармацевтически приемлемой соли.

20 E14. Способ лечения нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества фармацевтической

композиции по E3, E6, E9 или E12.

E15. Способ по E13 или E14, причем нарушение отвечает на ингибирование активации инфламмосомы NLRP3.

5 E16. Способ по любому из E13-E15, причем нарушение представляет собой нарушение со стороны иммунной системы, нарушение со стороны печени, нарушение со стороны легких, нарушение со стороны кожи, нарушение со стороны сердечно-сосудистой системы, нарушение со стороны мочевыделительной системы, нарушение со стороны желудочно-кишечного тракта, нарушение со стороны дыхательной системы, нарушение со стороны эндокринной системы,
10 нарушение со стороны центральной нервной системы (ЦНС), воспалительное нарушение, аутоиммунное нарушение или рак, опухоль или другое злокачественное новообразование.

E17. Способ по любому из E13-E16, причем нарушение представляет собой бактериальную инфекцию, вирусную инфекцию, грибковую инфекцию,
15 воспалительное заболевание кишечника, целиакию, колит, кишечную гиперплазию, рак, метаболический синдром, ожирение, ревматоидный артрит, заболевание печени, стеатоз печени, жировую болезнь печени, фиброз печени, неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП), неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), волчанку, волчаночный нефрит, криопирин-ассоциированные периодические
20 синдромы (КАПС), миелодиспластические синдромы (МДС), подагру, миелопролиферативные новообразования (МПН), атеросклероз, болезнь Крона или воспалительное заболевание кишечника (ВЗК).

E18. Соединение по E1, E4, E7 или E10 или его сольват, таутомер или фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении нарушения у
25 субъекта, нуждающегося в этом.

E19. Фармацевтическая композиция по E3, E6, E9 или E12 для применения в лечении нарушения у субъекта, нуждающегося в этом.

E20. Применение соединения по E1, E4, E7 или E10 или его сольвата, таутомера или фармацевтически приемлемой соли в лечении нарушения у
30 субъекта, нуждающегося в этом.

E21. Применение фармацевтической композиции по E3, E6, E9 или E12 в лечении нарушения у субъекта, нуждающегося в этом.

E22. Соединение по E1, E4, E7 или E10 или его сольват, таутомер или

фармацевтически приемлемая соль для применения в изготовлении лекарственного средства для лечения нарушения у субъекта, нуждающегося в этом.

5 E23. Фармацевтическая композиция по E3, E6, E9 или E12 для применения в изготовлении лекарственного средства для лечения нарушения у субъекта, нуждающегося в этом.

10 E24. Соединение для применения по E18, фармацевтическая композиция для применения по E19, применение соединения по E20, применение фармацевтической композиции по E21, соединение для применения в изготовлении лекарственного средства по E22 или фармацевтическая композиция для применения в изготовлении лекарственного средства по E23, причем нарушение отвечает на ингибирование активации инфламмосомы NLRP3.

15 E25. Соединение для применения по E18 или E24; фармацевтическая композиция для применения по E19 или E24; применение соединения по E20 или E24; применение фармацевтической композиции по E21 или E24; соединение для применения в изготовлении лекарственного средства по E22 или E24 или фармацевтическая композиция для применения в изготовлении лекарственного средства по E23 или E24; причем нарушение представляет собой нарушение со стороны иммунной системы, нарушение со стороны печени, нарушение со стороны легких, нарушение со стороны кожи, нарушение со стороны сердечно-сосудистой системы, нарушение со стороны мочевыделительной системы, нарушение со стороны желудочно-кишечного тракта, нарушение со стороны дыхательной системы, нарушение со стороны эндокринной системы, нарушение со стороны центральной нервной системы (ЦНС), воспалительное нарушение, аутоиммунное нарушение или рак, опухоль или другое злокачественное новообразование.

20

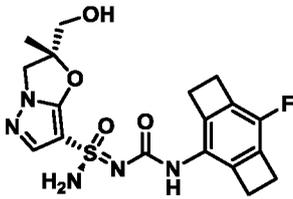
25

30 E26. Соединение для применения по E18, E24 или E25; фармацевтическая композиция для применения по E19, E24 или E25; применение соединения по E20, E24 или E25; применение фармацевтической композиции по E21, E24 или E25; соединение для применения в изготовлении лекарственного средства по E22, E24 или E25 или фармацевтическая композиция для применения в изготовлении лекарственного средства по E23, E24 или E25; причем нарушение представляет собой бактериальную инфекцию, вирусную инфекцию, грибковую инфекцию, воспалительное заболевание кишечника, целиакию, колит, кишечную гиперплазию, рак, метаболический синдром, ожирение, ревматоидный артрит, заболевание печени, стеатоз печени, жировую болезнь печени, фиброз печени, неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП), неалкогольный стеатогепатит (НАСГ),

35

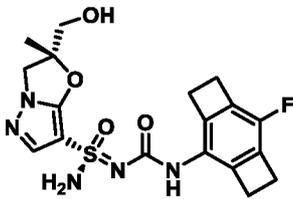
волчанку, волчаночный нефрит, криопирин-ассоциированные периодические синдромы (КАПС), миелодиспластические синдромы (МДС), подагру, миелопролиферативные новообразования (МПН), атеросклероз, болезнь Крона или воспалительное заболевание кишечника (ВЗК).

- 5 E27. Соединение, причем соединение представляет собой:



, или его сольват, таутомер или фармацевтически приемлемая соль.

- E28. Соединение по E27, причем соединение представляет собой:



- 10 E29. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по E27 или его сольват, таутомер или фармацевтически приемлемую соль и приемлемое вспомогательное вещество.

- E30. Способ лечения нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества соединения по E27 или его сольвата, таутомера или фармацевтически приемлемой соли.

E31. Способ лечения нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества фармацевтической композиции по E29.

- 20 E32. Способ по E30 или E31, причем нарушение отвечает на ингибирование активации инфламмосомы NLRP3.

- E33. Способ по любому из E30-E32, причем нарушение представляет собой нарушение со стороны иммунной системы, нарушение со стороны печени, нарушение со стороны легких, нарушение со стороны кожи, нарушение со стороны сердечно-сосудистой системы, нарушение со стороны мочевыделительной системы, нарушение со стороны желудочно-кишечного тракта, нарушение со стороны дыхательной системы, нарушение со стороны эндокринной системы,

нарушение со стороны центральной нервной системы (ЦНС), воспалительное нарушение, аутоиммунное нарушение или рак, опухоль или другое злокачественное новообразование.

5 E34. Способ по любому из E30-E33, причем нарушение представляет собой
бактериальную инфекцию, вирусную инфекцию, грибковую инфекцию,
воспалительное заболевание кишечника, целиакию, колит, кишечную гиперплазию,
рак, метаболический синдром, ожирение, ревматоидный артрит, заболевание
печени, стеатоз печени, жировую болезнь печени, фиброз печени, неалкогольную
10 жировую болезнь печени (НАЖБП), неалкогольный стеатогепатит (НАСГ),
волчанку, волчаночный нефрит, криопирин-ассоциированные периодические
синдромы (КАПС), миелодиспластические синдромы (МДС), подагру,
миелопролиферативные новообразования (МПН), атеросклероз, болезнь Крона
или воспалительное заболевание кишечника (ВЗК).

15 E35. Соединение по E27 или его сольват, таутомер или фармацевтически
приемлемая соль для применения в лечении нарушения у субъекта, нуждающегося
в этом.

E36. Фармацевтическая композиция по E29 для применения в лечении
нарушения у субъекта, нуждающегося в этом.

20 E37. Применение соединения по E27 или его сольвата, таутомера или
фармацевтически приемлемой соли в лечении нарушения у субъекта,
нуждающегося в этом.

E38. Применение фармацевтической композиции по E29 в лечении
нарушения у субъекта, нуждающегося в этом.

25 E39. Соединение по E27 или его сольват, таутомер или фармацевтически
приемлемая соль для применения в изготовлении лекарственного средства для
лечения нарушения у субъекта, нуждающегося в этом.

E40. Фармацевтическая композиция по E29 для применения в изготовлении
лекарственного средства для лечения нарушения у субъекта, нуждающегося в
этом.

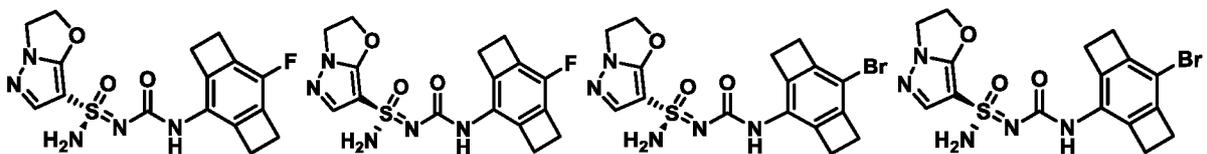
30 E41. Соединение для применения по E35, фармацевтическая композиция
для применения по E36, применение соединения по E37, применение
фармацевтической композиции по E38, соединение для применения в
изготовлении лекарственного средства по E39 или фармацевтическая композиция

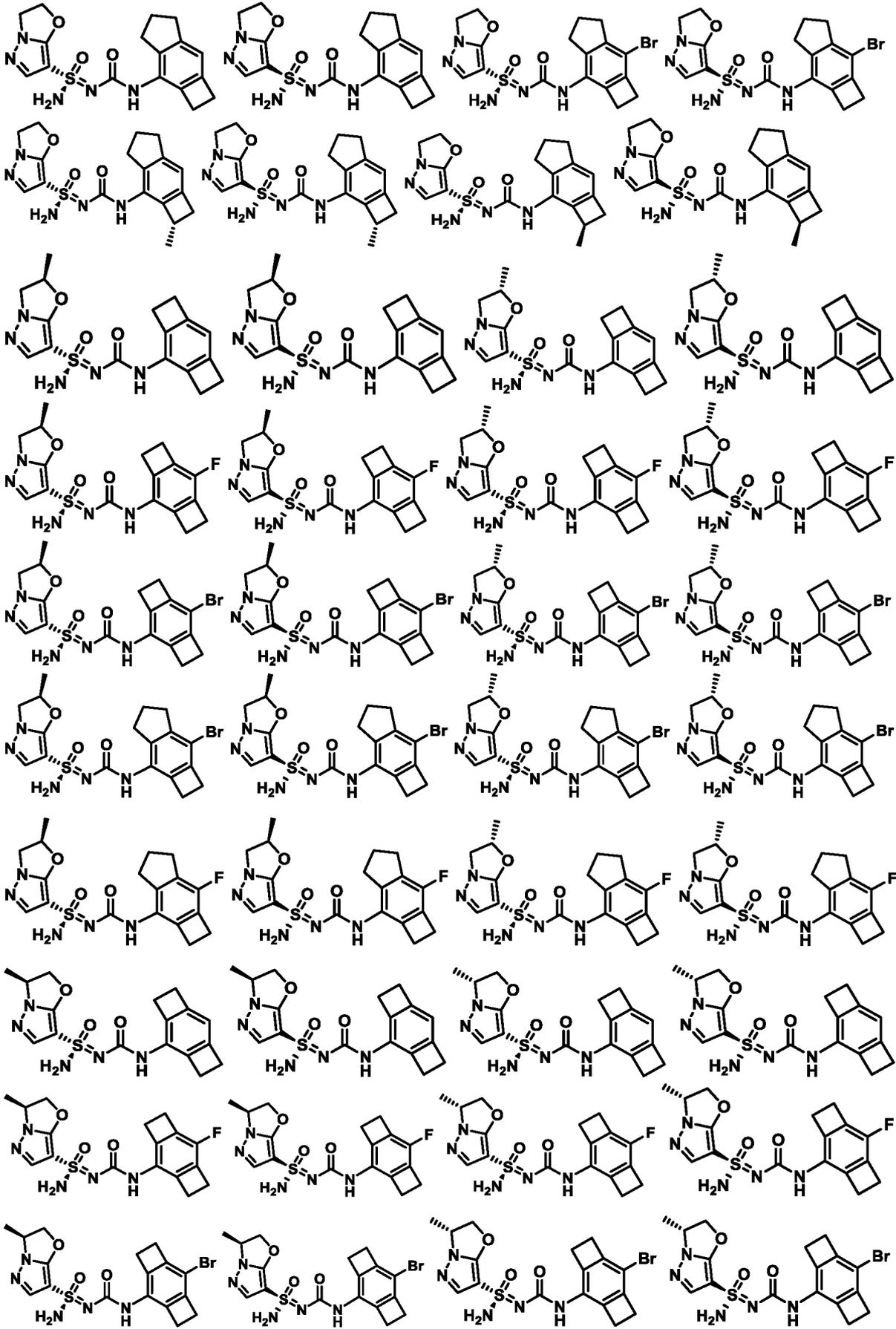
для применения в изготовлении лекарственного средства по E40, причем нарушение отвечает на ингибирование активации инфламмосомы NLRP3.

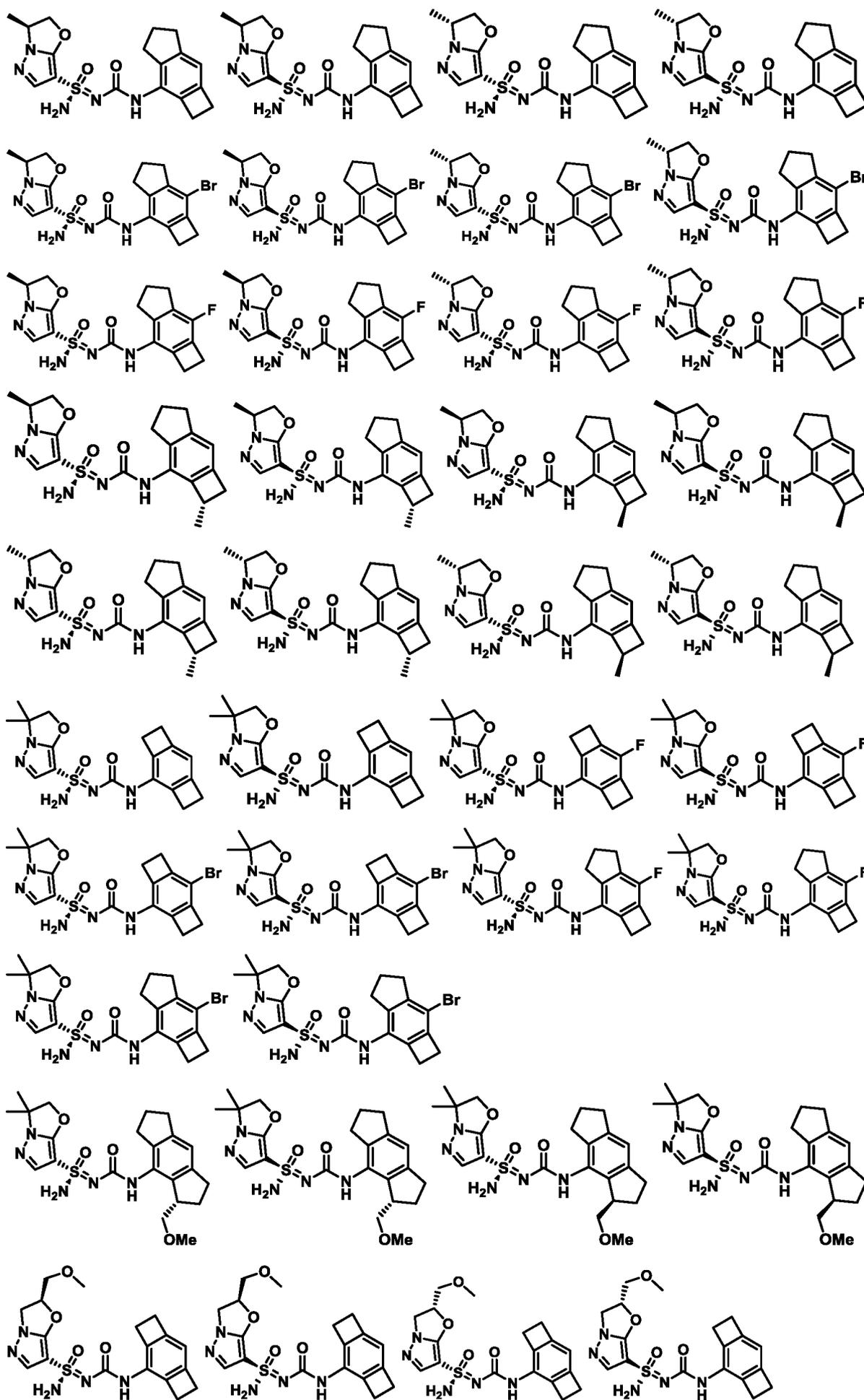
E42. Соединение для применения по E35 или E41; фармацевтическая композиция для применения по E36 или E41; применение соединения по E37 или
 5 E41; применение фармацевтической композиции по E38 или E41; соединение для применения в изготовлении лекарственного средства по E39 или E41 или фармацевтическая композиция для применения в изготовлении лекарственного средства по E40 или E41; причем нарушение представляет собой нарушение со стороны иммунной системы, нарушение со стороны печени, нарушение со стороны легких, нарушение со стороны кожи, нарушение со стороны сердечно-сосудистой
 10 системы, нарушение со стороны мочевыделительной системы, нарушение со стороны желудочно-кишечного тракта, нарушение со стороны дыхательной системы, нарушение со стороны эндокринной системы, нарушение со стороны центральной нервной системы (ЦНС), воспалительное нарушение, аутоиммунное нарушение или рак, опухоль или другое злокачественное новообразование.
 15

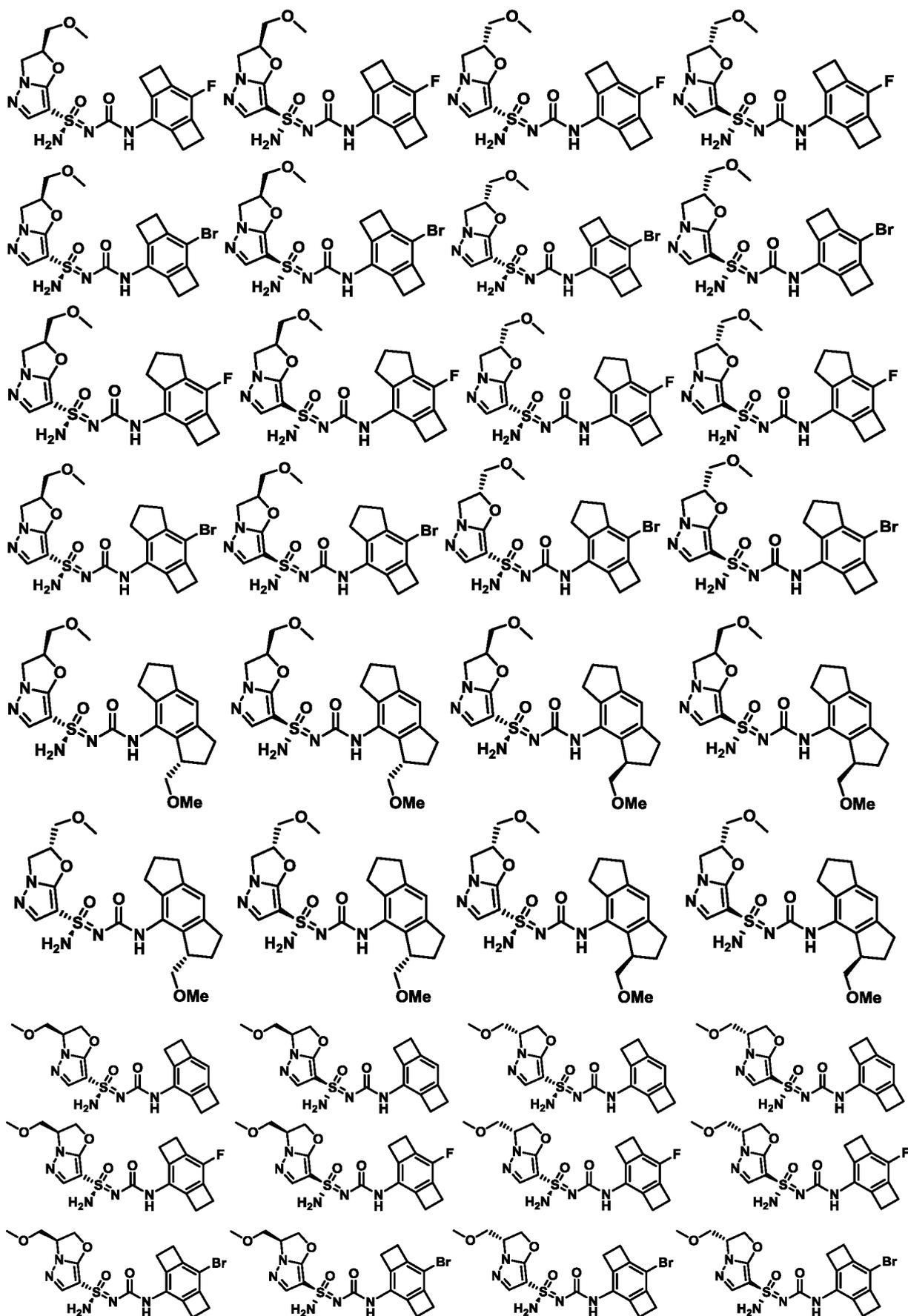
E43. Соединение для применения по E35, E41 или E42; фармацевтическая композиция для применения по E36, E41 или E42; применение соединения по E37, E41 или E42; применение фармацевтической композиции по E38, E41 или E42; соединение для применения в изготовлении лекарственного средства по E39, E41
 20 или E42 или фармацевтическая композиция для применения в изготовлении лекарственного средства по E40, E41 или E42; причем нарушение представляет собой бактериальную инфекцию, вирусную инфекцию, грибковую инфекцию, воспалительное заболевание кишечника, целиакию, колит, кишечную гиперплазию, рак, метаболический синдром, ожирение, ревматоидный артрит, заболевание
 25 печени, стеатоз печени, жировую болезнь печени, фиброз печени, неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП), неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), волчанку, волчаночный нефрит, криопирин-ассоциированные периодические синдромы (КАПС), миелодиспластические синдромы (МДС), подагру, миелопролиферативные новообразования (МПН), атеросклероз, болезнь Крона
 30 или воспалительное заболевание кишечника (ВЗК).

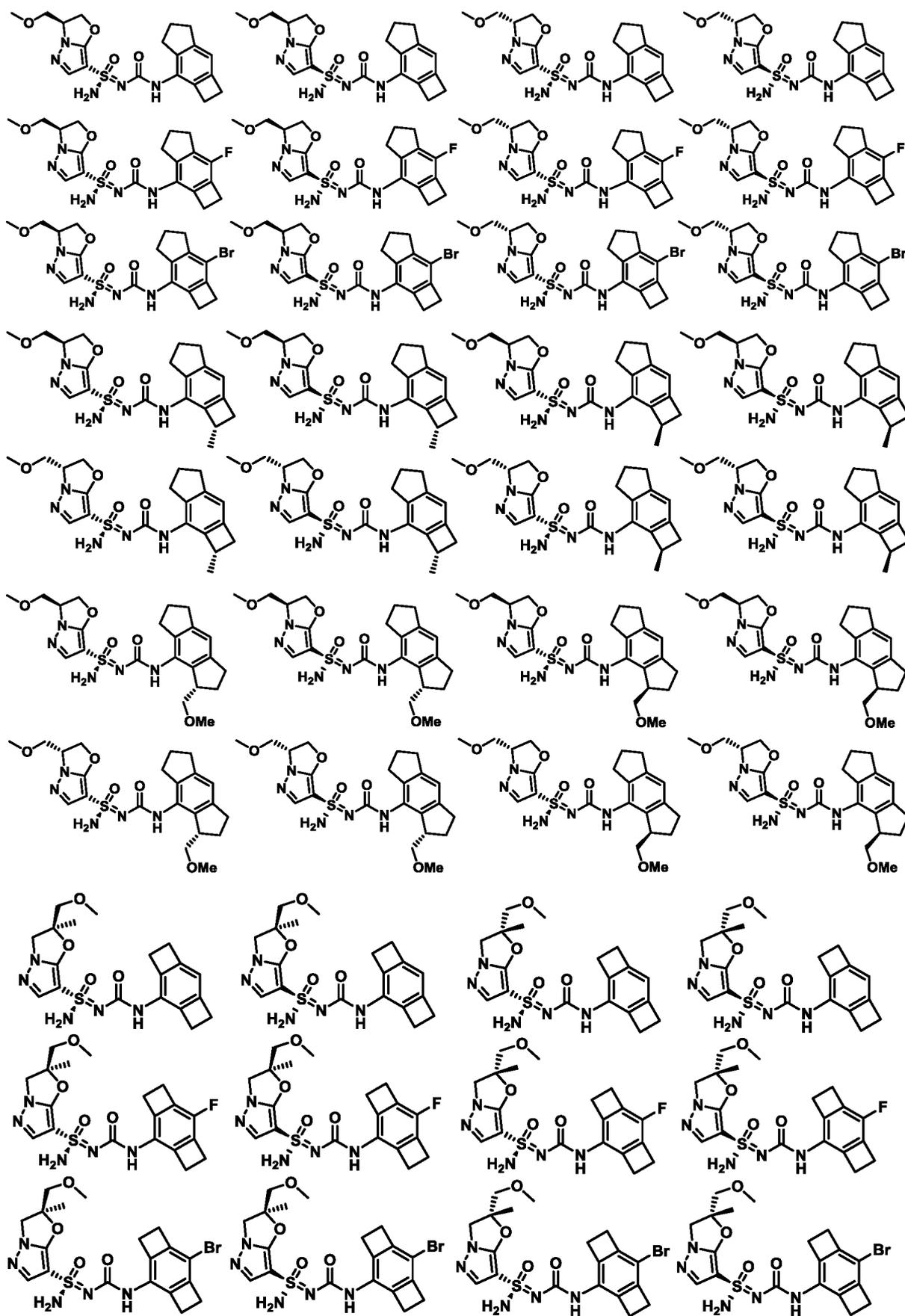
E44. Соединение, причем соединение выбрано из группы, состоящей из:

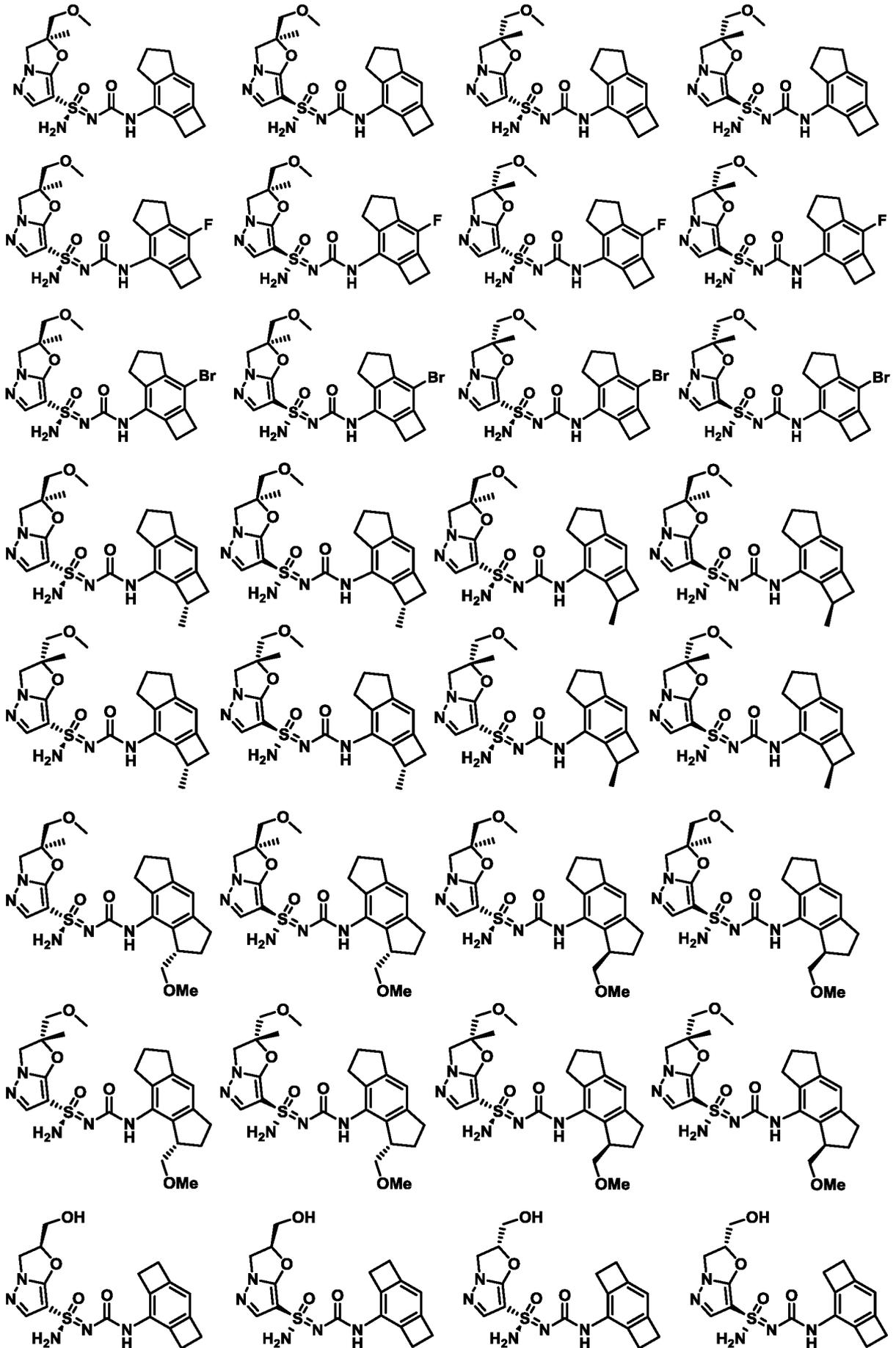


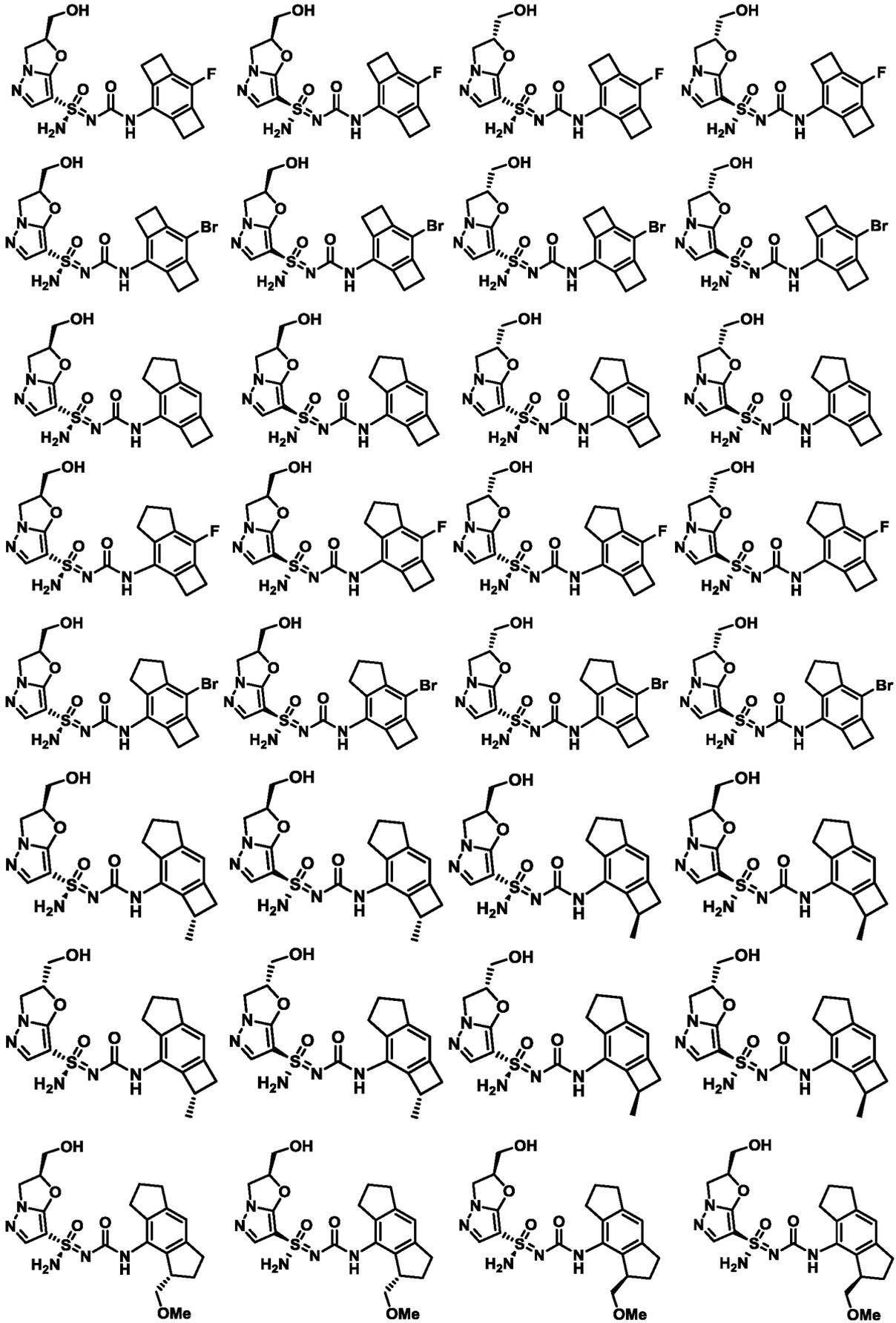


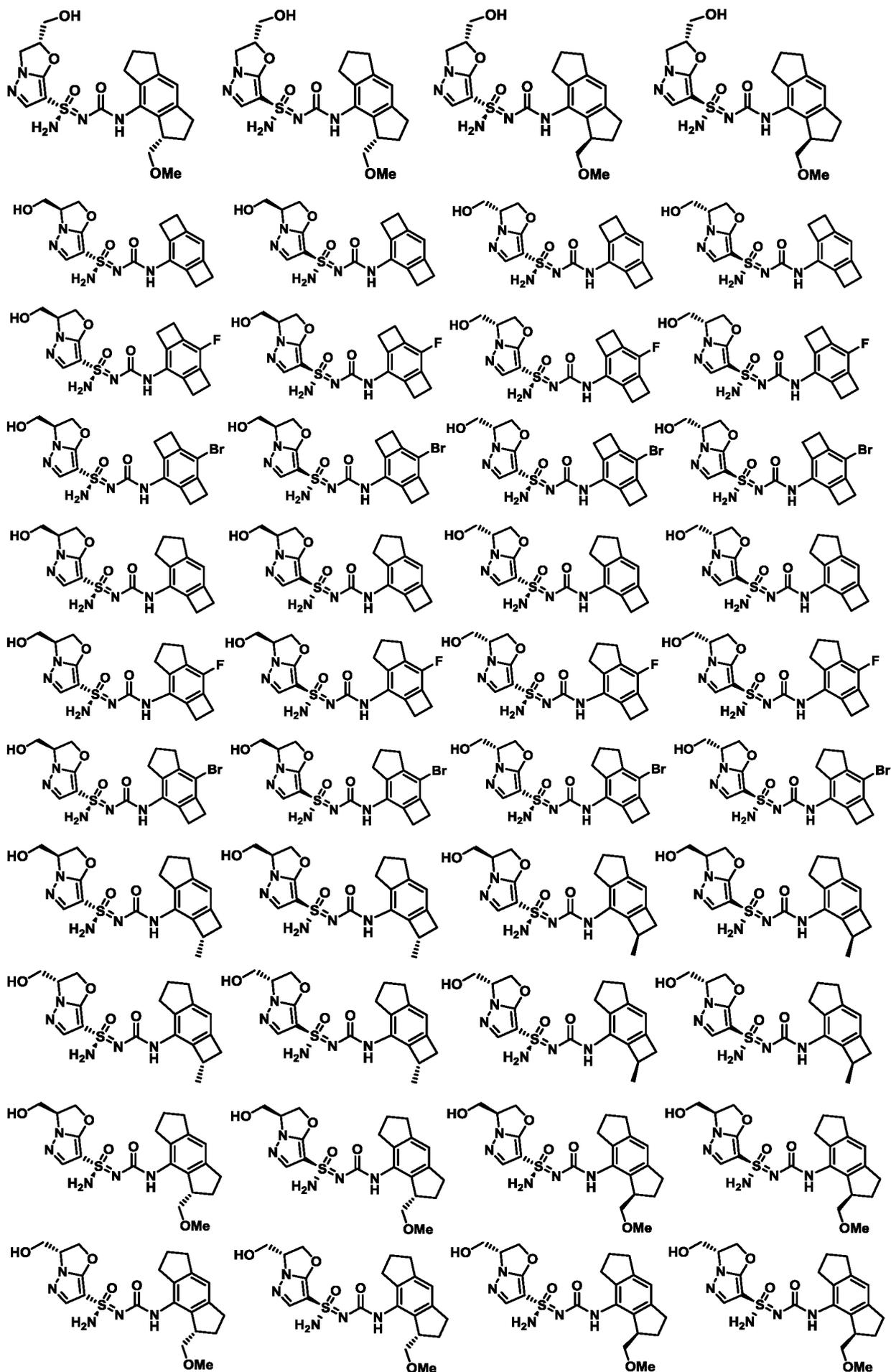


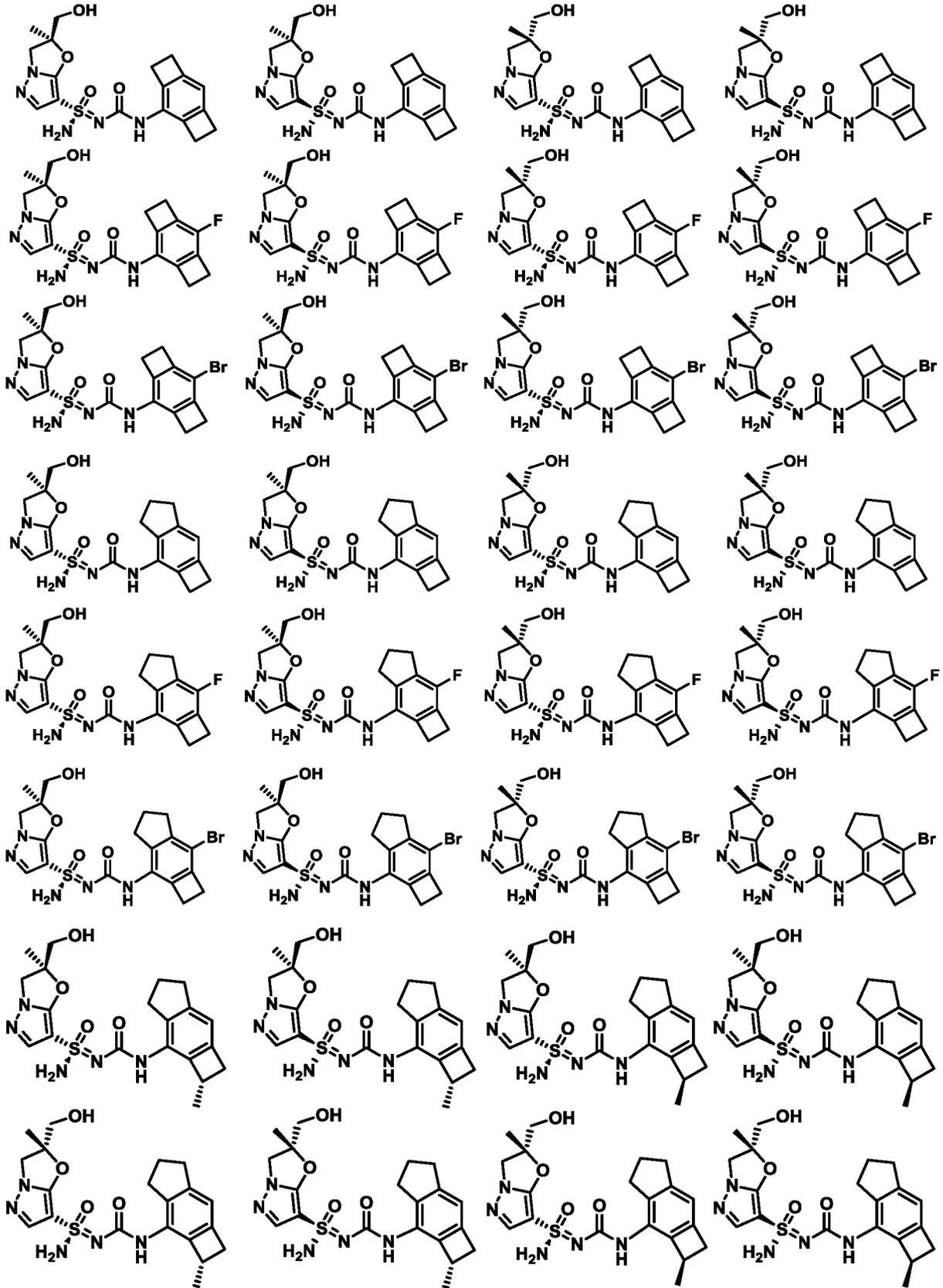


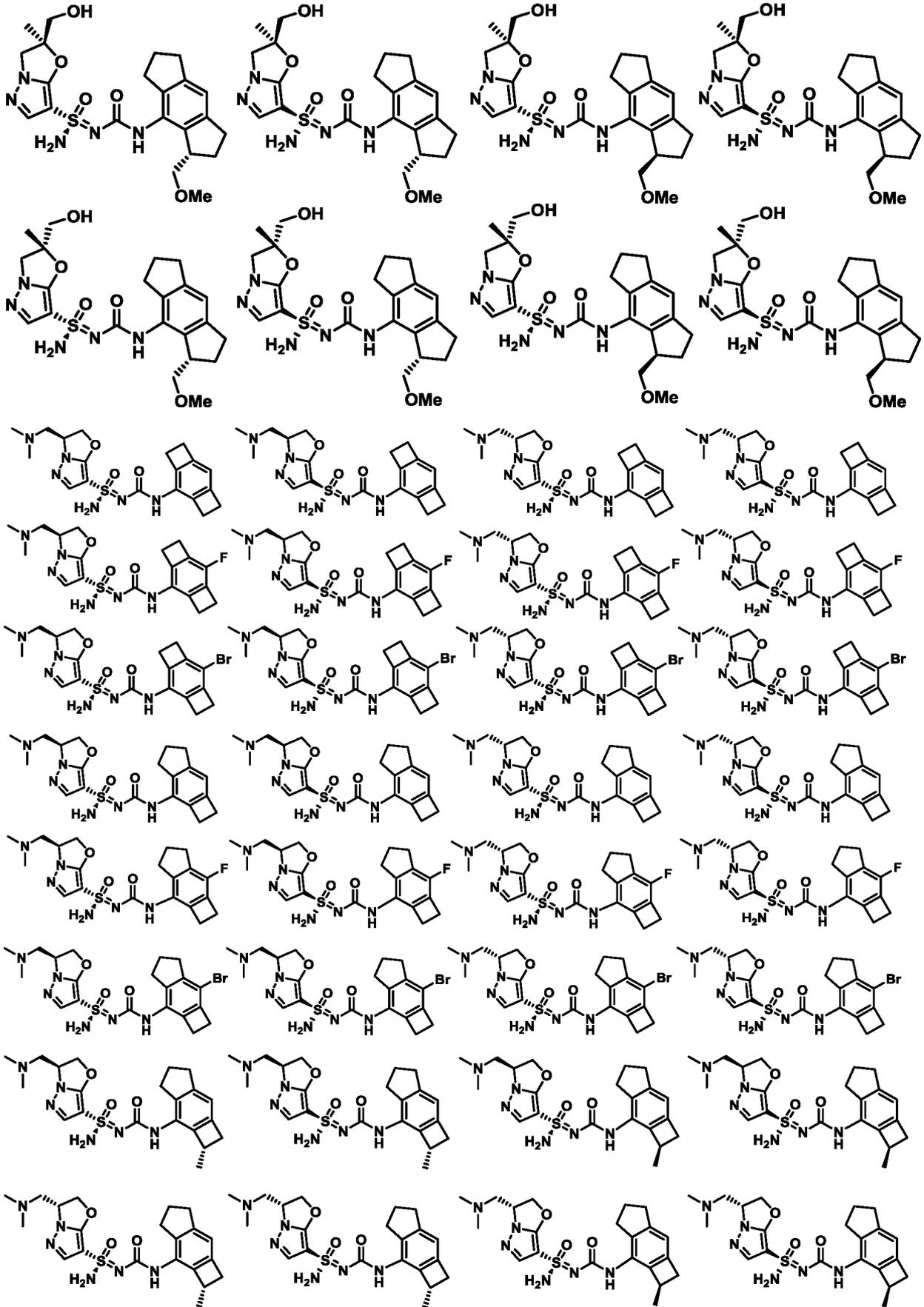












Е50. Способ по любому из Е46-Е49, причем нарушение представляет собой бактериальную инфекцию, вирусную инфекцию, грибковую инфекцию, воспалительное заболевание кишечника, целиакию, колит, кишечную гиперплазию, рак, метаболический синдром, ожирение, ревматоидный артрит, заболевание печени, стеатоз печени, жировую болезнь печени, фиброз печени, неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП), неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), волчанку, волчаночный нефрит, криопирин-ассоциированные периодические синдромы (КАПС), миелодиспластические синдромы (МДС), подагру, миелопролиферативные новообразования (МПН), атеросклероз, болезнь Крона или воспалительное заболевание кишечника (ВЗК).

Е51. Соединение по Е44 или его сольват, таутомер или фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении нарушения у субъекта, нуждающегося в этом.

Е52. Фармацевтическая композиция по Е45 для применения в лечении нарушения у субъекта, нуждающегося в этом.

Е53. Применение соединения по Е44 или его сольвата, таутомера или фармацевтически приемлемой соли в лечении нарушения у субъекта, нуждающегося в этом.

Е54. Применение фармацевтической композиции по Е45 в лечении нарушения у субъекта, нуждающегося в этом.

Е55. Соединение по Е44 или его сольват, таутомер или фармацевтически приемлемая соль для применения в изготовлении лекарственного средства для лечения нарушения у субъекта, нуждающегося в этом.

Е56. Фармацевтическая композиция по Е45 для применения в изготовлении лекарственного средства для лечения нарушения у субъекта, нуждающегося в этом.

Е57. Соединение для применения по Е51, фармацевтическая композиция для применения по Е52, применение соединения по Е53, применение фармацевтической композиции по Е54, соединение для применения в изготовлении лекарственного средства по Е55 или фармацевтическая композиция для применения в изготовлении лекарственного средства по Е56, причем нарушение отвечает на ингибирование инфламмосомы NLRP3.

Е58. Соединение для применения по Е51 или Е57; фармацевтическая

композиция для применения по E52 или E57; применение соединения по E53 или E57; применение фармацевтической композиции по E54 или E57; соединение для применения в изготовлении лекарственного средства по E55 или E57 или фармацевтическая композиция для применения в изготовлении лекарственного средства по E56 или E57; причем нарушение представляет собой нарушение со стороны иммунной системы, нарушение со стороны печени, нарушение со стороны легких, нарушение со стороны кожи, нарушение со стороны сердечно-сосудистой системы, нарушение со стороны мочевыделительной системы, нарушение со стороны желудочно-кишечного тракта, нарушение со стороны дыхательной системы, нарушение со стороны эндокринной системы, нарушение со стороны центральной нервной системы (ЦНС), воспалительное нарушение, аутоиммунное нарушение или рак, опухоль или другое злокачественное новообразование.

E59. Соединение для применения по E51, E57 или E58; фармацевтическая композиция для применения по E52, E57 или E58; применение соединения по E53, E57 или E58; применение фармацевтической композиции по E54, E57 или E58; соединение для применения в изготовлении лекарственного средства по E55, E57 или E58 или фармацевтическая композиция для применения в изготовлении лекарственного средства по E56, E57 или E58; причем нарушение представляет собой бактериальную инфекцию, вирусную инфекцию, грибковую инфекцию, воспалительное заболевание кишечника, целиакию, колит, кишечную гиперплазию, рак, метаболический синдром, ожирение, ревматоидный артрит, заболевание печени, стеатоз печени, жировую болезнь печени, фиброз печени, неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП), неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), волчанку, волчаночный нефрит, криопирин-ассоциированные периодические синдромы (КАПС), миелодиспластические синдромы (МДС), подагру, миелопролиферативные новообразования (МПН), атеросклероз, болезнь Крона или воспалительное заболевание кишечника (ВЗК).

E60. Изобретение, как описано в настоящем документе.

ПРИМЕРЫ

[83] Сокращения, используемые в следующих примерах, могут включать:

ДАСТ: диэтиламиносеры трифторид

ДХЭ: дихлорэтан

ДХМ: дихлорметан

ДЭА: диэтиламин

ДИПЭА: N,N-диизопропилэтиламин

ДМАП: 4-диметиламинопиридин

DMF: диметилформаид

DMSO: диметилсульфоксид

EtOAc: этилацетат

EtOH: этанол

5 HOAc: уксусная кислота

ВЭЖХ: высокоэффективная жидкостная хроматография

ИПС: изопропанол

ЖХ-МС: жидкостная хроматография-масс-спектрометрия

MeOH: метанол

10 MsCl: метансульфонилхлорид

MTBE: метил-трет-бутиловый эфир

NBS: N-бромсукцинимид

ЯМР: ядерный магнитный резонанс

ПТСК: п-толуолсульфокислота

15 TBAF: фторид тетра-н-бутиламмония

TBSCl: трет-бутилдиметилсилилхлорид

TЭА: триэтиламин

ТФК: трифторуксусная кислота

ТГФ: тетрагидрофуран

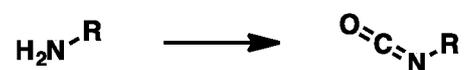
20 ТСХ: тонкослойная хроматография

преп-ТСХ: препаративная тонкослойная хроматография

СФХ: сверхкритическая флюидная хроматография

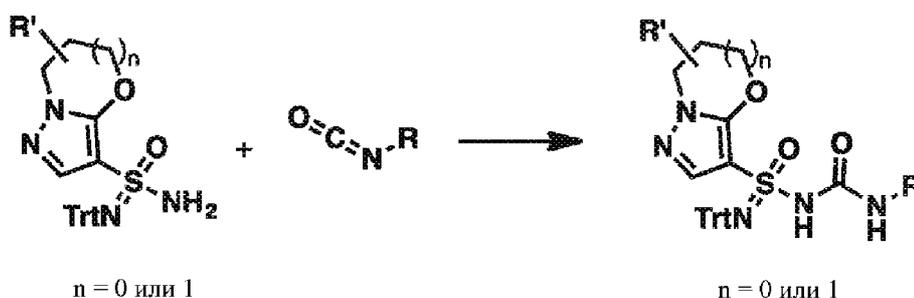
25 **Процедуры синтеза:** Соединения из группы 1 синтезируют, следуя общим процедурам, описанным ниже, используя фрагменты, которые были синтезированы, как описано в примерах ниже.

Общая процедура для образования изоцианата:



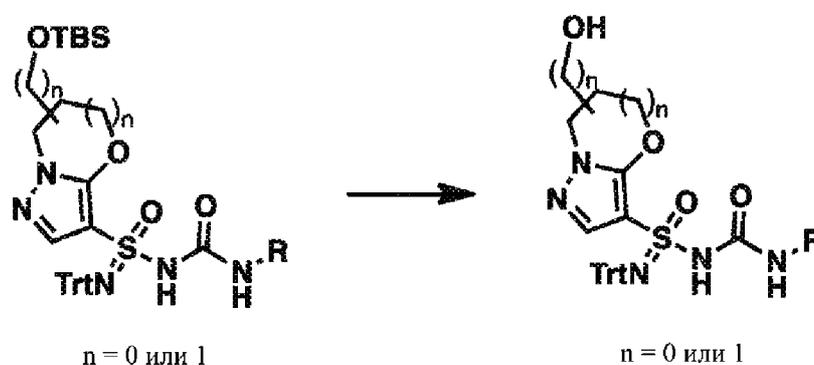
30 [84] Трифосген (0,5 экв.) можно добавлять в раствор анилина (1 экв.) и ТЭА (2 экв.) в ТГФ (0,05-0,10 М) при 0°C. Через 1 час реакционную смесь можно или использовать непосредственно на следующем шаге, или соли триэтиламмония можно отфильтровывать путем фильтрации реакционной смеси через набивку из диоксида кремния, и фильтрат можно использовать непосредственно на следующем шаге.

35 **Общая процедура для сочетания защищенных сульфонидамидами с изоцианатами:**



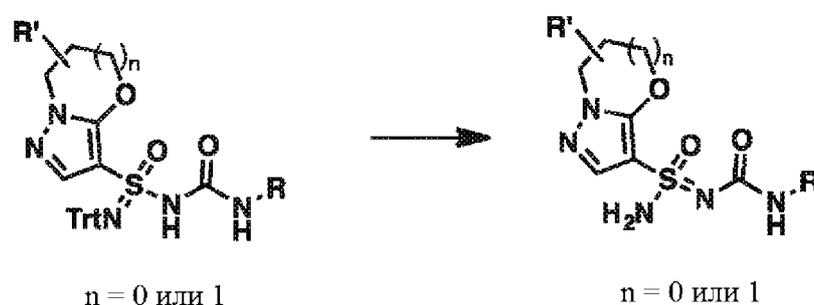
[85] Метоксид натрия (1,5 экв.) или NaH (2,5 экв.) можно добавлять в раствор сульфонидамида (1 экв.) в ТГФ (0,05-0,1 М) при 25°C. Через 30 минут изоцианат (1-2 экв.) можно добавлять в реакционную смесь. Через 1-24 часа реакционную смесь можно концентрировать под пониженным давлением и неочищенный остаток можно очищать для получения желаемого продукта.

Общая процедура для снятия защиты TBS:



[86] ТБАФ (2 экв.) можно добавлять в раствор субстрата (1 экв.) в ТГФ (0,1-0,2 М) при 25°C. Через 30 минут реакционную смесь можно концентрировать под пониженным давлением и неочищенный остаток можно очищать для получения желаемого продукта со снятыми защитными группами.

Общая процедура для снятия защиты Trt:

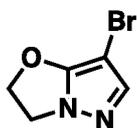


[87] Метансульфоновую кислоту (5-6 экв.) можно добавлять в раствор субстрата (1 экв.) в ДХМ (0,01-0,05 М) при 0°C. Через 0,5 ч. реакционную смесь можно доводить до pH=8 путем добавления насыщенного водного NaHCO₃. Реакционную смесь можно концентрировать досуха под пониженным давлением и неочищенный остаток можно очищать для получения продукта со снятыми

защитными группами.

Пример L1: Синтез 7-(S-амино-N-тритилсульфонимидоил)-2-метил-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазола

Шаг 1 – Синтез 7-бром-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазола:

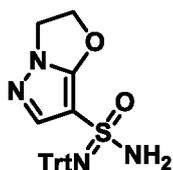


5

[88] NBS (3,9 г, 21,8 ммоль) добавляли порционно в раствор 2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазола (2,0 г, 18,2 ммоль) в MeCN (40 мл) при 0°C и реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Смесь фильтровали и фильтрат очищали на обратнофазовой колонке (MeCN/H₂O) с получением 3,7-бром-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазола (2,4 г, выход: 71%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ = 7,30 (s, 1H), 5,12 (t, J = 8,0 Гц, 2H), 4,35 (t, J = 8,0 Гц, 2H).

10

Шаг 2 – Синтез *N'*-тритил-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазол-7-сульфонимидама:



15

[89] В перемешанный раствор 7-бром-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазола (200 мг, 1,06 ммоль) в ТГФ (6 мл) добавляли *n*-BuLi (2,5 М в гексане, 0,51 мл, 1,27 ммоль) по каплям при -78°C в атмосфере N₂. Через 1 час раствор TrtNSO (388 мг, 1,27 ммоль) в ТГФ (1 мл) добавляли по каплям. Реакции позволяли перемешиваться при -78°C в течение 20 минут, в этот момент ее помещали на 0°C ледяную баню, где ее перемешивали в течение дополнительных 10 минут. *tert*-Бутилгипохлорит (0,15 мл, 1,33 ммоль) добавляли по каплям при 0°C. Через 20 минут через смесь барботировали газообразный NH₃ в течение 10 минут. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение дополнительных 16 часов. Реакционную смесь концентрировали и неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-2% MeOH в ДХМ) с получением *N'*-тритил-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазол-7-сульфонимидама (140 мг, выход: 31%) в виде желтого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ = 7,43 (d, J = 7,6 Гц, 6H), 7,22-7,13 (m, 6H), 7,13-7,06 (m, 3H), 7,04 (s, 1H), 6,38 (s, 2H), 5,03 (t, J = 8,0 Гц, 2H), 4,18-4,07 (m, 2H).

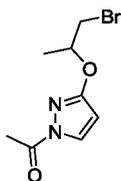
20

25

30

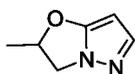
Пример L2: Синтез 2-метил-N-тритил-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазол-7-сульфинамида

Шаг 1 – Синтез 1-[3-(2-бром-1-метилэтокси)пиразол-1-ил]этанона:



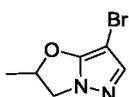
[90] Диизопропилазодикарбоксилат (47,2 мл, 237,9 ммоль) добавляли к раствору 2-ацетил-1Н-пиразол-5-она (20 г, 158,6 ммоль) и трифенилфосфина (62,4 г, 237,9 ммоль) в ТГФ (230 мл) при 0°C. Через 1 час добавляли 1-бром-2-пропанол (70 масс. %, 24,5 мл, 190,3 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреться до комнатной температуры. Через 16 часов реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный остаток растворяли в МТБЭ (230 мл) и концентрировали. Затем неочищенный остаток повторно растворяли в МТБЭ (230 мл) и перемешивали в течение 30 минут. Оксид трифенилфосфина отфильтровывали и фильтрат концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния, от 0% до 30% смеси изопропилацетат-гептан) с получением 1-[3-(2-бром-1-метилэтокси)пиразол-1-ил]этанона (15 г, 60,7 ммоль, выход 38%). ¹Н-ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,06 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 5,08-4,97 (m, 1H), 3,64-3,58 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 1,51 (dd, *J* = 6,3, 3H).

Шаг 2 – Синтез 2-метил-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазола:



[91] Карбонат калия (16,8 г, 121,4 ммоль) добавляли к раствору 1-[3-(2-бром-1-метилэтокси)пиразол-1-ил]этанона (15 г, 60,7 ммоль) в MeOH (22,7 мл) и MeCN (152 мл). Реакционную смесь закрывали желтой крышкой и нагревали при 80°C в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали через слой CELITE® с использованием дихлорметана. Фильтрат осторожно концентрировали под пониженным давлением (200 торр, температура бани 60°C). Неочищенный остаток подвергали следующему шагу без дополнительной очистки.

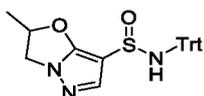
Шаг 3 – Синтез 7-бром-2-метил-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазола:



[92] N-бромсукцинимид (10,8 г, 60,7 ммоль) порциями добавляли к раствору 2-метил-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазола (неочищенный, 7,5 г, 60,7 ммоль) в MeCN (243 мл) при 0°C. Через 1 час реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением и неочищенный остаток очищали с помощью

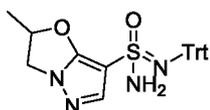
колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния, от 0% до 100% смеси изопропилацетат-гептан) с получением 7-бром-2-метил-2,3-дигидропиразоло[5,1-b]оксазола (10,4 г, 51,2 ммоль, выход 84% за 2 шага). ¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,30 (s, 1H), 5,52-5,40 (m, 1H), 4,42 (dd, *J* = 9,3, 7,9 Гц, 1H), 3,90 (dd, *J* = 9,4, 8,0, 1H), 1,65 (d, *J* = 6,4 Гц, 3H).

Шаг 4 – Синтез 2-метил-N-тритил-2,3-дигидропиразоло[5,1-b]оксазол-7-сульфинамида:



[93] *n*-Бутиллитий (2,5 М в гексанах, 6,5 мл, 16 ммоль) добавляли в раствор 7-бром-2-метил-2,3-дигидропиразоло[5,1-b]оксазола (3,0 г, 15 ммоль) в ТГФ (74 мл) при -78°C. Через 20 мин. раствор [дифенил-(сульфиниламино)метил]бензола (5,0 г, 16 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли в реакционную смесь в течение 5 мин. Через 20 мин. реакционной смеси позволяли нагреться до комнатной температуры, перемешивали в течение дополнительных 16 часов. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный остаток растворяли в смеси 5% метанол/ДХМ и раствор подвергали колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния, 5% метанол-дихлорметан) с получением 2-метил-N-тритил-2,3-дигидропиразоло[5,1-b]оксазол-7-сульфинамида (3,4 г, 7,9 ммоль, выход 54%).

Шаг 5 – Синтез 7-(S-амино-N-тритилсульфонимидоил)-2-метил-2,3-дигидропиразоло[5,1-b]оксазола:

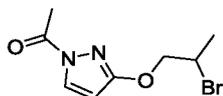


[94] 1,3-Дихлор-5,5-диметилгидантоин (1,4 г, 7,0 ммоль) добавляли к раствору 2-метил-N-тритил-2,3-дигидропиразоло[5,1-b]оксазол-7-сульфинамида (3,0 г, 7,0 ммоль) в ТГФ (70 мл) при 0°C. Через 5 мин. реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение дополнительных 20 мин. Затем через реакционную смесь в течение 10 мин. барботировали аммиак (газ). Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение дополнительных 2 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением и неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния, 50% смеси изопропилацетат-гептан) с получением 7-(S-амино-N-тритилсульфонимидоил)-2-метил-2,3-дигидропиразоло[5,1-b]оксазола (2,65 г, 5,96 ммоль, выход 85%).

Пример L3: Синтез 7-(S-амино-N-тритилсульфонимидоил)-3-метил-2,3-

дигидропиразоло[5,1-b]оксазола

Шаг 1 – Синтез 1-[3-(2-бромпропокси)пиразол-1-ил]этанона



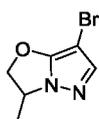
[95] Диизопропилазодикарбоксилат (28,3 мл, 142,7 ммоль) добавляли к
 5 раствору 2-ацетил-1H-пиразол-5-она (12 г, 95,2 ммоль) и трифенилфосфина (37,4
 г, 142,7 ммоль) в ТГФ (136 мл) при 0°C. Через 1 час добавляли 2-бромпропан-1-ол
 (16,7 г, 114,2 ммоль) и реакционной смеси давали нагреться до комнатной
 температуры и перемешивали в течение 16 часов. Реакционную смесь
 концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный остаток повторно
 10 растворяли в МТБЭ (136 мл) и концентрировали. Затем неочищенный остаток
 растворяли в МТБЭ (136 мл) и перемешивали в течение 30 минут. Оксид
 трифенилфосфина отфильтровывали и фильтрат концентрировали. Неочищенный
 остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния,
 от 0% до 30% смеси изопропилацетат-гептан) с получением 1-[3-(2-
 15 бромпропокси)пиразол-1-ил]этанона (11,5 г, 46,5 ммоль, выход 49%). ¹H-ЯМР (400
 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,07 (d, *J* = 3,0 Гц, 1H), 5,99 (d, *J* = 3,0 Гц, 1H), 4,54-4,31 (m,
 3H), 2,58 (s, 3H), 1,83-1,76 (m, 3H).

Шаг 2 – Синтез 3-метил-2,3-дигидропиразоло[5,1-b]оксазола



[96] Карбонат калия (12,9 г, 93,1 ммоль) добавляли к раствору 1-[3-(2-
 20 бромпрокси)пиразол-1-ил]этанона (11,5 г, 46,5 ммоль) в MeOH (17,4 мл) и MeCN
 (116 мл). Реакционную смесь закрывали желтой крышкой и нагревали при 80°C в
 течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную
 смесь фильтровали через слой CELITE® с использованием дихлорметана.
 25 Фильтрат осторожно концентрировали под пониженным давлением (200 торр,
 температура бани 60°C). Неочищенный остаток подвергали следующему шагу без
 дополнительной очистки.

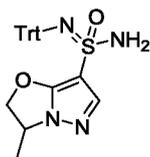
Шаг 3 – Синтез 7-бром-3-метил-2,3-дигидропиразоло[5,1-b]оксазола



[97] N-бромсукцинимид (8,29 г, 46,6 ммоль) порциями добавляли к
 30 раствору остатка 3-метил-2,3-дигидропиразоло[5,1-b]оксазола (неочищенный, 5,78
 г, 46,6 ммоль) в MeCN (186 мл) при 0°C. Через 1 час реакционную смесь
 концентрировали под пониженным давлением и неочищенный остаток очищали с

помощью колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния, от 0% до 100% смеси изопропилацетат-гептан) с получением 7-бром-3-метил-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазола (8,1 г, 40 ммоль, выход 86% за 2 шага). ¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,30 (s, 1H), 5,22-5,11 (m, 1H), 4,70-4,58 (m, 2H), 1,56 (d, *J* = 6,0 Гц, 3H).

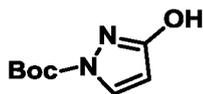
Шаг 4 – Синтез 7-(*S*-амино-*N*-тритилсульфонимидоил)-3-метил-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазола



[98] *n*-Бутиллитий (2,5 М в гексанах, 6,5 мл, 16 ммоль) добавляли к раствору 7-бром-3-метил-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазола (3,0 г, 15 ммоль) в ТГФ (74 мл) при -78°C. Через 20 минут к реакционной смеси добавляли раствор [дифенил-(сульфиниламино)метил]бензола (5,0 г, 16 ммоль) в ТГФ (30 мл) в течение 5 минут. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при -78°C в течение 20 минут, после чего ее помещали на ледяную баню при 0°C и перемешивали в течение дополнительных 10 минут. Добавляли 1,3-дихлор-5,5-диметилгидантоин (2,90 г, 15 ммоль) и реакционную смесь продолжали перемешивать при 0°C в течение 30 минут. Аммиак (газ) барботировали через реакционную смесь в течение 10 минут и затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение дополнительных 2 часов. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением и неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния, 50% смеси изопропилацетат-гептан) с получением 7-(*S*-амино-*N*-тритилсульфонимидоил)-3-метил-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазола (3,4 г, 7,6 ммоль, выход 52%).

Пример L4: Синтез 2,2-диметил-*N'*-тритил-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазол-7-сульфонимидамида

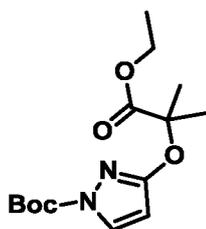
Шаг 1 – Синтез *трет*-бутил-3-гидрокси-1*H*-пиразол-1-карбоксилата:



[99] В раствор 1*H*-пиразол-3(2*H*)-она (20,0 г, 238 ммоль) в ДХМ (300 мл) добавляли триэтиламин (37 мл, 267 ммоль) при 0°C. Через 10 минут Woc_2O (57,11 г, 262 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавляли по каплям. После добавления реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и оставляли перемешиваться в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением и неочищенный остаток растворяли в воде (100 мл).

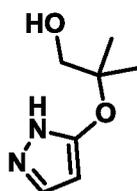
Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (200 мл × 2). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (0-5% MeOH в ДХМ) с получением *трет*-бутил-3-гидрокси-1*H*-пиразол-1-карбоксилата (2,8 г, выход: 6%) в виде желтого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ = 10,92 (s, 1H), 7,97 (d, *J* = 3,2 Гц, 1H), 5,89 (d, *J* = 2,8 Гц, 1H), 1,53 (s, 9H).

Шаг 2 – Синтез *трет*-бутил-3-((1-этокси-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)-1*H*-пиразол-1-карбоксилата:



[100] В раствор *трет*-бутил-3-гидрокси-1*H*-пиразол-1-карбоксилата (2,8 г, 15,2 ммоль) в MeCN (56 мл) добавляли K₂CO₃ (4,2 г, 30,4 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакцию нагревали при 80°C. Через 1 час этил-2-бром-2-метилпропаноат (3,0 г, 15,2 ммоль) добавляли и смеси позволяли перемешиваться при 80°C в течение дополнительных 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (20% EtOAc в петролейном эфире) с получением *трет*-бутил-3-((1-этокси-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)-1*H*-пиразол-1-карбоксилата (3,1 г, выход: 68%) в виде желтого масла. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ = 7,84 (d, *J* = 2,8 Гц, 1H), 5,87 (d, *J* = 3,2 Гц, 1H), 4,22 (q, *J* = 6,8 Гц, 2H), 1,70 (s, 6H), 1,59 (s, 9H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H).

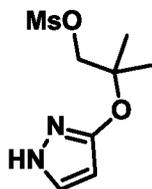
Шаг 3 – Синтез 2-((1*H*-пиразол-5-ил)окси)-2-метилпропан-1-ола:



[101] В суспензию LiAlH₄ (1,2 г, 31,17 ммоль) в ТГФ (90 мл) добавляли раствор *трет*-бутил-3-((1-этокси-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)-1*H*-пиразол-1-карбоксилата (3,1 г, 10,39 ммоль) в ТГФ (20 мл) по каплям при 0°C в атмосфере азота. После добавления реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение дополнительных 30 минут. Реакцию гасили путем добавления насыщенного водного Na₂SO₄. Полученную смесь сушили над Na₂SO₄. Твердые вещества удаляли путем фильтрации и фильтрат концентрировали с получением 2-((1*H*-пиразол-5-ил)окси)-2-метилпропан-1-ола

(1,5 г, выход: 92%), который использовали на следующем шаге без дополнительной очистки. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3): δ = 9,45 (s, 1H), 7,39 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 5,80 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 4,85 (s, 1H), 3,63 (s, 2H), 1,37 (s, 6H).

Шаг 4 – Синтез 2-((1H-пиразол-5-ил)окси)-2-метилпропилметансульфоната:

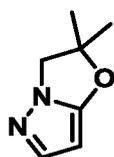


5

[102] В перемешанный раствор 2-((1H-пиразол-5-ил)окси)-2-метилпропан-1-ола (1,1 г, 7,04 ммоль) и триэтиламина (2,93 мл, 21,13 ммоль) в ДМХ (33 мл) добавляли MsCl (0,5 мл, 7,04 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. Через 1 час добавляли воду (10 мл). Водный слой экстрагировали с помощью ДХМ (50 мл \times 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-5% MeOH в ДХМ) с получением 2-((1H-пиразол-5-ил)окси)-2-метилпропилметансульфоната (600 мг, выход: 14%) в виде желтого масла. МС: m/z 234,9 ($\text{M}+\text{H}^+$).

15

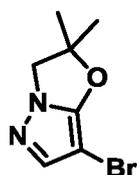
Шаг 5 – Синтез 2,2-диметил-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазола:



[103] В раствор 2-((1H-пиразол-5-ил)окси)-2-метилпропилметансульфоната (500 мг, 0,79 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавляли NaN (60% в минеральном масле, 38 мг, 0,95 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. После добавления реакцию нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение дополнительных 12 часов. Реакцию охлаждали до 0°C и добавляли насыщенный водный NH_4Cl (3 мл). Реакционную смесь концентрировали, неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-20% EtOAc в петролейном эфире) с получением 2,2-диметил-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазола (180 мг, выход: 50%) в виде бесцветного масла. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3): δ = 7,36 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 5,30 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 4,03 (s, 2H), 1,63 (s, 6H).

25

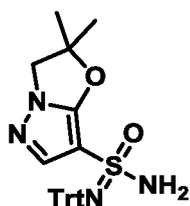
Шаг 6 – Синтез 7-бром-2,2-диметил-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазола:



[104] В раствор 2,2-диметил-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазола (150 мг,

1,09 ммоль) в MeCN (5 мл) добавляли NBS (193 мг, 1,09 ммоль) при 0°C. После добавления реакционную смесь нагревали до комнатной температуры. Через 1 час реакционную смесь концентрировали и неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-30% EtOAc в петролейном эфире) с получением
 5 7-бром-2,2-диметил-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазола (120 мг, выход: 51%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ = 7,32 (s, 1H), 4,07 (s, 2H), 1,67 (s, 6H).

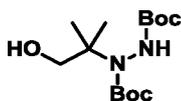
Шаг 7 – Синтез 2,2-диметил-*N'*-третил-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазол-7-сульфонимидамида:



10 [105] В раствор 7-бром-2,2-диметил-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазола (120 мг, 0,55 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли *n*-BuLi (2,5 М в гексане, 0,3 мл, 0,61 ммоль) по каплям при -78°C в атмосфере азота. Через 30 минут раствор TrtNSO (186 мг, 0,61 ммоль) в ТГФ (1 мл) добавляли по каплям. Реакции позволяли
 15 перемешиваться при -78°C в течение 30 минут, в этот момент ее помещали на 0°C ледяную баню, где ее перемешивали в течение дополнительных 10 минут. *tert*-Бутилгипохлорит (0,1 мл, 0,6 ммоль) добавляли при 0°C. Через 30 минут через смесь барботировали газообразный NH₃ в течение 10 минут. Полученный раствор оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение
 20 дополнительных 16 часов. Смесь концентрировали и неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-80% EtOAc в петролейном эфире) с получением 2,2-диметил-*N'*-третил-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазол-7-сульфонимидамида (120 мг, выход: 50%) в виде белого твердого вещества. МС: м/з 481,1 (M+Na⁺).

25 **Пример L5: Синтез 3,3-диметил-*N'*-третил-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазол-7-сульфонимидамида**

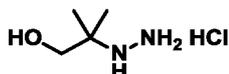
Шаг 1 – Синтез ди-трет-бутил-1-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)гидразин-1,2-дикарбоксилата



30 [106] К перемешиваемой смеси Mn(dmp)₃ (872 мг, 1,4 ммоль) в 2-пропанол (240 мл) добавляли 2-метил-2-пропен-1-ол (8 г, 110,94 ммоль) и фенилсилан (12 г, 110,9 ммоль) в атмосфере N₂. Затем к реакционной смеси порциями добавляли ди-*tert*-бутилазодикарбоксилат (38,3 г, 166,4 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали

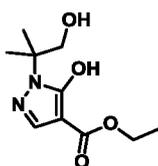
при 0°C в течение 1 ч., затем при 25°C в течение 15 часов в атмосфере N₂. Растворитель выпаривали, а остаток разбавляли водой (50 мл). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (20% EtOAc в петролейном эфире) с получением ди-*трет*-бутил-1-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)гидразин-1,2-дикарбоксилата (31,7 г, выход: 94%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄): δ = 3,88 (d, *J* = 10,8 Гц, 1H), 3,49 (d, *J* = 11,2 Гц, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,45 (s, 9H), 1,33 (s, 3H), 1,29 (s, 3H).

10 Шаг 2 – Синтез гидрохлорида 2-гидразинил-2-метилпропан-1-ола



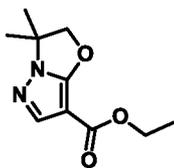
[107] Раствор 4 M HCl (160 мл, 640 ммоль) в 1,4-диоксане добавляли к ди-*трет*-бутил-1-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)гидразин-1,2-дикарбоксилату (15 мг, 49,28 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 15 часов. Смесь концентрировали и к неочищенному продукту добавляли МТБЭ (50 мл × 3). Полученное твердое вещество отфильтровывали и сушили с получением гидрохлорида 2-гидразино-2-метилпропан-1-ола (7,6 г, выход: 87%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ = 3,38 (s, 2H), 3,35 (s, 1H), 1,11 (s, 6H).

20 Шаг 3 – Синтез этил 5-гидрокси-1-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксилата



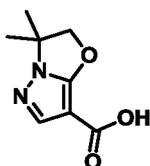
[108] Смесь гидрохлорида 2-гидразино-2-метилпропан-1-ола (7,6 г, 42,8 ммоль) и K₂CO₃ (11,8 г, 85,6 ммоль) в EtOH (152 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Затем добавляли диэтилэтоксиметилмалонат (9,3 г, 42,8 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 90°C и перемешивали в течение 15 часов в атмосфере N₂. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (10% MeOH в ДХМ) с получением этил-5-гидрокси-1-(2-гидрокси-1,1-диметил-этил)пиразол-4-карбоксилата (4,1 г, выход: 42%) в виде коричневого масла. МС: *m/z* 229,1 (M+H⁺).

Шаг 4 – Синтез этил-3,3-диметил-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазол-7-карбоксилата



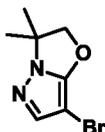
[109] К раствору этил-5-гидрокси-1-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-1*H*-пиразол-4-карбоксилата (3,8 г, 16,4 ммоль) и PPh_3 (12,9 г, 49,3 ммоль) в ТГФ (120 мл) по каплям добавляли ДИАД (9,8 мл, 49,3 ммоль) при 0°C в атмосфере N_2 .
 5 Затем реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 3 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл \times 2). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (50% EtOAc в петролейном эфире) с
 10 получением этил-3,3-диметил-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазол-7-карбоксилата (2,6 г, выход: 74%) в виде светло-желтого масла. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): $\delta = 7,74$ (s, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,32-4,23 (m, 2H), 1,59 (s, 6H), 1,33 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H).

Шаг 5 – Синтез 3,3-диметил-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазол-7-карбоновой кислоты



15 [110] К перемешиваемому раствору этил-3,3-диметил-2*H*-пиразоло[5,1-*b*]оксазол-7-карбоксилата (2,6 г, 12,1 ммоль) в ТГФ (25 мл) и MeOH (25 мл) добавляли $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (2,5 г, 60,7 ммоль) в воде (25 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 15 часов. Органический растворитель удаляли при пониженном
 20 давлении. pH смеси доводили до pH = 4 с помощью 2 н HCl . Водный слой экстрагировали 10% MeOH в DCM (50 мл \times 3), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением 3,3-диметил-2*H*-пиразоло[5,1-*b*]оксазол-7-карбоновой кислоты (2,2 г, выход: 97%) в виде желтого масла. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 12,08$ (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 4,92 (s, 2H), 1,47 (s, 6H).

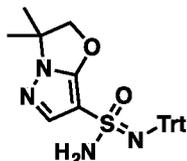
25 Шаг 6 – Синтез 7-бром-3,3-диметил-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазола



[111] К перемешиваемому раствору 3,3-диметил-2*H*-пиразоло[5,1-*b*]оксазол-7-карбоновой кислоты (2,2 г, 11,8 ммоль) в ДМФ (55 мл) добавляли NBS (2,1 г, 11,9 ммоль) и NaHCO_3 (1,5 г, 17,7 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в
 30 течение 1 часа в атмосфере N_2 . Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл).

Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (30% EtOAc в петролейном эфире) с получением 7-бром-3,3-диметил-2*H*-пиразоло[5,1-*b*]оксазола (2,5 г, выход: 98%) в виде желтого масла. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ = 7,31 (s, 1H), 4,74 (s, 2H), 1,57 (s, 6H).

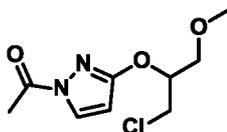
Шаг 7 – Синтез 3,3-диметил-*N'*-тритил-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазол-7-сульфонимидамида:



[112] В перемешанный раствор 7-бром-3,3-диметил-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазола (510 мг, 2,4 ммоль) в ТГФ (10,2 мл) добавляли *n*-BuLi (2,5 М в гексане, 1,1 мл, 2,6 ммоль) по каплям при -78°C в атмосфере азота и смесь перемешивали при этой температуре в течение 1 часа. Раствор TrtNSO (804 мг, 2,6 ммоль) в ТГФ (10,2 мл) добавляли по каплям и смесь перемешивали при -78°C в течение 30 минут перед помещением на ледяную баню и перемешивали в течение 1 часа при -0°C. Затем трет-бутилгипохлорит (0,3 мл, 2,5 ммоль) добавляли в нее при 0°C и смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. Позднее барботировали газообразный NH₃ (избыток) через смесь в течение 20 минут при 0°C и полученный раствор перемешивали в течение 16 часов при 25°C. Смесь концентрировали и неочищенный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния, 0-100% этилацетат в петролейном эфире) с получением 3,3-диметил-*N'*-тритил-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазол-7-сульфонимидамида (530 мг, выход: 52%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ = 7,42 (d, *J* = 7,6 Гц, 6H), 7,20-7,15 (m, 6H), 7,13-7,05 (m, 10H), 6,41 (s, 2H), 4,74 (s, 2H), 1,41 (s, 3H), 1,37 (s, 3H). МС: м/з 481,4 (M+Na⁺).

Пример L6: Синтез 2-(метоксиметил)-*N'*-тритил-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазол-7-сульфонимидамида

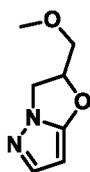
Шаг 1 – Синтез 1-(3-((1-хлор-3-метоксипропан-2-ил)окси)-1*H*-пиразол-1-ил)этанона:



[113] К раствору 1-(3-гидрокси-1*H*-пиразол-1-ил)этанона (3,0 г, 23,8 ммоль), 1-хлор-3-метоксипропан-2-ола (4,5 г, 35,7 ммоль) и PPh₃ (12,5 г, 47,6 ммоль) в безводном ТГФ (40 мл) медленно по каплям добавляли ДИАД (9,4 мл, 47,6 ммоль)

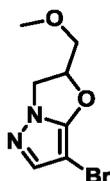
в атмосфере азота при 0°C. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры. Через 16 часов реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением и неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-10% этилацетата в петролейном эфире) с получением 1-(3-((1-хлор-3-метоксипропан-2-ил)окси)-1*H*-пиразол-1-ил)этанона (1,84 г, 33%) в виде желтого масла. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ = 8,07 (d, *J* = 3,2 Гц, 1H), 6,02 (d, *J* = 3,2 Гц, 1H), 5,15-5,03 (m, 1H), 3,95-3,80 (m, 2H), 3,76 (d, *J* = 4,8 Гц, 2H), 3,44 (s, 3H), 2,58 (s, 3H).

Шаг 2 – Синтез 2-(метоксиметил)-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазола:



[114] Смесь 1-(3-((1-хлор-3-метоксипропан-2-ил)окси)-1*H*-пиразол-1-ил)этанона (1,84 г, 7,9 ммоль), K₂CO₃ (3,28 г, 23,7 ммоль) и KI (0,26 г, 1,6 ммоль) в ДМФ (20 мл) перемешивали при 120°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-50% этилацетата в петролейном эфире) с получением 2-(метоксиметил)-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазола (750 мг, 62%) в виде бесцветного масла. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ = 7,35 (d, *J* = 1,2 Гц, 1H), 5,45-5,37 (m, 1H), 5,34 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 4,34 (t, *J* = 9,2 Гц, 1H), 4,16-4,11 (m, 1H), 3,72 (d, *J* = 4,8 Гц, 2H), 3,45 (s, 3H). МС: *m/z* 155,1 (M+H⁺).

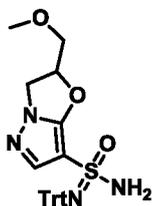
Шаг 3 – Синтез 7-бром-2-(метоксиметил)-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазола:



[115] К перемешиваемому раствору 2-(метоксиметил)-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазола (750 мг, 4,87 ммоль) в MeCN (10 мл) добавляли NBS (952 мг, 5,35 ммоль) порциями при 0°C. Через 1 час реакционную смесь гасили водой (30 мл). Водный слой экстрагировали с помощью ДХМ (20 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-20% EtOAc в петролейном эфире) с получением 7-бром-2-(метоксиметил)-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазола (820 мг, 72%) в виде желтого масла. ¹H-ЯМР (400

МГц, CDCl₃): δ = 7,29 (s, 1H), 5,50-5,42 (m, 1H), 4,36 (t, *J* = 9,2 Гц, 1H), 4,26-4,16 (m, 1H), 3,79-3,71 (m, 2H), 3,45 (s, 3H).

Шаг 4 – Синтез 2-(метоксиметил)-*N'*-тритил-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазол-7-сульфонимидамида:



5 [116] К раствору 7-бром-2-(метоксиметил)-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазола (400 мг, 1,72 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли 2,5 М *n*-BuLi (2,5 М в гексане, 0,77 мл, 1,92 ммоль) при -78°C в атмосфере N₂. Через 1 час по каплям добавляли раствор TrtNSO (587 мг, 1,92 ммоль) в ТГФ (10 мл). Смесь
10 перемешивали при -78°C в течение 30 минут перед тем, как поместить в баню со льдом при 0°C. После перемешивания при 0°C в течение дополнительно 1 часа к раствору при 0°C добавляли *трет*-бутилгипохлорит (0,21 мл, 1,87 ммоль). Через 30 минут через смесь барботировали газообразный NH₃ в течение 20 минут. Полученный раствор оставляли нагреваться до комнатной температуры и
15 перемешивали в течение дополнительных 16 часов. Смесь концентрировали под пониженным давлением и неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-3% метанола в ДХМ) с получением 2-(метоксиметил)-*N'*-тритил-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазол-7-сульфонимидамида (720 мг, выход: 88%) в виде коричневого твердого вещества.

20 **Пример L7: Синтез 3-(метоксиметил)-*N'*-тритил-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазол-7-сульфонимидамида**

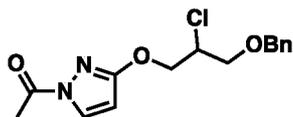
Шаг 1 – Синтез 1-бензилокси-3-хлорпропан-2-ола и 3-бензилокси-2-хлорпропан-1-ола:



25 [117] К перемешиваемому раствору 3-бензилоксипропан-1,2-диола (21,0 г, 115 ммоль) и трифенилфосфина (39,3 г, 150 ммоль) в толуоле (750 мл) добавляли по каплям ДИАД (35,0 г, 173 ммоль) при 0°C. Через 30 мин. к реакционной смеси по каплям добавляли TMSCl (3,1 г, 28,5 ммоль) при 0°C. Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение дополнительных
30 16 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением. К неочищенному остатку добавляли этилацетат и петролейный эфир (1:10; 200 мл) и смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали под пониженным давлением и очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 15% EtOAc в

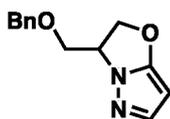
петролейном эфире) с получением 1-бензилокси-3-хлорпропан-2-ола (4,2 г, выход: 18%) и 3-бензилокси-2-хлорпропан-1-ола (8,1 г, выход: 35%), оба в виде бесцветных масел. 1-Бензилокси-3-хлор-пропан-2-ол: $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3): δ = 7,28-7,05 (m, 5H), 4,50-4,38 (m, 2H), 3,86 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 3,54-3,42 (m, 4H). 3-Бензилокси-2-хлор-пропан-1-ол: $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3): δ = 7,25-7,11 (m, 5H), 4,43 (s, 2H), 4,00 (s, 1H), 3,77-2,77 (m, 2H), 3,59 (d, J = 6,0 Гц, 2H).

Шаг 2 – Синтез 1-(3-(3-(бензилокси)-2-хлорпропокси)-1H-пиразол-1-ил)этан-1-она:



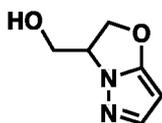
[118] В раствор 2-ацетил-1H-пиразол-5-она (5,5 г, 43,6 ммоль), 3-бензилокси-2-хлорпропан-1-ола (8,75 г, 43,6 ммоль) и PPh_3 (17,2 г, 65,4 ммоль) в ТГФ (120 мл) добавляли ДИАД (8,8 г, 43,6 ммоль) медленно при 0°C в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали под пониженным давлением и неочищенный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (0-10% этилацетата в петролейном эфире) с получением 1-(3-(3-(бензилокси)-2-хлорпропокси)-1H-пиразол-1-ил)этанона (диоксид кремния, 8,9 г, выход: 66%) в виде бесцветного масла. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3): δ 8,07 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,38-7,28 (m, 5 H), 5,99 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,60-4,54 (m, 1H), 4,52-4,46 (m, 1H), 4,39-4,36 (m, 1H), 3,85-3,75 (m, 2H), 2,58 (s, 3H).

Шаг 3 – Синтез 3-((бензилокси)метил)-2,3-дигидропиразоло[5,1-b]оксазола:



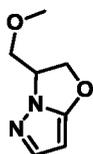
[119] Смесь 1-(3-(3-(бензилокси)-2-хлорпропокси)-1H-пиразол-1-ил)этанона (9,7 г, 31,4 ммоль), K_2CO_3 (13,0 г, 94,3 ммоль) и KI (1,0 г, 6,3 ммоль) в ДМФ (130 мл) перемешивали при 120°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния, 10-30% этилацетата в петролейном эфире) с получением 3-((бензилокси)метил)-2,3-дигидропиразоло[5,1-b]оксазола (3,7 г, выход: 51%) в виде бесцветного масла. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3): δ = 7,36-7,27 (m, 4H), 7,26-7,21 (m, 2H), 5,31 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 5,12-5,03 (m, 1H), 4,97-4,93 (m, 1H), 4,69-4,57 (m, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,86-3,83 (m, 1H), 3,77-3,71 (m, 1H). MS: m/z 231,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Шаг 4 – Синтез (2,3-дигидропиразоло[5,1-b]оксазол-3-ил)метанола:



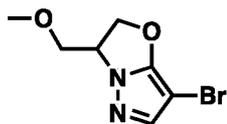
[120] Смесь 3-((бензилокси)метил)-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазола (3,7 г, 16,1 ммоль) и 10% Pd (1,7 г, 1,6 ммоль) на углеводе в этаноле (300 мл) перемешивали при 25°C в атмосфере H₂ (15 фунтов/кв. дюйм) в течение 72 часов. Реакционную смесь фильтровали через набивку CELITE® и фильтрат концентрировали с получением (2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазол-3-ил)метанола (1,7 г неочищенного, выход: 76%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 7,25 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 5,32 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 5,12 (t, *J* = 8,8 Гц, 1H), 4,95-4,91 (m, 1H), 4,57-4,51 (m, 1H), 3,75-3,61 (m, 2H).

Шаг 5 – Синтез 3-(метоксиметил)-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазола:



[121] К раствору (2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазол-3-ил)метанола (1,58 г, 11,3 ммоль) в безводном ДМФ (40 мл) добавляли NaN (60% в минеральном масле, 0,54 г, 13,5 ммоль) при 0°C в атмосфере N₂. Через 0,5 часа по каплям добавляли CH₃I (1,4 мл, 22,6 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Через 16 часов реакционную смесь гасили водой (30 мл). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-60% этилацетата в петролейном эфире) с получением 3-(метоксиметил)-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазола (1,5 г, выход: 86%) в виде желтого масла. ¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ = 7,34 (d, *J* = 1,6 Гц, 1H), 5,30 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 5,08 (t, *J* = 8,8 Гц, 1H), 4,98-4,90 (m, 1H), 4,65-4,55 (m, 1H), 3,81-3,63 (m, 2H), 3,33 (s, 3H).

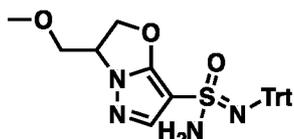
Шаг 6 – Синтез 7-бром-3-(метоксиметил)-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазола:



[122] В перемешанном раствору 3-(метоксиметил)-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазола (1,5 г, 9,73 ммоль) в MeCN (30 мл) добавляли NBS (1,9 г, 10,7 ммоль) порционно при 0°C в атмосфере азота. Реакционную смесь разводили водой (30 мл) и экстрагировали с помощью ДХМ (3 × 20 мл).

Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-40% EtOAc в петролейном эфире) с получением 7-бром-3-(метоксиметил)-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазола (1,72 г, выход: 76%) в виде желтого масла. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ = 7,31 (s, 1H) 5,18-5,09 (m, 1H), 5,04-4,97 (m, 1H), 4,71-4,64 (m, 1H), 3,76-3,69 (m, 2H), 3,38 (s, 3 H).

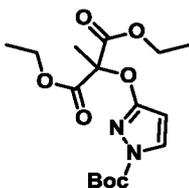
Шаг 7 – Синтез 3-(метоксиметил)-*N'*-тримил-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазол-7-сульфонимидамида:



[123] В раствор 7-бром-3-(метоксиметил)-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазола (1,7 г, 7,3 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли *n*-BuLi (2,5 М, 3,3 мл, 8,2 ммоль) при -78°C и смесь перемешивали при этой температуре в течение 1 часа в атмосфере азота. Раствор TrtNSO (2,7 г, 8,8 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли по каплям и смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин. перед помещением на ледяную баню и перемешивали в течение 1 часа в атмосфере азота. Затем *tert*-бутилгипохлорит (0,9 мл, 7,7 ммоль) добавляли в раствор при 0°C и полученную смесь перемешивали при 0°C . Затем газообразный NH_3 барботировали через смесь в течение 20 минут при 0°C и полученный раствор перемешивали в течение 16 ч. при 25°C . Смесь концентрировали и неочищенный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния, 0-3% метанола в дихлорметане) с получением 3-(метоксиметил)-*N'*-тримил-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазол-7-сульфонимидамида (850 мг, 28%) в виде коричневого твердого вещества. МС: m/z 497,1 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

Пример L8: Синтез 2-(метоксиметил)-2-метил-*N'*-тримил-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазол-7-сульфонимидамида

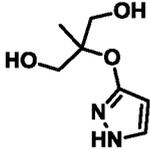
Шаг 1 – Синтез диэтил-2-((1-(трет-бутоксикарбонил)-1H-пиразол-3-ил)окси)-2-метилмалоната:



[124] К перемешиваемому раствору *tert*-бутил-3-гидрокси-1H-пиразол-1-карбоксилата (9,0 г, 48,8 ммоль) в MeCN (180 мл) добавляли K_2CO_3 (13,5 г, 97,7 ммоль) и диэтил-2-бром-2-метилмалоната (12,4 г, 48,8 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C . Через 16 часов реакционную смесь концентрировали под

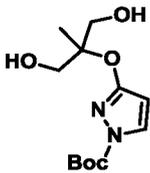
пониженным давлением и неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния, 10% EtOAc в петролейном эфире) с получением диэтил-2-((1-(*tert*-бутоксикарбонил)-1*H*-пиразол-3-ил)окси)-2-метилмалоната (16 г, выход: 92%) в виде бесцветного масла. МС: м/з 256,9 (M-
5 Vos⁺H⁺).

Шаг 2 – Синтез 2-((1*H*-пиразол-3-ил)окси)-2-метилпропан-1,3-диола:



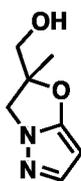
[125] Раствор LiAlH₄ (4,26 г, 112,2 ммоль) в ТГФ (125 мл) добавляли к перемешиваемому раствору диэтилового эфира 2-((1-(*tert*-бутоксикарбонил)-1*H*-
10 пиразол-3-ил)окси)-2-метилмалоната (10 г, 28,0 ммоль) в ТГФ (200 мл) по каплям при 0°C. Через 2 ч. реакцию смесь гасили водой (4,3 мл), 15% NaOH (4,3 мл) и водой (8,6 мл) при 0°C. Смесь сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением с получением 2-((1*H*-пиразол-3-
15 ил)окси)-2-метилпропан-1,3-диола (1,0 г, выход: 21%) в виде бесцветного масла, которое использовали в следующем шаге без дополнительной очистки. МС: м/з 173,2 (M+H⁺).

Шаг 3 – Синтез *tert*-бутил-3-((1,3-дигидрокси-2-метилпропан-2-ил)окси)-1*H*-пиразол-1-карбоксилата:



[126] К суспензии 2-((1*H*-пиразол-3-ил)окси)-2-метилпропан-1,3-диола (4,5 г, 26,1 ммоль), ДМАП (318 мг, 2,6 ммоль) и ТЭА (5,52 мл, 39,0 ммоль) в ДХМ (60 мл) добавляли по каплям (Boc)₂O (4,5 г, 26,1 ммоль) в ДХМ (10 мл) при 0°C. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры. Через 2 часа растворитель удаляли под пониженным давлением. Неочищенный остаток
25 очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния, 50% EtOAc в петролейном эфире) с получением *tert*-бутил-3-((1,3-дигидрокси-2-метилпропан-2-ил)окси)-1*H*-пиразол-1-карбоксилата (1,8 г, выход: 25%) в виде бесцветного масла. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ = 7,86 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 5,87 (d, *J* = 2,8 Гц, 1H), 4,24-4,00 (m, 2H), 3,90-3,64 (m, 4H), 1,59 (s, 9H), 1,43-1,32 (m, 3H).

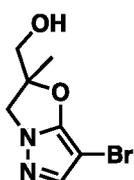
30 Шаг 4 – Синтез (2-метил-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазол-2-ил)метанола:



[127] В раствор соединения *tert*-бутил-3-((1,3-дигидрокси-2-метилпропан-2-ил)окси)-1*H*-пиразол-1-карбоксилата (370,0 г, 75,4% анализ, 1,02 моль, 1,0 экв.) в пиридине (3,7 л) добавляли по каплям SOCl_2 (243,8 г, 2,05 моль, 2,0 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. МТБЭ добавляли и HCl -соль пиридина затем удаляли фильтрацией. Фильтрат концентрировали. Остаток растворяли в МТБЭ (2 л), промывали 6 н HCl (500 мл), насыщ. NaHCO_3 (500 мл) и водой (500 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением соединения *tert*-бутил-3-((5-метил-2-оксидо-1,3,2-диоксатиан-5-ил)окси)-1*H*-пиразол-1-карбоксилата (421,0 г, чистота 64,8%), которое использовали для следующего шага непосредственно.

[128] В раствор соединения *tert*-бутил-3-((5-метил-2-оксидо-1,3,2-диоксатиан-5-ил)окси)-1*H*-пиразол-1-карбоксилата (420,0 г, неочищенный, 1,32 моль, 1,00 экв.) в ДМФ (4,2 л) добавляли K_2CO_3 (546,9 г, 3,96 моль, 3,0 экв.). Смесь нагревали до 120°C и перемешивали в течение 16 часов. Смесь охлаждали до 25°C, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью силикагелевой колонки (элюировали с помощью ДХМ: $\text{MeOH} = 10: 1$) с получением соединения (2-метил-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазол-2-ил)метанола (240,0 г, 50% анализ, чистота 80,1%, выход 76,0% за 2 шага). ЖХМС: 155,2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

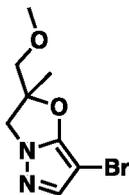
Шаг 5 – Синтез (7-бром-2-метил-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазол-2-ил)метанола:



[129] В раствор соединения (2-метил-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазол-2-ил)метанола (240,0 г, 50% анализ, 0,78 моль, 1,0 экв.) в MeCN (2,4 л) добавляли NBS (138,6 г, 0,778 моль, 1,0 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. После концентрирования остаток растворяли в ДХМ (2,4 л), промывали солевым раствором (2,4 л) и сушили над безводным Na_2SO_4 . Концентрированный остаток очищали с помощью силикагелевой колонки (элюировали гептаном: $\text{EtOAc} = 5: 1$) с получением соединения (7-бром-2-метил-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазол-2-ил)метанол (140,0 г, чистота 95,2%, 77% анализ, выход 59,4%) в виде желтоватого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$): δ 7,33 (s, 1H), 4,27 (d, $J = 9,4$ Гц, 1H), 4,05 (d, $J = 9,4$ Гц, 1H), 3,58 (dd, J

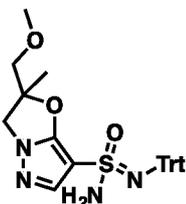
= 32,6, 12,2 Гц, 2H), 1,50 (s, 3H).

Шаг 6 – Синтез 7-бром-2-(метоксиметил)-2-метил-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазола:



5 [130] В раствор соединения (7-бром-2-метил-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазол-2-ил)метанола (104,0 г, 77% анализ, 343 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФ (800 мл) добавляли NaH (15,1 г, 60%, 377 ммоль, 1,1 экв.) при 0°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин., затем MeI (97,5 г, 687 ммоль, 2,0 экв.) добавляли по каплям. Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После
10 концентрирования остаток растворяли в ДХМ (30 об.), промывали солевым раствором (30 об.) и сушили над безводным Na₂SO₄. Концентрированный остаток очищали с помощью силикагелевой колонки (элюировали гептаном: EtOAc = 5: 1) с получением 7-бром-2-(метоксиметил)-2-метил-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазола (53,0 г, 95,8% анализ, чистота 95,5%, выход 59,8%). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ
15 7,29 (s, 1H), 4,36 (d, *J* = 9,2 Гц, 1H), 3,95 (d, *J* = 9,6 Гц, 1H), 3,60 (d, *J* = 10,4 Гц, 2H), 3,52 (d, *J* = 10,0 Гц, 2H), 3,42 (s, 3H), 1,63 (s, 3H). ЖХМС: 247,0, 249,0 ([M+H]⁺).

Шаг 7 – Синтез 2-(метоксиметил)-2-метил-*N'*-тритил-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазол-7-сульфонимидамида:

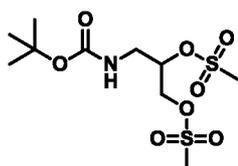


20 [131] В раствор 7-бром-2-(метоксиметил)-2-метил-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазола (500 мг, 2,0 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли *n*-BuLi (2,5 М в гексане, 0,97 мл, 2,4 ммоль) по каплям при -78°C в атмосфере N₂. Через 1 час раствор TrtNSO (1,2 г, 2,0 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли по каплям. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при -78°C в течение 20 минут и затем помещали на
25 ледяную баню при 0°C. После перемешивания в течение дополнительных 10 минут добавляли *трет*-бутилгипохлорит (958 мг, 2,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 минут, затем через смесь барботировали газообразный NH₃ в течение 5 минут. Полученный раствор оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение дополнительных 16 часов.
30 Реакционную смесь концентрировали досуха и неочищенный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния, 50% EtOAc в петролейном

эфире) с получением 2-(метоксиметил)-2-метил-N'-тримил-2,3-дигидропиразоло[5,1-b]оксазол-7-сульфонимида (600 мг, выход: 61%) в виде белого твердого вещества. МС: м/з 511,0 (M+Na⁺).

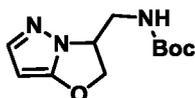
Пример L9: Синтез 3-((диметиламино)метил)-N'-тримил-2,3-дигидропиразоло[5,1-b]оксазол-7-сульфонимида

Шаг 1 – Синтез 3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропан-1,2-диилдиметансульфоната:



[132] В раствор *трет*-бутил-2,3-дигидроксипропилкарбамата (5,0 г, 26,2 ммоль) и ТЭА (18,1 мл, 130,7 ммоль) в ДХМ (54 мл) добавляли MsCl (5,3 мл, 68,2 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры. Через 16 часов реакционную смесь гасили водой (50 мл). Водный слой экстрагировали с помощью ДХМ (150 мл × 2). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением 3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)пропан-1,2-диилдиметансульфоната (8,5 г, выход: 94%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали непосредственно в следующем шаге без дополнительной очистки. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ = 5,09-4,91 (m, 2H), 4,50-4,44 (m, 1H), 4,39-4,33 (m, 1H), 3,59-3,40 (m, 2H), 3,13 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 1,46 (s, 9H).

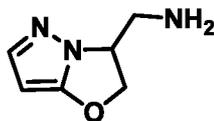
Шаг 2 – Синтез трет-бутил((2,3-дигидропиразоло[5,1-b]оксазол-3-ил)метил)карбамата:



[133] К раствору 1,2-дигидропиразол-3-она (2,0 г, 23,8 ммоль) и K₂CO₃ (11,5 г, 83,3 ммоль) в ДМФ (80 мл) добавляли 3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)пропан-1,2-диилдиметансульфонат (8,5 г, 24,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры в реакционную смесь гасили водой (100 мл). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл × 3), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния, 30% EtOAc в петролейном эфире) с получением *трет*-бутил((2,3-дигидропиразоло[5,1-b]оксазол-3-ил)метил)карбамата (1,5 г, выход: 26%) в виде желтого масла. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ = 7,16 (d, J = 1,6

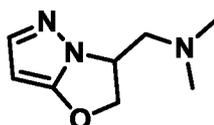
Гц, 1H), 5,24 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 4,99 (t, $J = 8,8$ Гц, 1H), 4,72-4,70 (m, 1H), 4,55-4,45 (m, 1H), 3,66-3,54 (m, 1H), 3,47-3,45 (m, 1H), 1,34 (s, 9H).

Шаг 3 – Синтез (2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазол-3-ил)метанамина:



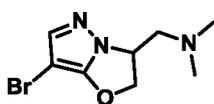
5 [134] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-((2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазол-3-ил)метил)карбамата (2,9 г, 12,1 ммоль) в EtOAc (15 мл) добавляли 4 н HCl/EtOA (15 мл) при комнатной температуре. Через 2 часа смесь концентрировали под пониженным давлением с получением (2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазол-3-ил)метанамина (1,7 г соли HCl) в виде белого
10 твердого вещества, которое использовали непосредственно в следующем шаге без дополнительной очистки.

Шаг 4 – Синтез 1-(2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазол-3-ил)-*N,N*-диметилметанамина:



15 [135] К раствору (2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазол-3-ил)метанамина (1,7 г, 12,2 ммоль) в MeOH (120 мл) добавляли формальдегид (1 мл, 36,7 ммоль) и AcOH (1,8 мл, 30,5 ммоль) при 0°C. Через 5 минут добавляли NaBH₃CN (3,1 г, 48,9 ммоль) и смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. Реакционную смесь гасили NaHCO₃ (с доведением до pH = 8). Водный слой экстрагировали с помощью
20 EtOAc (200 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния, 2% MeOH в ДХМ) с получением 1-(2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазол-3-ил)-*N,N*-диметилметанамина (1,6 г, выход: 78%) в
25 виде белого твердого вещества. МС: m/z 168,1 ($M+H^+$). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ = 7,35 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 5,32 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 5,14-5,07 (m, 1H), 4,95-4,87 (m, 1H), 4,60-4,51 (m, 1H), 2,90-2,84 (m, 1H), 2,66-2,57 (m, 1H), 2,28 (s, 6H).

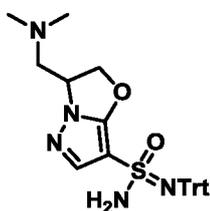
Шаг 5 – Синтез 1-(2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазол-3-ил)-*N,N*-диметилметанамина:



30 [136] К перемешиваемому раствору 1-(2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазол-3-ил)-*N,N*-диметилметанамина (1,0 г, 5,98 ммоль) в MeCN (30 мл) добавляли NBS

(1,1 г, 5,98 ммоль) при комнатной температуре. Через 30 минут реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NaHCO_3 (50 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (50 мл). Объединенные органические слои промывали водой (50 мл) и соевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния, 2% MeOH в ДХМ) с получением 1-(7-бром-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазол-3-ил)-*N,N*-диметилметанамина (1,3 г, выход: 88%) в виде желтого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ = 7,30 (s, 1H), 5,22-5,10 (m, 1H), 5,02-4,92 (m, 1H), 4,67-4,54 (m, 1H), 2,88-2,80 (m, 1H), 2,67-2,57 (m, 1H), 2,28 (s, 6H).

Шаг 6 – Синтез 3-((диметиламино)метил)-*N'*-тритил-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазол-7-сульфонимидамада:



[137] К раствору 1-(7-бром-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазол-3-ил)-*N,N*-диметилметанамина (1,3 г, 5,3 ммоль) в ТГФ (30 мл) по каплям добавляли *n*-BuLi (2,5 М в гексане, 2,5 мл, 6,34 ммоль) при -78°C в атмосфере азота. Через 1 час по каплям добавляли раствор TrtNSO (1,9 г, 6,33 ммоль) в ТГФ (10 мл). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при -78°C в течение 20 минут и затем помещали на ледяную баню при 0°C . После перемешивания в течение дополнительных 10 минут добавляли *трет*-бутилгипохлорит (632 мг, 5,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 минут, затем через смесь барботировали газообразный NH_3 в течение 5 минут. Полученный раствор оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение дополнительных 16 часов. Реакционную смесь концентрировали досуха и неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния, 3% MeOH в ДХМ) с получением 3-((диметиламино)метил)-*N'*-тритил-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазол-7-сульфонимидамада (600 мг, выход: 23%) в виде белого твердого вещества. МС: m/z 510,1 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

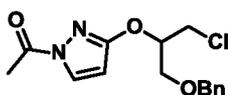
Пример L10: Синтез 2-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-*N'*-тритил-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазол-7-сульфонимидамада

Шаг 1 – Синтез 1-бензилокси-3-хлорпропан-2-ола и 3-бензилокси-2-хлорпропан-1-ола:



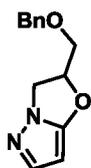
[138] К перемешиваемому раствору 3-бензилоксипропан-1,2-диола (21,0 г, 115 ммоль) и трифенилфосфина (39,3 г, 150 ммоль) в толуоле (750 мл) добавляли по каплям ДИАД (35,0 г, 173 ммоль) при 0°C. Через 30 мин. к реакционной смеси по каплям добавляли TMSCl (3,1 г, 28,5 ммоль) при 0°C. Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение дополнительных 16 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением. К неочищенному остатку добавляли этилацетат и петролейный эфир (1:10; 200 мл) и смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали под пониженным давлением и очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 15% EtOAc в петролейном эфире) с получением 1-бензилокси-3-хлорпропан-2-ола (4,2 г, выход: 18%) и 3-бензилокси-2-хлорпропан-1-ола (8,1 г, выход: 35%), оба в виде бесцветных масел. 1-Бензилокси-3-хлор-пропан-2-ол: ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ = 7,28-7,05 (m, 5H), 4,50-4,38 (m, 2H), 3,86 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 3,54-3,42 (m, 4H). 3-Бензилокси-2-хлор-пропан-1-ол: ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ = 7,25-7,11 (m, 5H), 4,43 (s, 2H), 4,00 (s, 1H), 3,77-2,77 (m, 2H), 3,59 (d, J = 6,0 Гц, 2H).

Шаг 2 – Синтез 1-(3-((1-(бензилокси)-3-хлорпропан-2-ил)окси)-1H-пиразол-1-ил)этанона:



[139] К раствору 2-ацетил-1H-пиразол-5-она (2,7 г, 21,0 ммоль), 1-бензилокси-3-хлорпропан-2-ола (4,2 г, 20,9 ммоль) и трифенилфосфина (8,3 г, 31,5 ммоль) в ТГФ (100 мл) медленно добавляли ДИАД (4,3 г, 21,0 ммоль) при 0°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния, 10% EtOAc в петролейном эфире) с получением 1-(3-((1-(бензилокси)-3-хлорпропан-2-ил)окси)-1H-пиразол-1-ил)этанона (2,2 г, выход: 33%) в виде бесцветного масла. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ = 8,08 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 7,41-7,31 (m, 5H), 6,03 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 5,16-5,12 (m, 1H), 4,70-4,58 (m, 2H), 4,02-3,95 (m, 1H), 3,93-3,83 (m, 3H), 2,57 (s, 3H).

Шаг 3 – Синтез 2-((бензилокси)метил)-2,3-дигидропиразоло[5,1-b]оксазола:

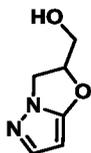


[140] Смесь 1-(3-((1-(бензилокси)-3-хлорпропан-2-ил)окси)-1H-пиразол-1-ил)этанона (400 мг, 1,4 ммоль), K₂CO₃ (565 мг, 4,1 ммоль) и KI (45 мг, 0,27 ммоль) в ДМФ (6 мл) перемешивали при 120°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали. Фильтрат

концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния, 30% EtOAc в петролейном эфире) с получением 2-((бензилокси)метил)-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазола (240 мг, выход: 77%) в виде бесцветного масла.

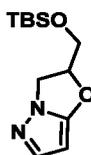
5 MS: m/z 231,0 ($M+H^+$)

Шаг 4 – Синтез 2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазол-2-илметанола:



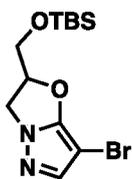
[141] Смесь 2-((бензилокси)метил)-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазола (420 мг, 1,8 ммоль) и Pd (190 мг, 0,18 ммоль) на угле в EtOH (40 мл) перемешивали при 10 25°C в атмосфере H₂ в течение 72 ч. Реакционную смесь фильтровали через короткий слой целита. Фильтрат концентрировали с получением 2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазол-2-илметанола (210 мг, выход: 82%) в виде белого твердого вещества. MS: m/z 140,8 ($M+H^+$).

Шаг 5 – Синтез 2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2,3-15 дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазола:



[142] К раствору 2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазол-2-илметанола (440 мг, 3,14 ммоль) и имидазола (860 мг, 12,6 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляли TBSCl (1,4 г, 9,42 ммоль) при 25°C. Через 16 ч. реакцию смесь гасили водой (20 мл). 20 Водный слой экстрагировали с помощью ДХМ (60 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (150 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния, 20% EtOAc в петролейном эфире) с получением 2-(((трет-25 бутилдиметилсилил)окси)метил)-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазола (650 мг, выход: 81%) в виде бесцветного масла. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ = 7,33 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 5,36-5,26 (m, 2H), 4,34-4,27 (m, 1H), 4,23-4,17 (m, 1H), 3,94-3,90 (m, 2H), 0,85 (s, 9H), 0,09 (s, 3H), 0,05 (s, 3H).

Шаг 6 – Синтез 7-бром-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2,3-30 дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазола:

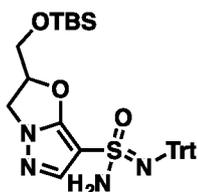


[143] В перемешанный раствор 2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазола (650 мг, 2,6 ммоль) в MeCN (20 мл) добавляли NBS (0,5 г, 2,8 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 0°C в течение 1 ч.

5 Реакционную смесь концентрировали и неочищенный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния, 0-20% EtOAc в петролейном эфире) с получением 7-бром-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазола (750 мг, выход: 88%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ = 7,28 (s, 1H), 5,45-5,30 (m, 1H), 4,40-4,27 (m, 2H), 4,04-3,97 (m, 1H), 3,93-3,86 (m, 1H), 0,85 (s, 9H), 0,10 (s, 3H), 0,07 (s, 3H).

10

Шаг 7 – Синтез 2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-*N'*-тритил-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазол-7-сульфонимидамида:



[144] В раствор (7-бром-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазол-2-ил)метокси-трет-бутилдиметилсилана (750 мг, 2,3 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли *n*-BuLi (2,5 М в гексане, 1,0 мл, 2,5 ммоль) по каплям при -78°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч., затем раствор TrtNSO (756 мг, 2,5 ммоль) в ТГФ (6 мл) добавляли по каплям и смесь перемешивали при -78°C в течение 20 мин. После перемешивания при 0°C в течение 10 минут добавляли *t*-BuOCl (0,3 мл, 2,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 20 минут, затем газообразный NH₃ барботировали через смесь в течение 5 минут. Полученный раствор оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение дополнительных 16 часов. Реакционную смесь концентрировали досуха и неочищенный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (10-30% EtOAc в петролейном эфире) с получением 2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-*N'*-тритил-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазол-7-сульфонимидамида (730 мг, выход: 49%) в виде желтого масла. МС: *m/z* 597,1 (M+Na⁺).

15

20

25

Пример L11: Синтез 3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-*N'*-тритил-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазол-7-сульфонимидамида

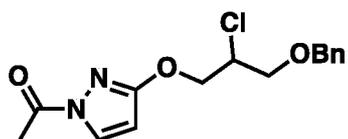
Шаг 1 – Синтез 1-бензилокси-3-хлорпропан-2-ола и 3-бензилокси-2-хлорпропан-1-ола:

30



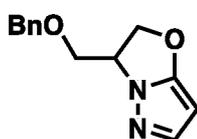
[145] К перемешиваемому раствору 3-бензилоксипропан-1,2-диола (21,0 г, 115 ммоль) и трифенилфосфина (39,3 г, 150 ммоль) в толуоле (750 мл) добавляли по каплям ДИАД (35,0 г, 173 ммоль) при 0°C. Через 30 мин. к реакционной смеси по каплям добавляли TMSCl (3,1 г, 28,5 ммоль) при 0°C. Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение дополнительных 16 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением. К неочищенному остатку добавляли этилацетат и петролейный эфир (1:10; 200 мл) и смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали под пониженным давлением и очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 15% EtOAc в петролейном эфире) с получением 1-бензилокси-3-хлорпропан-2-ола (4,2 г, выход: 18%) и 3-бензилокси-2-хлорпропан-1-ола (8,1 г, выход: 35%), оба в виде бесцветных масел. 1-Бензилокси-3-хлор-пропан-2-ол: ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ = 7,28-7,05 (m, 5H), 4,50-4,38 (m, 2H), 3,86 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 3,54-3,42 (m, 4H). 3-Бензилокси-2-хлор-пропан-1-ол: ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ = 7,25-7,11 (m, 5H), 4,43 (s, 2H), 4,00 (s, 1H), 3,77-2,77 (m, 2H), 3,59 (d, J = 6,0 Гц, 2H).

Шаг 2 – Синтез 1-(3-(3-(бензилокси)-2-хлорпропокси)-1H-пиразол-1-ил)этан-1-она:



[146] В раствор 2-ацетил-1H-пиразол-5-она (5,5 г, 43,6 ммоль), 3-бензилокси-2-хлорпропан-1-ола (8,75 г, 43,6 ммоль) и PPh₃ (17,2 г, 65,4 ммоль) в ТГФ (120 мл) добавляли ДИАД (8,8 г, 43,6 ммоль) медленно при 0°C в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали под пониженным давлением и неочищенный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (0-10% этилацетата в петролейном эфире) с получением 1-(3-(3-(бензилокси)-2-хлорпропокси)-1H-пиразол-1-ил)этанона (диоксид кремния, 8,9 г, выход: 66%) в виде бесцветного масла. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,07 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,38-7,28 (m, 5 H), 5,99 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,60-4,54 (m, 1H), 4,52-4,46 (m, 1H), 4,39-4,36 (m, 1H), 3,85-3,75 (m, 2H), 2,58 (s, 3H).

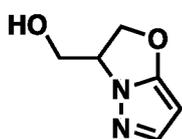
Шаг 3 – Синтез 3-((бензилокси)метил)-2,3-дигидропиразоло[5,1-b]оксазола:



[147] Смесь 1-(3-(3-(бензилокси)-2-хлорпропокси)-1H-пиразол-1-ил)этанона

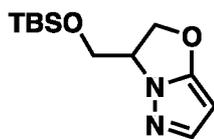
(9,7 г, 31,4 ммоль), K_2CO_3 (13,0 г, 94,3 ммоль) и KI (1,0 г, 6,3 ммоль) в ДМФ (130 мл) перемешивали при 120°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния, 10-30% этилацетата в петролейном эфире) с получением 3-((бензилокси)метил)-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазола (3,7 г, выход: 51%) в виде бесцветного масла. 1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ = 7,36-7,27 (m, 4H), 7,26-7,21 (m, 2H), 5,31 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 5,12-5,03 (m, 1H), 4,97-4,93 (m, 1H), 4,69-4,57 (m, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,86-3,83 (m, 1H), 3,77-3,71 (m, 1H). MS: m/z 231,0 ($M+H^+$).

Шаг 4 – Синтез (2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазол-3-ил)метанола:



[148] Смесь 3-((бензилокси)метил)-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазола (3,7 г, 16,1 ммоль) и 10 масс. % Pd (1,7 г, 1,6 ммоль) на углероде в этаноле (300 мл) перемешивали при 25°C в атмосфере H_2 (15 фунтов/кв. дюйм) в течение 72 часов. Реакционную смесь фильтровали через набивку CELITE® и фильтрат концентрировали с получением (2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазол-3-ил)метанола (1,7 г неочищенного, выход: 76%) в виде белого твердого вещества. 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 7,25 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 5,32 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 5,12 (t, J = 8,8 Гц, 1H), 4,95-4,91 (m, 1H), 4,57-4,51 (m, 1H), 3,75-3,61 (m, 2H).

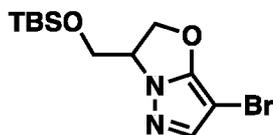
Шаг 5 – Синтез 3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазола:



[149] В раствор (2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазол-3-ил)метанола (1,5 г, 10,7 ммоль) и имидазола (2,9 г, 42,8 ммоль) в ДХМ (150 мл) добавляли TBSCl (4,8 г, 32,1 ммоль) при 25°C. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. в атмосфере N_2 . Реакционную смесь гасили с помощью H_2O (20 мл), экстрагировали с помощью ДХМ (60 мл x 2). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (150 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния, 10-20% EtOAc в петролейном эфире) с получением 3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазола (2,1 г, выход: 77%) в виде бесцветного масла. 1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$):

$\delta = 7,32$ (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), $5,28$ (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), $5,11-4,98$ (m, 2H), $4,60-4,51$ (m, 1H), $3,96-3,91$ (m, 2H), $0,83$ (s, 9H), $0,04$ (s, 3H), $-0,04$ (s, 3H).

Шаг 6 – Синтез 7-бром-3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазола:



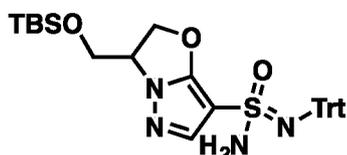
5

[150] В перемешанный раствор 3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазола (2,0 г, 7,8 ммоль) в ацетонитриле (40 мл) добавляли 1-бром-2,5-пирролидиндион (1,5 г, 8,6 ммоль) порционно при 0°C , который перемешивали при 0°C в течение 1 часа в атмосфере N_2 . Реакционную смесь концентрировали и неочищенный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния, 0-20% EtOAc в петролейном эфире) с получением 7-бром-3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазола (1,8 г, выход: 69%) в виде белого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): $\delta = 7,29$ (s, 1H), $5,16-5,04$ (m, 2H), $4,65-4,58$ (m, 1H), $4,01-3,94$ (m, 1H), $3,91-3,85$ (m, 1H), $1,50-1,49$ (m, 1H), $0,83$ (s, 9H), $0,04$ (s, 3H), $-0,04$ (s, 3H).

10

15

Шаг 7 – Синтез 3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-*N'*-тритил-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазол-7-сульфонимидамида



[151] В раствор 7-бром-3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазола (500 мг, 1,5 ммоль) в ТГФ (4 мл) добавляли *n*-BuLi (2,5 М в гексане, 0,8 мл, 1,9 ммоль) по каплям при -78°C в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при -78°C в течение 0,5 часа, затем раствор TrtNSO (504 мг, 1,6 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли по каплям и смесь перемешивали при -78°C в течение 20 минут и 10 минут при 0°C . Затем *t*-BuOCl (0,2 мл, 1,9 ммоль) добавляли и смесь перемешивали в течение 20 минут. Затем газообразный NH_3 барботировали через смесь в течение 5 минут при 0°C . Полученный раствор оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение дополнительных 16 часов. Реакционную смесь концентрировали досуха и неочищенный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния, 10-30% EtOAc в петролейном эфире) с получением 3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-*N'*-тритил-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазол-7-сульфонимидамида (320 мг, выход: 37%) в виде желтого масла. МС: m/z 597,1

20

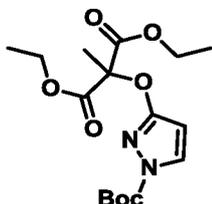
25

30

(M+Na⁺).

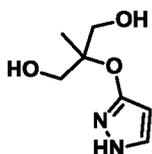
Пример L12: Шаг 8 – Синтез 2-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2-метил-*N'*-тритил-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазол-7-сульфонимида

Шаг 1 – Синтез диэтил-2-((1-(*трет*-бутоксикарбонил)-1H-пиразол-3-ил)окси)-2-метилмалоната:



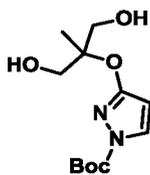
[152] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-3-гидрокси-1H-пиразол-1-карбоксилата (9,0 г, 48,8 ммоль) в MeCN (180 мл) добавляли K₂CO₃ (13,5 г, 97,7 ммоль) и диэтил-2-бром-2-метилмалоната (12,4 г, 48,8 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C. Через 16 часов реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением и неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния, 10% EtOAc в петролейном эфире) с получением диэтил-2-((1-(*трет*-бутоксикарбонил)-1H-пиразола-3-ил)окси)-2-метилмалоната (16 г, выход: 92%) в виде бесцветного масла. МС: м/з 256,9 (M-Boc⁺H⁺).

Шаг 2 – Синтез 2-((1H-пиразол-3-ил)окси)-2-метилпропан-1,3-диола:



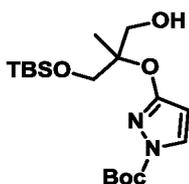
[153] Раствор LiAlH₄ (4,26 г, 112,2 ммоль) в ТГФ (125 мл) добавляли к перемешиваемому раствору диэтилового эфира 2-((1-(*трет*-бутоксикарбонил)-1H-пиразол-3-ил)окси)-2-метилмалоната (10 г, 28,0 ммоль) в ТГФ (200 мл) по каплям при 0°C. Через 2 ч. реакционную смесь гасили водой (4,3 мл), 15% NaOH (4,3 мл) и водой (8,6 мл) при 0°C. Смесь сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением с получением 2-((1H-пиразол-3-ил)окси)-2-метилпропан-1,3-диола (1,0 г, выход: 21%) в виде бесцветного масла, которое использовали в следующем шаге без дополнительной очистки. МС: м/з 173,2 (M+H⁺).

Шаг 3 – Синтез *трет*-бутил-3-((1,3-дигидрокси-2-метилпропан-2-ил)окси)-1H-пиразол-1-карбоксилата:



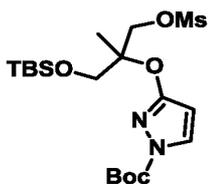
- [154] К суспензии 2-((1*H*-пиразол-3-ил)окси)-2-метилпропан-1,3-диола (4,5 г, 26,1 ммоль), ДМАП (318 мг, 2,6 ммоль) и ТЭА (5,52 мл, 39,0 ммоль) в ДХМ (60 мл) добавляли по каплям (Boc)₂O (4,5 г, 26,1 ммоль) в ДХМ (10 мл) при 0°C.
- 5 Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры. Через 2 часа растворитель удаляли под пониженным давлением. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния, 50% EtOAc в петролейном эфире) с получением *tert*-бутил-3-((1,3-дигидрокси-2-метилпропан-2-ил)окси)-1*H*-пиразол-1-карбоксилата (1,8 г, выход: 25%) в виде
- 10 бесцветного масла. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ = 7,86 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 5,87 (d, *J* = 2,8 Гц, 1H), 4,24-4,00 (m, 2H), 3,90-3,64 (m, 4H), 1,59 (s, 9H), 1,43-1,32 (m, 3H).

Шаг 4 – Синтез трет-бутил-3-((1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)окси)-1*H*-пиразол-1-карбоксилата:



- 15 [155] К раствору *tert*-бутил-3-((1,3-дигидрокси-2-метилпропан-2-ил)окси)-1*H*-пиразол-1-карбоксилата (2,0 г, 7,34 ммоль) и имидазола (1,5 г, 22,0 ммоль) в ДХМ (50 мл) по каплям добавляли TBSCl (1,1 г, 7,34 ммоль) в ДХМ (5 мл) при 0°C. Через 2 часа смесь концентрировали и неочищенный остаток очищали с помощью
- 20 колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния, 5% EtOAc в петролейном эфире) с получением *tert*-бутил-3-((1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)окси)-1*H*-пиразол-1-карбоксилата (1,5 г, выход: 53%) в виде бесцветного масла. МС: *m/z* 409,1 (M+Na⁺).

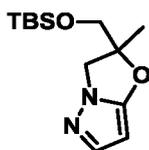
Шаг 5 – Синтез трет-бутил-3-[1-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]-1-метил-2-метилсульфонилоксиэтокси]пиразол-1-карбоксилата:



- 25 [156] К смеси ТЭА (1,35 мл, 9,31 ммоль) и *tert*-бутил-3-((1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)окси)-1*H*-пиразол-1-карбоксилата (1,8 г, 4,66 ммоль) в ДХМ (36 мл) добавляли MsCl (0,43 мл, 5,5 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. и при

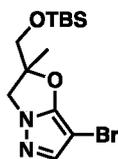
25°C в течение 0,5 ч. Реакционную смесь разводили с помощью ДХМ (20 мл). Органический слой промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением с получением *трет*-бутил-3-[1-[[*трет*-бутил(диметил)силил]оксиметил]-1-метил-2-метилсульфонилоксиэтокси]пиразол-1-карбоксилата (2,1 г, выход: 97%) в виде бесцветного масла, которое использовали в следующем шаге без дополнительной очистки. МС: м/з 487,1 (M+Na⁺).

Шаг 6 – Синтез 2-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2-метил-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазола:



[157] Смесь *трет*-бутил-3-[1-[[*трет*-бутил(диметил)силил]оксиметил]-1-метил-2-метилсульфонилоксиэтокси]пиразол-1-карбоксилата (2,1 г, 4,52 ммоль) и K₂CO₃ (1,87 г, 13,56 ммоль) в ДМФ (50 мл) перемешивали при 120°C. Через 16 часов реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния, 10% EtOAc в петролейном эфире) с получением 2-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2-метил-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазола (800 мг, выход: 66%) в виде бесцветного масла. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ = 7,33 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 5,27 (s, 1H), 4,32 (d, *J* = 9,2 Гц, 1H), 3,91 (d, *J* = 9,2 Гц, 1H), 3,83-3,74 (m, 1H), 3,70-3,61 (m, 1H), 1,58 (s, 3H), 0,84 (s, 9H), 0,05 (d, *J* = 14,4 Гц, 6H).

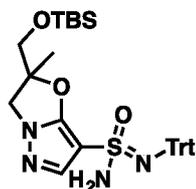
Шаг 7 – Синтез 7-бром-2-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2-метил-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазола:



[158] В перемешанный раствор 2-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2-метил-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазола (600 мг, 2,2 ммоль) в MeCN (20 мл) добавляли NBS (358 мг, 2,0 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 12 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния, 30% EtOAc в петролейном эфире) с получением 7-бром-2-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2-метил-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазола (650 мг, выход: 91%) в виде желтого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ = 7,28 (s, 1H), 4,41 (d, *J* = 9,2 Гц, 1H),

3,97 (d, $J = 9,2$ Гц, 1H), 3,82 (d, $J = 10,8$ Гц, 1H), 3,67 (d, $J = 10,8$ Гц, 1H), 1,60 (s, 3H), 0,82 (s, 9H), 0,07 (s, 3H), 0,03 (s, 3H).

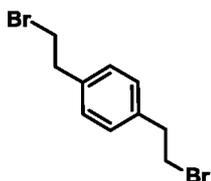
Шаг 8 – Синтез 2-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2-метил-*N'*-тритил-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазол-7-сульфонимидамида:



5 [159] В раствор 7-бром-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2-метил-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазола (350 мг, 1,0 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли *n*-BuLi (2,5 М в гексане, 0,48 мл, 1,2 ммоль) по каплям при -78°C в атмосфере N_2 . Через 1 час раствор TrtNSO (615 мг, 2,0 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли по каплям. 10 Реакционной смеси позволяли перемешиваться при -78°C в течение 20 минут и затем помещали на ледяную баню при 0°C . После перемешивания в течение дополнительных 10 минут добавляли *трет*-бутилгипохлорит (131 мг, 1,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 минут, затем через смесь барботировали газообразный NH_3 в течение 5 минут. Полученный раствор 15 оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение дополнительных 16 часов. Реакционную смесь концентрировали досуха и неочищенный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния, 50% EtOAc в петролейном эфире) с получением 2-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2-метил-*N'*-тритил-2,3-дигидропиразоло[5,1- 20 *b*]оксазол-7-сульфонимидамида (240 мг, выход: 40%) в виде белого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): $\delta = 7,55$ (d, $J = 7,6$ Гц, 6H), 7,26-7,18 (m, 9H), 7,18-7,13 (m, 3H), 4,35 (d, $J = 9,2$ Гц, 1H), 3,92-3,78 (m, 2H), 3,70-3,60 (m, 1H), 1,62 (s, 3H), 0,79 (d, $J = 2,4$ Гц, 9H), 0,06 (s, 3H), 0,03 (s, 3H).

Пример R1: Синтез трицикло[6.2.0.0^{3,6}]дека-1,3(6),7-триен-2-амина

25 Шаг 1 – Синтез 1,4-бис(2-бромэтил)бензола:



[160] Смесь 2,2'-(1,4-фенилен)диэтанола (3 г, 18,1 ммоль) в HBr (30 мл) перемешивали при 100°C . Через 20 часов смесь разбавляли водой (100 мл). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл \times 2). Объединенные 30 органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под пониженным давлением с получением 1,4-бис(2-

бромэтил)бензола (4,8 г, выход: 91%) в виде белого твердого вещества, которое использовали в следующем шаге без дополнительной очистки. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3): $\delta = 7,18$ (s, 4H), 3,57 (t, $J = 7,6$ Гц, 4H), 3,16 (t, $J = 7,6$ Гц, 4H).

Шаг 2 – Синтез 1,4-дибром-2,5-бис(2-бромэтил)бензола:



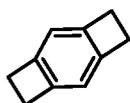
5

[161] К смеси 1,4-бис(2-бромэтил)бензола (4 г, 13,7 ммоль) в CHCl_3 (40 мл) добавляли I_2 (104 мг, 0,4 ммоль), Fe (77 мг, 1,4 ммоль) и Br_2 (1,75 мл, 34,3 ммоль) при комнатной температуре. Через 16 часов смесь разбавляли водой (200 мл). Водный слой экстрагировали с помощью ДХМ (100 мл \times 2). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под пониженным давлением с получением 1,4-дибром-2,5-бис(2-бромэтил)бензола (5,6 г, выход: 91%) в виде белого твердого вещества, которое использовали в следующем шаге без дополнительной очистки. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3): $\delta = 7,47$ (s, 2H), 3,58 (t, $J = 7,6$ Гц, 4H), 3,25 (t, $J = 7,6$ Гц, 4H).

10

15

Шаг 3 – Синтез трицикло[6.2.0.0^{3,6}]дека-1,3(6),7-триена:

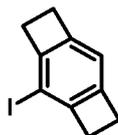


[162] К смеси 1,4-дибром-2,5-бис(2-бромэтил)бензола (10 г, 22,3 ммоль) в ТГФ (100 мл) при -100°C добавляли $n\text{-BuLi}$ (17,8 мл, 44,5 ммоль). Через 30 минут реакционную смесь гасили водой (50 мл). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл \times 2). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный остаток очищали с помощью перекристаллизации из EtOH (10 мл) с получением трицикло[6.2.0.0^{3,6}]дека-1,3(6),7-триена (1,5 г, выход: 46%) в виде белого твердого вещества. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3): $\delta = 6,80$ (s, 2H), 3,13 (s, 8H).

20

25

Шаг 4 – Синтез 2-йодтрицикло[6.2.0.0^{3,6}]дека-1,3(6),7-триена:

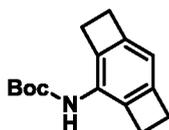


[163] Смесь трицикло[6.2.0.0^{3,6}]дека-1,3(6),7-триена (500 мг, 3,8 ммоль) и NBS (1,3 г, 5,8 ммоль) в HOAc (10 мл) перемешивали при 70°C . Через 3 часа смесь разбавляли водой (200 мл). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл \times 2). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 ,

30

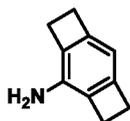
5 фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния, 100% в петролейном эфире) с получением 2-йодтрицикло[6.2.0.0^{3,6}]дека-1,3(6),7-триена (300 мг, выход: 31%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ = 6,74 (s, 1H), 3,01 (s, 8H).

Шаг 5 – Синтез трет-бутилтрицикло[6.2.0.0^{3,6}]дека-1,3(6),7-триен-2-илкарбамата:



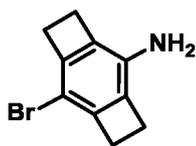
10 [164] Смесь BocNH₂ (131 мг, 1,2 ммоль), Pd₂(dba)₃ (36 мг, 0,04 ммоль), Xphos (37 мг, 0,08 ммоль), t-BuOK (137 мг, 1,2 ммоль) и 2-йодтрицикло[6.2.0.0^{3,6}]дека-1,3(6),7-триена (100 мг, 0,4 ммоль) в толуоле (3 мл) перемешивали при 100°C в атмосфере N₂. Через 12 часов реакционную смесь охлаждали до 25°C, реакционную смесь фильтровали и промывали EtOAc (50 мл). Фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный остаток
15 очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния, 100% в петролейном эфире) с получением *tert*-бутилтрицикло[6.2.0.0^{3,6}]дека-1,3(6),7-триен-2-илкарбамата (60 мг, выход: 63%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ = 6,55 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 3,16 (d, J = 4,0 Гц, 4H), 3,05 (d, J = 4,0 Гц, 4H), 1,52 (s, 9H).

20 Шаг 6 – Синтез трицикло[6.2.0.0^{3,6}]дека-1,3(6),7-триен-2-амин:



25 [165] К смеси *tert*-бутилтрицикло[6.2.0.0^{3,6}]дека-1,3(6),7-триен-2-илкарбамата (500 мг, 2,0 ммоль) в ДХМ (6 мл) добавляли ТФК (2 мл) при комнатной температуре. Через 2 часа смесь разбавляли водой (50 мл) и раствор доводили до pH = 8 добавлением насыщенного водного раствора NaHCO₃. Смесь концентрировали под пониженным давлением и неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния, 20% EtOAc в петролейном эфире) с получением трицикло[6.2.0.0^{3,6}]дека-1,3(6),7-триен-2-амин (220 мг, выход: 74%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ = 6,33 (s, 1H), 3,46 (s, 2H), 3,09-2,97 (m, 8H).
30

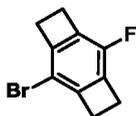
Пример R2: Синтез 7-бромтрицикло[6.2.0.0^{3,6}]дека-1,3(6),7-триен-2-амин



[166] К раствору трицикло[6.2.0.0^{3,6}]дека-1,3(6),7-триен-2-амина (100 мг, 0,7 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляли NBS (123 мг, 0,7 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. Через 1 час смесь концентрировали под пониженным давлением и неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-7% EtOAc в петролейном эфире) с получением 7-бромтрицикло[6.2.0.0^{3,6}]дека-1,3(6),7-триен-2-амина (140 мг, выход: 91%) в виде светло-желтого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ = 3,46 (s, 2H), 3,04-2,98 (m, 4H), 2,97-2,90 (m, 4H). MS: m/z 224,0 (M+H⁺).

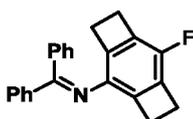
10 **Пример R3: Синтез 7-фтортрицикло[6.2.0.0^{3,6}]дека-1,3(6),7-триен-2-амина**

Шаг 1 – Синтез 2-бром-7-фтортрицикло[6.2.0.0^{3,6}]дека-1,3(6),7-триена:



[167] К перемешиваемому раствору 7-бромтрицикло[6.2.0.0^{3,6}]дека-1,3(6),7-триен-2-амина (140 мг, 0,6 ммоль) в HF/пиридине (2,5 мл, 0,6 ммоль) добавляли изопентилнитрит (0,2 мл, 0,9 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. Затем реакцию смесь нагревали до 60°C в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакцию смесь разбавляли EtOAc (50 мл) и водой (20 мл). Органический слой промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния, 100% в петролейном эфире) с получением 2-бром-7-фтортрицикло[6.2.0.0^{3,6}]дека-1,3(6),7-триена (110 мг, выход: 78%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ = 3,12-3,04 (m, 8H).

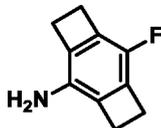
Шаг 2 – Синтез N-(дифенилметил)-7-фтортрицикло[6.2.0.0^{3,6}]дека-1,3(6),7-триен-2-амина:



[168] Смесь 2-бром-7-фтортрицикло[6.2.0.0^{3,6}]дека-1,3(6),7-триена (110 мг, 0,5 ммоль), бензофенонимина (176 мг, 1,0 ммоль), Ruphos Pd G3 (41 мг, 0,05 ммоль) и *t*-BuONa (140 мг, 1,5 ммоль) в толуоле (4 мл) перемешивали при 100°C в течение 15 часов в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры добавляли воду (10 мл). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над безводным

Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением *N*-(дифенилметилден)-7-фтортрицикло[6.2.0.0^{3,6}]дека-1,3(6),7-триен-2-амин (155 мг неочищенного) в виде коричневого масла, которое использовали непосредственно в следующем шаге без дополнительной очистки. МС: *m/z* 328,1 (M+H⁺).

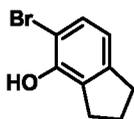
5 Шаг 3 – Синтез 7-фтортрицикло[6.2.0.0^{3,6}]дека-1,3(6),7-триен-2-амина:



[169] К раствору *N*-(дифенилметилден)-7-фтортрицикло[6.2.0.0^{3,6}]дека-1,3(6),7-триен-2-амина (155 мг неочищенного) в ТГФ (3 мл) добавляли 2 М HCl (3 мл, 6 ммоль) при комнатной температуре. Через 2 часа реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор NaHCO₃ (15 мл). Водный слой экстрагировали 10% метанолом в дихлорметане (30 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный остаток очищали с помощью преп-ТСХ (диоксид кремния, 10% EtOAc в петролейном эфире) с получением 7-фтортрицикло[6.2.0.0^{3,6}]дека-1,3(6),7-триен-2-амина (70 мг, выход: 91%) в виде желтого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ = 3,38 (s, 2H), 3,10-3,05 (m, 4H), 3,00-2,95 (m, 4H). МС: *m/z* 164,1 (M+H⁺).

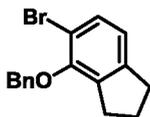
Пример R4: Синтез 2-метил-2,4,5,6-тетрагидро-1H-циклобута[f]инден-3-амина

20 Шаг 1 – Синтез 5-бром-2,3-дигидро-1H-инден-4-ола



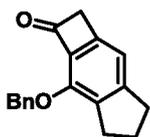
[170] К раствору 2,3-дигидро-1H-инден-4-ола (10 г, 74 ммоль) и *i*-Pr₂NH (1,05 мл, 7 ммоль) в ДХМ (80 мл) добавляли NBS (13,3 г, 75 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл). Водный слой экстрагировали с помощью ДХМ (100 мл × 2). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (100% петролейный эфир) с получением 5-бром-2,3-дигидро-1H-инден-4-ола (12 г, выход: 76%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ = 7,23 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 6,70 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 5,55 (s, 1H), 2,96-2,85 (m, 4H), 2,15-2,07 (m, 2H).

Шаг 2 – Синтез 4-(бензилокси)-5-бром-2,3-дигидро-1H-индена



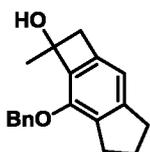
[171] К смеси 5-бром-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ола (12 г, 52,32 ммоль) и K_2CO_3 (15,57 г, 112,64 ммоль) в MeCN (100 мл) добавляли BnBr (7,4 мл, 62 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 3 часов. Смесь гасили водой (80 мл). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (60 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагелем (100% петролейный эфир) с получением 4-(бензилокси)-5-бром-2,3-дигидро-1*H*-индена (11 г, выход: 64%) в виде желтого масла. 1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ = 7,55-7,50 (m, 2H), 7,44-7,32 (m, 4H), 6,88 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 5,01 (s, 2H), 2,97-2,83 (m, 4H), 2,14-1,97 (m, 2H).

Шаг 3 – Синтез 7-(бензилокси)-2,4,5,6-тетрагидро-1*H*-циклобута[f]инден-1-она



[172] К перемешиваемому раствору 4-бензилокси-5-броминдана (4,0 г, 13,2 ммоль) в ТГФ (60 мл) добавляли $NaNH_2$ (2,1 г, 52,7 ммоль) и 1,1-диэтоксиэтилен (3,1 г, 26,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 2 часов в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь выливали в воду со льдом и добавляли 4 н HCl для доведения pH до pH = 2. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (60 мл × 2). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (5% EtOAc в петролейном эфире) с получением 7-(бензилокси)-2,4,5,6-тетрагидро-1*H*-циклобута[f]инден-1-она (1 г, выход: 28%) в виде желтого твердого вещества. 1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ = 7,48-7,45 (m, 2H), 7,40-7,31 (m, 3H), 6,93 (s, 1H), 5,52 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 2,96 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 2,87 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 2,16-2,07 (m, 2H).

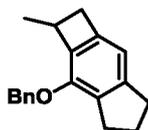
Шаг 4 – Синтез 7-(бензилокси)-1-метил-2,4,5,6-тетрагидро-1*H*-циклобута[f]инден-1-ола



[173] К перемешиваемому раствору 7-(бензилокси)-2,4,5,6-тетрагидро-1*H*-циклобута[f]инден-1-она (1,2 г, 4,5 ммоль) в ТГФ (24 мл) добавляли $MeMgBr$ (1,8

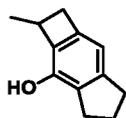
мл, 5,5 ммоль) по каплям в атмосфере азота при -78°C . После добавления реакционную смесь оставляли нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 20 мин. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (20 мл). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл \times 2). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (20% EtOAc в петролейном эфире) с получением 7-(бензилокси)-1-метил-2,4,5,6-тетрагидро-1*H*-циклобута[*f*]инден-1-ола (1,1 г, выход: 86%) в виде белого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ = 7,49-7,44 (m, 2H), 7,41-7,37 (m, 2H), 7,35-7,30 (m, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,50-5,39 (m, 1H), 5,35-5,23 (m, 1H), 3,34-3,23 (m, 1H), 3,20-3,06 (m, 1H), 2,97-2,76 (m, 4H), 2,34 (s, 1H), 2,09-2,02 (m, 2H), 1,77 (s, 3H).

Шаг 5 – Синтез 7-(бензилокси)-1-метил-2,4,5,6-тетрагидро-1*H*-циклобута[*f*]индена



[174] К перемешиваемому раствору 7-(бензилокси)-1-метил-2,4,5,6-тетрагидро-1*H*-циклобута[*f*]индена (1,1 г, 3,9 ммоль) и Et_3SiH (0,75 мл, 4,7 ммоль) в ДХМ (44 мл) добавляли по каплям $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0,6 мл, 4,7 ммоль) при -78°C . После добавления реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NaHCO_3 (30 мл). Водный слой экстрагировали с помощью ДХМ (50 мл \times 2). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (10% EtOAc в петролейном эфире) с получением 7-(бензилокси)-1-метил-2,4,5,6-тетрагидро-1*H*-циклобута[*f*]индена (740 мг, выход: 71%) в виде желтого масла. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ = 7,46-7,36 (m, 4H), 7,34-7,30 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,29-5,20 (m, 1H), 5,19-5,13 (m, 1H), 3,65-3,50 (m, 1H), 3,32-3,27 (m, 1H), 2,92-2,86 (m, 4H), 2,63-2,59 (m, 1H), 2,08-1,99 (m, 2H), 1,52 (d, J = 6,8 Гц, 3H).

Шаг 6 – Синтез -2-метил-2,4,5,6-тетрагидро-1*H*-циклобута[*f*]инден-3-ола

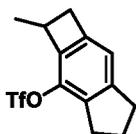


[175] Смесь 7-(бензилокси)-1-метил-2,4,5,6-тетрагидро-1*H*-циклобута[*f*]индена (740 мг, 2,8 ммоль) и 10% Pd (296 мг, 0,3 ммоль) на угле в MeOH (74 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа в

атмосфере H_2 . Суспензию фильтровали через слой CELITE® и слой промывали MeOH (20 мл × 3). Объединенные фильтраты концентрировали и неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (20% EtOAc в петролейном эфире) с получением 2-метил-2,4,5,6-тетрагидро-1*H*-циклобута[*f*]инден-3-ола (450 мг, выход: 92%) в виде белого твердого вещества.

1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ = 6,62 (s, 1H), 4,45 (s, 1H), 3,60-3,46 (m, 1H), 3,28-3,23 (m, 1H), 2,91 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 2,81 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 2,58-2,55 (m, 1H), 2,11-2,03 (m, 2H), 1,44 (d, J = 6,8 Гц, 3H).

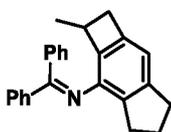
Шаг 7 – Синтез 2-метил-2,4,5,6-тетрагидро-1*H*-циклобута[*f*]инден-3-илтрифторметансульфоната



[176] К перемешиваемому раствору 2-метил-2,4,5,6-тетрагидро-1*H*-циклобута[*f*]инден-3-ола (450 мг, 2,6 ммоль) и пиридина (1,04 мл, 12,9 ммоль) в ДХМ (38 мл) добавили Tf_2O (0,52 мл, 3,1 ммоль) при $0^\circ C$. Реакционную смесь перемешивали при $0^\circ C$ в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили водой (50 мл). Водный слой экстрагировали с помощью ДХМ (50 мл × 2). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (10% EtOAc в петролейном эфире) с получением 2-метил-2,4,5,6-тетрагидро-1*H*-циклобута[*f*]инден-3-илтрифторметансульфоната (0,7 г, выход: 88,5%) в виде бесцветного масла.

1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ = 6,96 (s, 1H), 3,67-3,64 (m, 1H), 3,34-3,29 (m, 1H), 2,97-2,88 (m, 4H), 2,64-2,60 (m, 1H), 2,21-2,06 (m, 2H), 1,43 (d, J = 6,8 Гц, 3H).

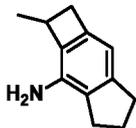
Шаг 8 – Синтез *N*-(дифенилметилден)-2-метил-2,4,5,6-тетрагидро-1*H*-циклобута[*f*]инден-3-амина



[177] Смесь 2-метил-2,4,5,6-тетрагидро-1*H*-циклобута[*f*]инден-3-илтрифторметансульфоната (700 мг, 2,3 ммоль), дифенилметанимина (497 мг, 2,8 ммоль), BINAP (214 мг, 0,4 ммоль), $Pd(OAc)_2$ (90 мг, 0,4 ммоль) и Cs_2CO_3 (1,5 г, 4,6 ммоль) в 1,4-диоксане (23 мл) перемешивали при $100^\circ C$ в течение 4 часов в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор NH_4Cl (20 мл). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл × 3). Объединенные органические слои промывали водой (10 мл), насыщенным солевым раствором (10 мл) и выпаривали

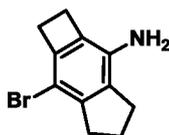
под пониженным давлением с получением *N*-(дифенилметилден)-2-метил-2,4,5,6-тетрагидро-1*H*-циклобута[*f*]инден-3-амина (1 г неочищенного) в виде желтого масла, которое использовали непосредственно в следующей шаге. МС: м/з 338,4 ($M+H^+$).

5 Шаг 9 – Синтез 2-метил-2,4,5,6-тетрагидро-1*H*-циклобута[*f*]инден-3-амина



[178] К раствору *N*-(дифенилметилден)-2-метил-2,4,5,6-тетрагидро-1*H*-циклобута[*f*]инден-3-амина (1 г, 2,9 ммоль) в ТГФ (25 мл) добавляли 2 н HCl (25 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Затем
10 реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор NaHCO₃ (10 мл). Водный слой экстрагировали с помощью ДХМ (20 мл × 2). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (10% EtOAc в петролейном эфире) с получением 2-метил-2,4,5,6-тетрагидро-1*H*-циклобута[*f*]инден-3-амина (340 мг, выход: 66%) в
15 виде желтого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ = 6,50 (s, 1H), 3,55-3,40 (m, 3H), 3,25-3,21 (m, 1H), 2,89 (t, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,69 (t, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,56-2,53 (m, 1H), 2,13-2,01 (m, 2H), 1,41 (d, *J* = 6,8 Гц, 3H).

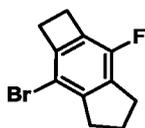
20 **Пример R5: Синтез 7-бром-2,4,5,6-тетрагидро-1*H*-циклобута[*f*]инден-3-амина:**



[179] К перемешанному раствору 2,4,5,6-тетрагидро-1*H*-циклобута[*f*]инден-3-амина (600 мг, 3,8 ммоль) в ацетонитриле (28 мл) добавляли 1-бром-2,5-пирролидиндион (704 мг, 4,0 ммоль) при 0°C. Через 1 час смесь концентрировали
25 под пониженным давлением и неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния, 7% EtOAc в петролейном эфире) с получением 7-бром-2,4,5,6-тетрагидро-1*H*-циклобута[*f*]инден-3-амина (810 мг, выход: 90%) в виде коричневого твердого вещества. МС: м/з 240,0 ($M+2+H^+$).

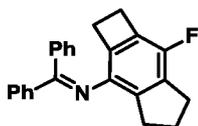
30 **Пример R6: Синтез 3-фтор-7-изоцианато-2,4,5,6-тетрагидро-1*H*-циклобута[*f*]индена**

Шаг 1 – Синтез 3-бром-7-фтор-2,4,5,6-тетрагидро-1*H*-циклобута[*f*]индена:



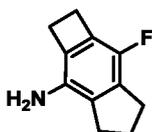
[180] К перемешиваемому раствору 7-бром-2,4,5,6-тетрагидро-1H-циклобута[f]инден-3-амина (810 мг, 3,4 ммоль) в HF/Py (14 мл, 3,4 ммоль) добавляли изопентилнитрит (0,7 мл, 5,1 ммоль) при 0°C. Смесь нагревали при 5 60°C в течение 2 часов в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разводили EtOAc (100 мл) и водой (50 мл). Органический слой промывали солевым раствором (40 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии 10 (диоксид кремния, 100% петролейный эфир) с получением 3-бром-7-фтор-2,4,5,6-тетрагидро-1H-циклобута[f]инденола (640 мг, выход: 78%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ = 3,11-3,04 (m, 4H), 3,00 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 2,92 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 2,15-2,05 (m, 2H).

Шаг 2 – Синтез N-(дифенилметилден)-7-фтор-2,4,5,6-тетрагидро-1H-циклобута[f]инден-3-амина:



[181] Смесь 3-бром-7-фтор-2,4,5,6-тетрагидро-1H-циклобута[f]индена (640 мг, 2,65 ммоль), бензофенонимина (722 мг, 4,0 ммоль), Ruphos Pd G₃ (222 мг, 0,3 ммоль) и tBuONa (765 мг, 8,0 ммоль) в толуоле (20 мл) перемешивали при 100°C в течение 15 часов в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры добавляли воду (20 мл). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного N-(дифенилметилден)-7-фтор-2,4,5,6-тетрагидро-1H-циклобута[f]инден-3-амина (1,5 г) в виде коричневого масла, которое непосредственно использовали в следующем шаге без дополнительной очистки. MS: m/z 342,1 (M+H⁺).

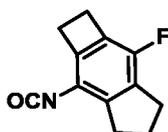
Шаг 3 – Синтез 7-фтор-2,4,5,6-тетрагидро-1H-циклобута[f]инден-3-амина:



[182] К раствору N-(дифенилметилден)-7-фтор-2,4,5,6-тетрагидро-1H-циклобута[f]инден-3-амина (1,5 г неочищенного) в ТГФ (19,3 мл) добавляли 2 М HCl (19,3 мл, 38,6 ммоль) при комнатной температуре. Через 2 часа реакционную

смесь выливали в насыщенный водный раствор NaHCO_3 (30 мл). Водный слой экстрагировали 10% MeOH в ДХМ (50 мл \times 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния, 25% EtOAc в петролейном эфире) с получением 7-фтор-2,4,5,6-тетрагидро-1*H*-циклобута[*f*]инден-3-амин (410 мг, выход: 87% за 2 шага) в виде светло-желтого твердого вещества. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3): δ = 3,35 (s, 2H), 3,10-3,03 (m, 2H), 3,01-2,95 (m, 2H), 2,91 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 2,71 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 2,17-2,06 (m, 2H). MS: m/z 178,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

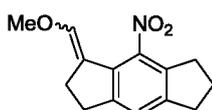
10 Шаг 4 – Синтез 3-фтор-7-изоцианато-2,4,5,6-тетрагидро-1*H*-циклобута[*f*]индена:



15 [183] К раствору 7-фтор-2,4,5,6-тетрагидро-1*H*-циклобута[*f*]инден-3-амин (230 мг, 1,3 ммоль) и ТЭА (0,4 мл, 2,6 ммоль) в безводном ТГФ (12 мл) добавляли трифосген (193 мг, 0,6 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. Через 1 ч. реакцию смесь фильтровали и фильтрат использовали непосредственно в следующем шаге.

Пример R7: Синтез 8-изоцианато-1-(метоксиметил)-1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацена

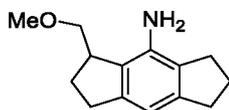
20 Шаг 1 – Синтез 1-(метоксиметил)-8-нитро-1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацена (смесь *E/Z*)



25 [184] Метоксиметил(трифенил)фосфония хлорид (11,1 г, 32,2 ммоль) сушили при 50°C в вакууме в течение 3,5 ч., затем суспендировали в THF (100 мл) и охлаждали до -78°C. Затем добавляли *n*-BuLi (2,5 моль/л в гексанах, 13,0 мл, 32,5 ммоль) и смеси позволяли перемешиваться при -78°C в течение 45 мин. (смесь приобретала оранжевый цвет), затем при к.т. в течение дополнительных 15 мин., затем охлаждали повторно до -78°C. Добавляли 8-нитро-3,5,6,7-тетрагидро-2*H*-*s*-индацен-1-он (5,0 г, 23 ммоль) в 50 мл ТГФ и смесь оставляли нагреваться до 30 к.т. в течение ночи. Смесь приобретала темный цвет. Через около 23 ч. реакцию смесь гасили (10 мл воды) и разбавляли гексаном (100 мл), затем фильтровали и концентрировали. Остаток помещали в EtOAc (около 200 мл) и промывали водой и соевым раствором (по ок. 100 мл каждого). Затем органическую фазу сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Очистка с

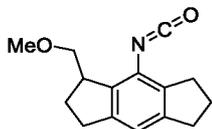
помощью колоночной хроматографии (0-10% смесь EtOAc/гексан) приводила к получению 1,73 г (7,05 ммоль, 31%; смесь *E/Z*) требуемого продукта в виде оранжевого масла цвета, которое затвердевало при охлаждении. МС: *m/z* 246,000 ($M+H^+$) и 246,100 ($M+H^+$), изомеры *E/Z*.

5 Шаг 2 – Синтез 3-(метоксиметил)-1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-амина



[185] 1-(Метоксиметил)-8-нитро-1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен (смесь *E/Z*, 705 мг, 2,87 ммоль) растворяли в этаноле (29 мл) в круглодонной колбе объемом 100 мл. Добавляли Pd(OH)₂ на угле (загрузка 20 масс. % (сухая масса),
10 содержание воды ≤ 50%, 404 мг). Колбу осторожно вакуумировали и трижды заполнили азотом. Колбу вакуумировали и повторно наполняли водородом. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч., затем фильтровали и концентрировали с получением 3-(метоксиметил)-1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-амина (614 мг, 2,83 ммоль, 98%; желтое масло), которое использовали в
15 следующем шаге без дополнительной очистки. МС: *m/z* 218,050 ($M+H^+$).

Шаг 3 – Синтез 8-изоцианато-1-(метоксиметил)-1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацена:



[186] В флакон с завинчивающейся крышкой осторожно добавляли
20 бис(трихлорметил)карбонат (280 мг, 0,944 ммоль) к раствору 3-(метоксиметил)-1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-амина (614 мг, 2,83 ммоль) и триэтиламина (0,95 мл, 0,69 г, 6,8 ммоль) в ТГФ (9,4 мл) и смесь перемешивали при 70°C в течение 1 ч. 10 мин. Затем ТГФ удаляли под пониженным давлением и неочищенный продукт суспендировали в гептане и фильтровали с удалением
25 Et₃NHCl. Фильтрат концентрировали с получением 8-изоцианато-1-(метоксиметил)-1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацена (602 мг, 2,47 ммоль, 88%; желтоватое твердое вещество), который использовали в следующем шаге без дополнительной очистки.

Пример 1: Синтез

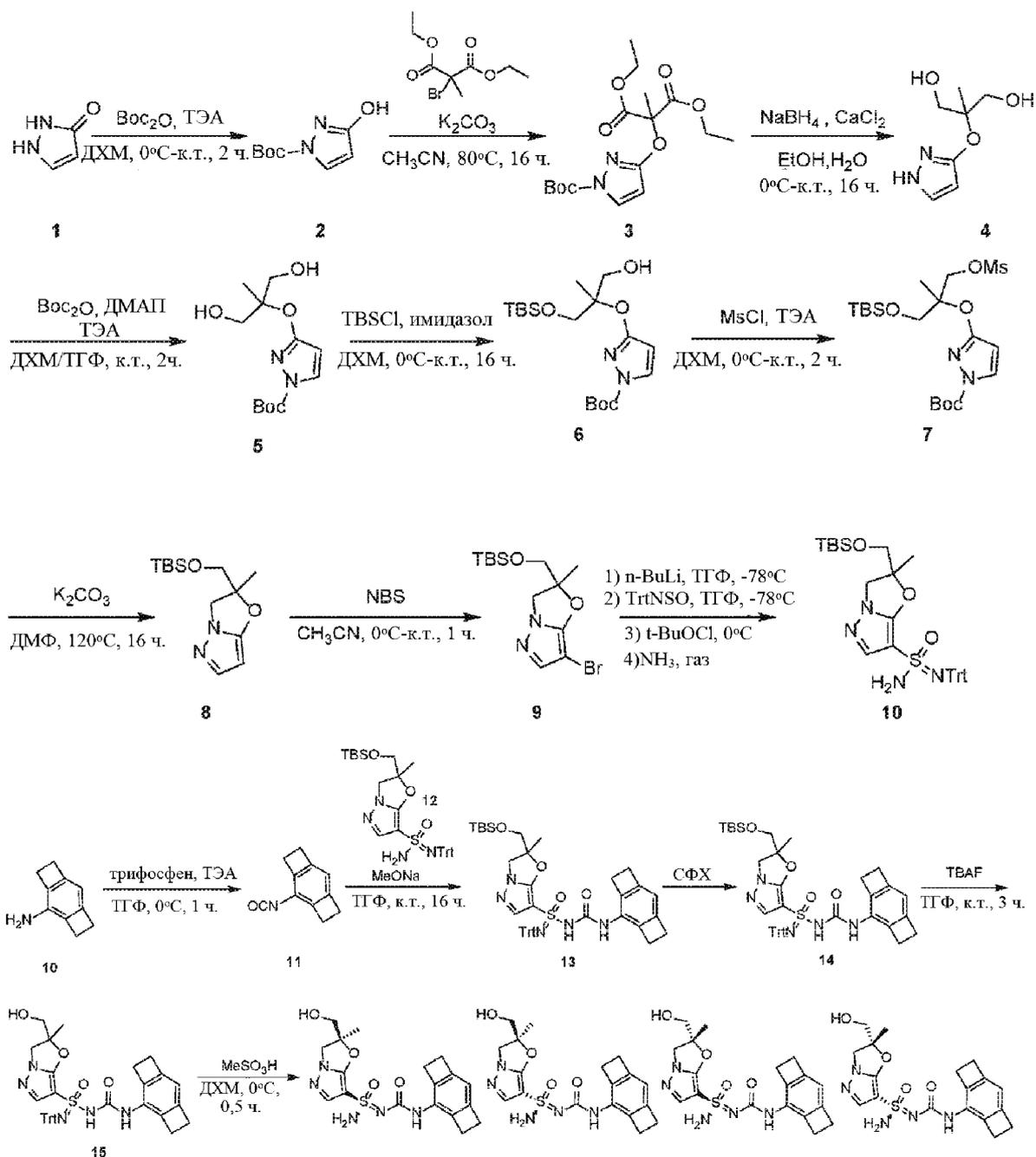
(*S,2S*)-2-(гидроксиметил)-2-метил-*N'*-(трицикло[6.2.0.0^{3,6}]дека-1,3(6),7-триен-2-илкарбамоил)-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазол-7-сульфонимидама;
30

(*R,2S*)-2-(гидроксиметил)-2-метил-*N'*-(трицикло[6.2.0.0^{3,6}]дека-1,3(6),7-триен-2-илкарбамоил)-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазол-7-

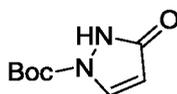
сульфонидамида;

(S,2R)-2-(гидроксиметил)-2-метил-N'-(трицикло[6.2.0.0^{3,6}]дека-1,3(6),7-триен-2-илкарбамоил)-2,3-дигидропиразоло[5,1-b]оксазол-7-сульфонидамида и

5 (R,2R)-2-(гидроксиметил)-2-метил-N'-(трицикло[6.2.0.0^{3,6}]дека-1,3(6),7-триен-2-илкарбамоил)-2,3-дигидропиразоло[5,1-b]оксазол-7-сульфонидамида

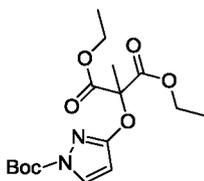


10 Шаг 1 – Синтез *tert*-бутил-3-оксо-2,3-дигидро-1*H*-пиразол-1-карбоксилата:



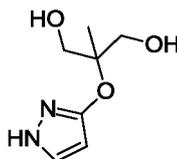
[187] В раствор 1*H*-пиразол-3(2*H*)-она (110 г, 1,31 моль) в ДХМ (1,4 л) добавляли ТЭА (199,48 мл, 1,44 моль) при 0°C. Затем ди-*трет*-бутилдикарбонат (285,5 г, 1,31 моль) в ДХМ (500 мл) добавляли по каплям при 0°C. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь концентрировали и остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (0-5% MeOH в ДХМ) с получением неочищенного продукта, который растирали с петролейным эфиром (400 мл) с получением *трет*-бутил-3-оксо-2,3-дигидро-1*H*-пиразол-1-карбоксилата (110 г, выход: 51%) в виде желтого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ = 7,82 (d, *J* = 2,8 Гц, 1H), 5,91 (d, *J* = 2,8 Гц, 1H), 1,63 (s, 9H).

Шаг 2 – Синтез диэтил-2-((1-(*трет*-бутоксикарбонил)-1*H*-пиразол-3-ил)окси)-2-метилмалоната:



[188] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-3-гидрокси-1*H*-пиразол-1-карбоксилата (9,0 г, 48,8 ммоль) в MeCN (180 мл) добавляли K₂CO₃ (13,5 г, 97,7 ммоль) и диэтил-2-бром-2-метилмалоната (12,4 г, 48,8 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (10% EtOAc в петролейном эфире) с получением диэтил-2-((1-(*трет*-бутоксикарбонил)-1*H*-пиразол-3-ил)окси)-2-метилмалоната (16 г, выход: 92%) в виде бесцветного масла. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 7,84 (d, *J* = 2,8 Гц, 1H), 6,00 (d, *J* = 2,8 Гц, 1H), 4,35-4,21 (m, 4H), 1,97 (s, 3H), 1,58 (s, 9H), 1,29-1,25 (m, 6H).

Шаг 3 – Синтез 2-((1*H*-пиразол-3-ил)окси)-2-метилпропан-1,3-диола:

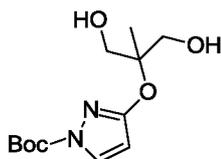


[189] В перемешанный раствор диэтил-2-(1-*трет*-бутоксикарбонилпиразол-3-ил)окси)-2-метилпропандиоата (25,0 г, 70,15 ммоль) и CaCl₂ (11,68 г, 105 ммоль) в EtOH (300 мл) и воды (20 мл) добавляли NaBH₄ (7,5 г, 198 ммоль) порционно при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После

охлаждения до 0°C в реакционную смесь добавляли воду (10 мл) медленно и затем 4 н раствор HCl добавляли до pH = 4. Полученную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением 2-((1H-пиразол-3-ил)окси)-2-метилпропан-1,3-диола (10 г неочищенного) в виде бесцветного масла.

5 $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CD_3OD) δ = 7,45 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 5,82 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 3,72-3,62 (m, 4H), 1,22 (s, 3H). MS: m/z 173,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

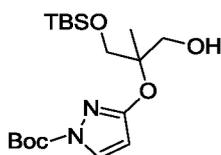
Шаг 4 – Синтез *трет*-бутил-3-((1,3-дигидрокси-2-метилпропан-2-ил)окси)-1H-пиразол-1-карбоксилата:



10 [190] В смесь 2-((1H-пиразол-3-ил)окси)-2-метилпропан-1,3-диола (20 г неочищенного, 116,16 ммоль), ДМАП (1,42 г, 11,62 ммоль) и ТЭА (32,65 мл, 232,32 ммоль) в ДХМ (1000 мл) добавляли $(\text{Boc})_2\text{O}$ (25,35 г, 116,16 ммоль) по каплям при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель удаляли под пониженным давлением и неочищенный остаток

15 очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (50% EtOAc в петролейном эфире) с получением *трет*-бутил-3-((1,3-дигидрокси-2-метилпропан-2-ил)окси)-1H-пиразол-1-карбоксилата (9 г, выход: 28%) в виде бесцветного масла. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3): δ = 7,88 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 5,89 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 4,24-4,00 (m, 2H), 3,90-3,64 (m, 4H), 1,61 (s, 9H), 1,36 (s, 3H).

20 Шаг 5 – Синтез *трет*-бутил-3-((1-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-3-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)окси)-1H-пиразол-1-карбоксилата:

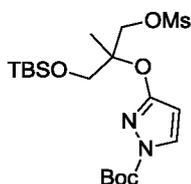


25 [191] В раствор *трет*-бутил-3-((1,3-дигидрокси-2-метилпропан-2-ил)окси)-1H-пиразол-1-карбоксилата (24,2 г, 88,87 ммоль) и имидазола (18,15 г, 266,62 ммоль) в ДХМ (500 мл) добавляли TBSCl (13,39 г, 88,87 ммоль) медленно при 0°C. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 часов и затем перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь концентрировали и неочищенный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (5% EtOAc в петролейном эфире) с получением

30 *трет*-бутил-3-((1-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-3-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)окси)-1H-пиразол-1-карбоксилата (11,1 г, выход: 32%) в виде бесцветного масла. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ = 7,87 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 5,86 (d, J = 2,8 Гц, 1H),

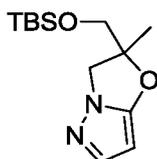
5,41 (s, 1H), 3,90-3,79 (m, 2H), 3,78-3,69 (m, 2H), 1,61 (s, 9H), 1,39 (s, 3H), 0,89-0,86 (m, 9H), 0,04 (d, $J = 2,8$ Гц, 6H). МС: m/z 409,1 ($M+Na^+$).

Шаг 6 – Синтез *трет*-бутил-3-[1-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]-1-метил-2-метилсульфонилоксиэтокси]пиразол-1-карбоксилата:



5
[192] В раствор *трет*-бутил-3-((1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)окси)-1H-пиразол-1-карбоксилата (17,8 г, 46,05 ммоль) и ТЭА (13,31 мл, 92,09 ммоль) в ДХМ (200 мл) добавляли MsCl (4,66 мл, 60,15 ммоль) по каплям при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 часа и затем перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили с помощью H₂O (100 мл) и экстрагировали с помощью ДХМ (200 мл × 3). Объединенный органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением *трет*-бутил-3-[1-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]-1-метил-2-метилсульфонилоксиэтокси]пиразол-1-карбоксилата (21 г, выход: 98%) в виде бесцветного масла. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) $\delta = 7,85$ (d, $J = 2,8$ Гц, 1H), 5,88 (d, $J = 3,2$ Гц, 1H), 4,69 (d, $J = 10,4$ Гц, 1H), 4,49 (d, $J = 10,4$ Гц, 1H), 4,03 (d, $J = 10,0$ Гц, 1H), 3,76 (d, $J = 10,0$ Гц, 1H), 3,02 (s, 3H), 1,61 (s, 9H), 1,51 (s, 3H), 0,90-0,88 (m, 9H), 0,06 (d, $J = 4,4$ Гц, 6H). МС: m/z 487,1 ($M+Na^+$).

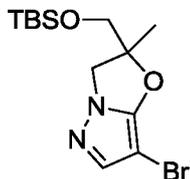
20 Шаг 7 – Синтез 2-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2-метил-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазола:



25 [193] В раствор *трет*-бутил-3-[1-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]-1-метил-2-метилсульфонилоксиэтокси]пиразол-1-карбоксилата (21,0 г, 45,2 ммоль) в ДМФ (300 мл) добавляли K₂CO₃ (18,74 г, 135,59 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 120°C в течение 16 часов в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (20% EtOAc в петролейном эфире) с получением 2-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2-метил-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазола (8,4 г, выход: 69%) в виде бесцветного масла. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): $\delta = 7,33$ (d, $J =$

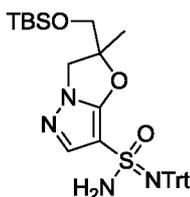
2,0 Гц, 1H), 5,28 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 4,32 (d, $J = 9,2$ Гц, 1H), 3,91 (d, $J = 9,2$ Гц, 1H), 3,78 (d, $J = 10,8$ Гц, 1H), 3,66 (d, $J = 10,8$ Гц, 1H), 1,58 (s, 3H), 0,84 (s, 9H), 0,07 (s, 3H), 0,03 (s, 3H).

Шаг 8 – Синтез 7-бром-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2-метил-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазола:



[194] В перемешанный раствор 2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2-метил-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазола (10 г, 37,2 ммоль) в MeCN (200 мл) порционно добавляли NBS (6,63 г, 37,2 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением и неочищенный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с получением 7-бром-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2-метил-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазола (8 г, выход: 62%) в виде желтого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): $\delta = 7,27$ (s, 1H), 4,40 (d, $J = 9,2$ Гц, 1H), 3,96 (d, $J = 9,2$ Гц, 1H), 3,82 (d, $J = 10,8$ Гц, 1H), 3,67 (d, $J = 10,8$ Гц, 1H), 1,60 (s, 3H), 0,86-0,79 (m, 9H), 0,07 (s, 3H), 0,03 (s, 3H).

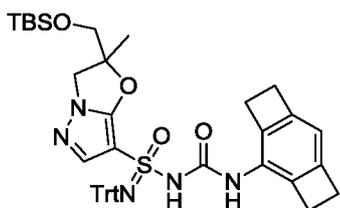
Шаг 9 – Синтез 2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2-метил-*N*'-тритил-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазол-7-сульфонимидаида:



[195] В раствор 7-бром-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2-метил-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазола (4,3 г, 12,4 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляли *n*-BuLi (2,5 М в гексане, 5,9 мл, 14,8 ммоль) по каплям при -78°C в атмосфере азота. Через 1 час по каплям добавляли раствор TrtNSO (7,56 г, 24,8 ммоль) в ТГФ (20 мл). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при -78°C в течение 20 минут и затем помещали на ледяную баню при 0°C. После перемешивания в течение дополнительных 10 минут добавляли трет-бутилгипохлорит (1,58 г, 14,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 минут, затем через смесь барботировали газообразный NH₃ в течение 5 минут. Полученный раствор оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение дополнительных 16 часов. Реакционную смесь концентрировали досуха и неочищенный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле

(30% EtOAc в петролейном эфире) с получением 2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2-метил-N'-тритил-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазол-7-сульфонимида (4 г, выход: 47%) в виде желтого твердого вещества. МС: m/z 611,1 ($M+Na^+$).

5 Шаг 10 – Синтез 2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2-метил-N-(трицикло[6.2.0.0^{3,6}]дека-1,3(6),7-триен-2-илкарбамоил)-N'-тритил-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазол-7-сульфонимида:



10 [196] В перемешанный раствор трицикло[6.2.0.0^{3,6}]дека-1,3(6),7-триен-2-амина (600 мг, 4,1 ммоль) и ТЭА (0,8 г, 8,3 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли трифосген (612 мг, 2,1 ммоль) за одну порцию при 0°C. Затем смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа в атмосфере азота. Реакционную смесь фильтровали через слой силикагеля с удалением гидрохлорида триэтиламина. Фильтрат использовали непосредственно в следующем шаге.

15 [197] В перемешанный раствор 2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2-метил-N'-тритил-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазол-7-сульфонимида (1,9 г, 4,1 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли MeONa (600 мг, 11,1 ммоль) при 0°C. После перемешивания при 0°C в течение 0,5 часа добавляли раствор 2-изоцианатотрицикло[6.2.0.0^{3,6}]дека-1,3(6),7-триена (неочищенная смесь, 4,1 ммоль) в ТГФ (30 мл) при 0°C. Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь концентрировали досуха и неочищенный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (20% EtOAc в петролейном эфире) с получением
25 2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2-метил-N-(трицикло[6.2.0.0^{3,6}]дека-1,3(6),7-триен-2-илкарбамоил)-N'-тритил-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазол-7-сульфонимида (2,4 г, выход: 76%) в виде белого твердого вещества. МС: m/z 782,4 ($M+Na^+$).

Шаг 11 – Синтез:

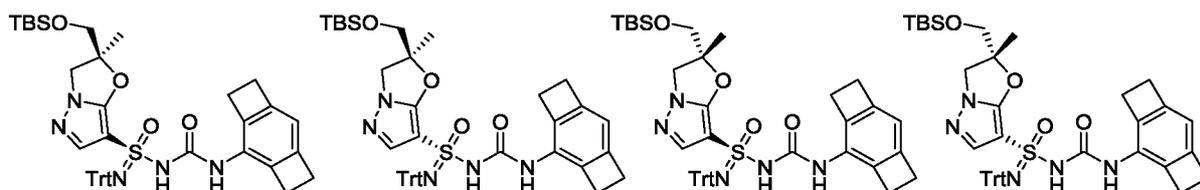
30 (S,2S)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2-метил-N-(трицикло[6.2.0.0^{3,6}]дека-1,3(6),7-триен-2-илкарбамоил)-N'-тритил-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазол-7-сульфонимида

(R,2S)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2-метил-N-(трицикло[6.2.0.0^{3,6}]дека-1,3(6),7-триен-2-илкарбамоил)-N-тритил-2,3-

дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазол-7-сульфонимидамида

(*S,2R*)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2-метил-*N'*-
(трицикло[6.2.0.0^{3,6}]дека-1,3(6),7-триен-2-илкарбамоил)-*N*-тритил-2,3-
дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазол-7-сульфонимидамида

5 (*R,2R*)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2-метил-*N'*-
(трицикло[6.2.0.0^{3,6}]дека-1,3(6),7-триен-2-илкарбамоил)-*N*-тритил-2,3-
дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазол-7-сульфонимидамида:



[198] 2-(((трет-Бутилдиметилсилил)окси)метил)-2-метил-*N*-
10 (трицикло[6.2.0.0^{3,6}]дека-1,3(6),7-триен-2-илкарбамоил)-*N'*-тритил-2,3-
дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазол-7-сульфонимидамид (2,4 г, 3,2 ммоль) отделяли
хиральной СФХ (Daicel Chiralpak AD 250 мм x 50 мм, 10 мкм; сверхкритический CO₂
/ ИПС + 0,1% NH₄OH = 60/40; 200 мл/мин.) с получением пика 1 (460 мг, 4,944 мин.,
выход: 19%), пика 2 (430 мг, 5,469 мин., выход: 18%), пика 3 (430 мг, 6,133 мин.,
15 выход: 18%) и пика 4 (430 мг, 7,376 мин., выход: 18%). Каждому стереоизомеру
произвольно назначали стереохимию.

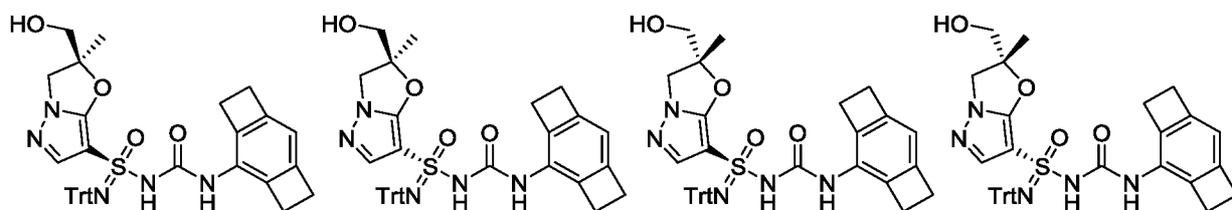
Шаг 12 – Синтез:

(*S,2S*)-2-(гидроксиметил)-2-метил-*N*-(трицикло[6.2.0.0^{3,6}]дека-1,3(6),7-триен-
2-илкарбамоил)-*N'*-тритил-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазол-7-
20 сульфонидамида,

(*R,2S*)-2-гидрокси-2-(гидроксиметил)-*N'*-(трицикло[6.2.0.0^{3,6}]дека-1,3(6),7-
триен-2-илкарбамоил)-*N*-тритил-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазол-7-
сульфонимидамида,

(*S,2R*)-2-(гидроксиметил)-2-метил-*N'*-(трицикло[6.2.0.0^{3,6}]дека-1,3(6),7-триен-
25 2-илкарбамоил)-*N*-тритил-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазол-7-сульфонимидамида
и

(*R,2R*)-2-(гидроксиметил)-2-метил-*N'*-(трицикло[6.2.0.0^{3,6}]дека-1,3(6),7-триен-
2-илкарбамоил)-*N*-тритил-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазол-7-
сульфонимидамида:



[199] В раствор пика 1 с шага 11 выше (460 мг, 0,6 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли ТБАФ (1,2 мл, 1,2 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 3 часов и затем концентрировали. Неочищенный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (2% MeOH в ДХМ) с получением соединения 12а (320 мг, выход: 82%) в виде белого твердого вещества.

[200] Из материала пика 2 с шага 11 выше снимали защитные группы и выделяли таким же образом с получением соединения 12б (250 мг, выход: 64%).

[201] Из материала пика 3 с шага 11 выше снимали защитные группы и выделяли таким же образом с получением соединения 12в (260 мг, выход: 67%).

[202] Из материала пика 4 с шага 11 выше снимали защитные группы и выделяли таким же образом с получением соединения 12г (300 мг, выход: 80%).

[203] Каждому стереоизомеру произвольно назначали стереохимию.

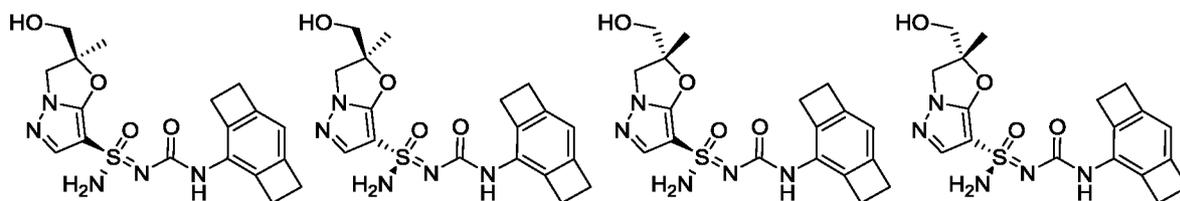
Шаг 13 – Синтез:

(*S*,2*S*)-2-(гидроксиметил)-2-метил-*N*'-(трицикло[6.2.0.0^{3,6}]дека-1,3(6),7-триен-2-илкарбамоил)-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазол-7-сульфонимидамида,

(*R*,2*S*)-2-(гидроксиметил)-2-метил-*N*'-(трицикло[6.2.0.0^{3,6}]дека-1,3(6),7-триен-2-илкарбамоил)-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазол-7-сульфонимидамида,

(*S*,2*R*)-2-(гидроксиметил)-2-метил-*N*'-(трицикло[6.2.0.0^{3,6}]дека-1,3(6),7-триен-2-илкарбамоил)-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазол-7-сульфонимидамида и

(*R*,2*R*)-2-(гидроксиметил)-2-метил-*N*'-(трицикло[6.2.0.0^{3,6}]дека-1,3(6),7-триен-2-илкарбамоил)-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазол-7-сульфонимидамида



[204] В раствор материала 12а с шага 12 выше (320 мг, 0,5 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли MeSO₃H (143 мг, 1,5 ммоль) при 0°C. После перемешивания при 0°C в течение 30 мин. реакцию доводили до pH = 8 с помощью насыщенного водного раствора NaHCO₃ и затем концентрировали. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (3% MeOH в ДХМ) с получением

одного стереоизомера конечного продукта. С материалов 12б, 12в и 12г с шага 12 выше снимали защитные группы и выделяли таким же образом с получением оставшихся трех стереоизомеров. Определяли характеристики каждого из четырех конечных продуктов хиральной СФХ согласно следующему методу:

5 Метод А:

Колонка: ChiralCel OD-3 150×4,6 мм В.Д., 3 мкм

Подвижная фаза: А: СО₂ В: метанол (0,05% ДЭА)

Изократический: от 5% до 40% В за 5,5 мин. и задержка 40% в течение 3 мин., затем 5% В в течение 1,5 мин.

10 Скорость потока: 2,5 мл/мин.

Темп. колонки: 40°C

Автоматизированный регулятор противодавления: 100 фунтов/кв. дюйм

15 [205] Соединение А: Метод А, 5,174 мин., пик 4, 118,61 мг, выход: 59%. ¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ = 8,64 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,38 (s, 2H), 6,46 (s, 1H), 5,31 (s, 1H), 4,27 (d, *J* = 9,6 Гц, 1H), 4,09 (d, *J* = 9,6 Гц, 1H), 3,70-3,51 (m, 2H), 3,02 (s, 4H), 2,88 (s, 4H), 1,52 (s, 3H). МС: *m/z* 426,3 (M+Na⁺), 404,1 (M+H⁺).

20 [206] Соединение В: Метод А, 4,831 мин., пик 2, 101,13 мг, выход: 65%. ¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ = 8,64 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,37 (s, 2H), 6,46 (s, 1H), 5,34 (s, 1H), 4,27 (d, *J* = 9,6 Гц, 1H), 4,08 (d, *J* = 9,6 Гц, 1H), 3,66-3,49 (m, 2H), 3,03 (d, *J* = 2,0 Гц, 4H), 2,88 (s, 4H), 1,53 (s, 3H). МС: *m/z* 404,0 (M+H⁺).

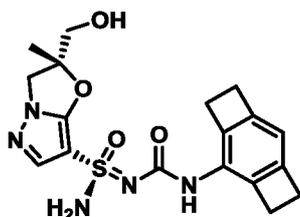
25 [207] Соединение С: Метод А, 4,997 мин., пик 3, 124,93 мг, выход: 77%. ¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ = 8,65 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,37 (s, 2H), 6,46 (s, 1H), 5,33 (s, 1H), 4,27 (d, *J* = 9,6 Гц, 1H), 4,08 (d, *J* = 10,0 Гц, 1H), 3,67-3,50 (m, 2H), 3,02 (s, 4H), 2,88 (s, 4H), 1,53 (s, 3H). МС: *m/z* 404,0 (M+H⁺).

 [208] Соединение D: Метод А, 4,740 мин., пик 1, 82,21 мг, выход: 44%. ¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО- *d*₆): δ = 8,64 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,37 (s, 2H), 6,46 (s, 1H), 5,31 (s, 1H), 4,27 (d, *J* = 9,6 Гц, 1H), 4,09 (d, *J* = 9,6 Гц, 1H), 3,69-3,50 (m, 2H), 3,02 (s, 4H), 2,88 (s, 4H), 1,52 (s, 3H). МС: *m/z* 404,0 (M+H⁺).

30 **Пример 2: Определение стереохимии соединения А**

 [209] Кристаллы соединения А с качеством, определенным рентгенографическим методом, выращивали из насыщенного раствора 1,2-дихлорэтана/этанола/метанола с последующей диффузией паров диэтилового эфира для осаждения дифрагированного кристалла, и структуру однозначно определяли с помощью рентгенокристаллографии. Структура соединения А представляла:

35



(*R,2R*)-2-(гидроксиметил)-2-метил-*N'*-((трицикло[6.2.0.0^{3,6}]дека-1,3(6),7-триен-2-ил)карбамоил)-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазол-7-сульфонимидамид

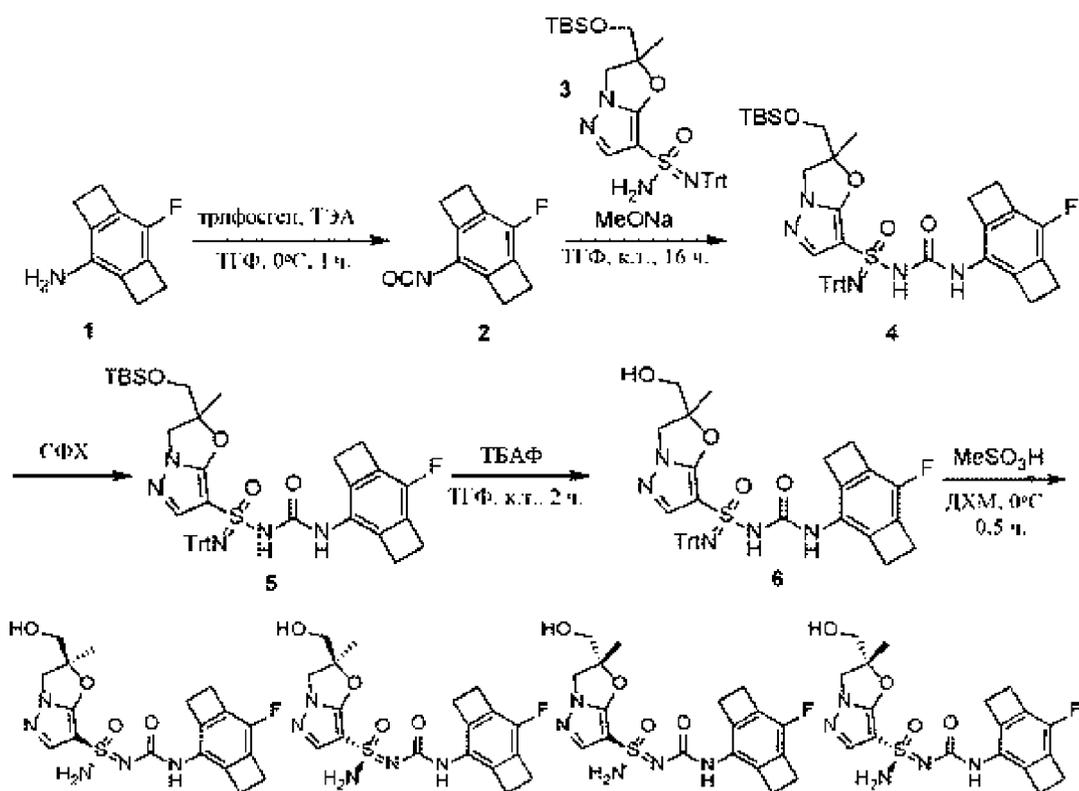
Пример 3: Синтез

5 (*S,2S*)-*N'*-((7-фтортрицикло[6.2.0.0^{3,6}]дека-1,3(6),7-триен-2-ил)карбамоил)-2-(гидроксиметил)-2-метил-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазол-7-сульфонимидамида;

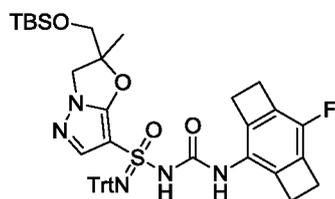
10 (*R,2S*)-*N'*-((7-фтортрицикло[6.2.0.0^{3,6}]дека-1,3(6),7-триен-2-ил)карбамоил)-2-(гидроксиметил)-2-метил-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазол-7-сульфонимидамида;

(*S,2R*)-*N'*-((7-фтортрицикло[6.2.0.0^{3,6}]дека-1,3(6),7-триен-2-ил)карбамоил)-2-(гидроксиметил)-2-метил-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазол-7-сульфонимидамида и

15 (*R,2R*)-*N'*-((7-фтортрицикло[6.2.0.0^{3,6}]дека-1,3(6),7-триен-2-ил)карбамоил)-2-(гидроксиметил)-2-метил-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазол-7-сульфонимидамида



Шаг 1 – Синтез 2-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-*N*-((7-фтортрицикло[6.2.0.0^{3,6}]дека-1,3(6),7-триен-2-ил)карбамоил)-2-метил-*N'*-тритил-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазол-7-сульфонимидамада:



5

[210] В перемешанный раствор 7-фтортрицикло[6.2.0.0^{3,6}]дека-1,3(6),7-триен-2-амина (500 мг, 3,06 ммоль) и ТЭА (0,85 мл, 6,13 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли трифосген (450 мг, 1,53 ммоль) за одну порцию при 0°C. Затем смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа в атмосфере азота. Реакционную смесь фильтровали через слой силикагеля с удалением гидрохлорида триэтиламина. Фильтрат использовали непосредственно в следующем шаге.

[211] В перемешанный раствор 2-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2-метил-*N'*-тритил-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазол-7-сульфонимидамада (1,5 г, 2,55 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли MeONa (413 мг, 7,64 ммоль) при 0°C. После перемешивания при 0°C в течение 0,5 часа добавляли раствор 2-фтор-7-изоцианатотрицикло[6.2.0.0^{3,6}]дека-1,3(6),7-триена (неочищенная смесь, 3,06 ммоль) в ТГФ (20 мл) при 0°C. Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов в атмосфере азота. Реакционную

15

смесь концентрировали досуха и неочищенный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (90% EtOAc в петролейном эфире) с получением

2-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-*N*-((7-фтортрицикло[6.2.0.0^{3,6}]дека-1,3(6),7-триен-2-ил)карбамоил)-2-метил-*N'*-тритил-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазол-7-сульфонимидама (1,7 г, выход: 86%) в виде белого твердого вещества. МС: *m/z* 800,3 (*M*+*Na*⁺).

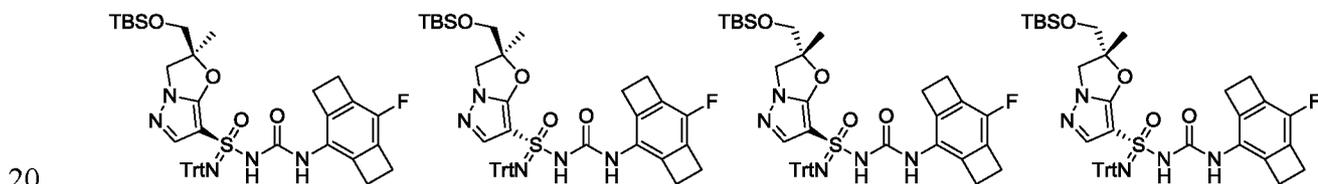
Шаг 2 – Синтез:

(*S*,2*S*)-2-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-*N*-((7-фтортрицикло[6.2.0.0^{3,6}]дека-1,3(6),7-триен-2-ил)карбамоил)-2-метил-*N'*-тритил-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазол-7-сульфонимидама,

(*R*,2*S*)-2-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-*N*-((7-фтортрицикло[6.2.0.0^{3,6}]дека-1,3(6),7-триен-2-ил)карбамоил)-2-метил-*N'*-тритил-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазол-7-сульфонимидама,

(*S*,2*R*)-2-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-*N*-((7-фтортрицикло[6.2.0.0^{3,6}]дека-1,3(6),7-триен-2-ил)карбамоил)-2-метил-*N'*-тритил-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазол-7-сульфонимидама,

(*R*,2*R*)-2-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-*N*-((7-фтортрицикло[6.2.0.0^{3,6}]дека-1,3(6),7-триен-2-ил)карбамоил)-2-метил-*N'*-тритил-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазол-7-сульфонимидама:



[212] 2-(((*Трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-*N*-((7-фтортрицикло[6.2.0.0^{3,6}]дека-1,3(6),7-триен-2-ил)карбамоил)-2-метил-*N'*-тритил-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазол-7-сульфонимидама (2,0 г, 2,57 ммоль) отделяли хиральной СФХ (Phenomenex Cellulose-2 (250 мм x 50 мм, 10 мкм; сверхкритический CO₂ / MeOH+ 0,1% NH₄OH = 45/55; 200 мл/мин.) с получением пика 1 (440 мг, 2,569 мин., выход: 22%), пика 2 (400 мг, 3,132 мин., выход: 20%), пика 3 (370 мг, 3,933 мин., выход: 19%) и пика 4 (400 мг, 5,720 мин., выход: 20%). Каждому стереоизомеру произвольно назначали стереохимию.

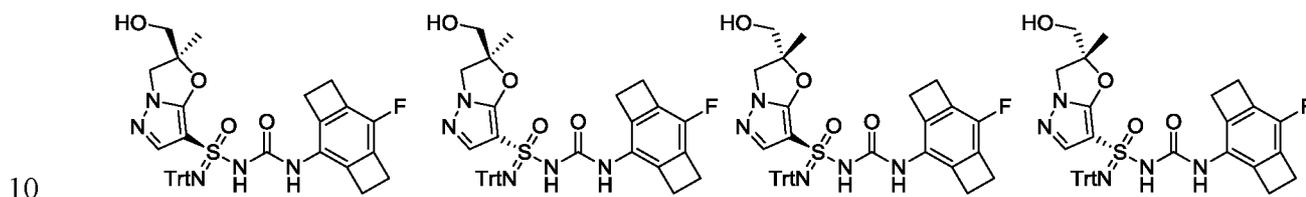
Шаг 3 – Синтез:

30 (*S*,2*S*)-*N*-((7-фтортрицикло[6.2.0.0^{3,6}]дека-1,3(6),7-триен-2-ил)карбамоил)-2-(гидроксиметил)-2-метил-*N'*-тритил-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазол-7-сульфонимидама,

(*R,2S*)-*N*'-((7-фтортрицикло[6.2.0.0^{3,6}]дека-1,3(6),7-триен-2-ил)карбамоил)-2-(гидроксиметил)-2-метил-*N*'-тритил-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазол-7-сульфонимидамаида,

5 (*S,2R*)-*N*'-((7-фтортрицикло[6.2.0.0^{3,6}]дека-1,3(6),7-триен-2-ил)карбамоил)-2-(гидроксиметил)-2-метил-*N*'-тритил-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазол-7-сульфонимидамаида,

(*R,2R*)-*N*'-((7-фтортрицикло[6.2.0.0^{3,6}]дека-1,3(6),7-триен-2-ил)карбамоил)-2-(гидроксиметил)-2-метил-*N*'-тритил-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазол-7-сульфонимидамаида:



[213] В раствор пика 1 с шага 2 выше (440 мг, 0,57 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли ТБАФ (1,13 мл, 1,13 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов и затем концентрировали. Неочищенный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (80% 80% EtOAc в петролейном эфире) с получением соединения 3а (240 мг, выход: 64%).

15

[214] Из материала пика 2 с шага 2 выше снимали защитные группы и выделяли таким же образом с получением соединения 3б (200 мг, выход: 59%).

[215] Из материала пика 3 с шага 2 выше снимали защитные группы и выделяли таким же образом с получением соединения 3в (190 мг, выход: 60%).

20 [216] Из материала пика 4 с шага 2 выше снимали защитные группы и выделяли таким же образом с получением соединения 3г (190 мг, выход: 56%).

[217] Каждому стереоизомеру произвольно назначали стереохимию.

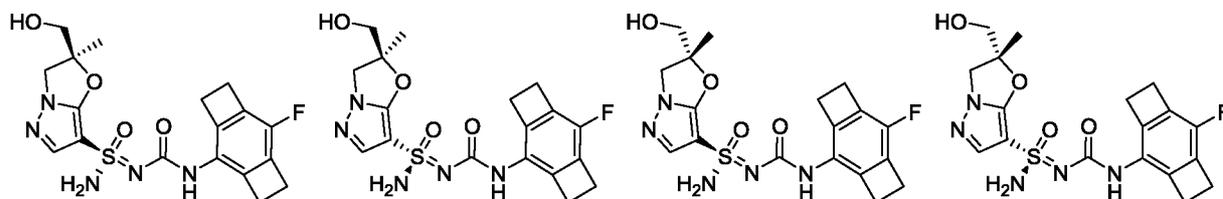
Шаг 4 – Синтез:

25 (*S,2S*)-*N*'-((7-фтортрицикло[6.2.0.0^{3,6}]дека-1,3(6),7-триен-2-ил)карбамоил)-2-(гидроксиметил)-2-метил-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазол-7-сульфонимидамаида,

(*R,2S*)-*N*'-((7-фтортрицикло[6.2.0.0^{3,6}]дека-1,3(6),7-триен-2-ил)карбамоил)-2-(гидроксиметил)-2-метил-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазол-7-сульфонимидамаида,

(*S,2R*)-*N*'-((7-фтортрицикло[6.2.0.0^{3,6}]дека-1,3(6),7-триен-2-ил)карбамоил)-2-(гидроксиметил)-2-метил-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазол-7-сульфонимидамаида,

30 (*R,2R*)-*N*'-((7-фтортрицикло[6.2.0.0^{3,6}]дека-1,3(6),7-триен-2-ил)карбамоил)-2-(гидроксиметил)-2-метил-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазол-7-сульфонимидамаида:



[218] В раствор материала 3а с шага 3 выше (240 мг, 0,36 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли MeSO_3H (0,12 мл, 1,81 ммоль) при 0°C . После перемешивания при 0°C в течение 30 мин. реакционную смесь доводили до $\text{pH} = 8$ с помощью насыщенного водного раствора NaHCO_3 и затем концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (0-8% MeOH в ДХМ) с получением соединения Е (метод Б, 6,215 мин., пик 4, 110 мг, выход: 72%). Соединение Е: ^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): $\delta = 8,72$ (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,37 (s, 2H), 5,34 (t, $J = 5,2$ Гц, 1H), 4,26 (d, $J = 9,6$ Гц, 1H), 4,08 (d, $J = 9,6$ Гц, 1H), 3,63-3,59 (m, 1H), 3,56-3,51 (m, 1H), 3,05 (s, 4H), 2,94 (s, 4H), 1,53 (s, 3H). МС: m/z 444,0 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

[219] Из материала 3б с шага 3 выше удаляли защитные группы и выделяли таким же образом с получением соединения F (способ Б, 5,743 мин., пик 2, 100 мг, выход: 79%). Соединение F: ^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): $\delta = 8,72$ (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,37 (s, 2H), 5,35 (t, $J = 5,2$ Гц, 1H), 4,26 (d, $J = 9,6$ Гц, 1H), 4,08 (d, $J = 9,6$ Гц, 1H), 3,63-3,58 (m, 1H), 3,56-3,51 (m, 1H), 3,04 (s, 4H), 2,93 (s, 4H), 1,53 (s, 3H). МС: m/z 444,0 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

[220] Из материала 3в с шага 3 выше удаляли защитные группы и выделяли таким же образом с получением соединения G (способ Б, 5,989 мин., пик 3, 104 мг, выход: 86%). Соединение G: ^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): $\delta = 8,73$ (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,38 (s, 2H), 5,32 (t, $J = 5,2$ Гц, 1H), 4,27 (d, $J = 9,6$ Гц, 1H), 4,10 (d, $J = 9,6$ Гц, 1H), 3,69-3,62 (m, 1H), 3,58-3,53 (m, 1H), 3,05 (s, 4H), 2,94 (s, 4H), 1,53 (s, 3H). МС: m/z 444,0 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

[221] Из материала 3г с шага 3 выше удаляли защитные группы и выделяли таким же образом с получением соединения H (способ Б, 5,581 мин., пик 1, 98 мг, выход: 81%). Соединение H: ^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): $\delta = 8,69$ (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,28 (s, 2H), 5,31 (s, 1H), 4,26 (d, $J = 9,6$ Гц, 1H), 4,08 (d, $J = 9,6$ Гц, 1H), 3,68-3,61 (m, 1H), 3,58-3,51 (m, 1H), 3,04 (s, 4H), 2,93 (s, 4H), 1,52 (s, 3H). МС: m/z 444,0 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

[222] Каждому стереоизомеру произвольно назначали стереохимию.

Способ Б:

Колонка: Chiralpak AD-3 150 × 4,6 мм внутр. диам., 3 мкм

Подвижная фаза: А: CO_2 В: этанол (0,05% ДЭА)

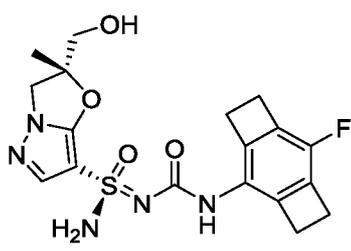
Градиент: от 5% до 40% В за 5,5 мин. и задержка 40% в течение 3 мин., затем 5% В в течение 1,5 мин.

Скорость потока: 2,5 мл/мин.

Темп. колонки: 40°C

5 Обратное давление: 100 бар

[223] На основе структурной аналогии с соединением А, описанным выше, считается, что структура наиболее сильного стереоизомера из этой группы (соединение G) представляет собой:



10

(*R,2R*)-*N'*-((7-фтортрицикло[6.2.0.0^{3,6}]дека-1,3(6),7-триен-2-ил)карбамоил)-2-(гидроксиметил)-2-метил-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазол-7-сульфонимидамид

Пример В1: Анализ HTRF IL-1β МНПК

[224] Соединения, представленные в настоящем документе, могут оцениваться следующим образом.

[225] *Культура клеток и анализы активации инфламмосомы NLRP3:* Замороженные мононуклеарные клетки периферической крови человека (МНПК) приобретали в StemCells Technologies. Клетки быстро размораживали на водяной бане при 37°C и ресуспендировали в свежей аналитической среде, состоящей из среды RPMI 1640, содержащей 1% пирувата натрия, 10 мМ HEPES, 2,5 г/л глюкозы и 55 мкМ 2-меркаптоэтанола. Плотность клеток доводили до $8,1 \times 10^5$ клеток/мл. Клетки праймировали добавлением липополисахарида (липополисахарид Invivogen Ultrapure из *E. coli*, *tlr1-3pelps*) до конечной концентрации 100 нг/мл в суспензию клеток. 37 мкл клеточной суспензии с ЛПС высевали на лунку 384-луночного планшета и инкубировали в течение 3 часов при 37°C и 5% CO₂. После праймирования МНПК предварительно инкубировали с серийно разведенными тестируемыми соединениями с начальной концентрацией 40 мкМ с последующим 2-кратным разведением для 20-точечной кривой или носителя (ДМСО) в течение 30 мин. в среде для анализа при 37°C и 5% CO₂. Затем клетки стимулировали 10 мкМ нигерицина (Invivogen, *tlrl-nig-5*) в течение 90 мин. при 37°C и 5% CO₂ для активации NLRP3-зависимого пути инфламмосомы и высвобождения IL-1β в супернатанте клеточной культуры. Клетки центрифугировали при 1200 об/мин в

течение 1 мин. и 40 мкл супернатанта переносили в свежие планшеты и хранили при -80°C до анализа IL-1 β .

[226] *Анализ IL-1 β HTRF*: 16 мкл супернатанта добавляли в 384-луночные белые планшеты для гомогенной флуоресценции с временным разрешением (HTRF), после чего добавляли 4 мкл коктейля HTRF в каждую лунку. Планшеты быстро центрифугировали, закрывали и инкубировали в течение ночи при комнатной температуре. На следующий день сигнал HTRF считывали на Pherastar и рассчитывали соотношение 665/620 на основе протокола производителя для получения концентрации IL-1 β в супернатанте клеточной культуры.

10 **Пример В2: Анализ пятнышка THP-1 ASC-GFP**

[227] Соединения, представленные в настоящем документе, могут оцениваться следующим образом.

[228] *Культура клеток*: Клеточную линию THP-1 ASC-GFP приобретали в Invivogen, Сан-Диего, для анализа активации инфаммасы. Клетки THP-1 ASC-GFP стабильно экспрессировали слитый белок 37,6 кДа ASC::GFP, который позволяет контролировать образование пятнышка под микроскопом после активации NLRP3-зависимого пути инфламмы. Клетки поддерживали при плотности 600000 клеток/мл в среде для выращивания, состоящей из RPMI 1640, 2 мМ L-глутамин, 25 мМ HEPES и 10% инактивированной нагреванием фетальной бычьей сыворотки при 37°C и 5% CO_2 . Клетки пересевали каждые 3-4 дня и использовали для анализов до 20 пассажей.

[229] *Анализ активации инфламмы NLRP3*: Клетки THP-1 ASC-GFP собирали центрифугированием клеток при 800 об./мин. в течение 5 минут. Супернатант клеточной культуры удаляли и клетки ресуспендировали в свежей среде при плотности 1×10^6 клеток/мл в среде для анализа, состоящей из RPMI 1640, 2 мМ L-глутамин, 25 мМ HEPES и 10% инактивированной нагреванием фетальной бычьей сыворотки. Форбол 12-миристан 13-ацетат (PMA) (Invivogen, *tlrl-pma*) добавляли к суспензии клеток до конечной концентрации 500 нг/мл и тщательно перемешивали. 40000 клеток добавляли на лунку 384-луночного планшета и дифференцировали в макрофаги в течение ночи при 37°C и 5% CO_2 . Клетки праймировали 1 мкг/мл липополисахарида (липополисахарид Invivogen Ultrapure из *E. coli*, *tlrl-3pelps*) в аналитической среде в течение 3 часов при 37°C и 5% CO_2 . После праймирования среду удаляли, и клетки THP-1 ASCGFP-GFP предварительно инкубировали с серийно разведенными тестируемыми соединениями с начальной концентрацией 40 мкМ с последующим 2-кратным разведением для 20-точечной кривой или носителя (DMSO) в течение 30 мин. в

5 среде для анализа при 37°C и 5% CO₂. Затем клетки стимулировали 10 мкМ нигерицина (Invivogen, *tlrl-nig-5*) в течение 90 мин. при 37°C и 5% CO₂ для активации NLRP3-зависимого пути инфламмосомы и образования пятнышка. После стимуляции клетки фиксировали 4,8% параформальдегидом (Electron
10 Microscopy Sciences, №15710-S) и инкубировали при комнатной температуре в течение 15 мин. Затем клетки промывали 3 раза 100 мкл натрий-фосфатного буфера и пермеабелизировали в присутствии буфера для пермеабелизации/блокирования в течение 20 мин. при комнатной температуре. Затем клетки промывали 3 раза 100 мкл натрий-фосфатного буфера и
10 инкубировали в течение 1 ч. при комнатной температуре в присутствии хехста. После окрашивания по Хехсту клетки промывали 3 раза 100 мкл натрий-фосфатного буфера и определения формирования пятнышка ASC.

[230] *Визуализация пятнышек ASC-GFP*: Клетки THP-1 ASC-GFP анализировали на каналах 488 и Хехста. Канал Хехста использовали для подсчета
15 клеток, а канал 488 использовали для определения количества пятнышек GFP ASC в отображаемых полях. Процент клеток с пятнышком рассчитывали путем деления количества положительных пятен GFP на общее количество клеток.

Пример В3: *In vitro* анализ соединений А, В, С и D

[231] Соединения А, В, С и D из примера 1 оценивали, следуя анализу
20 пятнышка THP-1 ASC-GFP, описанному выше в примере В2. Значения IC50 приведены в таблице 1.

Таблица 1:

Соединение	IC50 ASC пятнышка (мкМ)
A	0,00098
B	0,039
C	0,0092
D	0,26

Пример В4: *In vitro* анализ соединений Е, F, G и H

[232] Соединения Е, F, G и H из примера 3 оценивали, следуя анализу
25 пятнышка THP-1 ASC-GFP, описанному выше в примере В2. Значения IC50 приведены в таблице 2.

Таблица 2:

Соединение	IC50 ASC пятнышка (мкМ)
E	0,033
F	0,0060
G	0,0011
H	0,21

Пример В5: Анализ цельной крови человека

[233] Способность выбранных соединений ингибировать продукцию IL-1β в крови человека оценивали в анализе цельной крови человека с липополисахаридом.

5 [234] Свежую цельную кровь человека (ЦКЧ) получали от здоровых доноров. ЦКЧ разводили в отношении 1 ЦКЧ: 0,6 среды RPMI-1640, и липополисахарид (ультрачистый липополисахарид от Invivogen от *E. coli*, *tlr-3re/ps*) добавляли в конечной концентрации 200 нг/мл. 140 мкл разведенной крови + ЛПС высевали на лунку 96-луночного планшета и инкубировали в течение 2,25
10 часов при 37°C и 5% CO₂. После праймирования разведенную ЦКЧ предварительно инкубировали с серийно разведенными тестируемыми соединениями с начальной концентрацией 20 мкМ с последующим 3-кратным разведением для 10-точечной кривой или носителя (ДМСО) в течение 45 мин. при
15 37°C и 5% CO₂. ЦКЧ затем стимулировали АТФ в конечной концентрации 1,75 мМ в течение 1 ч. при 37°C и 5% CO₂ для активации пути инфламмосомы NLRP3 и высвобождения IL-1β. В конце стимуляции планшеты центрифугировали 2 мин. x 3000 об./мин., и супернатант переносили в свежие планшеты и хранили при -80°C до анализа IL-1β. Уровни IL-1β измеряли с помощью электрохемилюминесцентного иммуноанализа с антителом к IL-1β в качестве первичного средства обнаружения.

20 Пример В6: Анализ активации PXR

[235] Клетки гепатомы, или экспрессирующие эндогенный AhR человека, или трансфицированные ядерным рецептором hPXR, и соответствующие элементы ответа высевали в 96-луночный планшет. Через двадцать четыре часа после посева клетки обрабатывали шестью различными концентрациями
25 тестируемых соединений по две лунки на каждую, и клетки затем возвращали в инкубатор на дополнительные 24 ч. В конце этого периода инкубации число живых клеток/лунка определяли, используя анализ на цитотоксичность Cell Titer Fluor от Promega. После этого анализа ONE-Glo от Promega добавляли в те же лунки и оценивали активность репортерного гена.

[236] Данные, обработанные с помощью MS-Excel, представлены как среднее ($n = 2$) кратной активации рецептора относительно обработанных средой клеток при каждой из шести различных доз. Все данные об активации нормализовали относительно числа живых клеток/лунка. Результаты также
5 выражали как процент ответа от соответствующего положительного контроля (рифампицин) при дозе 10 мкМ. Значения EC_{50} и $E_{\text{макс.}}$ получали для положительных контролей, используя нелинейную регрессию логарифмических кривых доза-ответ.

Пример В7: Фармакокинетические (ФК) исследования на крысах

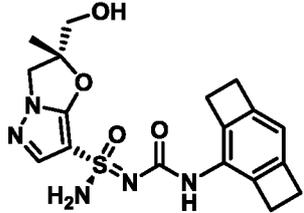
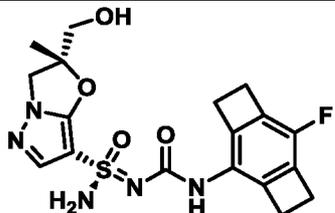
[237] Исследования проводили на WuXi AppTech Co., Ltd (Шанхай, Народная Республика Китайская). Пища и вода были доступны без ограничений за исключением животных, которым дозировали пероральные дозы в фармакокинетических (ФК) исследованиях, которые голодали в течение ночи перед дозированием тестируемых соединений. Шесть самцов крыс линии Спраг-
15 Доули, возрастом 6-9 недель с массой тела 200-300 г получали из Vital River Laboratory Animal Technology Co., Ltd., Пекин, Народная Республика Китайская, и произвольно распределяли на две группы дозирования (3 крысы использовались для группы в/в введения и 3 крысы - для группы перорального введения). Животным в группе 1 давали однократную в/в болюсную дозу в кассете 0,5 мг/кг тестируемых соединений с объемом дозы 1 мл/кг, составленную в ДМСО/ПЭГ
20 400/вода (10/60/30). Животным в группе 2 давали 1 мг/кг пероральную дозу в кассете тестируемых соединений с объемом дозы 1 мл/кг, составленную в 0,5% метилцеллюлозе/0,2% твин 80 (МСТ) в виде суспензии. Образцы крови отбирали катетером из бедренной артерии в пробирки, содержащие K_2 ЭДТК в качестве антикоагулянта. Кровь в обеих группах отбирали через 0,033, 0,083, 0,25, 0,5, 1, 2,
25 4, 8 и 24 часов после дозирования. Все образцы хранили при -80°C до анализа. Концентрацию тестируемых соединений в каждом образце крови или плазмы определяли с помощью анализа ЖХ-МС/МС.

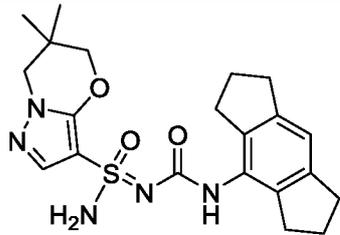
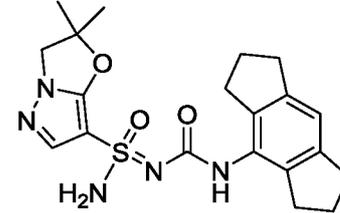
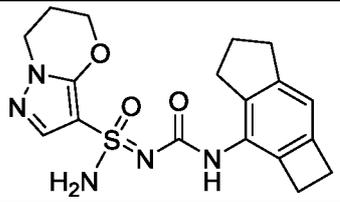
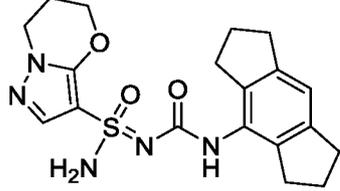
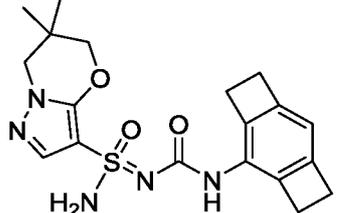
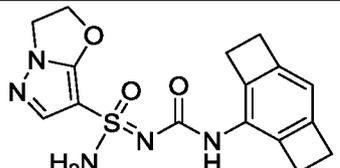
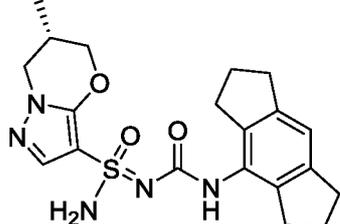
[238] ФК параметры рассчитывали некомпартментными методами, как
30 описано у Gibaldi и Perrier (1982), используя Phoenix™ WinNonlin (Certara, Принстон, Нью-Джерси) версии 8.3.4.295. Параметры представлены как среднее \pm СО. Биодоступность (F) определяли путем деления нормализованной по дозе площади под кривой концентрации в плазме от времени от момента 0, экстраполированной до бесконечности ($AUC_{\text{беск.}}$) для всех животных, которым
35 перорально дозировали нормализованной по дозе среднюю $AUC_{\text{беск.}}$, определенную от животных, которым дозировали внутривенно.

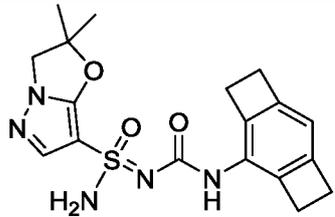
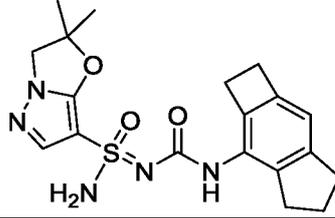
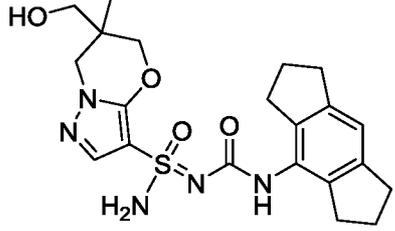
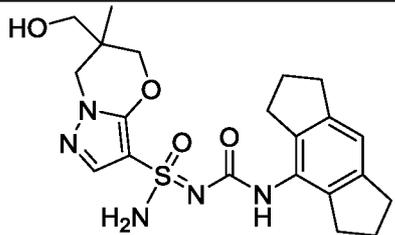
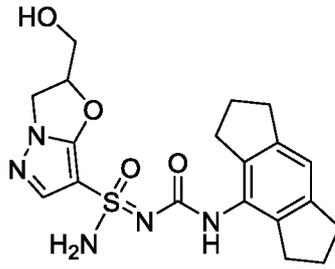
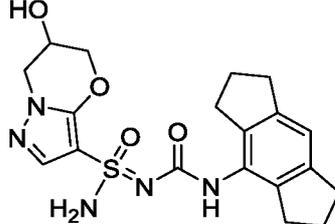
Пример В8: Сравнение соединений 2 и 6 с другими известными сульфонидами соединениями

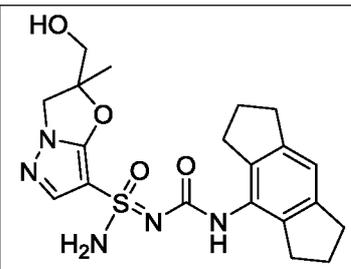
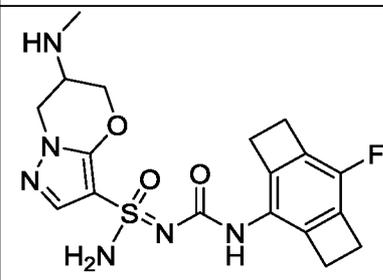
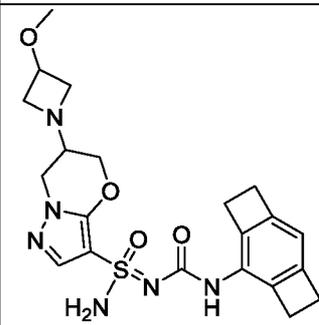
[239] Соединения 2 и 6 (соединение А из примера 1 и G из примера 3, соответственно) сравнивали с десятками других СИА-соединений, включая несколько близких структурных аналогов относительно множества характеристик, включая действенность, измеренную в цельной крови человека (ЦКЧ); активацию PXR; биодоступность у крыс и время полужизни у крыс. Результаты показаны как диаграмма разброса на фиг. 1-3. Соединения для сравнения, включая неотмеченные точки данных, представляют собой СИА-соединения, синтезированные и охарактеризованные ранее, включая многие из PCT/US2019/042711 и PCT/US2021/014133. Данные для соединения 2, соединения 6 и соединений ХА-ХР подытожены в таблице 3 ниже.

Таблица 3. Действенность, измеренная в цельной крови человека (ЦКЧ); активация PXR; биодоступность у крыс и время полужизни у крыс для соединения 2, соединения 6 и сравнительных соединений ХА-ХР Н. О. Н.О. = не определено

Соединение	Структура*	IC ₉₀ ЦКЧ (мкМ)	% акти- вации PXR при 10 мкМ	Биодоступ- ность у крыс (%)	Время полу- жизни у крыс (ч.)
2	 <p>Стереохимия, определенная рентгенокристаллографией</p>	0,043	14	53	2,1
6	 <p>Стереохимия, предполагаемая по структурной аналогии с соединением 2</p>	0,055	14	48	1,8

XA		0,480	61	45	2
XB		0,290	74	91	0,87
XC		3,4	26	H. O.	H. O.
XD		1,7	22	H. O.	H. O.
XE		0,52	63	126	0,87
XF		3,3	15	54	4,5
XG	 Стерохимия на метиле известна, стереохимия на S неизвестна	0,77	25	28	0,69

XH		0,13	81	85	1,9
XI		0,24	90	39	1,3
XJ	 Один неизвестный стереоизомеры со структурой, отличной от XK	0,70	2,4	Н. О.	Н. О.
XK	 Один неизвестный стереоизомеры со структурой, отличной от XJ	0,56	4	Н. О.	Н. О.
XL		0,39	3,7	Н. О.	Н. О.
XM		2,4	2,4	Н. О.	Н. О.

XN		0,19	6,2	36	1,2
XO		0,11	3,3	32	1,3
XP		0,13	Н. О.	33	1,9

[240] *Сравнительные соединения XA-XP имеют по меньшей мере один хиральный центр и многие имеют два. Эти соединения синтезировали, и каждый стереоизомер отделяли хиральной СФХ, и наиболее действенный стереоизомер, как определено в анализе ASC пятнышка THP1, описанном выше, выбирали для дальнейшей оценки. Фактическую стереохимию каждого хирального центра в перечисленных соединениях не определяли, если не указано (например, XG, для которого стереохимия метильной группы была известна из-за идентичности исходных материалов в пути синтеза). На основе определения структуры соединения 2 посредством рентгенокристаллографии, считается, что атом S вышеуказанных сравнительных соединений может иметь такую же хиральность. Соединения XO и XP не рассматриваются близкими аналогами, но включены в таблицу для удобной ссылки, поскольку они показывают высокую действенность.

[241] Соединения со скелетом СИА обычно борются с индукцией PXR, что связано с индукцией гепатоцитов и риском клинического взаимодействия между лекарственными средствами, как описано выше. Предотвращение индукции гепатоцитов важно для терапевтических соединений, используемых при хронических состояниях или в популяциях пациентов, которым могут совместно вводить другие лекарственные средства. Многие NLRP3-связанные нарушения

соответствуют этому критерию хронического заболевания и/или сопутствующих заболеваний, например, метаболический синдром, диабет, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), волчанка, атеросклероз, болезнь Крона, воспалительное заболевание кишечника (ВЗК),
5 болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона. Следовательно, для минимизации риска DDI желательно, чтобы активация PXR оставалась ниже 20% при 10 мкМ относительно положительного контроля. Как показано на фиг. 1, соединение 2 и
10 соединение 6 являются единственными двумя соединениями, которые показывают как PXR < 20%, так и IC90 ЦКЧ < 100 нМ (оси IC90 ЦКЧ фиг. 1-3 представлены в единицах мкМ). Все другие протестированные соединения имели или более
15 высокую активацию PXR (и, таким образом, более высокий риск DDI), или были менее действенными. В частности, близкие структурные аналоги соединений ХА-ХН показывали активацию PXR выше 70%, или IC90 ЦКЧ > 150 нМ, или и то, и
20 другое. Кроме того, ХА-ХН не все группировались вокруг соединения 2 и 6, а напротив распределялись в широком диапазоне значений активации PXR и IC90 ЦКЧ. Это иллюстрирует непредсказуемость соответствия такому высокому
25 пороговому значению и показывает особенно предпочтительные и неожиданные свойства соединений 2 и 6.

[242] Еще одной распространенной проблемой с СИА-соединениями
30 является низкая биодоступность. Соединения с низкой биодоступностью могут быть проблематичными, поскольку они часто приводят к более высокой дозе у людей, необходимой для адекватного целевого покрытия (например, концентрация в плазме), что, в свою очередь, имеет более высокий риск токсичности и риск
35 плохого соблюдения больным режима и схемы лечения. Биодоступность оценивали у крыс согласно процедуре из примера В7 для выбранных соединений, включая многие из первой группы, оцененной на фиг. 1. Как показано на фиг. 2, соединения 2 и 6 являются единственными, которые имеют как биодоступность у
40 крыс больше 30%, так и IC90 ЦКЧ менее 100 нМ. Следующее ближайшее соединение, ХО, имеет структурно отличную левую сторону. Снова, близкие структурные аналоги ХА, ХВ, ХЕ, ХF, ХG, ХН, ХI и ХN распределены в широком
45 диапазоне IC90 и биодоступности. Эта слабая связь между структурой, действенностью и биодоступностью показывает непредсказуемость взаимосвязи структуры-активности в ряду СИА. В общем, очень сложно использовать данные от
50 ранее синтезированных молекул для уверенного прогнозирования того, что новые соединения будут достигать как соответствующей биодоступности, так и высокой
55 действенности.

[243] Наконец, другой фактор, используемый для моделирования дозы для человека, представляет *in vivo* время полужизни соединения, оцененное у крыс.

Более длинное время полужизни приводит к более низкой предполагаемой дозе у людей, тогда как короткое время полужизни может приводить к более частым и/или более высоким дозам у людей для достижения соответствующего целевого покрытия. Многие СИА-соединения имеют короткое время полужизни из-за или

5 низкого объема распределения (указывая на все лекарственное средство, а не несвязанное лекарственное средство, концентрация выше в плазме или крови, чем в тканях), высокого клиренса (скорость, с которой соединение удаляется из крови), или и того, и другого. Желательно для ингибитора NLRP3 достигать воздействий при $C_{мин.}$, которые способны полностью подавлять сигнальный путь воспаления.

10 Для дозирования раз в день время полужизни более 10-12 часов желательно для минимизации отношения $C_{макс.}/C_{мин.}$, при этом допуская введение меньших количеств лекарственных средств для поддержания высокого целевого вовлечения при $C_{мин.}$. В общем, соединения, показывающие время полужизни у крыс более 2 ч., как чаще наблюдается в поздних исследованиях на людях, имеют время

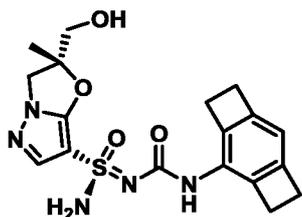
15 полужизни у людей более 10 ч., и при этом являются более привлекательными кандидатами для дозирования раз в день (Sarver et al., Environ. Health Perspect., Nov 1997; 105:11, pg 1204-1209). Только соединение 2 соответствует этому критерию, в то же время имея IC90 ЦКЧ менее 100 нМ. Время полужизни соединения 6 составляет более 1,5 часов, но не 2 часа. Следующее наиболее

20 действенное соединение, ХО, имеет время полужизни менее 1 часа и имеет структурно отличную левую сторону. Оставшиеся структурные аналоги, оцененные на крысах, ХА, ХВ, ХЕ, ХF, ХG, ХН, ХI и ХN, или имеют низкую биодоступность, низкую действенность, или и то, и другое. Снова, эти аналоги распределяются в широком диапазоне возможного времени полужизни и IC90, показывая

25 непредсказуемость этих характеристик у СИА-соединений.

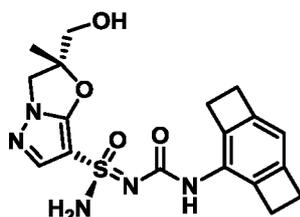
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, где указанное соединение представляет собой:



, или его сольват, таутомер или фармацевтически приемлемая соль.

5 2. Соединение по п. 1, где указанное соединение представляет собой:



3. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по п. 1 или его сольват, таутомер или фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

10 4. Способ лечения нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту эффективного количества соединения п. 1 или его сольвата, таутомера или фармацевтически приемлемой соли.

15 5. Способ лечения нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту эффективного количества фармацевтической композиции по п. 3.

6. Способ по п. 4 или п. 5, где указанное нарушение отвечает на ингибирование активации инфламмосомы NLRP3.

20 7. Способ по любому из пп. 4-6, где нарушение представляет собой нарушение со стороны иммунной системы, нарушение со стороны печени, нарушение со стороны легких, нарушение со стороны кожи, нарушение со стороны сердечно-сосудистой системы, нарушение со стороны мочевыделительной системы, нарушение со стороны желудочно-кишечного тракта, нарушение со стороны дыхательной системы, нарушение со стороны эндокринной системы, нарушение со стороны центральной нервной системы (ЦНС), воспалительное
25 нарушение, аутоиммунное нарушение или рак, опухоль или другое

злокачественное новообразование.

8. Способ по любому из пп. 4-7, где нарушение представляет собой бактериальную инфекцию, вирусную инфекцию, грибковую инфекцию, воспалительное заболевание кишечника, целиакию, колит, кишечную гиперплазию, рак, метаболический синдром, ожирение, ревматоидный артрит, заболевание печени, стеатоз печени, жировую болезнь печени, фиброз печени, неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП), неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), волчанку, волчаночный нефрит, криопирин-ассоциированные периодические синдромы (КАПС), миелодиспластические синдромы (МДС), подагру, миелопролиферативные новообразования (МПН), атеросклероз, болезнь Крона или воспалительное заболевание кишечника (ВЗК).

9. Соединение по п. 1 или его сольват, таутомер или фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении нарушения у субъекта, нуждающегося в этом.

10. Фармацевтическая композиция по п. 3 для применения в лечении нарушения у субъекта, нуждающегося в этом.

11. Применение соединения по п. 1 или его сольвата, таутомера или фармацевтически приемлемой соли в лечении нарушения у субъекта, нуждающегося в этом.

12. Применение фармацевтической композиции по п. 3 в лечении нарушения у субъекта, нуждающегося в этом.

13. Соединение по п. 1 или его сольват, таутомер или фармацевтически приемлемая соль для применения в изготовлении лекарственного средства для лечения нарушения у субъекта, нуждающегося в этом.

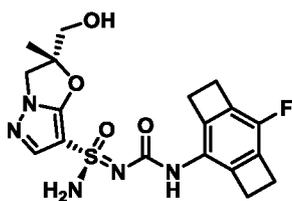
14. Фармацевтическая композиция по п. 3 для применения в изготовлении лекарственного средства для лечения нарушения у субъекта, нуждающегося в этом.

15. Соединение для применения по п. 9, фармацевтическая композиция для применения по п. 10, применение соединения по п. 11, применение фармацевтической композиции по п. 12, соединение для применения в изготовлении лекарственного средства по п. 13 или фармацевтическая композиция для применения в изготовлении лекарственного средства по п. 14, где нарушение отвечает на ингибирование активации инфламмосомы NLRP3.

16. Соединение для применения по п. 9 или п. 15; фармацевтическая композиция для применения по п. 10 или п. 15; применение соединения по п. 11 или п. 15; применение фармацевтической композиции по п. 12 или п. 15; соединение для применения в изготовлении лекарственного средства по п. 13 или п. 15 или фармацевтическая композиция для применения в изготовлении лекарственного средства по п. 14 или п. 15, где нарушение представляет собой нарушение со стороны иммунной системы, нарушение со стороны печени, нарушение со стороны легких, нарушение со стороны кожи, нарушение со стороны сердечно-сосудистой системы, нарушение со стороны мочевыделительной системы, нарушение со стороны желудочно-кишечного тракта, нарушение со стороны дыхательной системы, нарушение со стороны эндокринной системы, нарушение со стороны центральной нервной системы (ЦНС), воспалительное нарушение, аутоиммунное нарушение или рак, опухоль или другое злокачественное новообразование.

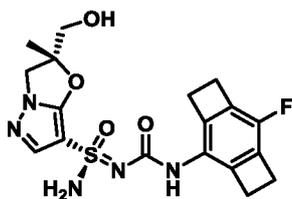
17. Соединение для применения по пп. 9, 15 или п. 16; фармацевтическая композиция для применения по пп. 10, 15 или п. 16; применение соединения по пп. 11, 15 или п. 16; применение фармацевтической композиции по пп. 12, 15 или п. 16; соединение для применения в изготовлении лекарственного средства по пп. 13, 15 или п. 16 или фармацевтическая композиция для применения в изготовлении лекарственного средства по пп. 14, 15 или п. 16, где нарушение представляет собой бактериальную инфекцию, вирусную инфекцию, грибковую инфекцию, целиакию, колит, кишечную гиперплазию, рак, метаболический синдром, ожирение, ревматоидный артрит, заболевание печени, стеатоз печени, жировую болезнь печени, фиброз печени, неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП), неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), волчанку, волчаночный нефрит, криопирин-ассоциированные периодические синдромы (КАПС), миелодиспластические синдромы (МДС), подагру, миелопролиферативные новообразования (МПН), атеросклероз, болезнь Крона или воспалительное заболевание кишечника (ВЗК).

18. Соединение, где указанное соединение представляет собой:



, или его сольват, таутомер или фармацевтически приемлемая соль.

19. Соединение по п. 18, где указанное соединение представляет собой:



20. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по п. 18 или его сольват, таутомер или фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

5 21. Способ лечения нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества соединения по п. 18 или его сольвата, таутомера или фармацевтически приемлемой соли.

10 22. Способ лечения нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества фармацевтической композиции по п. 20.

23. Способ по п. 21 или п. 22, где нарушение отвечает на ингибирование активации инфламмосомы NLRP3.

15 24. Способ по любому из пп. 21-23, где нарушение представляет собой нарушение со стороны иммунной системы, нарушение со стороны печени, нарушение со стороны легких, нарушение со стороны кожи, нарушение со стороны сердечно-сосудистой системы, нарушение со стороны мочевыделительной системы, нарушение со стороны желудочно-кишечного тракта, нарушение со стороны дыхательной системы, нарушение со стороны эндокринной системы, нарушение со стороны центральной нервной системы (ЦНС), воспалительное
20 нарушение, аутоиммунное нарушение или рак, опухоль или другое злокачественное новообразование.

25 25. Способ по любому из пп. 21-24, где нарушение представляет собой бактериальную инфекцию, вирусную инфекцию, грибковую инфекцию, воспалительное заболевание кишечника, целиакию, колит, кишечную гиперплазию, рак, метаболический синдром, ожирение, ревматоидный артрит, заболевание
печени, стеатоз печени, жировую болезнь печени, фиброз печени, неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП), неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), волчанку, волчаночный нефрит, криопирин-ассоциированные периодические синдромы (КАПС), миелодиспластические синдромы (МДС), подагру,
30 миелопролиферативные новообразования (МПН), атеросклероз, болезнь Крона или воспалительное заболевание кишечника (ВЗК).

26. Соединение по п. 18 или его сольват, таутомер или фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении нарушения у субъекта, нуждающегося в этом.

5 27. Фармацевтическая композиция по п. 20 для применения в лечении нарушения у субъекта, нуждающегося в этом.

28. Применение соединения по п. 18 или его сольвата, таутомера или фармацевтически приемлемой соли в лечении нарушения у субъекта, нуждающегося в этом.

10 29. Применение фармацевтической композиции по п. 20 в лечении нарушения у субъекта, нуждающегося в этом.

30. Соединение по п. 18 или его сольват, таутомер или фармацевтически приемлемая соль для применения в изготовлении лекарственного средства для лечения нарушения у субъекта, нуждающегося в этом.

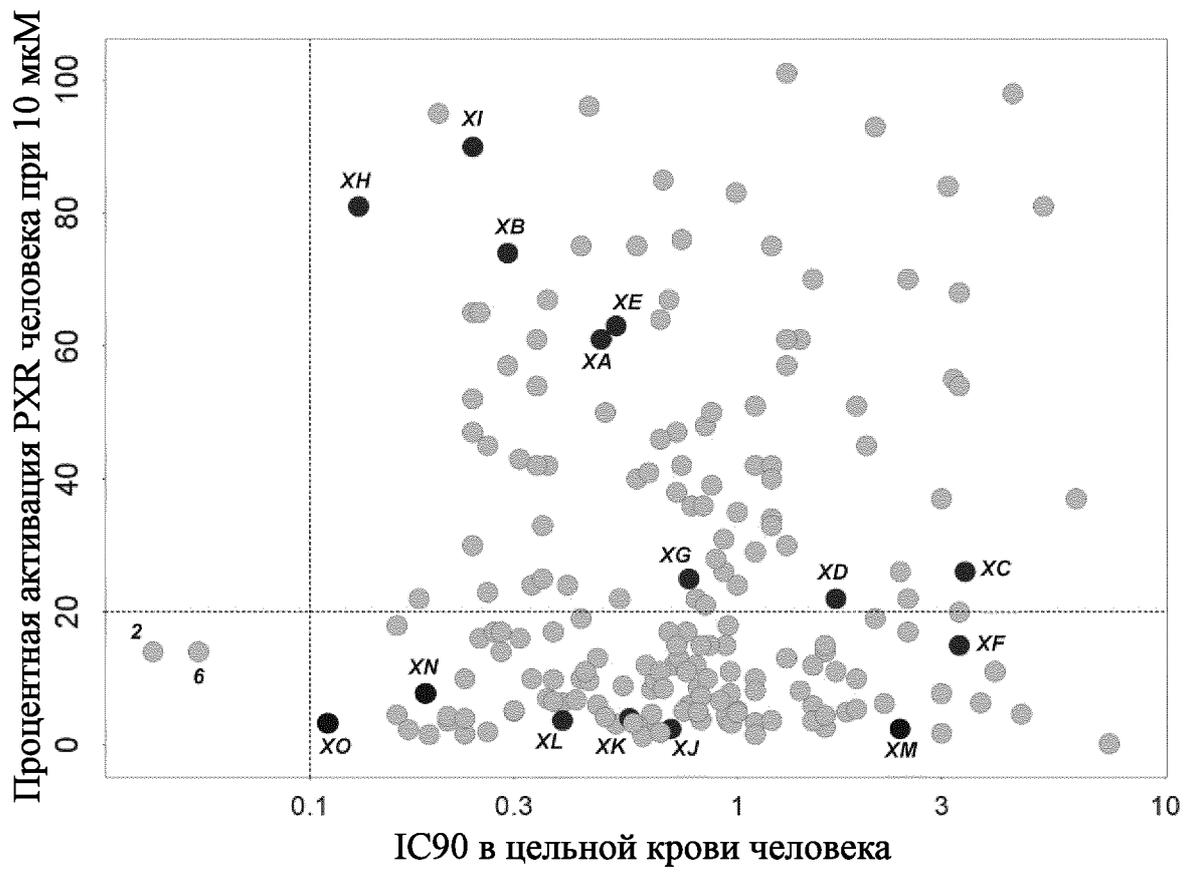
15 31. Фармацевтическая композиция по п. 20 для применения в изготовлении лекарственного средства для лечения нарушения у субъекта, нуждающегося в этом.

20 32. Соединение для применения по п. 26, фармацевтическая композиция для применения по п. 27, применение соединения по п. 28, применение фармацевтической композиции по п. 29, соединение для применения в изготовлении лекарственного средства по п. 30 или фармацевтическая композиция для применения в изготовлении лекарственного средства по п. 31, причем нарушение отвечает на ингибирование активации инфламмосомы NLRP3.

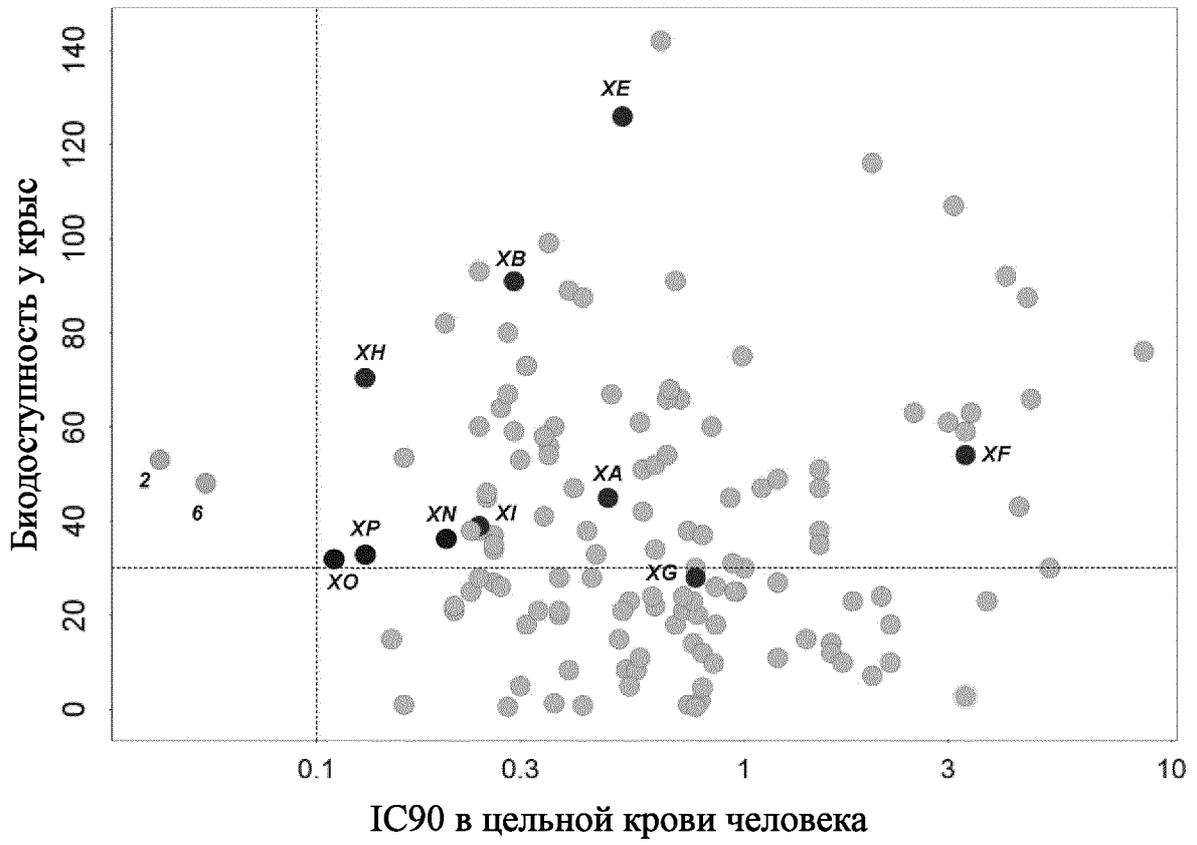
25 33. Соединение для применения по п. 26 или п. 32; фармацевтическая композиция для применения по п. 27 или п. 32; применение соединения по п. 28 или п. 32; применение фармацевтической композиции по п. 29 или п. 32; соединение для применения в изготовлении лекарственного средства по п. 30 или п. 32 или фармацевтическая композиция для применения в изготовлении лекарственного средства по п. 31 или п. 32; причем нарушение представляет собой нарушение со стороны иммунной системы, нарушение со стороны печени, 30 нарушение со стороны легких, нарушение со стороны кожи, нарушение со стороны сердечно-сосудистой системы, нарушение со стороны мочевыделительной системы, нарушение со стороны желудочно-кишечного тракта, нарушение со стороны дыхательной системы, нарушение со стороны эндокринной системы, нарушение со стороны центральной нервной системы (ЦНС), воспалительное

нарушение, аутоиммунное нарушение или рак, опухоль или другое злокачественное новообразование.

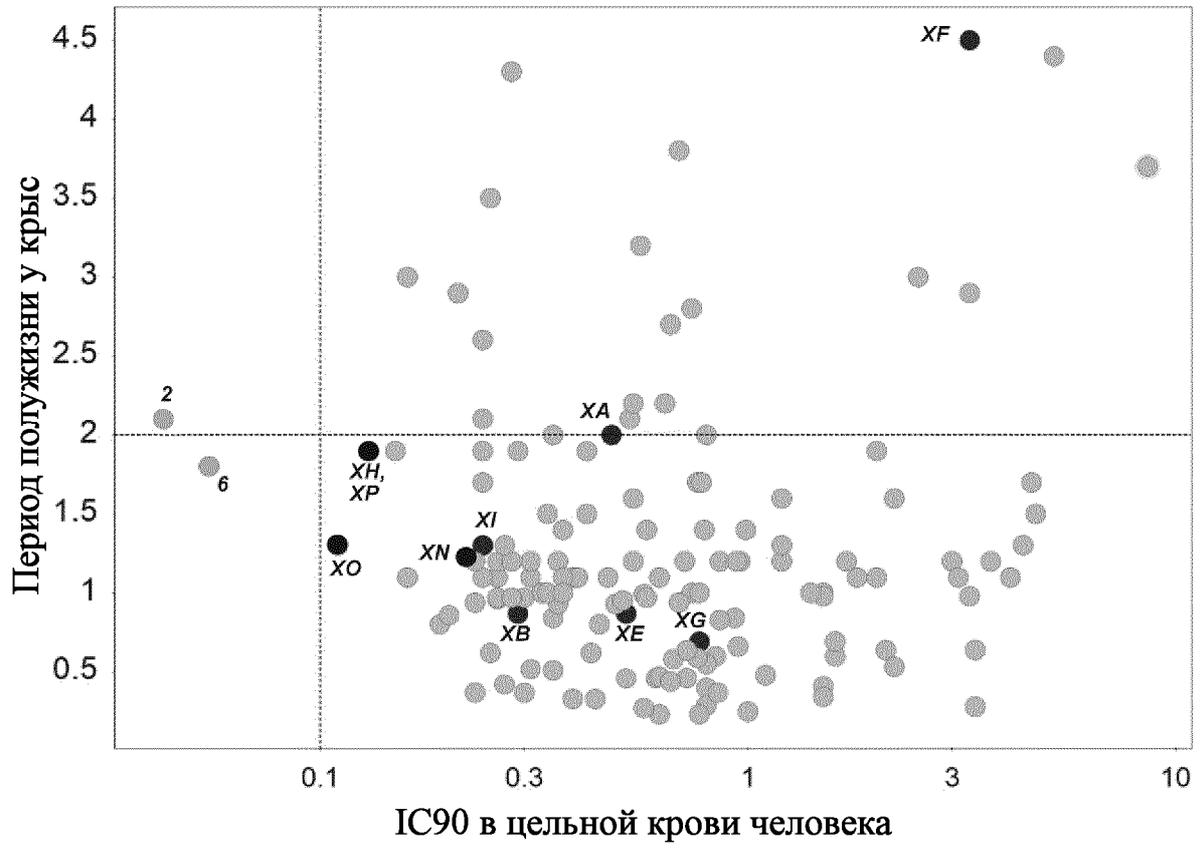
34. Соединение для применения по пп. 26, 32 или п. 33; фармацевтическая композиция для применения по пп. 27, 32 или п. 33; применение соединения по пп. 5 28, 32 или п. 33; применение фармацевтической композиции по пп. 29, 32 или п. 33; соединение для применения в изготовлении лекарственного средства по пп. 30, 32 или п. 33 или фармацевтическая композиция для применения в изготовлении лекарственного средства по пп. 31, 32 или п. 33; причем нарушение 10 представляет собой бактериальную инфекцию, вирусную инфекцию, грибковую инфекцию, целиакию, колит, кишечную гиперплазию, рак, метаболический синдром, ожирение, ревматоидный артрит, заболевание печени, стеатоз печени, жировую болезнь печени, фиброз печени, неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП), неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), волчанку, волчаночный нефрит, криопирин-ассоциированные периодические синдромы (КАПС), 15 миелодиспластические синдромы (МДС), подагру, миелопролиферативные новообразования (МПН), атеросклероз, болезнь Крона или воспалительное заболевание кишечника (ВЗК).



ФИГ. 1



ФИГ. 2



ФИГ. 3