

DOMENIUL DE APLICARE A INVENȚIEI

Invenția se referă la domeniul tratamentului și diagnosticului medicale ale bolii. Mai exact, prezenta invenție se referă la sulfoniluree și compuși înrudiți, noi, și la utilizarea acestora în tratarea sau identificarea unei boli sau afecțiuni care răspunde la modularea NLRP3 sau inhibarea activării NLRP3 sau a componentelor înrudite ale procesului inflamatoriu.

BAZELE INVENȚIEI

Nicio referire la stadiul tehnicii din acest document nu trebuie interpretată drept admitere a faptului că acest stadiu al tehnicii constituie informații general cunoscute în Australia sau oriunde în altă parte.

Familia de receptori (NLR) de tip NOD, inflamazomul 3 de proteină care conține domeniul de pirină (NLRP3) este o componentă a procesului inflamatoriu, și activarea aberantă a acestuia este patogenică la tulburările moștenite, cum ar fi sindroame periodice asociate criopirinei (CAPS) și boli complexe, cum ar fi scleroza multiplă, diabetul de tip 2, Boala Alzheimer și ateroscleroza.

NLRP3 este o moleculă de semnalizare intracelulară care detectează numeroși factori derivați din patogeni, de mediu și derivați din gazdă. În momentul activării, NLRP3 se leagă la proteina de tip spic, asociată apoptozei care conține un domeniu de activare a caspazei și de recrutare (ASC). ASC polimerizează apoi pentru a forma un agregat mare cunoscut drept spic ASC. ASC polimerizat interacționează în schimb cu caspaza-1 a proteazei cu cisteine pentru a forma un complex denumit inflamazom. Acest lucru are drept rezultat activarea caspazei-1, care clivează citokinele proinflamatorii IL-1 β și IL-18 la formele active ale acestora și mediază un tip de moarte a celulelor inflamatorii cunoscut drept piroptoză. Spicul ASC, de asemenea, poate să recruteze și să activeze caspaza-8, care poate procesa pro-IL-1 β și pro-IL-18 și poate declanșa moartea celulelor apoptotice.

Caspaza-1 clivează pro-IL-1 β și pro-IL-18 la formele active ale acestora, care sunt secretate din celulă. Caspaza-1 activă, de asemenea, clivează gazdermina-D pentru a declanșa piroptoză. Prin controlul căii morții celulare piroptotice a acesteia, caspaza-1, de asemenea, mediază eliberarea de molecule de alarmină, cum ar fi IL-33 și proteină cutie-1 a grupului de înaltă mobilitate (HMGB1). Caspaza-1, de asemenea, clivează IL-1R2 intracelulară care are drept rezultat degradarea acesteia și permite eliberarea IL-1 α . La caspaza-1 a celulelor umane, de asemenea, se poate controla procesarea și secreția de IL-37. O serie de alte substraturi ale caspazei-1, cum ar fi, componente ale citoscheletului și calea de glicolizare, pot contribui la inflamarea dependentă de caspaza-1.

Spicurile ASC dependente de NLRP3 sunt eliberate în mediul extracelular în care acestea pot activa caspaza-1, induce procesarea substraturilor de caspază-1 și propaga inflamarea.

Citokinele active derivate din activare inflamazomului NLRP3 sunt conductori importanți ai inflamării și interacționează cu alte căi ale citokinelor pentru a modela răspunsul imunitar la

infecție și leziune. De exemplu, semnalizarea IL-1 β induce secreția citokinelor pro-inflamatorii IL-6 și TNF. IL-1 β și IL-18 sinergizează cu IL-23 pentru a induce producere IL-17 prin celulele de memorie CD4 Th17 și prin celulele $\gamma\delta$ T în absența implicării receptorului celulelor T. IL-18 și IL-12, de asemenea, sinergizează pentru a induce producerea IFN- γ din celulele de memorie T și celulele NK ducând la un răspuns Th1.

Alți receptori de recunoaștere a modelului intracelular (PRRs) sunt de asemenea capabili să formeze inflamazomi. Aceștia includ alți membri ai familiei NLR, cum ar fi NLRP1 și NLRC4, precum și non-NLR PRRs, cum ar fi senzori de ADN dublu catenar (dsADN) absenți în melanomul 2 (AIM2) și interferon, proteină de inducere gamma 16 (IFI16). Procesarea IL-1 β dependente de NLRP3 poate de asemenea să fie activată printr-o cale indirectă, ne-canonice în aval de caspaza-11.

Sindromul Muckle-Wells al bolilor CAPS moștenite (MWS), sindromul autoinflamator al răcelii familiale și boala inflamatorie multisistemică cu debut neonatal sunt provocate de mutații de tip "gain-of-function" la NLRP3, astfel definind NLRP3 drept o componentă critică a procesului inflamatoriu. NLRP3 a fost implicat, de asemenea, în patogeniza unei serii de boli complexe, incluzând în mod notabil tulburări metabolice, cum ar fi diabetul de tip 2, ateroscleroza, obezitatea și guta.

Un rol al NLRP3 la bolile sistemului nervos central este în curs de dezvoltare, și s-a prezentat că bolile pulmonare, de asemenea, sunt influențate de NLRP3. Mai mult, NLRP3 are rol în dezvoltarea bolii hepatice, bolii renale și îmbătrânirii. Multe dintre aceste asocieri s-au definit utilizând șoareci *Nlrp3*^{-/-}, dar au existat de asemenea observații în activarea specifică a NLRP3 la aceste boli. La diabetul de tip 2, depozitarea polipeptidelor amiloide insulare în pancreas activează semnalizarea NLRP3 și IL-1 β , care are drept rezultat moartea celulară și inflamarea.

Tratamentele actuale ale bolilor înrudite NLRP3 includ agenți biologici care țintesc IL-1. Aceștia sunt anakinra antagonist al receptorului recombinant IL-1, canakinumab anticorp IL-1 β de neutralizare și rilonacept receptor IL-1 solubil capcană. Aceste abordări s-au dovedit a avea succes în tratamentul CAPS, și acești agenți biologici s-au utilizat în studii clinice pentru alte boli asociate IL-1 β .

S-a arătat faptul că câteva molecule mici inhibează inflamazomul NLRP3. Gliburida inhibă producerea IL-1 β la concentrații micromolare ca răspuns la activarea NLRP3, dar nu a NLRC4 sau NLRP1. Alți inhibitori NLRP3 caracterizați anterior includ partenolidă, 3,4-metilendioxi- β -nitrostiren și sulfoxid dimetilic (DMSO), deși acești agenți au o potență limitată și sunt nonspecfici.

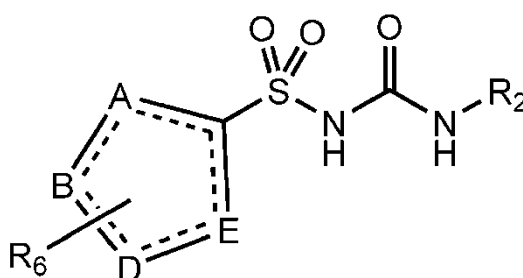
Anumiți compuși care conțin diarilsulfoniluree au fost identificați drept medicamente de inhibare a eliberării citokinelor (CRIDs) (Perregaux și colab; J. Pharmacol. Exp. Ther. 299, 187-197, 2001). CRIDs sunt o clasă de compuși care conțin diarilsulfoniluree care inhibă procesarea

post-translațională a IL-1 β . Procesarea post-translațională a IL-1 β este însoțită de activarea caspazei-1 și moarte celulară. CRIDs întrerup monocitele activate astfel încât caspaza-1 rămâne inactivă și se conservă latența membranei plasmatică.

Există nevoia de a se furniza compuși cu proprietăți farmacologice și/sau fiziologice și/sau fizicochimice îmbunătățite, și/sau din cele care furnizează o alternativă utilă față de compușii cunoscuți.

REZUMATUL INVENȚIEI

În conformitate cu un prim aspect conform invenției, se furnizează un compus conform formulei (II), sau o sare sau solvat ale acestuia acceptabile farmaceutic:



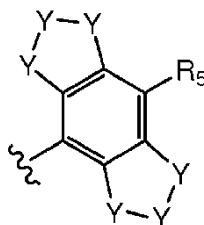
Formula (II)

în care A, B, D și E sunt selectați în mod independent dintre C, N, O, S și Se, dar cel puțin unul dintre aceștia este C și cel puțin unul dintre aceștia este N;

fiecare linie punctată poate reprezenta o legătură;

fiecare apariție a R₆ este selectată în mod independent din grupul constând din hidrogen, halogenură, ciano, C₁-C₆ alchil, C₁-C₆ alchilamino, C₁-C₆ alchilhidroxi, C₃-C₆ cicloalchil, alchilfenil, fenil, benzil, C₁-C₆ ester, C₂-C₆ alchenil, C₁-C₆ trifluoroalchil și C₁-C₆ alcoxi, fiecare dintre aceștia putând fi opțional substituit, după caz, în care orice substituent opțional este selectat în mod independent din grupul constând din C₁-10 alchil; C₃-6 cicloalchil; hidroxi alchil; C₁-10 alcoxi; C₂-10 alchenil; C₂-10 alchinil; C₆-C₁₂ aril; ariloxi; heteroaril; heterociclic; halo; hidroxil; alchil halogenat; amino; alchilamino; arilamino; acil; amido; CN; NO₂; N₃; CH₂OH; CONH₂; CONR₂₄R₂₅; CO₂R₂₄; CH₂OR₂₄; NHCOR₂₄; NHCO₂R₂₄; C₁-3 alchiltio; sulfat; acid sulfonic; esteri de sulfonat; acid fosfonic; fosfat; fosfonat; esteri de mono-, di-, sau trifosfat; tritil; monometoxitritil; R₂₄SO; R₂₄SO₂; CF₃S; CF₃SO₂; și trialchilsilil; în care R₂₄ și R₂₅ sunt fiecare selectați în mod independent dintre H sau C₁-10 alchil; și

R₂ este selectat dintre un 2,6-dialchilfenil, un 2,6-dialchil-4-halofenil, un 2,6-dicicloalchilfenil, un 2,6-dicicloalchil-4-halofenil, și:



în care fiecare apariție a Y este selectată în mod independent dintre C, N, S și O, care se poate substitui opțional după caz, în care orice substituent opțional este selectat în mod independent din grupul constând din C1-10 alchil; C3-6 cicloalchil; hidroxiialchil; C1-10 alcoxi; C2-10 alchenil; C2-10 alchinil; C6-C12 aril; ariloxi; heteroaril; heterociclic; halo; hidroxi; alchil halogenat; amino; alchilamino; arilamino; acil; amido; CN; NO₂; N₃; CH₂OH; CONH₂; CONR₂₄R₂₅; CO₂R₂₄; CH₂OR₂₄; NHCOR₂₄; NHCO₂R₂₄; C1-3 alchiltio; sulfat; acid sulfonic; esteri de sulfonat; acid fosfonic; fosfat; fosfonat; esteri de mono-, di-, sau trifosfat; tritil; monometoxitritil; R₂₄SO; R₂₄SO₂; CF₃S; CF₃SO₂; și trialchilsilil; în care R₂₄ și R₂₅ sunt fiecare selectați în mod independent dintre H sau C1-10 alchil; și R₅ este selectat din grupul constând din hidrogen, halo, ciano, amide, sulfonamidă, acil, hidroxi, C₁-C₆ alchil, C₁-C₆ haloalchil, C₃-C₅ cicloalchil și C₁-C₆ alcoxi, toate grupurile putând fi opțional substituite, după caz, cu halo, ciano sau C₁-C₆ alcoxi.

În conformitate cu un al doilea aspect conform invenției, se furnizează o compoziție farmaceutică cuprinzând un compus conform primului aspect, sau o sare sau solvat ale acestuia acceptabile farmaceutic, și un transportor, diluant și/sau excipient acceptabili farmaceutici.

Un al patrulea aspect conform invenției furnizează un compus conform primului aspect, sau o sare sau un solvat ale acestuia eficiente farmaceutic, sau compoziția farmaceutică conform celui de-al doilea aspect pentru utilizare în tratamentul sau prevenirea unei boli, tulburări sau afecțiuni.

Un al cincilea aspect conform invenției furnizează utilizarea unui compus conform primului aspect, sau o sare sau un solvat ale acestuia eficiente farmaceutic, pentru fabricarea unui medicament pentru tratamentul sau prevenirea unei boli, tulburări sau afecțiuni.

Într-o variantă de realizare, boala, tulburarea sau afecțiunea este cea care răspunde la inhibarea activării inflamazomului NLRP3.

În variante de realizare particulare ne-limitative conform aspectelor de mai sus, boala, tulburarea sau afecțiunea este o boală, o tulburare sau o afecțiune a sistemului imunitar, sistemului cardiovascular, sistemului endocrin, tractului gastrointestinal, sistemului renal, sistemului respirator, sistemului nervos central, este un cancer sau o altă malignitate și/sau este provocată de sau asociată cu un agent patogen.

Într-un al șaselea aspect conform invenției se furnizează un compus conform primului aspect, sau o sare sau un solvat ale acestuia eficiente farmaceutic, sau compoziția farmaceutică conform celui de-al doilea aspect pentru utilizare în diagnosticarea unei boli, tulburări sau

afecțiuni la un mamifer incluzând etapa de administrare a unui compus marcat conform invenției, sau o sare sau un solvat ale acestuia eficiente farmaceutic, la mamifer sau la o probă biologică obținută de la mamifer pentru a facilita diagnosticul bolii, tulburării sau afecțiunii la mamifer.

Diferitele caracteristici și variante de realizare conform prezentei invenții, la care se face referire în secțiunile individuale de mai sus se aplică, după caz, altor secțiuni, *mutatis mutandis*. Caracteristicile ulterioare specificate într-o secțiune pot fi combinate cu caracteristicile specificate în alte secțiuni, după caz.

Alte caracteristici și avantaje ale prezentei invenții vor fi evidente din următoarea descriere detaliată.

SCURTĂ DESCRIERE A DESENELOR

Astfel încât invenția să poată fi ușor de înțeles și să aibă un efect practic, se vor descrie acum variante de realizare preferate cu titlu de exemplu cu referire la figurile însoțitoare, în care: FIG. de la 1A la 1C sunt o serie de reprezentări grafice ale concentrațiilor de plasmă ale unei sulfoniluree cunoscute (MCC950) urmând diferite niveluri de dozare la șoareci; și

FIG. de la 2A la 2C sunt o serie de reprezentări grafice ale concentrațiilor de plasmă ale unei sulfoniluree conform prezentei invenții (MCC7840) urmând diferite niveluri de dozare la șoareci.

DESCRIEREA DETALIATĂ

Prezenta invenție se bazează, cel puțin parțial, pe descoperirea faptului că anumite sulfoniluree și compuși înrudiți au proprietăți avantajoase și prezintă o activitate utilă în inhibarea activării inflamazomului NLRP3 și/sau inhibarea IL-1 β și/sau IL-17 și/sau IL-18, și/sau IL-1 α , și/sau IL-37, și/sau IL-33 precum și interferează cu sau modulează activitatea celulelor helper T, cum ar fi Th17. În particular, compușii conform invenției sunt utili în tratamentul unui interval mare de tulburări în care procesul de inflamare, sau inflamazomul NLRP3 și/sau IL-1 β și/sau IL-17 și/sau IL-18, și/sau IL-1 α , și/sau IL-37, și/sau IL-33 și/sau celulele Th17 au un rol.

Doa se vedeale de la pacienții umani CAPS și modele de șoarece cu CAPS au condus către faptul că inventatorii prezenți consideră că inhibarea NLRP3 va reprezenta un tratament superior peste biologicii IL-1, deoarece inhibarea tuturor proceselor dependente de NLRP3 va fi mai eficientă decât inhibarea unui singur proces dependent de NLRP3, cum ar fi semnalizarea IL-1.

Persoanele cu CAPS prezintă o secreție neregulată atât a IL-1 β , cât și a IL-18, și pacienții cu CAPS tratați cu biologici anti-IL-1 au o boală reziduală. Simptomele, cum ar fi suprasolicitare osoasă și deformare articulară nu sunt prevenite prin biologici IL-1. În plus, simptomele care implică sistemului nervos central, cum ar fi pierderea auzului sunt dificil de controlat utilizând biologici IL-1, unde se pare că penetrează slab sistemului nervos central. Studiile pe modele de

șoarece cu CAPS indică că doar deficiența la semnalizarea IL-1 sau la IL-18 este insuficientă pentru a bloca inflamarea sistemică, în particular la animalele mai bătrâne. La un model mai sever de CAPS, numai o pierdere completă a semnalizării caspazei-1 salvează complet de boală.

Inhibarea specifică a NLRP3 prin compuși care conțin sulfoniluree, cum ar fi cei conform primului aspect, pot bloca toate procesele în aval de NLRP3, incluzând formarea spicului ASC și activarea caspazei-8 și caspazei-1. Prin urmare, inhibarea NLRP3 va bloca toate procesele dependente de caspaza-1, cum ar fi procesarea și secreția IL-1 β , IL-18 și IL-37, clivajul gazderminei D, piropoză, și eliberarea IL-1 α , IL-33 și HMGB. Mai mult, eliberarea extracelulară dependentă de NLRP3 a spicului ASC va fi blocată, și se va preveni clivajul și moartea celulară apoptotică ale pro-IL-1 β și pro-IL-18 dependente de caspaza-8. Astfel, inhibarea specifică NLRP3 prin compușii conform primului aspect va preveni multiple, în aval, semnale inflamatorii și ar trebui astfel să se dovedească a fi o terapie mai eficientă anti-inflamatorie decât blocarea IL-1 singură.

Biologicii anti-IL-1 blochează derivatul IL-1 din surse independente de NLRP3, cum ar fi IL-1 produs de alți inflamazomi (de exemplu NLRC4, NLRP1, NLRP6, AIM2) și IL-1 generat prin calea ulterioară poate fi important pentru apărarea gazdei împotriva agenților patogeni. De exemplu, pacienții care primesc antagoniști IL-1/IL-1R prezintă o incidență crescută a infecțiilor căilor respiratorii superioare. Inhibarea specifică a NLRP3 prin prezenții compuși poate astfel să exercite o imunosupresie generalizată comparativ cu biologicii anti-IL-1.

IL-1 β și IL-18, generați prin axa Nlrp3/caspaza-1, au roluri critice în conducerea producerii IL-17 prin celulele CD4 Th17 și celulele $\gamma\delta$ T. IL-1 β și IL-18 sinergizează cu IL-23 pentru a induce producerea IL-17 prin celulele de memorie CD4 Th17 și prin celulele $\gamma\delta$ T în absența implicării TCR. IL-17 condus de IL-1 a fost implicat, de asemenea, în psoriazis, diabet de tip I, artrita reumatoidă, diabetul zaharat de tip 2, ateroscleroza, obezitatea, guta, și recent, astm.

În esență, fiecare dintre aceste boli s-a prezentat ca implicând activarea macrofagelor tisulare, celulelor dendritice, sau microglia creierului, condusă de alarmine solubile, sau fagocitoza frustrată a metaboliților care se acumulează extracelular. NLRP3 detectează aceste evenimente, ducând la eliberarea IL-1, declanșând inflamarea pentru a curăța materia afectată. Boala va rezulta dacă acest proces devine cronic sau supra-activat, ceea ce explică de ce atât de multe boli s-au arătat a implica NLRP3. Inhibitorii care acționează pentru a preveni activarea NLRP3 prin urmare pot avea utilitate în bolile de conducere a IL-17, precum și conducere a IL-1.

În această specificație a brevetului, termenii 'cuprinde', 'cuprinzând', 'include', 'incluzând', sau termii similari sunt destinați să reprezinte o includere ne-exclusivă, astfel încât o metodă sau compoziție care cuprinde o listă de elemente nu include numai acele elemente, ci poate de asemenea să includă alte elemente care nu sunt listate.

Cu excepția cazului în care se prevede în mod diferit, toți termenii tehnici și științifici utilizați în acest document au același sens astfel cum se va înțelege în mod obișnuit de către specialiștii în domeniu cărora le aparține prezenta invenție.

Termenul "sare acceptabilă farmaceutic", astfel cum s-a utilizat în acest document, se referă la săruri care sunt sigure toxicologic pentru o administrare sistemică sau localizată, cum ar fi săruri preparate din baze sau acizi ne-toxici acceptabili farmaceutic incluzând baze anorganice sau organice și acizi anorganici sau organici. Sărurile acceptabile farmaceutic pot fi selectate din grupul incluzând săruri pământoase alcaline și alcaline, amoniu, aluminiu, fier, amină, glucozamină, clorură, sulfat, sulfonat, bisulfat, azotat, citrat, tartrat, bitarat, fosfat, carbonat, bicarbonat, malat, maleat, napsilat, fumarat, succinat, acetat, benzoat, tereftalat, palmoat, piperazină, pectinat și metionină S-metilică și altele asemenea.

Termenul "*alchil*" se referă la un substituent alchil cu lanț liniar sau ramificat care conține de la, de exemplu, 1 la circa 12 atomi de carbon, preferabil 1 la circa 9 atomi de carbon, mai preferabil 1 la circa 6 atomi de carbon, chiar mai preferabil de la 1 la circa 4 atomi de carbon, încă chiar mai preferabil de la 1 la 2 atomi de carbon. Exemple de astfel de substituenți pot fi selectate din grupul constând din metil, etil, propil, izopropil, n-butil, sec-butil, izobutil, *terț*-butil, pentil, izoamil, 2-metilbutil, 3-metilbutil, hexil, heptil, 2-metilpentil, 3-metilpentil, 4-metilpentil, 2-etilbutil, 3-etilbutil, octil, nonil, decil, undecil, dodecil și altele asemenea. Numărul de atomi de carbon la care se face referire, se referă la scheletul de carbon și ramificarea de carbon, dar nu include atomii de carbon care aparțin oricăror substituenți, de exemplu atomii de carbon ai unui substituent alcoxi care ramifică principalul lanț de carbon. Alchilul substituit include alchil substituit cu una sau mai multe fracțiuni care se pot selecta din grupul constând din halo (*de exemplu*, Cl, F, Br, și I); alchil halogenat (*de exemplu*, CF₃, 2-Br-etil, CH₂F, CH₂Cl, CH₂CF₃, sau CF₂CF₃); hidroxil; amino; carboxilat; carboxamido; alchilamino; arilamino; alcoxi; ariloxi; nitro; azido; ciano; tio; acid sulfonic; sulfat; acid fosfonic; fosfat; și fosfonat, precum și cei descriși sub denumirea 'opțional substituit'.

Termenul "*alchenil*" se referă la grupări de hidrocarbură liniare sau ramificate opțional substituie nesaturate, având 2 la 12 atomi de carbon, preferabil 2 la 9 atomi de carbon, mai preferabil 2 la 6 atomi de carbon și având cel puțin o legătură dublă carbon-carbon. Dacă este cazul, gruparea alchenil poate să aibă un număr specificat de atomi de carbon, de exemplu, C₂-C₆ alchenil care include grupări alchenil având 2, 3, 4, 5 sau 6 atomi de carbon în dispuneri liniare sau ramificate. Numărul de atomi de carbon la care se face referire, se referă la scheletul de carbon și ramificarea de carbon, dar nu include atomii de carbon care aparțin oricăror substituenți. Exemple de astfel de substituenți pot fi selectate din grupul constând din etenil, propenil, izopropenil, butenil, s- și t-butenil, pentenil, hexenil, hept-1,3-dienă, hex-1,3-dienă, non-1,3,5-trienă, și altele asemenea. Alchenilul substituit include alchenil substituit cu una sau mai multe fracțiuni care se pot selecta din grupul constând din halo (*de exemplu*, Cl, F, Br, și I);

alchil halogenat (*de exemplu*, CF_3 , 2-Br-etil, CH_2F , CH_2Cl , CH_2CF_3 , sau CF_2CF_3); hidroxil; amino; carboxilat; carboxamido; alchilamino; arilamino; alcoxi; ariloxi; nitro; azido; ciano; tio; acid sulfonic; sulfat; acid fosfonic; fosfat; și fosfonat, precum și cei descriși sub denumirea 'opțional substituit'.

Termenul "alcoxi" astfel cum s-a utilizat în acest document reprezintă grupări alchil cu lanț liniar sau ramificat linkate printr-un atom de oxigen (adică, -O-alchil), în care alchilul este astfel cum s-a descris mai sus. În variante de realizare particulare, alcoxi se referă la grupări linkate la oxigen cuprinzând 1 la 10 atomi de carbon ("C1-10 alcoxi"). În alte variante de realizare, alcoxi se referă la grupări linkate la oxigen cuprinzând 1 la 8 atomi de carbon ("C1-8 alcoxi"), 1 la 6 atomi de carbon ("C1-6 alcoxi"), 1 la 4 atomi de carbon ("C1-4 alcoxi") sau 1 la 3 atomi de carbon ("C1-3 alcoxi").

Termenii "cicloalchil" și "cicloalchenil" se referă la grupări de carbon opțional substituite saturate și nesaturate mono-ciclice, biciclice sau triciclice. Dacă este cazul, gruparea cicloalchil sau cicloalchenil poate să aibă un număr specificat de atomi de carbon, de exemplu, $\text{C}_3\text{-C}_6$ cicloalchil sau cicloalchenil este inclus în domeniul de aplicare a unei grupări carbociclice având 3, 4, 5 sau 6 atomi de carbon. Exemple de astfel de substituenți pot fi selectate din grupul constând din ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclopentenil, ciclohexil, ciclohexenil, ciclohexadienil, și altele asemenea. Cicloalchilul sau cicloalchenilul substituit include substituții cu una sau mai multe fracțiuni care se pot selecta din grupul constând din halo (*de exemplu*, Cl, F, Br, și I); alchil halogenat (*de exemplu*, CF_3 , 2-Br-etil, CH_2F , CH_2Cl , CH_2CF_3 , sau CF_2CF_3); hidroxil; amino; carboxilat; carboxamido; alchilamino; arilamino; alcoxi; ariloxi; nitro; azido; ciano; tio; acid sulfonic; sulfat; acid fosfonic; fosfat; și fosfonat precum și cei descriși sub denumirea 'opțional substituit'.

Termenul "alchiltio" astfel cum s-a utilizat în acest document reprezintă o grupare tio cu unul sau mai mulți substituenți alchil, în care alchilul se definește ca mai sus.

Termenul "amino" astfel cum s-a utilizat în acest document reprezintă o fracțiune reprezentată prin structura NR_{23} , și include amină primare, și amină secundare și terțiare substituite cu alchil (*adică*, alchilamino). Astfel, R_{23} poate să reprezinte, de exemplu, doi atomi de hidrogen, două fracțiuni alchil, sau un atom de hidrogen și o fracțiune alchil.

Termenul "aril" se referă la un inel de carbon stabil monociclic, biciclic sau triciclic cu până la 8 membri în fiecare inel, în care cel puțin un inel este aromatic astfel cum s-a definit prin regula Hückel $4n+2$. Termenul include sisteme policiclice cuprinzând inele de carbon saturat sau grupări de heteroaril sau heterociclic atât timp cât cel puțin un inel este aril, astfel cum s-a descris.

Termenii "aralchil" și "arilalchil" astfel cum s-au utilizat în acest document reprezintă o grupare aril astfel cum s-a definit mai sus linkată la moleculă printr-o grupare alchil astfel cum s-a definit mai sus.

Termenul "heteroaril" se referă la o grupare aril care conține de la unul sau mai mulți (în particular unul la patru) atom(i) care nu sunt de carbon (în particular N, O sau S) sau o combinație a acestora, grupare heteroaril care este opțional substituită la unul sau mai mulți atom(i) de carbon sau azot. Inelele de heteroaril pot fi de asemenea fuzionate cu unul sau mai mulți dintre hidrocarbură ciclică, heterociclic, aril, sau inele de heteroaril. Heteroarilul include, dar nu se limitează la, heteroarili cu 5 membri având un atom hetero (de exemplu, tiofeni, pirol, furani); heteroarili cu 5 membri având doi heteroatomi în 1,2 sau 1,3 poziții (de exemplu, oxazoli, pirazoli, imidazoli, tiazoli, purine); cu heteroarili cu 5 membri având trei heteroatomi (de exemplu, triazoli, tiadiazoli); cu heteroarili cu 5 membri având patru heteroatomi (de exemplu, tetrazoli); heteroarili cu 6 membri cu un heteroatom (de exemplu, piridină, quinolină, izoquinolină, fenantrină, 5,6-cicloheptenopiridină); cu heteroarili cu 6 membri cu doi heteroatomi (de exemplu, piridazine, cinoline, ftalazine, pirazine, pirimidine, quinazoline); cu heteroarili cu 6 membri cu trei heteroatomi (de exemplu, 1,3,5-triazină); și cu heteroarili cu 6 membri cu patru heteroatomi. "Heteroaril substituit" reprezintă un heteroaril având una sau mai multe grupări care nu interferează ca substituenți și incluzând pe cele definite sub denumirea 'opțional substituit'.

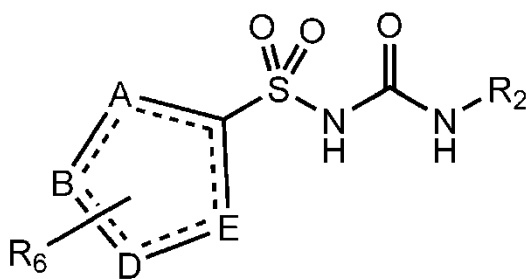
"Heterociclic" astfel cum s-a utilizat în acest document se referă la un inel non-aromatic având 5 la 8 atomi în inel și acei atomi 1 la 4 sunt heteroatomi. Inelele heterociclice pot fi de asemenea fuzionate cu unul sau mai mulți dintre hidrocarbură ciclică, heterociclic, aril, sau inele de heteroaril. Heterociclic include grupări heterociclice parțial și complet saturate. Sistemele heterociclice pot fi atașate la o altă fracțiune prin orice număr de atomi de carbon sau heteroatomi ai radicalului și pot fi atât saturate, cât și nesaturate. Exemple ne-limitative de heterociclic includ C₄-C₆ selenociclu, pirolidinil, pirolinil, piranil, piperidinil, piperazinil, morfolinil, tetrahidrofuranil, tetrahidrotiofenil, pirazolinil, ditiolil, oxatiolil, dioxanil, dioxinil, oxazinil, azepinil, diazepinil, tiazepinil, oxepinil și tiapinil, imidazolinil, tiomorfolinil, și altele asemenea.

"Opțional substituit" cu referire la o grupare de substituent se referă la grupări de substituent opțional substituite cu una sau mai multe fracțiuni, de exemplu, acelea care se pot selecta din grupul constând din C1-10 alchil opțional substituit (de exemplu, opțional substituit C1-6 alchil); opțional substituit C3-6 cicloalchil (de exemplu, opțional substituit ciclopropil); opțional substituit hidroalchil; opțional substituit C1-10 alcoxi (de exemplu, opțional substituit C1-6 alcoxi); opțional substituit C2-10 alchenil; opțional substituit C2-10 alchinil; opțional substituit C6-C12 aril; ariloxi; opțional substituit heteroaril; opțional substituit heterociclic; halo (de exemplu, Cl, F, Br, și I); hidroxil; alchil halogenat (de exemplu, CF₃, 2-Br-etil, CH₂F, CH₂CF₃, și CF₂CF₃); amino (de exemplu, NH₂, NR₁₂H, și NR₁₂R₁₃); alchilamino; arilamino; acil; amido; CN; NO₂; N₃; CH₂OH; CONH₂; CONR₂₄R₂₅; CO₂R₂₄; CH₂OR₂₄; NHCOR₂₄; NHCO₂R₂₄; C1-3 alchiltio; sulfat; acid sulfonic; esteri de sulfonat cum ar fi alchil sau aralchil

sulfonil, incluzând metansulfonil; acid fosfonic; fosfat; fosfonat; esteri mono-, di-, sau trifosfat; tritil sau monometoxitritil; $R_{24}SO$; $R_{24}SO_2$; CF_3S ; și CF_3SO_2 . trialchilsilil cum ar fi dimetil-t-butilsilil sau difenilmetilsilil; și R_{24} și R_{25} sunt fiecare selectați în mod independent dintre H sau opțional substituit C1-10 alchil, C1-6 alchil sau C1-4 alchil.

Oricând un interval al numărului de atomi dintr-o structură este indicat (de exemplu, un C_1-C_{12} , C_1-C_{10} , C_1-C_9 , C_1-C_6 , C_1-C_4 , sau C_2-C_{20} , C_2-C_{12} , C_2-C_{10} , C_2-C_9 , C_2-C_8 , C_2-C_6 , C_2-C_4 alchil, alchenil, etc.), se prezintă în mod specific că orice sub-interval sau număr individual de atomi de carbon care sunt în intervalul indicat de asemenea se pot utiliza. Astfel, de exemplu, menționarea unui interval de 1-12 atomi de carbon (de exemplu, C_1-C_{12}), 1-9 atomi de carbon (de exemplu, C_1-C_9), 1-6 atomi de carbon (de exemplu, C_1-C_6), 1-4 atomi de carbon (de exemplu, C_1-C_4), 1-3 atomi de carbon (de exemplu, C_1-C_3), sau 2-8 atomi de carbon (de exemplu, C_2-C_8) astfel cum s-a utilizat în ceea ce privește orice grupare chimică (de exemplu, alchil, etc.) la care s-a făcut referire aici cuprinde și descrie specific 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, și/sau 12 atomi de carbon, după caz, precum și orice sub-interval al acestuia (de exemplu, 1-2 atomi de carbon, 1-3 atomi de carbon, 1-4 atomi de carbon, 1-5 atomi de carbon, 1-6 atomi de carbon, 1-7 atomi de carbon, 1-8 atomi de carbon, 1-9 atomi de carbon, 1-10 atomi de carbon, 1-11 atomi de carbon, 1-12 atomi de carbon, 2-3 atomi de carbon, 2-4 atomi de carbon, 2-5 atomi de carbon, 2-6 atomi de carbon, 2-7 atomi de carbon, 2-8 atomi de carbon, 2-9 atomi de carbon, 2-10 atomi de carbon, 2-11 atomi de carbon, 2-12 atomi de carbon, 3-4 atomi de carbon, 3-5 atomi de carbon, 3-6 atomi de carbon, 3-7 atomi de carbon, 3-8 atomi de carbon, 3-9 atomi de carbon, 3-10 atomi de carbon, 3-11 atomi de carbon, 3-12 atomi de carbon, 4-5 atomi de carbon, 4-6 atomi de carbon, 4-7 atomi de carbon, 4-8 atomi de carbon, 4-9 atomi de carbon, 4-10 atomi de carbon, 4-11 atomi de carbon, și/sau 4-12 atomi de carbon, etc., după caz).

În conformitate cu un prim aspect conform invenției, se furnizează un compus conform formulei (II), sau o sare sau solvat ale acestuia acceptabile farmaceutic:

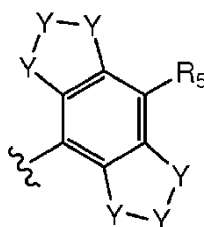


Formula (II)

în care A, B, D și E sunt selectați în mod independent dintre C, N, O, S și Se, dar cel puțin unul dintre aceștia este C și cel puțin unul dintre aceștia este N;

fiecare linie punctată poate reprezenta o legătură;

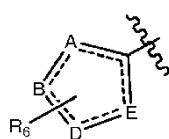
fiecare apariție a R_6 este selectată în mod independent din grupul constând din hidrogen, halogenură, ciano, C_1 - C_6 alchil, C_1 - C_6 alchilamino, C_1 - C_6 alchilhidroxi, C_3 - C_6 cicloalchil, alchilfenil, fenil, benzil, C_1 - C_6 ester, C_2 - C_6 alchenil, C_1 - C_6 trifluoroalchil și C_1 - C_6 alcoxi, fiecare dintre aceștia putând fi opțional substituit, după caz, în care orice substituent opțional este selectată în mod independent din grupul constând din C_1 -10 alchil; C_3 -6 cicloalchil; hidroxiialchil; C_1 -10 alcoxi; C_2 -10 alchenil; C_2 -10 alchinil; C_6 - C_{12} aril; ariloxi; heteroaril; heterociclic; halo; hidroxil; alchil halogenat; amino; alchilamino; arilamino; acil; amido; CN ; NO_2 ; N_3 ; CH_2OH ; $CONH_2$; $CONR_{24}R_{25}$; CO_2R_{24} ; CH_2OR_{24} ; $NHCOR_{24}$; $NHCO_2R_{24}$; C_1 -3 alchiltio; sulfat; acid sulfonic; esteri de sulfonat; acid fosfonic; fosfat; fosfonat; mono-, di-, sau esteri trifosfat; tritil; monometoxitritil; $R_{24}SO$; $R_{24}SO_2$; CF_3S ; CF_3SO_2 ; și trialchilsilil; în care R_{24} și R_{25} sunt fiecare selectați în mod independent dintre H sau C_1 -10 alchil; și R_2 este selectat dintre un 2,6-dialchilfenil, un 2,6-dialchil-4-halofenil, un 2,6-dicicloalchilfenil, un 2,6-dicicloalchil-4-halofenil, și:



în care fiecare apariție a Y este selectată în mod independent dintre C, N, S și O, care se poate substitui opțional, după caz, în care orice substituent opțional este selectat în mod independent din grupul constând din C_1 -10 alchil; C_3 -6 cicloalchil; hidroxiialchil; C_1 -10 alcoxi; C_2 -10 alchenil; C_2 -10 alchinil; C_6 - C_{12} aril; ariloxi; heteroaril; heterociclic; halo; hidroxil; alchil halogenat; amino; alchilamino; arilamino; acil; amido; CN ; NO_2 ; N_3 ; CH_2OH ; $CONH_2$; $CONR_{24}R_{25}$; CO_2R_{24} ; CH_2OR_{24} ; $NHCOR_{24}$; $NHCO_2R_{24}$; C_1 -3 alchiltio; sulfat; acid sulfonic; esteri de sulfonat; acid fosfonic; fosfat; fosfonat; esteri mono-, di-, sau trifosfat; tritil; monometoxitritil; $R_{24}SO$; $R_{24}SO_2$; CF_3S ; CF_3SO_2 ; și trialchilsilil; în care R_{24} și R_{25} sunt fiecare selectați în mod independent dintre H sau C_1 -10 alchil; și

R_5 este selectat din grupul constând din hidrogen, halo, ciano, amidă, sulfonamidă, acil, hidroxil, C_1 - C_6 alchil, C_1 - C_6 haloalchil, C_3 - C_5 cicloalchil și C_1 - C_6 alcoxi, toate grupările putând fi opțional substituite, după caz, cu halo, ciano sau C_1 - C_6 alcoxi.

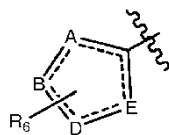
În anumite variante de realizare,



este selectat din grupul constând din pirazol, pirolidină, pirol, triazol, tetrazol, și imidazol, dintre care toate se pot substitui opțional după caz.

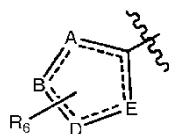
Într-o variantă de realizare, A, B, D, și E formează un inel cuprinzând cel puțin doi atomi de azot din inel și fiecare dintre inele poate fi opțional substituit.

Într-o variantă de realizare,



este selectat din grupul constând din tetrazol, imidazol, pirolidină, pirol, pirazol, și triazol, fiecare dintre aceștia putând fi opțional substituit.

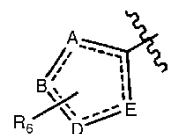
Într-o variantă de realizare,



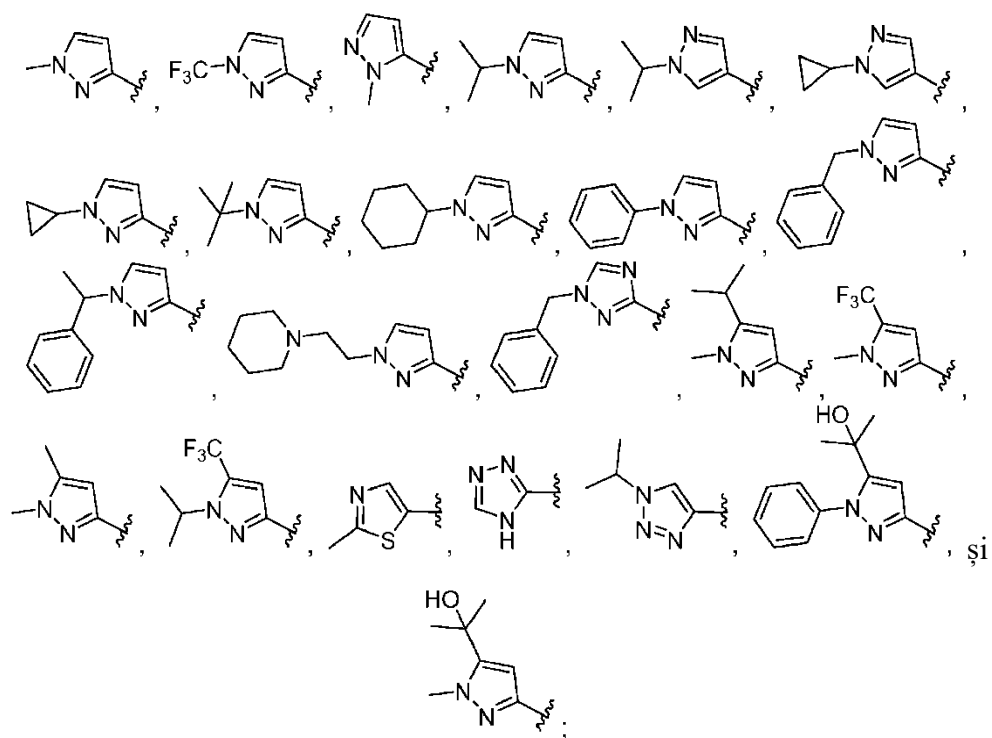
cuprinde un selenociclu.

R_2 poate fi un indacen.

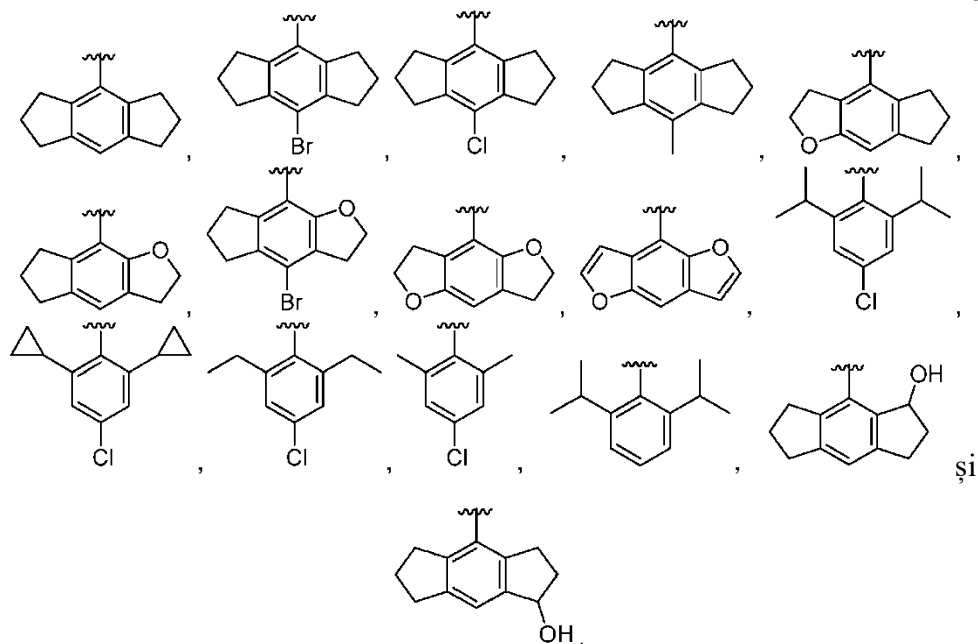
Într-o variantă de realizare,



este selectat din grupul constând din:



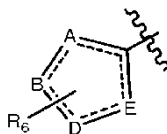
și pentru fiecare dintre aceste grupări, R_2 poate fi independent selectat din grupul constând din:



În mod adecvat, fiecare apariție a Y este un atom de carbon și R₅ este hidrogen sau halo.

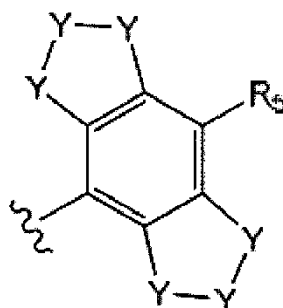
Preferabil, R₂ este selectat dintre un indacen substituit sau hidrogenat, un 2,6-dialchilfenil, un 2,6-dialchil-4-halofenil, un 2,6-dicicloalchilfenil, și un 2,6-dicicloalchil-4-halofenil.

În anumite variante de realizare preferate, și în combinație cu orice grupare



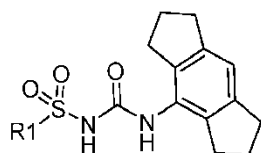
descriș pentru oricare dintre formulele conform primului aspect, R₂ este selectat dintre hexahidroindacen, 2,6-diizopropilfenil, 2,6-diizopropil-4-clorofenil, 2,6-diciclopropilfenil și 2,6-diciclopropil-4-clorofenil.

Într-o variantă de realizare, R₂ este

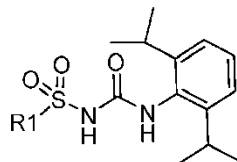


în care fiecare Y este CH și R₅ este H sau halogen, preferabil R₅ este H.

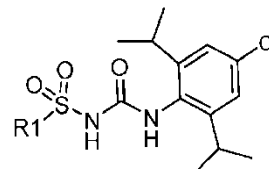
În variante de realizare particulare, compusul conform formulei (II) poate fi selectat dintre un compus conform formulei (Ia), (Ib) și (Ic), sau o sare sau solvat ale acestuia acceptabile farmaceutic:



formula (Ia)

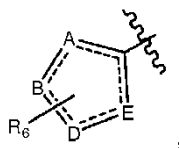


formula (Ib)



formula (Ic)

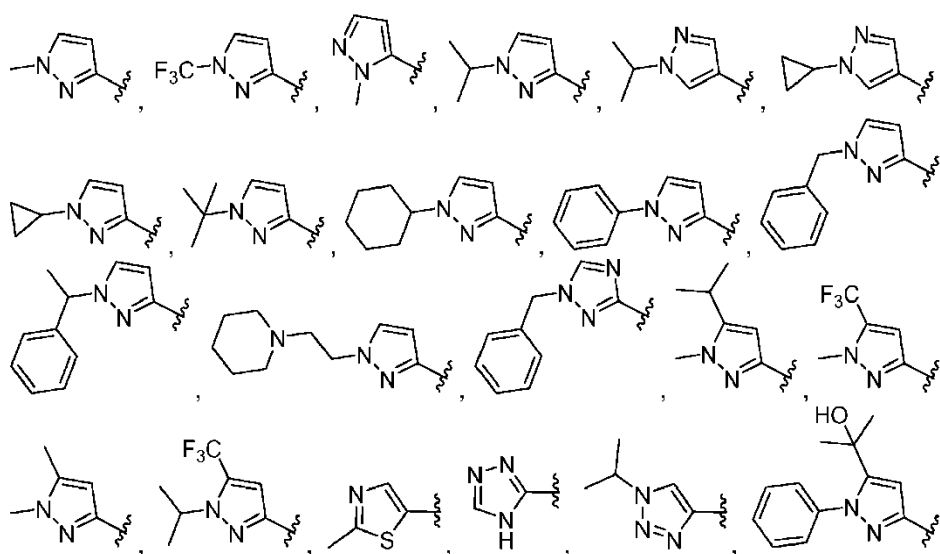
în care R_1 este



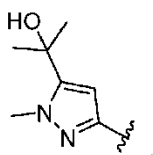
și în care A, B, D, E și R_6 sunt astfel cum s-au descris anterior pentru oricare variantă de realizare conform formulei (II).

Într-o variantă de realizare a compusului conform formulei (Ia), (Ib) și (Ic), R_1 este selectat din grupul constând din pirazol, pirolidină, pirol, triazol, tetrazol, și imidazol, dintre care toate se pot substitui opțional după caz.

Într-o variantă de realizare a compusului conform formulei (Ia), (Ib) și (Ic), R_1 este selectat din grupul constând din:



și



Într-o variantă de realizare preferată a compusului conform formulei (II), cel puțin doi dintre A, B, D și E sunt N.

Într-o variantă de realizare a compusului conform formulei (II), A, B, D și E sunt selectați dintre N și C.

Într-o altă variantă de realizare a compusului conform formulei (II), A este C și cel puțin

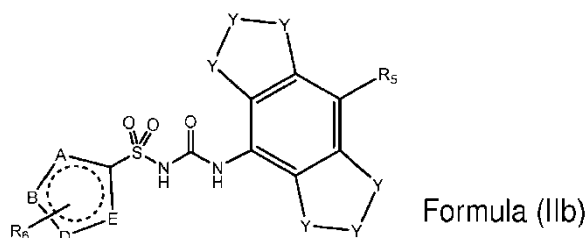
doi dintre B, D și E sunt N.

Într-o variantă de realizare, A, B, D și E formează un inel selectat dintre un pirazol, un imidazol, un triazol, și un tetrazol.

Preferabil, A, B, D, și E formează un inel selectat dintre un inel de pirazol sau imidazol, cel mai preferabil un inel de pirazol.

Într-o variantă de realizare, A, B, D și E pot să cuprindă un selenociclu.

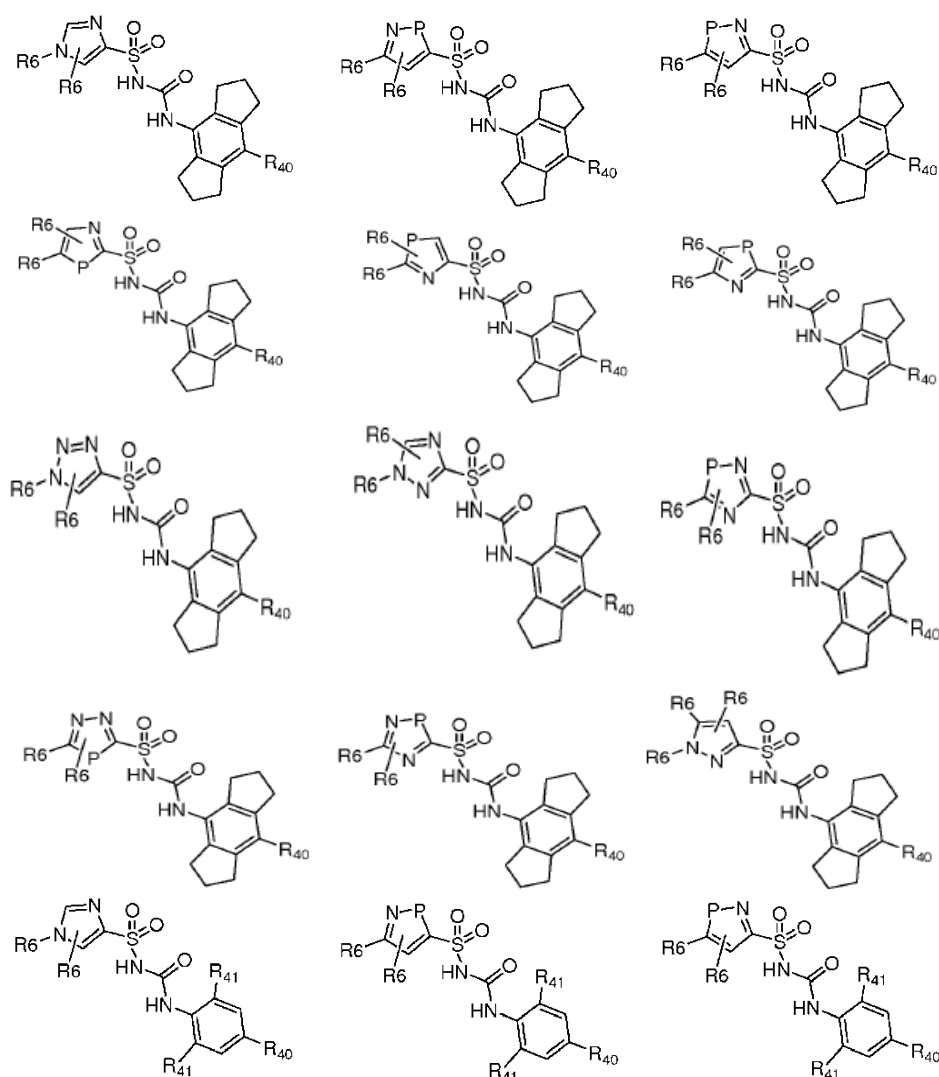
Într-o variantă de realizare, compusul conform formulei (II) poate fi selectat dintre un compus conform formulei (IIb), sau o sare sau solvat ale acestuia acceptabile farmaceutic:

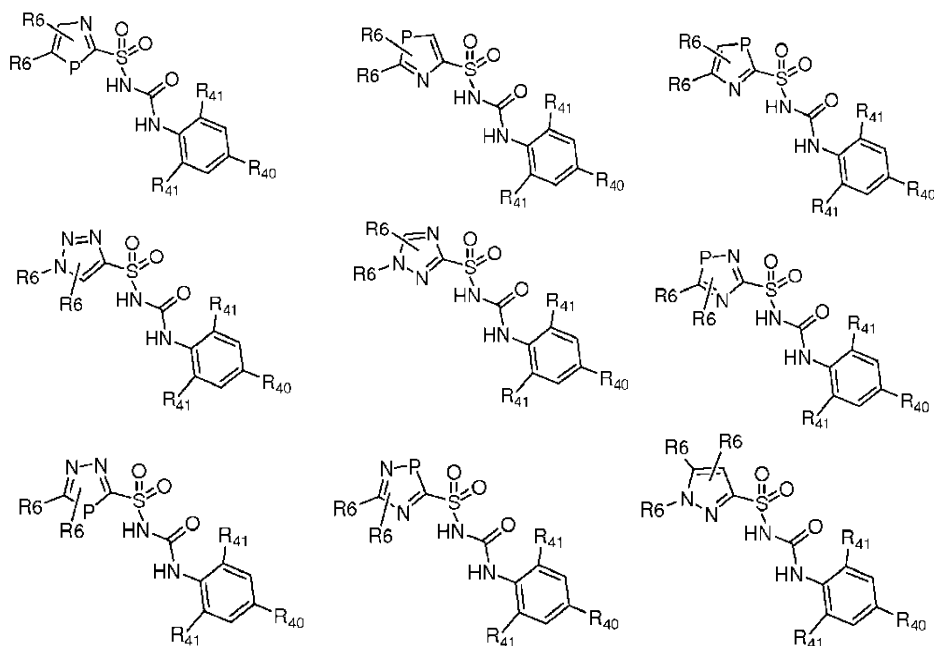


în care Y, R₅ și R₆ sunt astfel cum s-au definit anterior; și

A, B, D și E sunt selectați dintre N și C și cel puțin doi dintre A, B, D, și E sunt N.

Într-o variantă de realizare, compusul conform formulei (II) este selectat dintre:





în care R_{40} este selectat dintre H, C_1 - C_6 alchil și halo;

R_{41} este selectat dintre alchil și cicloalchil;

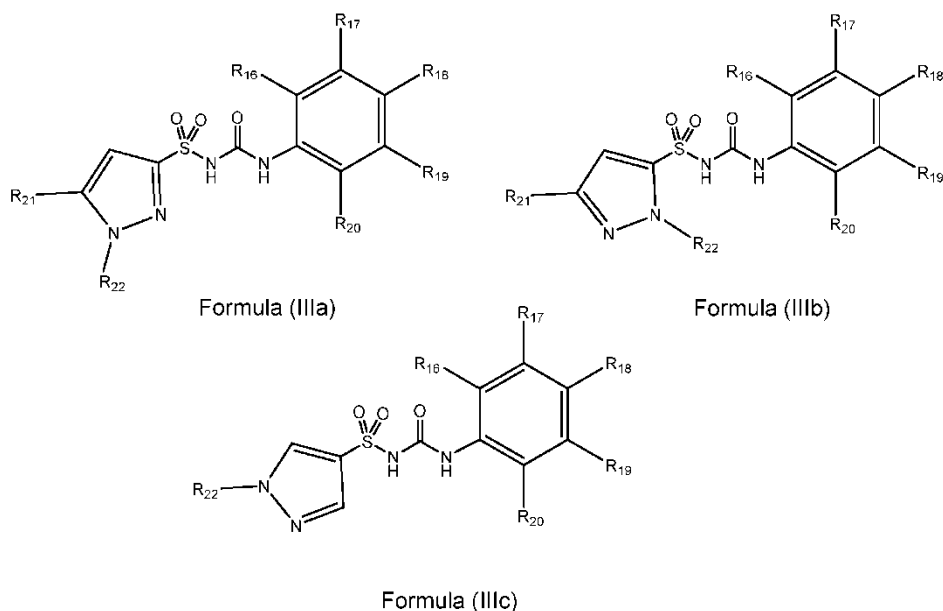
fiecare apariție a P este selectată în mod independent dintre C, O sau S; și

fiecare apariție a R_6 , atunci când este prezent, este selectată în mod independent dintre acele grupări definite pentru formula (II).

Se va înțelege faptul că fracțiunea R_6 care se extinde din centrul fiecărui inel poate să reprezinte o grupare legată la atomii de carbon din inel sau heteroatomii din inel, după caz, luându-se în considerare valența, sau poate să nu fie prezentă.

Într-o variantă de realizare conform formulei (II), R_6 este C_1 - C_6 alchil sau C_1 - C_6 alchilhidroxi.

Într-o variantă de realizare, compusul conform primului aspect poate fi selectat dintre un compus conform formulei (IIIa), (IIIb) sau (IIIc), sau o sare sau solvat ale acestuia acceptabile farmaceutic:



fie în care:

R₂₁ este selectat dintre H, alchil, perhaloalchil sau hidroxilalchil;

R₂₂ este selectat dintre H, alchil, perhaloalchil, C₃-C₆ cicloalchil, fenil sau benzil;

R₁₈ este H sau halogen;

R₁₆ și R₁₇, împreună cu atomii de carbon la care aceștia sunt atașați, formează un inel de ciclopentil;

R₁₉ și R₂₀, împreună cu atomii de carbon la care aceștia sunt atașați, formează un inel de ciclopentil; și

cu condiția ca R₂₁ și R₂₂ nu sunt ambii H;

sau în care:

R₂₁ este selectat dintre H, alchil, perhaloalchil sau hidroxilalchil;

R₂₂ este selectat dintre H, alchil, perhaloalchil, C₃-C₆ cicloalchil, fenil sau benzil;

R₁₆ și R₂₀ are C₁₋₆ alchil sau C₃₋₅ cicloalchil;

R₁₇ și R₁₉ sunt H;

R₁₈ este H sau halogen; și

cu condiția ca R₂₁ și R₂₂ nu sunt ambii H.

Într-o variantă de realizare preferată a compușilor conform formulelor (IIIa), (IIIb) și (IIIc):

R₂₁ este selectat dintre H, alchil, perhaloalchil sau hidroxilalchil; preferabil C₁₋₆ perhaloalchil sau hidroxilalchil;

R₂₂ este selectat dintre H, alchil, perhaloalchil, C₃-C₆ cicloalchil, fenil sau benzil;

R₁₆ și R₁₇, împreună cu atomii la care aceștia sunt atașați, formează un inel de ciclopentil;

R₁₉ și R₂₀, împreună cu atomii la care aceștia sunt atașați, formează un inel de ciclopentil;

R₁₈ este H sau halogen, preferabil R₁₈ este H; și

cu condiția ca R₂₁ și R₂₂ nu sunt ambii H.

Într-o altă variantă de realizare preferată a compușilor conform formulelor (IIIa), (IIIb) și (IIIc):

R₂₁ este selectat dintre H, alchil, perhaloalchil sau hidroxilalchil; preferabil C₁₋₆ perhaloalchil sau hidroxilalchil;

R₂₂ este selectat dintre H, alchil, perhaloalchil, C₃-C₆ cicloalchil, fenil și benzil;

R₁₆ și R₂₀ sunt C₁₋₆ alchil, preferabil izopropil;

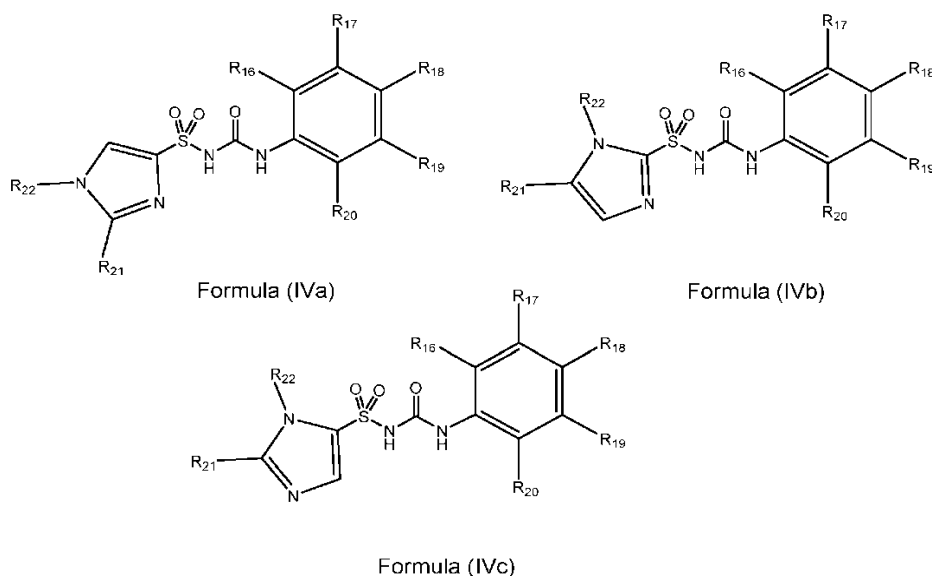
R₁₇ și R₁₉ sunt H;

R₁₈ este H sau halogen; preferabil R₁₈ este H sau Cl; și

cu condiția ca R₂₁ și R₂₂ nu sunt ambii H.

Într-o variantă de realizare, compusul conform primului aspect poate fi selectat dintre un

compus conform formulei (IVa), (IVb) sau (IVc), sau o sare sau solvat ale acestuia acceptabile farmaceutic:



fie în care:

R₂₁ și R₂₂ sunt selectați dintre H, alchil, perhaloalchil, hidroxilalchil, C₃-C₆ cicloalchil, fenil și benzil;

R₁₈ este H sau halogen;

R₁₆ și R₁₇, împreună cu atomii de carbon la care aceștia sunt atașați, formează un inel de ciclopentil;

R₁₉ și R₂₀, împreună cu atomii de carbon la care aceștia sunt atașați, formează un inel de ciclopentil; și

cu condiția ca R₂₁ și R₂₂ nu sunt ambii H;

sau în care:

R₂₁ și R₂₂ sunt selectați dintre H, alchil, perhaloalchil, hidroxilalchil, C₃-C₆ cicloalchil, fenil și benzil; preferabil în care perhaloalchilul și hidroxilalchilul sunt C₁₋₆ perhaloalchil și hidroxilalchil;

R₁₆ și R₂₀ sunt C₁₋₆ alchil sau C₃₋₅ cicloalchil;

R₁₇ și R₁₉ sunt H;

R₁₈ este H sau halogen; și

cu condiția ca R₂₁ și R₂₂ nu sunt ambii H.

Într-o variantă de realizare preferată a compuşilor conform formulelor (IVa), (IVb) și (IVc):

R₂₁ și R₂₂ sunt selectați dintre H, alchil, perhaloalchil, hidroxilalchil, C₃-C₆ cicloalchil, fenil și benzil; preferabil perhaloalchilul și hidroxilalchilul sunt C₁₋₆ perhaloalchil și hidroxilalchil;

R₁₆ și R₁₇, împreună cu atomii la care aceștia sunt atașați, formează un inel de ciclopentil;
 R₁₉ și R₂₀, împreună cu atomii la care aceștia sunt atașați, formează un inel de ciclopentil;
 R₁₈ este H sau halogen; preferabil R₁₈ este H; și
 cu condiția ca R₂₁ și R₂₂ nu sunt ambii H.

Într-o altă variantă de realizare preferată a compușilor conform formulelor (IVa), (IVb) și (IVc):

R₂₁ și R₂₂ sunt selectați dintre H, alchil, perhaloalchil, hidroxilalchil, C₃-C₆ cicloalchil, fenil și benzil; preferabil perhaloalchilul și hidroxilalchilul sunt C₁₋₆ perhaloalchil și hidroxilalchil;

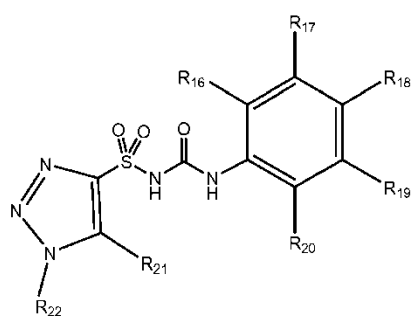
R₁₆ și R₂₀ sunt C₁₋₆ alchil, preferabil izopropil;

R₁₇ și R₁₉ sunt H;

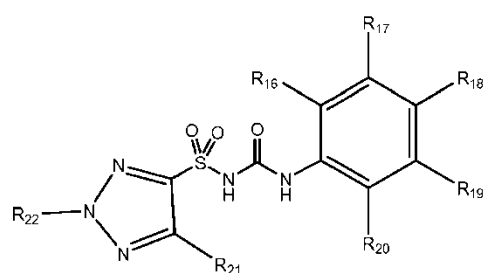
R₁₈ este H sau halogen; preferabil R₁₈ este H sau Cl;

cu condiția ca R₂₁ și R₂₂ nu sunt ambii H.

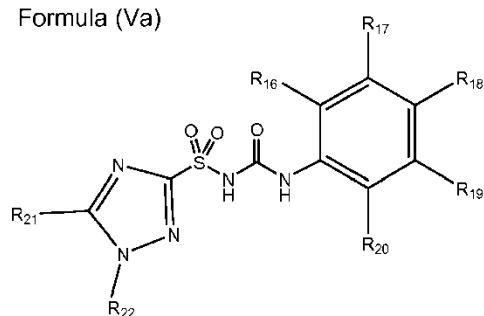
Într-o variantă de realizare, compusul conform primului aspect poate fi selectat dintre un compus conform formulei (Va), (Vb) sau (Vc), sau o sare sau solvat ale acestuia acceptabile farmaceutic:



Formula (Va)



Formula (Vb)



Formula (Vc)

fie în care:

R₂₁ și R₂₂ sunt selectați dintre H, alchil, perhaloalchil, hidroxilalchil, C₃-C₆ cicloalchil, fenil și benzil;

R₁₈ este H sau halogen;

R₁₆ și R₁₇, împreună cu atomii de carbon la care aceștia sunt atașați, formează un inel de ciclopentil;

R₁₉ și R₂₀, împreună cu atomii de carbon la care aceștia sunt atașați, formează un inel de ciclopentil; și

cu condiția ca R₂₁ și R₂₂ nu sunt ambii H;

sau în care:

R₂₁ și R₂₂ sunt selectați dintre H, alchil, perhaloalchil, hidroalchil, C₃-C₆ cicloalchil, fenil și benzil;

R₁₆ și R₂₀ sunt C₁₋₆ alchil sau C₃₋₅ cicloalchil;

R₁₇ și R₁₉ sunt H;

R₁₈ este H sau halogen; și

cu condiția ca R₂₁ și R₂₂ nu sunt ambii H.

Într-o variantă de realizare preferată a compușilor conform formulelor (Va), (Vb) și (Vc):

R₂₁ și R₂₂ sunt selectați dintre H, alchil, perhaloalchil, hidroalchil, C₃-C₆ cicloalchil, fenil și benzil; preferabil perhaloalchilul și hidroalchilul sunt C₁₋₆ perhaloalchil și hidroalchil;

R₁₆ și R₁₇, împreună cu atomii la care aceștia sunt atașați, formează un inel de ciclopentil;

R₁₉ și R₂₀, împreună cu atomii la care aceștia sunt atașați, formează un inel de ciclopentil;

R₁₈ este H sau halogen; preferabil R₁₈ este H; și

cu condiția ca R₂₁ și R₂₂ nu sunt ambii H.

Într-o altă variantă de realizare preferată a compușilor conform formulelor (Va), (Vb) și (Vc):

R₂₁ și R₂₂ sunt selectați dintre H, alchil, perhaloalchil, hidroalchil, C₃-C₆ cicloalchil, fenil și benzil; preferabil perhaloalchilul și hidroalchilul sunt C₁₋₆ perhaloalchil și hidroalchil;

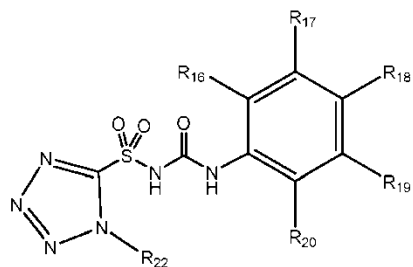
R₁₆ și R₂₀ sunt C₁₋₆ alchil, preferabil izopropil;

R₁₇ și R₁₉ sunt H;

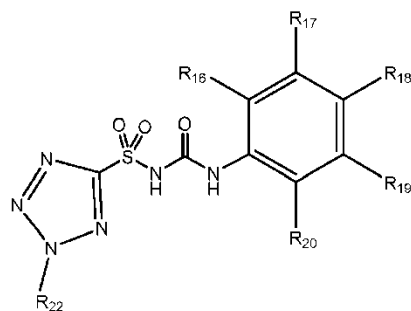
R₁₈ este H sau halogen; preferabil R₁₈ este H sau Cl; și

cu condiția ca R₂₁ și R₂₂ nu sunt ambii H.

Într-o variantă de realizare, compusul conform primului aspect poate fi selectat dintre un compus conform formulei (VIa) sau (VIb), sau o sare sau solvat ale acestuia acceptabile farmaceutic:



Formula (VIa)



Formula (VIb)

fie în care:

R₂₂ este selectat dintre alchil, perhaloalchil, hidroxilalchil, C₃-C₆ cicloalchil, fenil și benzil;

R₁₈ este H sau halogen;

R₁₆ și R₁₇, împreună cu atomii de carbon la care aceștia sunt atașați, formează un inel de ciclopentil; și

R₁₉ și R₂₀, împreună cu atomii de carbon la care aceștia sunt atașați, formează un inel de ciclopentil;

sau în care:

R₂₂ este selectat dintre alchil, perhaloalchil, hidroxilalchil, C₃-C₆ cicloalchil, fenil și benzil;

R₁₆ și R₂₀ sunt C₁₋₆ alchil sau C₃₋₅ cicloalchil, preferabil izopropil sau ciclopentil;

R₁₇ și R₁₉ sunt H; și

R₁₈ este H sau halogen.

Într-o variantă de realizare preferată a compușilor conform formulelor (VIa) și (VIb):

R₂₂ este selectat dintre alchil, perhaloalchil, hidroxilalchil, C₃-C₆ cicloalchil, fenil și benzil; preferabil perhaloalchilul și hidroxilalchilul sunt C₁₋₆ perhaloalchil și hidroxilalchil;

R₁₆ și R₁₇, împreună cu atomii la care aceștia sunt atașați, formează un inel de ciclopentil;

R₁₉ și R₂₀, împreună cu atomii la care aceștia sunt atașați, formează un inel de ciclopentil; și

R₁₈ este H sau halogen; preferabil R₁₈ este H.

Într-o altă variantă de realizare preferată a compușilor conform formulelor (VIa) și (VIb):

R₂₂ este selectat dintre alchil, perhaloalchil, hidroxilalchil, C₃-C₆ cicloalchil, fenil și benzil; preferabil perhaloalchilul și hidroxilalchilul sunt C₁₋₆ perhaloalchil și hidroxilalchil;

R₁₆ și R₂₀ sunt C₁₋₆ alchil, preferabil izopropil;

R₁₇ și R₁₉ sunt H; și

R₁₈ este H sau halogen; preferabil R₁₈ este H sau Cl.

Compușii din primul aspect, și în special cei din formulele (II) până la (VI), oferă o serie de beneficii neașteptate față de acele sulfoniluree din stadiul tehnicii, care pot fi selectate dintre:

Stabilitate microsomală îmbunătățită; Permeabilitate îmbunătățită; Răspunderea Pgp redusă; Reducerea legării proteinelor plasmaticice; Timp de înjumătățire crescut; Biodisponibilitate orală îmbunătățită; ASC îmbunătățită; C_{max} îmbunătățit; Inhibare Cyp redusă; Inhibarea îmbunătățită a activării inflamazomului NLRP3; și Solubilitate îmbunătățită. Solubilitatea și unele alte îmbunătățiri pot fi observate în special într-un mediu apos.

Într-o variantă de realizare, compușii din primul aspect oferă caracteristici farmacocinetice îmbunătățite. CRID3, o sulfoniluree cunoscută, are un timp de înjumătățire de 3,2 ore (șoarece), ceea ce poate duce la niveluri substanțiale de la dozarea QD sau BD atunci când t_{1/2} este extrapolat la om. Compușii din primul aspect pot diferi, de exemplu, în legarea proteinelor, metabolizarea și disponibilitatea lor orală.

S-a descoperit că, în special, compușii cu primul aspect, în special cei în care A, B, D și E formează un heteroaril cu azot cu 5 membri, de exemplu un inel pirazol, sunt mai puțin labile din punct de vedere metabolic și/sau au proprietăți farmacocinetice îmbunătățite față de altfel de furani și tiofeni structurali similari observați în stadiul tehnicii.

Într-o variantă de realizare, compușii din primul aspect au un tPSA mai mic de 90 Å².

Unul dintre avantajele compușilor prezenți ai primului aspect poate demonstra o suprafață polară redusă semnificativ în comparație cu sulfonilureele din stadiul tehnicii, cum ar fi CRID3.

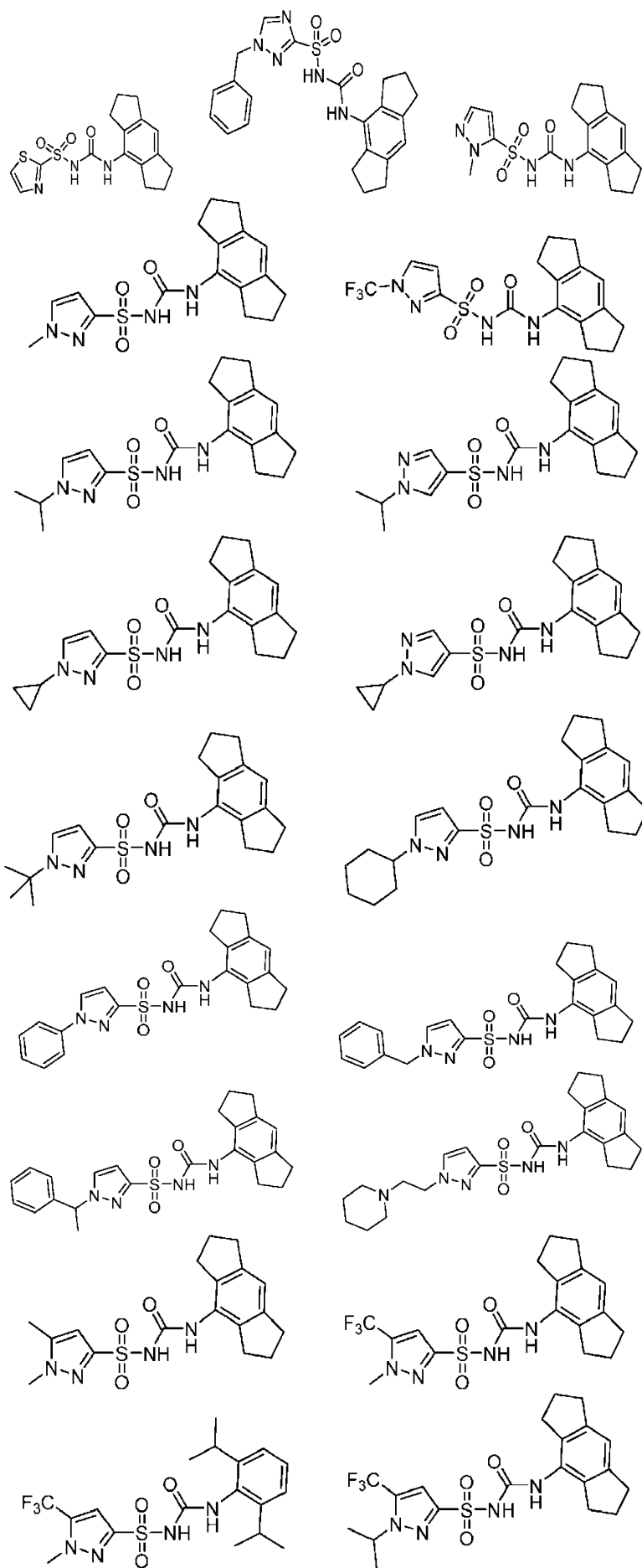
Într-o altă variantă de realizare, compușii din primul aspect au un tPSA mai mic de 90 Å² și o masă moleculară mai mică de 405.

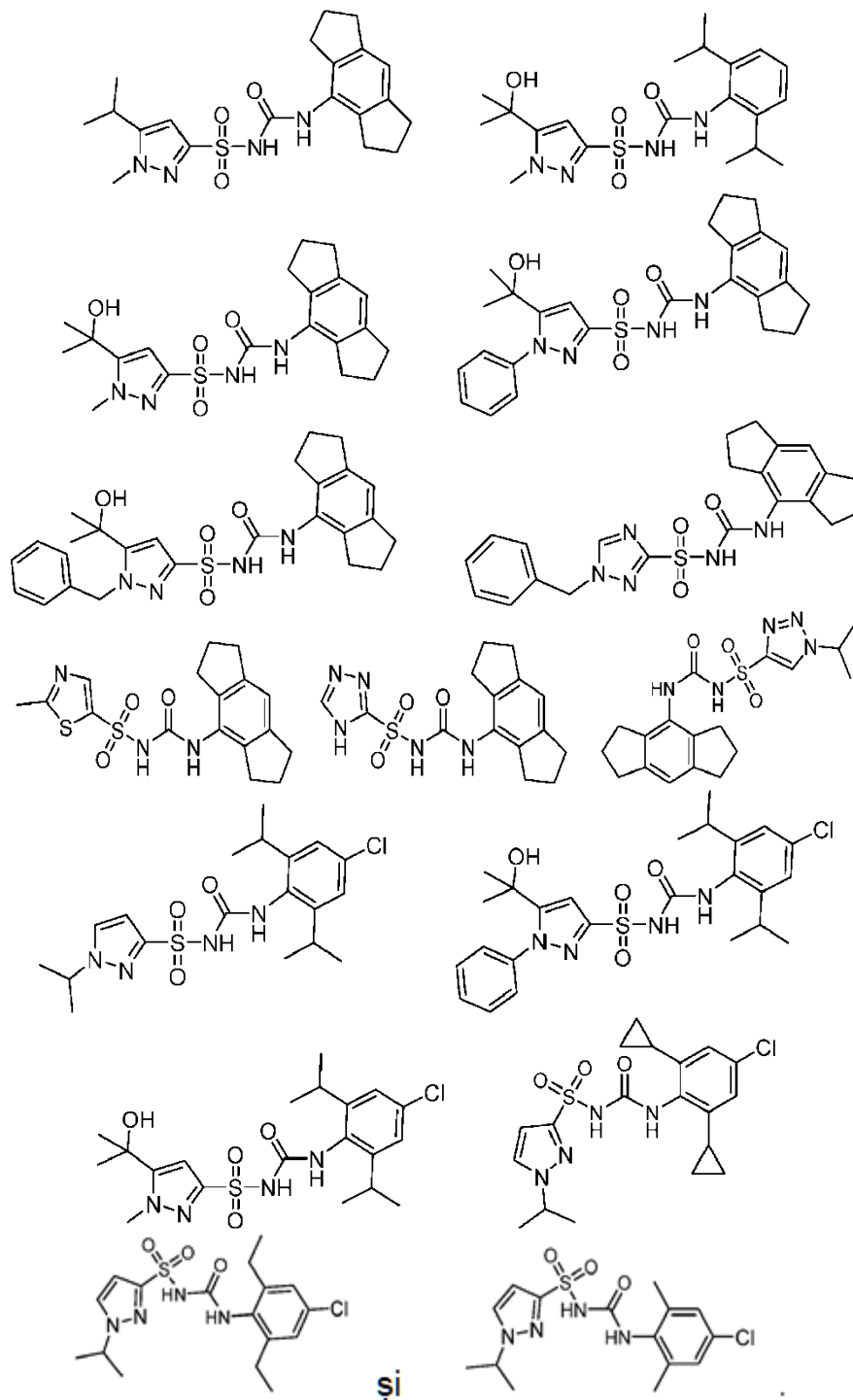
Absența unui grup alcoolic terțiar, în unele variante, crește concentrația plasmatică și ajută la scăderea atât a MW, cât și a suprafeței polare, dând astfel o îmbunătățire generală a penetrării barierei cerebrale.

În oricare dintre variantele descrise pentru compusul din primul aspect, incluzând compușii cu formula (I) până la (VI), unul sau mai mulți hidrogeni ai substituenților sau substituțiile opționale de pe acesta pot fi deuterate.

Analogii deuterati ai compușilor invenției pot prezenta o stabilitate metabolică crescută datorită efectului izotopului cinetic.

Într-o variantă de realizare, compusul conform primului aspect este selectat din grupul constând din:





În anumite variante de realizare, compușii conform primului aspect pot prezenta proprietăți îmbunătățite comparativ cu medicamentele cunoscute anti-diabetice.

Se crede că medicamentele cunoscute nu vizează NLRP3 într-o măsură semnificativă din punct de vedere terapeutic și, prin urmare, ar fi necesar să se utilizeze doze foarte mari pentru a avea vreun efect semnificativ asupra inflamazomului NLRP3. Compușii din primul aspect prezintă proprietăți îmbunătățite în mod avantajos într-o scădere semnificativă a IC₅₀ față de inflamazomul NLRP3 și, în plus, au beneficiile, nerealizate de diabetul zaharat și alte medicamente, asociate cu inhibarea NLRP3, cum ar fi vindecarea îmbunătățită a rănilor și alte avantaje descrise aici.

În oricare sau mai multe variante de realizare a primului aspect și în raport cu oricare sau

mai mulți compuși cu formula (I) până la (VI), compusul este un inhibitor al activării inflamazomului NLRP3.

Prin urmare, se va aprecia că prezenta invenție prevede sulfoniluree și medicamente aferente care prezintă un nivel semnificativ mai scăzut al valorilor IC_{50} NLRP3 în testul bazat pe celule folosind HMDM (a se vedea secțiunea experimentală pentru protocoale) decât compușii cunoscuți. În prezent, medicamentele diabetice cunoscute nu sunt inhibitori puternici ai inflamazomului NLRP3 în doze terapeutice, și pentru a realiza orice astfel de inhibare ar fi necesară dozarea în afara nivelurilor recomandate. Compușii prezenți permit utilizarea unor doze mai mici și, prin urmare, limitează riscul de efecte toxice.

Într-o altă variantă de realizare, unul sau mai mulți compuși ai primului aspect pot fi utili ca compuși de tip photoswitch, care pot fi aplicați într-o serie de utilizări incluzând, dar fără a se limita la eliberarea insulinei.

În anumite variante de realizare a invenției, unul sau mai mulți compuși ai primului aspect pot fi adecvați pentru utilizare ca probe, cum ar fi probele fotoafinitate, sau ca intermediari reactivi care pot fi modificați direct sau prin intermediul unei părți de legătură pentru a se obține biotinitat, fluorescent sau probe de fotoafinitate.

Se va aprecia că compușii din primul aspect pot fi modificați sau derivatizați prin mijloace bine înțelese în domeniu pentru a permite legătura cu o moleculă precum biotina, sau cu o grupă fluorescentă sau un marker de fotoafinitate.

Într-o variantă de realizare, în care compusul din primul aspect, incluzând orice compus cu formula (I) până la (VI), are un pirazol atașat la atomul de sulf al sulfonilureei, atunci pirazolul nu este substituit cu o grupare aril sau heteroaril.

În general, alchilarea, acilarea sau alte modificări lipofile ale unuia sau mai multor heteroatomi ai unui compus, cum ar fi o amină liberă sau resturi de acid carboxilic, pot reduce polaritatea și permit trecerea compusului în celule. Exemple de grupări substituente care pot înlocui unul sau mai mulți atomi de hidrogen pe o parte liberă de amină și/sau acid carboxilic includ, dar nu sunt limitate la următoarele: arii; steroizi; carbohidrați (inclusiv zaharuri); 1,2-diacilglicerol; alcooli; acil (inclusiv acil inferior); alchil (inclusiv alchil inferior); ester sulfonat (incluzând alchil sau arilalchil sulfonil, cum ar fi metansulfonil și benzil, în care gruparea fenil este opțional substituită cu unul sau mai mulți substituenți, astfel cum este prevăzut în definiția unui aril dat în prezenta); opțional substituit arilsulfonil; lipide (inclusiv fosfolipide); fosfatidilcolină; fosfocolină; reziduuri de aminoacizi sau derivați; reziduuri sau derivați de aminoacizi; peptide; colesterolii; sau alte grupări fugace acceptabile farmaceutic care, administrate *in vivo*, furnizează amina liberă. Oricare dintre aceste părți poate fi utilizată în combinație cu agenții activi dezvoltăți pentru a se obține un efect dorit.

În unele variante de realizare, sunt furnizați compuși cu unul sau mai mulți centri chirali. Deși amestecurile racemice de compuși ai invenției pot fi active, selective și biodisponibile,

izomerii izolați pot fi de asemenea interesați.

Compușii conform primului aspect pot conține centre chirale, care pot fi fie de configurația (R) sau (S), fie pot include un amestec al acestora. În consecință, prezenta invenție include, de asemenea, stereoizomerii compușilor descriși aici, dacă este cazul, fie individual, fie amestecate în orice proporții. Stereoizomerii pot include, dar nu se limitează la, enantiomeri, diastereomeri, amestecuri racemice și combinații ale acestora. Astfel de stereoizomeri pot fi preparați și separați folosind tehnici convenționale, fie prin reacția materiilor prime enantiomerice, fie prin separarea izomerilor compușilor din prezenta invenție. Izomerii pot include izomeri geometrici. Exemple de izomeri geometrici includ, dar nu se limitează la, izomeri cis sau izomeri trans pe o dublă legătură. Alți izomeri sunt luați în considerare printre compușii prezentei invenții. Izomerii pot fi folosiți fie în formă pură sau în amestec cu alți izomeri ai compușilor descriși aici.

Sunt cunoscute diferite metode în domeniu pentru prepararea formelor active optic și determinarea activității. Astfel de metode includ teste standard descrise aici și alte teste similare care sunt bine cunoscute în domeniu. Exemple de metode care pot fi utilizate pentru obținerea izomerilor optici ai compușilor conform prezentei invenții includ următoarele:

- i) separarea fizică a cristalelor prin care cristalele macroscopice ale enantiomerilor individuali sunt separate manual. Această tehnică poate fi utilizată în special atunci când există cristale ale enantiomerilor separate (*adică*, materialul este un conglomerat), iar cristalele sunt distincte vizual;
- ii) cristalizare simultană prin care enantiomerii individuali sunt cristalizați separat dintr-o soluție de racemat, posibil numai dacă acesta din urmă este un conglomerat în stare solidă;
- iii) rezoluții enzimatică prin care separarea parțială sau completă a unui racem în virtutea diferitelor viteze de reacție pentru enantiomerii cu o enzimă;
- iv) sinteză asimetrică enzimatică, o tehnică sintetică prin care cel puțin o etapă a sintezei utilizează o reacție enzimatică pentru a obține un precursor sintetic enantiomeric pur sau îmbogățit al enantiomerului dorit;
- v) sinteza chimică asimetrică prin care enantiomerul dorit este sintetizat de la un precursor achiral în condiții care produc asimetrie (*adică*, chiralitate) în produs, care poate fi obținută folosind catalizatori chirali sau auxiliari chirali;
- vi) separări diastereomerice prin care reacționează un compus racemic cu un reactiv enantiomeric pur (auxiliar chiral) care transformă enantiomerii individuali în diastereomeri. Diastereomerii rezultați sunt apoi separați prin cromatografie sau cristalizare în virtutea diferențelor structurale acum mai distincte și auxiliarul chiral îndepărtat ulterior pentru a obține enantiomerul dorit;
- vii) transformări asimetrice de ordinul doi și doi, prin care diastereomerii din racemat se

echilibrează pentru a produce o preponderență în soluția diastereomerului din enantiomerul dorit sau când cristalizarea preferențială a diastereomerului din enantiomerul dorit perturbă echilibrul astfel încât, în cele din urmă, tot materialul este transformat în diastereomer cristalin din enantiomerul dorit. Enantiomerul dorit este apoi eliberat din diastereomeri;

viii) rezoluții cinetice cuprinzând rezoluția parțială sau completă a unui racemat (sau a unei rezoluții suplimentare a unui compus parțial rezolvat) în virtutea ratelor de reacție inegale ale enantiomerilor cu un reactiv chiral, non-racemic sau un catalizator în condiții cinetice;

ix) sinteza enantiospecifică de la precursori non-racemici, prin care enantiomerul dorit este obținut din materii prime non-chirale și unde integritatea stereochemică nu este sau este minim compromisă pe parcursul sintezei;

x) cromatografia lichidă chirală prin care enantiomerii unui racemat sunt separați într-o fază mobilă lichidă în virtutea interacțiunilor lor diferite cu faza staționară. Faza staționară poate fi realizată din material chiral sau faza mobilă poate conține un material chiral suplimentar pentru a provoca diferite interacțiuni;

xi) cromatografie pe gaz chiral prin care racematul este volatilizat și enantiomerii sunt separați în virtutea diferitelor interacțiuni ale acestora în faza mobilă gazoasă cu o coloană care conține o fază adsorbentă chirală neracemică fixă;

xii) extracția cu solvenți chirali prin care enantiomerii sunt separați în virtutea dizolvării preferențiale a unui enantiomer într-un solvent chiral particular; și

xiii) transportul prin membranele chirale prin care un racemat este pus în contact cu o barieră subțire a membranei. Bariera separă în mod obișnuit două fluide miscibile, unul care conține racemat, și o forță motrice, cum ar fi diferența de concentrație sau presiune, determină transportul preferențial peste bariera membranară. Separarea are loc ca urmare a naturii chirale non-racemice a membranei, care permite trecerea unui singur enantiomer al racematului.

Compusul poate fi furnizat opțional într-o compoziție îmbogățită enantiomeric, cum ar fi un amestec de enantiomeri în care un enantiomer este prezent în exces, în special, în proporție de 95% sau mai mult, 96% sau mai mult, 97% sau mai mult, 98% sau mai mult, 99% sau mai mult, inclusiv 100%.

Termenii (R), (S), (R,R), (S,S), (R,S) și (S,R) așa cum sunt folosiți aici înseamnă că compoziția conține o proporție mai mare din izomerul numit al compus în raport cu alți izomeri. Într-o variantă de realizare preferată, acești termeni indică faptul că compoziția conține cel puțin 90% în greutate izomerul numit și 10% în greutate sau mai puțin din unul sau mai mulți izomeri; sau mai preferabil, aproximativ 95% din greutatea izomerului numit și 5% sau mai puțin din unul sau mai mulți izomeri. În unele realizări, compoziția poate conține cel puțin 99% în greutate izomerul numit și 1% sau mai puțin în greutate unul sau mai mulți izomeri sau poate conține 100% în greutate izomerul numit și 0% în greutate de cel al altor izomeri. Aceste procente se bazează pe

cantitatea totală de compus din prezenta invenție prezentă în compoziție.

Compușii conform primului aspect pot fi folosiți în sine sau sub forma unui ester, amidă, sare, solvat sau izomer acceptabili farmaceutic, după caz. De exemplu, compusul poate fi furnizat ca o sare acceptabilă farmaceutic. Dacă este utilizată, o sare a compusului medicamentos ar trebui să fie acceptabilă atât farmacologic cât și farmaceutic, dar sărurile ne acceptabile farmaceutic pot fi utilizate în mod convenabil pentru prepararea compusului activ liber sau sărurile acceptabile farmaceutic ale acestuia și nu sunt excluse din scopul acestei invenții. Astfel de săruri acceptabile farmacologic și farmaceutic pot fi preparate prin reacția medicamentului cu un acid organic sau anorganic, folosind metode standard detaliate în literatura de specialitate.

Exemple de săruri acceptabile farmaceutic ale compușilor utili conform invenției includ săruri de adiție acidă. Sărurile de acizi neacceptabile farmaceutic pot fi utile, de exemplu, în prepararea și purificarea compușilor. Sărurile adecvate de adiție de acid conform prezentei invenții includ acizi organici și anorganici. Sărurile preferate le includ pe cele formate din acizi clorhidric, hidrobromic, sulfuric, fosforic, citric, tartric, lactic, piruvic, acetic, succinic, fumaric, maleic, oxaloacetic, metansulfonic, etansulfonic, p-toluensulfonic, benzensulfonic și izetionic. Alte săruri utile de adiție de acid includ acid propionic, acid glicolic, acid oxalic, acid malic, acid malonic, acid benzoic, acid cinamic, acid mandelic, acid salicilic și altele asemenea. Exemple particulare de săruri acceptabile farmaceutic includ, dar nu se limitează la, sulfați, pirosulfați, bisulfați, sulfiți, bisulfiți, fosfați, monohidrogenofosfați, dihidrogenofosfați, metafosfați, pirofosfați, cloruri, bromuri, ioduri, acetati, propionați, deconați, caponați, deconați format, izobutirat, caproat, heptanoat, propiolați, oxalați, malonați, succinați, subiacente, sebacat, fumarat, maleat, butin-1,4-dioat, hexen-1,6-dioat, benzoat, clorobenzoați, metilbenzoați, dinitrobenzoli, hidroxibenzoați metoxibenzoați, ftalați, sulfonați, xilensulfonați, fenilacetati, fenilpropionați, fenilbutirați, citrați, lactați, γ -hidroxibutirați, glicolați, tartrați, metansulfonați, propansulfonați, naftalen-1-sulfonați, naftalen-2-sulfonați și mandelați.

O sare de adiție acidă poate fi reconvertită la baza liberă prin tratament cu o bază adecvată. Prepararea sărurilor de bază ale părților acide care pot fi prezente pe un compus conform prezentei invenții poate fi preparată într-un mod similar folosind o bază acceptabilă farmaceutic, cum ar fi hidroxid de sodiu, hidroxid de potasiu, hidroxid de amoniu, hidroxid de calciu, trietilamină sau altele asemenea.

Esterii compușilor de agent activ conform prezentei invenții pot fi preparați prin funcționalizarea grupărilor hidroxil și/sau carboxil care pot fi prezente în structura moleculară a compusului. Amidele pot fi de asemenea preparate folosind tehnici cunoscute de specialiștii în domeniu. De exemplu, amidele pot fi preparate din esteri, utilizând reactanți amină potriviți sau pot fi preparate dintr-o anhidridă sau o clorură acidă prin reacția cu amoniacul sau o alchil amină inferioară. Mai mult decât atât, esterii și amidele compușilor invenției pot fi obținute prin reacție cu un agent de carbonilare (de exemplu, format de etil, anhidridă acetică, clorură de metoxiacetil,

clorură de benzoil, izocianat de metil, cloroformat de etil, clorură de metansulfonil) și o bază adecvată (de ex. 4-dimetilaminopiridină, piridină, trietilamină, carbonat de potasiu) într-un solvent organic adecvat (de exemplu, tetrahidrofuran, acetonă, metanol, piridină, N, N-dimetilformamidă) la o temperatură de 0 ° C la 60 ° C. Exemple de solvați acceptabili farmaceutic includ, dar nu se limitează la, compuși conform invenției în combinație cu apă, izopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetat de etil, acid acetic sau etanolamină.

În cazul compozițiilor solide, se înțelege că compușii invenției pot exista sub diferite forme. De exemplu, compușii pot exista sub forme cristaline stabile și metastabile și forme izotrope și amorfe, toate acestea fiind destinate să se încadreze în scopul prezentei invenții.

Dacă un compus util ca agent activ conform invenției este o bază, sarea dorită poate fi preparată prin orice metodă adecvată cunoscută în domeniu, inclusiv tratarea bazei libere cu un acid anorganic, cum ar fi acidul clorhidric, acidul bromhidric, acid sulfuric, acid azotic, acid fosforic și altele asemenea, sau cu un acid organic, cum ar fi acidul acetic, acid maleic, acid succinic, acid mandelic, acid fumaric, acid malonic, acid piruvic, acid oxalic, acid glicolic, acid salicilic, acizi piranosidilici, cum ar fi acidul glucuronic și acidul galacturonic, acizii alfa-hidroxi cum ar fi acidul citric și acidul tartric, aminoacizii precum acidul aspartic și acidul glutamic, acizii aromatici precum acidul benzoic și acidul cinamic, acizii sulfonici precum un acid p-toluensulfonic sau acid etansulfonic, sau altele asemenea.

Dacă un compus descris aici ca agent activ este un acid, sarea dorită poate fi preparată prin orice metodă adecvată cunoscută în domeniu, inclusiv tratarea acidului liber cu o bază anorganică sau organică, cum ar fi o amină (primară, secundară sau terțiar), un hidroxid de metal alcalin sau alcalino-pământ sau altele asemenea. Exemple ilustrative de săruri potrivite includ săruri organice derivate din aminoacizi, cum ar fi glicină și arginină, amoniac, amină primare, secundare și terțiare și amină ciclice precum piperidină, morfolină și piperazină și săruri anorganice derivate din sodiu, calciu, potasiu, magneziu, mangan, fier, cupru, zinc, aluminiu și litiu.

Conform unui al doilea aspect al invenției, este prevăzută o compoziție farmaceutică care cuprinde un compus cu formula (I) până la (VI), sau o sare sau solvat acceptabil farmaceutic al acesteia și un purtător, diluant și/sau excipient acceptabili farmaceutic.

În mod adecvat, purtătorul, diluantul și/sau excipientul acceptabili farmaceutic pot fi sau includ unul sau mai mulți dintre diluanți, solvenți, tamponi de pH, lianți, umpluturi, emulgatori, dezintegranti, polimeri, lubrifianți, uleiuri, grăsimi, ceară, acoperiri, modificatoare de vâscozitate agenți, glidanți și altele asemenea.

Formele de sare ale compușilor invenției pot fi utile în special datorită solubilității lor îmbunătățite.

Într-o variantă de realizare, compoziția farmaceutică include o ciclodextrină.

Ciclodextrina poate fi selectată dintre alfa, beta sau gamma ciclodextrine.

Într-o variantă de realizare, ciclodextrina este selectată dintre o metil ciclodextrină, o

hidroxipropil ciclodextrină și o sulfobutileter ciclodextrină.

S-a descoperit că ciclodextrinele oferă avantaje semnificative în formularea și livrarea compuşilor invenției.

Formulările de ciclodextrină, cum ar fi, de exemplu, unul sau mai mulți compuși ai invenției cu hidroxipropil beta ciclodextrină sau metil beta-ciclodextrină, pot avea utilizări în sechestrarea colesterolului/scăderea colesterolului sau prin inhibarea NLRP3 pentru steatohepatita non-alcoolică (NASH), boală alcoolică hepatică, ateroscleroză și, de asemenea, în boala Alzheimer (AD).

Diluanții pot include unul sau mai mulți celuloză microcristalină, lactoză, manitol, fosfat de calciu, sulfat de calciu, caolin, amidon uscat, zahăr pudră și altele asemenea. Lianții pot include una sau mai multe povidonă, amidon, acid stearic, gume, hidroxipropilmetil celuloză și altele asemenea. Dezintegrantii pot include unul sau mai mulți amidon, croscarmeloză sodică, crospovidona, amidon glicolat de sodiu și altele asemenea. Solvenții pot include unul sau mai mulți etanol, metanol, izopropanol, cloroform, acetonă, metiletil cetona, clorură de metilen, apă și altele asemenea. Lubrifianții pot include unul sau mai mulți stearat de magneziu, stearat de zinc, stearat de calciu, acid stearic, fumarat de stearil de sodiu, ulei vegetal hidrogenat, behenat de gliceril și altele asemenea. Un glisant poate fi unul sau mai multe dintre dioxidul de siliciu coloidal, talc sau amidon de porumb și altele asemenea. Tampoanele pot include tampoane de fosfați, tampoane de borat și tampon de carbonat, deși fără limitare la acestea. Umpluturile pot include unul sau mai multe geluri inclusiv gelatină, amidon și geluri polimerice sintetice, deși fără limitare la acestea. Acoperirile pot cuprinde unul sau mai mulți formatori de film, solvenți, plastifianți și altele asemenea. Formatorii de film adecvați pot fi unul sau mai mulți dintre hidroxipropil metil celuloză, metil hidroxietyl celuloză, etil celuloză, hidroxipropil celuloză, povidonă, carboximetil celuloză de sodiu, polietilenglicol, acilați și altele asemenea. Solvenți adecvați pot fi unul sau mai mulți din apă, etanol, metanol, izopropanol, cloroform, acetonă, metiletil cetona, clorură de metilen și altele asemenea. Plastifianții pot fi unul sau mai mulți propilenglicol, ulei de ricin, glicerină, polietilenglicol, polisorbați și altele asemenea.

Se face referire la Manualul excipienților Ediția a VI-a, Eds. Rowe, Sheskey & Quinn (Pharmaceutical Press), care oferă exemple nelimitate de excipienți care pot fi utili conform invenției.

Se va aprecia că alegerea purtătorilor, diluanților și/sau excipienților acceptabili farmaceutic vor depinde, cel puțin parțial, de modul de administrare a formulării. Doar cu titlu de exemplu, compoziția poate fi sub formă de tabletă, capsulă, capsulă, pulbere, un lichid injectabil, un supozitor, o formulare cu eliberare lentă, o formulare cu pompă osmotică sau orice altă formă eficientă și sigură pentru administrare.

În mod adecvat, compoziția farmaceutică este pentru tratamentul sau prevenirea unei boli, tulburări sau afecțiuni la un mamifer.

Un al patrulea aspect al invenției prevede un compus cu formula (I) până la (VI), sau o sare sau solvat eficient din punct de vedere farmaceutic al acesteia, sau compoziția farmaceutică a celui de-al doilea aspect pentru utilizarea în tratamentul sau prevenirea unei boli, tulburări sau afecțiuni.

Un al cincilea aspect al invenției prevede utilizarea unui compus cu formula (I) până la (VI), sau a unei săruri sau a solvatului său eficient din punct de vedere farmaceutic, la fabricarea unui medicament pentru tratamentul sau prevenirea unei boli, tulburări sau afecțiuni.

Așa cum este utilizat în general aici, termenii „administrare” sau „administrare” și altele asemenea, descriu introducerea compusului sau compoziției la un mamifer, cum ar fi printr-o anumită rută sau vehicul. Căile de administrare pot include căi de administrare topice, parenterale și enterale, care includ căile de administrare orală, bucală, sublinguală, nazală, anală, gastrointestinală, subcutanată, intramusculară și intradermică, deși fără limitare la acestea.

Prin „tratare”, „tratament” sau „care tratează” se înțelege administrarea compusului sau compoziției la un subiect care să amelioreze, să reducă sau să suprimă semnele sau simptomele existente ale bolii, tulburării sau stării suferite de subiect.

Prin „prevenire”, „care prevenire” sau „preventiv” se înțelege administrarea profilactică a unui subiect care nu prezintă semne sau simptome ale unei boli, tulburări sau afecțiuni, dar care este așteptat sau anticipat să prezinte astfel de semne sau simptome în absența prevenției. Tratamentul preventiv poate cel puțin să diminueze sau să amelioreze parțial simptomele sau semnele preconizate.

Așa cum este utilizat aici, „cantitatea eficientă” se referă la administrarea unei cantități de compus sau compoziție relevantă suficientă pentru a preveni apariția simptomelor afecțiunii tratate sau pentru a stopa agravarea simptomelor sau pentru a trata și atenua sau cel puțin reduce severitatea simptomelor. Cantitatea eficientă va varia într-o manieră care ar fi înțeleasă de o persoană de specialitate în domeniu, cu vârsta pacientului, sex, greutate etc.

Așa cum se utilizează aici, termenii „subiect” sau „individ” sau „pacient” se pot referi la orice subiect, în special la un subiect vertebrat, și chiar mai ales la un subiect mamifer, pentru care se dorește terapia. Animalele vertebrate adecvate includ, dar nu sunt limitate la primate, aviari, animale de animale (de exemplu, oi, vaci, cai, măgari, porci), animale de laborator (de exemplu, iepuri, șoareci, șobolani, cobai, hamster), însoțitor animale (de exemplu, pisici, câini) și animale sălbatice captive (de exemplu, vulpi, căprioare, dingo). Un subiect preferat este un om care are nevoie de tratament pentru o boală, tulburare sau afecțiune descrisă aici. Cu toate acestea, se va înțelege că termenii menționați anterior nu implică faptul că simptomele sunt neapărat prezente.

Într-o variantă de realizare particulară, boala, tulburarea sau afecțiunea este una care răspunde la inhibarea activării inflamazomului NLRP3.

Conform acestei realizări, compusul din primul aspect, sau sarea sau solvatul său eficient din punct de vedere farmaceutic este un inhibitor specific al NLRP3.

Într-o altă variantă de realizare, boala, tulburarea sau afecțiunea sunt sensibile la modularea uneia sau mai multor celule IL-1 β , IL-17, IL-18, IL-1 α , IL-37, IL-33 și Th17.

Într-o variantă de realizare, modularea este inhibarea unuia sau mai multor IL-1 β , IL-17, IL-18, IL-1 α , IL-37 și IL-33. Într-o variantă de realizare, modularea celulelor Th17, este prin inhibarea producerii și/sau secreției de IL-17.

În variante de realizare generale, boala, tulburarea sau afecțiunea este o boală, tulburare sau starea sistemului imunitar, sistemul cardiovascular, sistemul endocrin, tractul gastrointestinal, sistemul renal, sistemul respirator, sistemul nervos central, este un cancer sau alte malignități și/sau sunt cauzate de sau asociate cu un agent patogen.

Se va aprecia că aceste realizări generale definite în funcție de categorii largi de boli, tulburări și afecțiuni nu se exclud reciproc. În această privință, orice boală, tulburare sau afecțiune particulară poate fi clasificată în conformitate cu mai multe dintre realizările generale de mai sus. Un exemplu nelimitat este diabetul de tip I, care este o boală autoimună și o boală a sistemului endocrin.

Într-o variantă de realizare, boala, tulburarea sau afecțiunea este a sistemului imunitar. În realizări particulare, boala, tulburarea sau afecțiunea este o boală, o afecțiune sau afecțiune inflamatorie sau o boală, tulburare sau afecțiune autoimună.

Într-o variantă de realizare, boala, tulburarea sau afecțiunea este a pielii.

Într-o variantă de realizare, boala, tulburarea sau afecțiunea este a sistemului cardiovascular.

Într-o variantă de realizare, boala, tulburarea sau afecțiunea este un cancer, o tumoare sau o altă malignitate. Așa cum este utilizat aici, cancerele, tumorile și tumorile maligne, se referă la boli, afecțiuni sau afecțiuni, sau la celule sau țesuturi asociate cu bolile, tulburările sau afecțiunile, caracterizate prin proliferarea celulară anormală sau anormală, diferențierea și/sau migrația adesea însoțite de un aberant sau fenotip molecular anormal care include una sau mai multe mutații genetice sau alte modificări genetice asociate cu oncogeneza, expresia markerilor tumorali, pierderea expresiei sau activității supresorului tumoral și/sau a expresiei marcante a suprafeței celulare aberante sau anormale. În realizări generale, cancerele, tumorile și tumorile maligne pot include sarcoame, limfoame, leucemii, tumori solide, blastoamele, gliomele, carcinoamele, melanoamele și cancerele metastatice, deși fără limitare la acestea. O listă mai completă de cancer, tumori și maligne poate fi găsită pe site-ul National Cancer Institutes <http://www.cancer.gov/cancertopics/types/alphabetical>.

Într-o variantă de realizare, boala, tulburarea sau afecțiunea este a sistemului renal.

Într-o variantă, boala, tulburarea sau afecțiunea este a tractului gastro-intestinal.

Într-o variantă de realizare, boala, tulburarea sau afecțiunea este a sistemului respirator.

Într-o altă variantă de realizare, boala, tulburarea sau afecțiunea este a sistemului endocrin.

Într-o variantă de realizare, boala, tulburarea sau afecțiunea este a sistemului nervos central (SNC).

Într-o variantă de realizare, boala, tulburarea sau afecțiunea este cauzată de sau este asociată cu un agent patogen. Agentul patogen poate fi un virus, o bacterie, un protist, un vierme sau o ciupercă sau orice alt organism capabil să infecteze un mamifer, deși fără limitare.

Exemple nelimitate de virusuri includ virusul gripal, citomegalovirus, virusul Epstein Barr, virusul imunodeficienței umane (HIV), alfavirus cum ar fi Chikungunya și virusul râului Ross, flavivirusuri precum virusul Dengue, virusul Zika și papilomavirus, deși fără limitare la acestea.

Exemple nelimitative de bacterii patogene includ *Staphylococcus aureus*, *Helicobacter pylori*, *Bacillus anthracis*, *Bordatella pertussis*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Clostridium botulinum*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Listeria monocytogenes*, *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 typhimurium*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella typhimurium*, deși fără limitare la aceasta.

Exemple nelimitate de protiste includ Plasmodium, Babesia, Giardia, Entamoeba, Leishmania și Trypanosomes, deși fără a se limita la acestea.

Exemple nelimitate de viermi includ helminți incluzând schistosome, viermi rotunzi, viermi și fluturi, deși fără a se limita la acestea.

Exemple nelimitate de ciuperci includ speciile Candida și Aspergillus, deși fără limitare la acestea.

Alte boli, tulburări sau afecțiuni relevante pot fi selectate din grupul format din cele menționate în articolul din jurnal găsit la adresa: <http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1111/j.1365-2249.2011.04440.x/asset/j.1365-2249.2011.04440.x.pdf?v=1&t=i60c1phf&s=d26f50a2622926cc6b4bc855bd911ae9dc9750cf>.

În variante de realizare particulare, boala, tulburarea sau afecțiunea este selectată din grupul constând în inflamație constitutivă, incluzând sindroamele periodice asociate criopirinei (CAPS): sindromul Muckle-Wells (MWS), sindromul autoinflamator al frigului familial (FCAS) și multisistemul cu debut neonatal boala inflamatorie (NOMID); incluzând boli autoinflamatorii: febră mediteraneeană familială (FMF), sindrom periodic asociat cu receptorul TNF (TRAPS), deficiență de mevalonat kinază (MKD), hiperimunoglobulinemie D și sindrom de febră periodică

(HIDS), deficit de receptor interleukină 1 (antagonist DIRA), sindrom Majeed, artrită piogenică, pyoderma gangrenosum și acnee (PAPA), haploinsuficiența A20 (HA20), artrită granulomatoasă pediatrică (PGA), deficiență de anticorpi și imreglare asociată PLCG2 (PLAID), autoinflamare asociată PLCG2, deficiență de anticorpi și disfuncție imunitară (APLAID), anemie sideroblastică cu imunodeficiență a celulelor B, febră periodică și întârziere de dezvoltare (SIFD); Sindromul Sweet s, osteomielita cronică nonbacterială (CNO), osteomielită multifocală recurentă cronică (CRMO) și sinovită, acnee, pustuloză, hiperosteroză, sindrom de osteită (SAPHO); boli autoimune incluzând scleroza multiplă (SM), diabetul tip 1, psoriazisul, artrita reumatoidă, boala Behcet, sindromul Sjogren și sindromul Schnitzler; boli respiratorii, incluzând tulburări pulmonare obstructive cronice (BPOC), astm rezistent la steroizi, azbestie, silicoză și fibroză chistică; boli ale sistemului nervos central, inclusiv boala Parkinson, boala Alzheimer, boala neuronilor motorii, boala Huntington, malaria cerebrală și leziuni cerebrale cauzate de meningita pneumococică; boli metabolice incluzând diabet de tip 2, ateroscleroză, obezitate, gută, pseudo-gută; boli oculare, inclusiv cele ale epitelului ocular, degenerare maculară legată de vârstă (AMD), infecție a corneei, uveită și ochi uscat; boli de rinichi, inclusiv boli renale cronice, nefropatie oxalată și nefropatie diabetică; boli hepatice, inclusiv steatohepatita non-alcoolică și boli hepatice alcoolice; reacții inflamatorii la nivelul pielii, inclusiv hipersensibilitate de contact și arsuri solare; reacții inflamatorii la nivelul articulațiilor, incluzând osteoartrită, artrită idiopatică juvenilă sistemică, boala Still de debut la adulți, policondrită recidivă; infecții virale, inclusiv virusul alfa (Chikungunya, râul Ross) și flavivirusul (virusul Dengue și Zika), gripa, HIV; hidradenita suppurativă (HS) și alte boli de piele care provoacă chist; cancere, inclusiv metastaza cancerului pulmonar, cancere pancreatice, cancere gastrice, sindrom mielodisplastic, leucemie; polimiozita; accident vascular cerebral; infarct miocardic; Boala greutăți versus gazdă; hipertensiune; colită; infecție cu helminți; infecție cu bacterii; anevrism aortic abdominal; vindecarea ranilor; depresie, stres psihologic; pericardita, incluzând sindromul Dressler, ischemie de reperfuzie și orice boală în care un individ a fost determinat să poarte o linie germinativă sau o mutație somatică non-mută în

NLRP3.

Într-un exemplu nelimitativ al celor descrise, boala, tulburarea sau afecțiunea tratată este NASH. Activarea inflamazomului NLRP3 este centrală pentru recrutarea inflamatorie în NASH, iar inhibarea NLRP3 poate preveni și inversa fibroza hepatică. Compușii din prezenta invenție, prin întreruperea funcției inflamazomilor NLRP3 în țesutul hepatic, pot determina reduceri histologice ale inflamației hepatice, scăderea recrutării macrofagelor și neutrofilelor și suprimarea activării NF- κ B. Inhibarea NLRP3 poate reduce expresia hepatică a pro-IL-1 β și a nivelurilor hepatice și circulante normalizate IL-1 β , IL-6 și MCP-1, ajutând astfel în tratamentul bolii.

Într-un alt exemplu nelimitat al celor descrise, boala, tulburarea sau afecțiunea tratată este astmul sever rezistent la steroizi (SSR). Infecțiile respiratorii induc un ax de semnalizare inflamator NLRP3/caspase-1/IL-1 β în plămâni care promovează astmul SSR. Inflamazomul

NLRP3 recrutează și activează, pro-caspază-1, pentru a induce răspunsuri IL-1 β . Răspunsurile IL-1 β induse de inflamazomul NLRP3 sunt, prin urmare, importante în controlul infecțiilor, cu toate acestea, activarea excesivă are ca rezultat o inflamație aberantă și a fost asociată cu patogeniza astmului SSR și BPOC. Administrarea compușilor cu primul aspect care vizează procesele specifice bolilor, sunt mai atractive terapeutic decât inhibarea nespecifică a răspunsurilor inflamatorii cu steroizi sau IL-1 β . Direcționarea axei de semnalizare inflamatorie NLRP3/caspază-1/IL-1 β cu compușii din primul aspect poate fi, prin urmare, utilă în tratamentul astmului SSR și al altor afecțiuni inflamatorii rezistente la steroizi.

Într-un alt exemplu nelimitat al celor descrise, boala, tulburarea sau afecțiunea tratată este boala Parkinson. Parkinson este cea mai frecventă tulburare de mișcare neurodegenerativă și se caracterizează printr-o pierdere selectivă a neuronilor dopaminergici, însoțită de acumularea de α -sinucleină (Syn) pliată greșit în corpurile Lewy care sunt caracteristici patologice ale bolii. Neuroinflamarea cronică microglială este evidentă la începutul bolii și a fost propusă pentru a conduce patologia.

Un rol central pentru NLRP3 microglial este postulat în evoluția lui Parkinson. Inflamazomul NLRP3 este activat de fibrilar Syn printr-un mecanism dependent de Syk kinază și apare, de asemenea, în absența patologiei Syn în stadiile incipiente ale degenerării dopaminergice și conduce la pierderea neuronală. Compușii din primul aspect pot bloca activarea inflamazomului NLRP3 prin fibrilar Syn sau disfuncția mitocondrială și, prin urmare, conferă neuroprotecția eficientă a sistemului dopaminergic nigrostriatal și poate ajuta tratamentul Parkinson.

Într-un al șaselea aspect al invenției, este furnizat un compus din primul aspect, sau o sare sau solvat eficient din punct de vedere farmaceutic al acestuia, sau compoziția farmaceutică a celui de-al doilea aspect pentru a fi utilizată în diagnosticarea unei boli, tulburări sau afecțiuni la un mamifer, inclusiv etapa de administrare a unui compus marcat cu formula (I) la (VI), sau a unei săruri sau a solvatului său eficient din punct de vedere farmaceutic, la mamifer sau la o probă biologică obținută de la mamifer pentru a facilita diagnosticul bolii, tulburării sau stării la mamifer.

Activitatea inflamatorie, în special cea a inflamazomului NLRP3, este cunoscută pentru inițierea, progresia și dezvoltarea cronică a unui număr mare de boli inflamatorii. Sulfonilureele și compușii înrudiți ai primului aspect sunt inhibitori direcți puternici și specifici ai NLRP3. În consecință, o sondă chimică specifică pentru NLRP3, care este prezentă în celulele imune în timpul inflamației, are o utilitate potențială în diagnosticarea bolilor inflamatorii și a altor asociate. O sondă de activare NLRP3 cuprinzând un compus cu primul aspect ar putea acționa ca un biomarker-surogat eficient al bolii inflamatorii pentru diagnosticări *ex vivo* (sânge) sau *in vivo* (RMN, PET etc.).

Utilizarea compușilor cu primul aspect în diagnosticarea bolilor inflamatorii și a altor

afecțiuni, cum ar fi cele enumerate mai sus, se poate realiza prin imagini fluorescente aproape în infraroșu și *ex vivo* caracterizarea celulelor imune prin gradul de inhibare a IL-1beta, clivajului pro-caspazei 1 și a nivelurilor IL-18. În special, monocitele de sânge periferic (PMBC), macrofage, celule dendritice, CD4⁺ Celulele T, celulele Th17, celulele Th1 și celulele Th2 sunt relevante. Diagnosticări *in vivo* folosind imagini prin rezonanță magnetică (RMN). H2 (deuteriu) ¹³C, ¹⁹F, ¹⁵N variante marcate de [clase compuse] date unui pacient IV, IM, SC, PO, actualitate, IT etc.

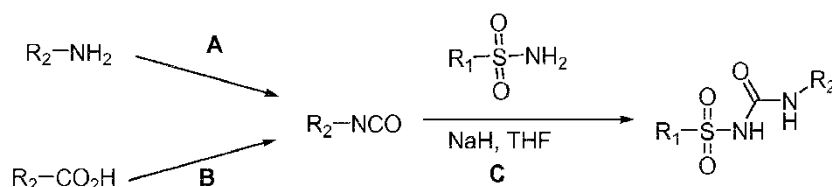
In vivo diagnosticele folosind tomografie cu emisie de pozitron (PET) sunt de asemenea adecvate. PET-ul este o tehnică de imagistică moleculară care necesită probe specifice radiomarcate cu radionuclizi care emit pozitron de scurtă durată. Izotopii tipici includ ¹¹C, ¹³N, ¹⁵O, ¹⁸F, ⁶⁴Cu, ⁶²Cu, ¹²⁴I, ⁷⁶Br, ⁸²Rb și ⁶⁸Ga, cu ¹⁸F este cel mai utilizat clinic. În special este posibil să se producă într-o manieră simplă o sare stabilă de ⁶⁴Cu sau ⁶²Cu a unui sau mai multor compuși ai invenției prin schimb simplu de ioni cu o sare de sodiu (sau alt cation monovalent) a respectivilor compuși. Acest lucru permite pregătirea rapidă a unei probe de diagnostic pentru imagini radio, PET și altele asemenea, prin care intensitatea, locația și accelerația temporală a probei de diagnosticare sunt capabile să identifice gradul și/sau locația celulelor imune cu NLRP3 activat ca biomarker surogat al starea inflamatorie a pacientului și locul inflamării în corp. De asemenea, ele vor fi utile pentru aplicarea pe probe biologice îndepărtate din corp, adică diagnostic *in vitro*.

Așa cum este utilizat în general aici, o probă biologică poate include celule, țesuturi, fluide, molecule sau alte materiale biologice obținute sau obținute de la un mamifer. Exemple nelimitate includ urină, sânge și fracțiuni ale acestora, precum ser, plasmă, limfocite și eritrocite, lichid cefalorahidian, frotiuri PAP, secreții nazale și oculare, lichid amniotic, materii fecale, material seminal, țesut și/sau biopsii de organ și acid nucleic (de ex. ADN, ARN) sau probe de proteine, deși fără limitare la acestea.

Următoarea secțiune experimentală descrie mai detaliat caracterizarea anumitor compuși ai invenției și eficacitatea acestora. Intenția este de a ilustra anumite exemple de realizare specifice ale compușilor invenției și eficacitatea acestora fără a limita invenția în niciun fel.

EXPERIMENTAL

Metode sintetice generale



A1: într-o soluție de R2 intermediar de amină (1 echiv.) cu sau fără bază cum ar fi, dar nu în mod exclusiv, trietilamină (1,2 echiv.) într-un solvent anhidru aprotic cum ar fi, dar nu în mod exclusiv, tetrahidrofuran sau diclorometan s-a adăugat trifosgen (0,4 la 1,1 echiv.). Reacția s-a agitat la temperatură ambiantă sau, dacă este necesar, s-a încălzit la reflux până la finalizare, în mod tipic de la 2 la 18 h.

A2: la di-*t*-butildicarbonat (1,2-1,4 echiv.) în acetonitril anhidru sau THF s-a adăugat DMAP (15-100 mol%), după 5 minute, s-a adăugat o soluție de R2 intermediar de amină (1,0 echiv.) în acetonitril. Amestecul de reacție s-a agitat timp de 30-60 min la temperatura camerei.

Metoda B:

B1: Intermediarul de acid carboxilic R2 (1 echiv.) s-a dizolvat într-un solvent aprotic cum ar fi toluen cu sau fără 2 picături de DMF și s-a adăugat un agent de clorurare cum ar fi clorură de tionil (2 echiv.). Amestecul de reacție s-a încălzit la reflux până la finalizare, apoi s-a concentrat *in vacuo* pentru a se obține intermediarul de clorură acidă corespunzător R2. Metode alternative de formare a clorurii acide sunt de asemenea în mod egal utile aici de exemplu procedura de mai sus se poate efectua fără toluen și DMF utilizând astfel clorură de tionil atât ca solvent, cât și ca agent de clorurare.

Intermediarul de clorură acidă R2 s-a dizolvat în acetonă și s-a adăugat în picături într-o soluție de azidă sodică (1,5 echiv.) într-o soluție apă:acetonă (50:50) la 0 °C. Apa cu gheață s-a adăugat pentru precipitarea intermediarului rezultat R2 acilazidă care s-a dizolvat în toluen și s-a uscat (MgSO₄) anterior adăugării soluției în picături la toluen anhidru la reflux în timp ce s-a menținut un flux constant de gaz inert. Reacția s-a încălzit până la finalizare, în mod tipic 2 h, pentru a se obține izocianatul R2.

B2: la clorura acidă R2 (formată astfel cum s-a indicat în metoda B1) în CH₂Cl₂ uscat s-a adăugat NaN₃ (2,0 echiv.) la 0 °C. Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 1 h și s-a extras în EtOAc. Stratul organic s-a spălat cu H₂O (15 mL), s-a uscat (MgSO₄), și cu atenție s-a evaporat pentru a se obține acil azidă. Acil azida s-a dizolvat în toluen uscat și s-a încălzit la 100 °C timp de 2 h. Solventul s-a îndepărtat pentru a se obține izocianat R2 brut.

Metoda C:

C1: Intermediarul de sulfonamidă R1 (1 echiv.) s-a dizolvat în THF anhidru și s-a tratat cu NaH (1 echiv.) la presiune redusă. Amestecul s-a încălzit la reflux timp de 2 h apoi s-a răcit la temperatura camerei și s-a adăugat intermediar de izocianat R2 în THF în atmosferă de azot. Amestecul de reacție s-a agitat la reflux până la finalizare.

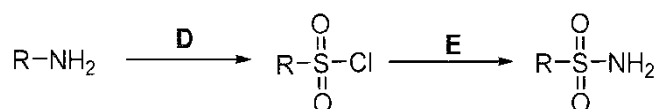
C2: Intermediarul de sulfonamidă R1 (1 echiv.) s-a dizolvat în THF anhidru sau metanol anhidru și s-a tratat cu NaH (1 echiv.) la presiune redusă. Odată cu încetarea efervescenței, s-a adăugat intermediarul de izocianat R2 și amestecul de reacție s-a agitat la temperatură ambiantă peste noapte.

C3: La intermediarul de sulfonamidă R1 (1 echiv.) în THF anhidru (5 mL/moli) s-a adăugat NaH (1 echiv.) la 0 °C și s-a agitat timp de 30 min la 2 h, sau până la finalizare, la temperatură ambiantă în atmosferă de azot. S-a răcit din nou la 0 °C, s-a adăugat izocianat R2 (1,0 echiv.) în THF și s-a agitat la temperatură ambiantă până la finalizare, în mod tipic 2 la 16 h.

C4: La izocianatul R2 brut (1,0 echiv.) în THF anhidru sau DCM (5-11 mL/moli) s-a adăugat sulfonamidă R1 (1,0 echiv.) urmată de o bază, cum ar fi trietilamină, DIPEA, sau DBU (1-2 echiv.) și amestecul de reacție s-a agitat la temperatură ambiantă peste noapte.

C5: La intermediarul de sulfonamidă R1 (1 echiv.) în MeOH anhidru (5 mL/moli) s-a adăugat NaOMe (1 echiv.) [alternativ: o soluție 1,0 mM de metoxid de sodiu proaspăt preparată (1 echiv.) s-a adăugat la o 1,0 mM soluție de sulfonamidă R1 (1 echiv.) în metanol anhidru]. Solventul s-a îndepărtat apoi *in vacuo*. Sarea s-a suspendat în solvent anhidru aprotic cum ar fi acetonitril sau THF, izocianatul R2 (1,0 echiv.) în solvent anhidru aprotic cum ar fi acetonitril sau THF s-a adăugat și amestecul s-a agitat la temperatură ambiantă peste noapte. Soluția s-a încălzit apoi la reflux până la finalizare, în mod tipic 90 min.

C6: Sulfonamida R1 (1,0 echiv.) s-a dizolvat în THF anhidru într-o atmosferă de azot. Metoxid de sodiu solid (1,0 eq mmoli) s-a adăugat într-o singură porție. Amestecul s-a agitat la temperatură ambiantă timp de 3 h. O soluție de izocianat R2 (1,17 echiv.) în THF s-a adăugat în picături. Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei peste noapte.



Metoda D:

O soluție de amină (1,0 echiv.) în acetonitril (7-12 mL/moli) la 0 °C s-a tratat cu c.HCl (1,25-2,25 mL/moli) în H₂O (0,5-1,2 mL/moli) urmată de o soluție apoasă de NaNO₂ (1,2

echiv.) s-a dizolvat în H₂O (0,3-0,5 mL/mmoli de NaNO₂). Soluția rezultată s-a agitat la 0 °C timp de 45 min. AcOH (0,5-1,2 mL/mmoli), CuCl₂·2H₂O (0,5 echiv.) și CuCl (0,05 echiv.) s-au adăugat ulterior la amestecul de mai sus și s-a purjat cu SO₂ gaz timp de 20 min la 0 °C. Amestecul de reacție rezultat s-a agitat la 0°C - 10°C până la finalizare.

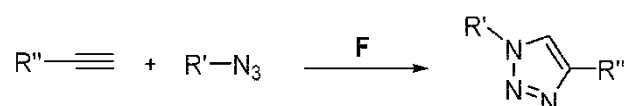
Metoda E:

E1: O soluție de clorură de sulfonil (1 echiv.) în THF (10-20 mL/mmoli) s-a răcit la -78 °C și s-a barbotat gazul de amoniac prin soluție timp de 15 min, agitarea s-a continuat timp de alte 30 min, apoi s-a lăsat să se răcească la temperatură ambiantă și s-a agitat timp de 2h sau până la finalizare.

E2: O soluție de clorură de sulfonil (1 echiv.) în acetonă (20 mL/mmoli) s-a tratat cu o soluție de NH₄HCO₃ (4 echiv.) s-a dizolvat în apă (1,5 mL/mmoli de NH₄HCO₃) la temperatură ambiantă și s-a agitat timp de 4 h sau până la finalizare.

E3: O soluție de clorură de sulfonil (1 echiv.) în acetonă (2,5 mL/mmoli) s-a tratat cu NH₃ (3,5 mL/mmoli, NH₄OH în H₂O, 28% NH₃ bază) la 0 °C și s-a agitat timp de 2 h sau până la finalizare.

Metoda F

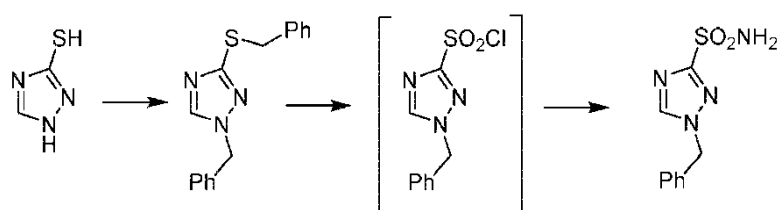


Procedura generală de sinteză a triazolilor

Alchina (1 echiv.) și azida (1,2 echiv.), 5 mol% CuSO₄, 10 mol% soluție de NaAsc în DMSO (500 μL) s-au agitat la temperatura camerei până la finalizare, în mod tipic 12 h.

Sinteza intermediarilor de sulfonamidă:

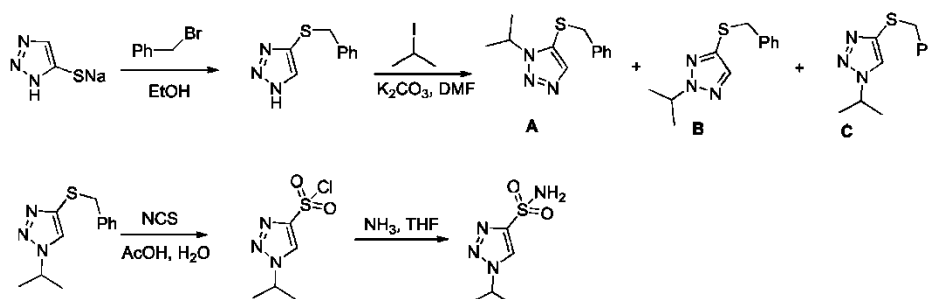
1-benzil-1H-1,2,4-triazol-3-sulfonamidă



O soluție de 1H-1,2,4-triazol-3-tiol (1 g, 9,90 mmoli) în DMF (20 mL) s-a tratat cu K_2CO_3 (4,8g, 34,7 mmoli), răcit la 0 °C apoi bromură de benzil (4,2 g, 24,8 mmoli) s-a adăugat în picături timp de 5 min. Amestecul de reacție rezultat s-a răcit la temperatură ambiantă și s-a agitat timp de 12 h. Amestecul de reacție s-a diluat cu apă (25 mL) și s-a extras cu acetat etilic (2 x 25 mL). Fazele organice combinate s-au spălat cu apă (20 mL), soluție salină (20 mL), s-au uscat (Na_2SO_4) și s-au concentrat *in vacuo*. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie pe coloană pe gel de silice utilizând 20% Eluent EtOAc-hexani pentru a se obține 1-benzil-3-(benziltio)-1H-1,2,4-triazol sub forma unui solid alb (1,5 g 54%). 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ = 8,67 (s, 1H), 7,39-7,32 (m, 5H), 7,27-7,21 (m, 5H), 5,36 (s, 2H), 4,29 (s, 2H).

Într-o soluție de 1-benzil-3-(benziltio)-1H-1,2,4-triazol, 2 (0,5 g, 1,77 mmoli) în acetonitril (5 mL) la 0 °C s-a adăugat AcOH (3 mL) și H_2O (2 mL) apoi și Cl_2 gaz s-a barbotat prin soluție timp de 45 min. Agitarea s-a continuat la 0 °C timp de 30 min apoi la 20 °C timp de 1,5h. Amestecul de reacție s-a diluat cu apă (20 mL) și s-a extras cu EtOAc (2 x 20 mL). Fazele organice combinate s-au spălat cu apă (20 mL), soluție salină (20 mL), s-au uscat (Na_2SO_4) și s-au concentrat *in vacuo* pentru a se obține un lichid incolor. Reziduul s-a diluat cu THF și s-a răcit la -78°C. S-a barbotat gazul de amoniac prin soluție timp de 20 min și agitarea a continuat pentru încă 30 min înainte de răcire la temperatură ambiantă și agitare timp de 1 h. Amestecul de reacție s-a diluat cu apă (25 mL) și s-a extras cu acetat etilic (2 x 25 mL). Fazele organice combinate s-au spălat cu apă (20 mL), soluție salină (20 mL), s-au uscat (Na_2SO_4) și s-au concentrat *in vacuo*. Reziduul s-a triturat cu eter dietilic pentru a se obține 1-benzil-1H-1,2,4-triazol-3-sulfonamidă sub forma unui solid alb deschis (0,25 g, 60%). 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ = 8,88 (s, 1H), 7,77 (s, 2H), 7,39-7,33 (m, 5H), 5,45 (s, 2H).

1-izopropil-1H-1,2,3-triazol-4-sulfonamidă



1H-1,2,3-triazol-5-tiolatul sodic (500 mg, 4,06 mmoli) s-a dizolvat în EtOH (5 mL) și s-a răcit la 0 °C. Bromură de benzil (0,69 g, 4,06 mmoli) s-a adăugat în picături timp de o perioadă de 5 min. Amestecul de reacție rezultat s-a răcit la RT și s-a agitat timp de 1h. La finalizare, amestecul de reacție s-a concentrat *in vacuo* și reziduul obținut s-a diluat cu soluție saturată de $NaHCO_3$ și s-a extras cu EtOAc (2 x 20 mL). Extractul organic combinat s-a spălat cu apă, soluție salină, s-a

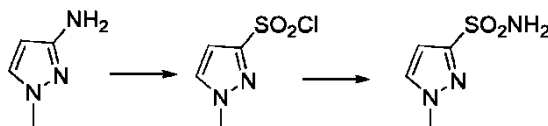
uscat (Na_2SO_4) și s-au concentrat *in vacuo*. Reziduul obținut s-a agitat cu n-pentan (30 mL), s-a filtrat și s-a uscat *in vacuo* pentru a se obține 4-(benziltio)-1*H*-1,2,3-triazol sub forma unui solid alb (0,7 g, 90%) care a fost cum s-a utilizat fără purificare suplimentară. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,40-7,38 (m, 1H), 7,35-7,21 (m, 5H), 4,12 (s, 2H). LCMS (m/z): 192,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

O soluție de 4-(benziltio)-1*H*-1,2,3-triazol (5 g, 26,1 mmoli) în DMF (50 mL) s-a răcit la 0 °C și s-a tratat cu K_2CO_3 (9,03 g, 65,4 mmoli). Amestecul de reacție s-a agitat timp de 5 minute la aceeași temperatură. Iodură de izopropil (8,89 g, 52,3 mmoli) s-a adăugat în picături la amestecul de mai sus timp de 5 min. Amestecul de reacție rezultat s-a răcit la RT și s-a agitat timp de 2h. La finalizare, amestecul de reacție s-a diluat cu apă (30 mL) și s-a extras cu acetat etilic (50 mL). Extractul organic s-a spălat cu apă, soluție salină și s-a uscat peste Na_2SO_4 anhidru. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie pe coloană pe silice utilizând, 8% EtOAc-hexan eluent pentru a se obține 5-(benziltio)-1-izopropil-1*H*-1,2,3-triazol **A** (0,9 g), 4-(benziltio)-2-izopropil-2*H*-1,2,3-triazol **B** (1 g) și produsul dorit 4-(benziltio)-1-izopropil-1*H*-1,2,3-triazol **C** (1,4 g, 23%). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 7,29-7,18 (m, 5H), 4,78-4,71 (m, 1H), 4,09 (s, 2H), 1,4 (d, J = 6,8 Hz, 6H). LCMS (m/z): 234,30 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

O soluție de 4-(benziltio)-1-izopropil-1*H*-1,2,3-triazol (75 mg, 0,32 mmoli) în acid acetic (2,25 mL) și H_2O (1,12 mL) s-a răcit la 0 °C. *N*-clorosuccinamidă (170 mg, 1,28 mmoli) s-a adăugat la 0 °C. Amestecul de reacție rezultat s-a răcit la RT și s-a agitat timp de 1 h. La finalizare, amestecul de reacție s-a diluat cu apă și s-a extras cu acetat etilic (2 x 10 mL). Extractele organice combinate s-au spălat cu apă, soluție salină, s-au uscat (Na_2SO_4) și s-au concentrat *in vacuo*. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie pe coloană pe silice utilizând, 8% Eluant EtOAc-hexani pentru a se obține clorură de 1-izopropil-1*H*-1,2,3-triazol-4-sulfonil (0,1 g, 100%) sub forma unui lichid maroniu deschis utilizat fără purificare suplimentară. LCMS (m/z): 210,10 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

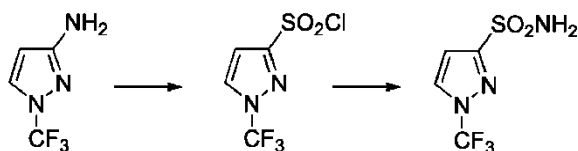
O soluție de clorură de 1-izopropil-1*H*-1,2,3-triazol-4-sulfonil (100 mg) în THF (5 mL) s-a răcit la -40 °C. Gazul de amoniac s-a purjat prin soluția menționată anterior timp de 15 min. Amestecul de reacție s-a răcit la RT și s-a agitat timp de 2h. La finalizare, amestecul de reacție s-a concentrat *in vacuo* și reziduul obținut s-a diluat cu acetat etilic (25 mL) și apă (10 mL). Extractul organic s-a spălat cu apă, soluție salină, s-a uscat (Na_2SO_4) și s-au concentrat *in vacuo* pentru a se obține 1-izopropil-1*H*-1,2,3-triazol-4-sulfonamidă (0,07 g, 78%) sub forma unui solid maroniu. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 8,71 (s, 1H), 7,66 (s, 2H), 4,91-4,87 (m, 1H), 1,5 (d, J =6,8 Hz, 6H). LCMS (m/z): 191,30 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

1-metil-1*H*-pirazol-3-sulfonamidă



Hidroclorura de 1-metil-1*H*-pirazol-3-amină s-a reacționat cu clorură de 1-metil-1*H*-pirazol-3-sulfonil, un lichid galben deschis, utilizând metoda generală D (0,7 g, 38%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7,51-7,50 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,89-6,88 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H). LCMS (*m/z*): 160,9 (*M*-1)⁻. Clorura de sulfonil s-a transformat utilizând metoda generală E1 pentru a se obține compusul din titlu sub forma unui solid alb deschis (0,4 g, 69%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 7,80 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,36 (s, 2H), 6,53 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H). LCMS (*m/z*): 162,05 (*M*+1)⁺.

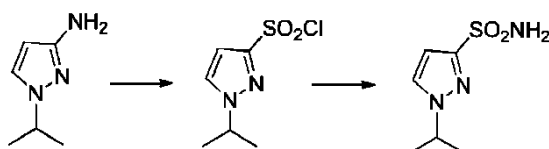
1-(trifluorometil)1*H*-pirazol-3-sulfonamidă



1-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-3-amina s-a reacționat cu clorură de 1-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-3-sulfonil, un lichid maroniu, utilizând metoda generală D (0,4 g, 43%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ = 8,02 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H). ¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃) δ = -60,46.

Clorura de sulfonil s-a transformat utilizând metoda generală E1 pentru a se obține compusul din titlu (0,22 g, 46%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ = 7,92 (dd, *J* = 2,8, 0,3 Hz, 1H), 6,91 (dd, *J* = 2,8, 0,7 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H). ¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃) δ = -60,41.

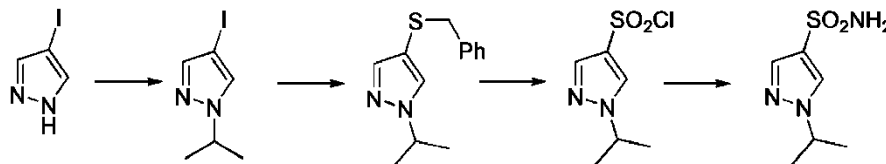
1-izopropil-1*H*-pirazol-3-sulfonamidă



1-Izopropil-1*H*-pirazol-3-amina s-a reacționat cu clorură de 1-izopropil-1*H*-pirazol-3-sulfonil, un lichid maroniu, utilizând metoda generală D (0,5 g, 43 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,55 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,66-4,63 (m, 1H), 3,6 (br.s., 2H), 1,59 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H). LCMS (*m/z*): 209,0 (*M*+1)⁺. Clorura de sulfonil s-a transformat utilizând metoda generală E1 pentru a se obține compusul din titlu sub forma unui solid galben (0,45 g, 82%). ¹H RMN (300

MHz, DMSO- d_6): δ = 7,9 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,36 (s, 2H), 6,55 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,57-4,53 (m, 1H), 1,42 (d, J = 6,9 Hz, 6H). LCMS (m/z): 190,0 ($M+1$)⁺.

1-izopropil-1H-pirazol-4-sulfonamidă



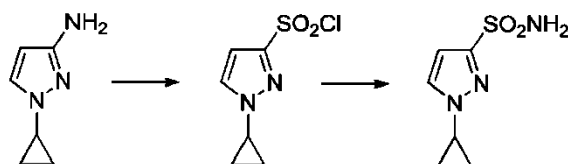
O soluție de 4-iodo-1H-pirazol (1 g, 5,15 mmoli) în DMF (20 mL) s-a tratat cu K_2CO_3 (1,42g, 10,30 mmoli) și iodură de izopropil (1,05 g, 6,19 mmoli) la temperatură ambiantă în atmosferă de azot. Amestecul de reacție rezultat s-a încălzit la 90 °C și s-a agitat timp de 12 h. Amestecul s-a răcit, diluat cu apă (50 mL) și s-a extras cu eter dietilic (2 x 50 mL). Fazele organice combinate s-au spălat cu apă (2 x 50 mL), soluție salină (50 mL), s-au uscat (Na_2SO_4) și s-au concentrat *in vacuo*. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie pe coloană pe gel de silice utilizând 10% eluent EtOAc-hexani pentru a se obține 4-iodo-1-izopropil-1H-pirazol sub forma unui lichid incolor (1,1 g, 92%). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7,50-7,46 (m, 2H), 4,53-4,47 (m, 1H), 1,50 (d, J = 6,8 Hz, 6H). LCMS (m/z): 237,2 ($M+1$)⁺.

O soluție de 4-iodo-1-izopropil-1H-pirazol (1 g, 4,24 mmoli) în dioxan (20 mL) s-a tratat secvențial cu benzil mercaptan (0,8g, 6,35 mmoli) și DIPEA (1,1g, 8,47 mmoli) în atmosferă de azot. Soluția s-a degazat prin purjare cu gaz de argon timp de 15 min. $Pd_2(dba)_3$ (40 mg, 0,0423 mmoli) și Xantfos (50 mg, 0,0847 mmoli) s-au adăugat în atmosferă de argon apoi amestecul rezultat s-a etanșat în vasul de reacție și s-a încălzit la 75 °C timp de 6 h. Amestecul de reacție s-a răcit, concentrat *in vacuo*, diluat cu apă (20 mL) și s-a extras cu EtOAc (2 x 20 mL). Fazele organice combinate s-au spălat cu apă (2 x 50 mL), soluție salină (50 mL), s-au uscat (Na_2SO_4) și s-au concentrat *in vacuo*. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie pe coloană pe gel de silice utilizând 10% eluent EtOAc-hexani pentru a se obține 4-(benziltio)-1-izopropil-1H-pirazol sub forma unui lichid galben (650 mg, 66%). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7,36 (s, 1H), 7,26-7,22 (m, 4H), 7,11-7,09 (m, 2H), 4,41-4,36 (m, 1H), 3,76 (s, 2H), 1,42 (d, J = 6,8 Hz, 6H). LCMS (m/z): 233,3 ($M+1$)⁺.

Într-o soluție de 4-(benziltio)-1-izopropil-1H-pirazol, 3 (0,35 g, 1,508 mmoli) în acetonitril (10 mL) la 0 °C s-a adăugat AcOH (0,7 mL) și H_2O (0,35 mL) apoi DCDMH (0,6 g, 3,017 mmoli) s-a adăugat în porții timp de 5 min. Soluția s-a agitat timp de 30 min apoi s-a răcit la temperatură ambiantă și s-a agitat timp de încă 2 h. Amestecul de reacție s-a diluat cu apă (20 mL) și s-a extras cu EtOAc (2 x 20 mL). Fazele organice combinate s-au spălat cu apă (20 mL), soluție salină (20 mL), s-au uscat (Na_2SO_4) și s-au concentrat *in vacuo* pentru a se obține clorură de 1-izopropil-1H-

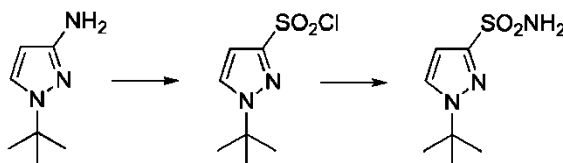
pirazol-4-sulfonil sub forma unui lichid incolor. Clorura de sulfonil s-a diluat cu THF și s-a răcit la $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ apoi NH_3 gaz s-a barbotat prin soluție timp de 15 minute. Amestecul de reacție s-a agitat la $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ timp de 1 h și la temperatură ambiantă timp de 2 h. Amestecul de reacție s-a diluat cu apă și compusul s-a extras cu acetat etilic ($2 \times 25\text{ mL}$). Extractele organice combinate s-au spălat cu apă (20 mL), soluție salină (20 mL), s-au uscat (Na_2SO_4) și s-au concentrat *in vacuo*. Reziduul obținut s-a triturat cu eter dietilic și s-a uscat la presiune redusă obținându-se 1-izopropil-1H-pirazol-4-sulfonamidă sub forma unui solid maroniu luminos (0,2 g, 71%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 8,21$ (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,22 (s, 2H), 4,59-4,53 (m, 1H), 1,4 (d, $J = 6,8\text{ Hz}$, 6H). LCMS (m/z): 190,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

1-ciclopropil-1H-pirazol-3-sulfonamidă



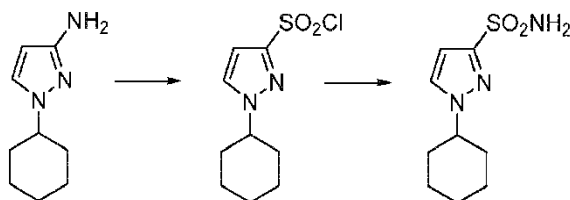
1-Ciclopropil-1H-pirazol-3-amina s-a reacționat cu clorură de 1-ciclopropil-1H-pirazol-3-sulfonil utilizând metoda generală D apoi s-a transformat utilizând metoda generală E1 pentru a se obține compusul din titlu sub forma unui solid maroniu luminos (0,2 g, 33%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,51$ (d, $J = 2,4\text{ Hz}$, 1H), 6,69 (d, $J = 2,4\text{ Hz}$, 1H), 5,04 (s, 2H), 3,67 (m, 1H), 1,28 - 1,05 (m, 4H).

1-(*terț*-butil)-1H-pirazol-3-sulfonamidă



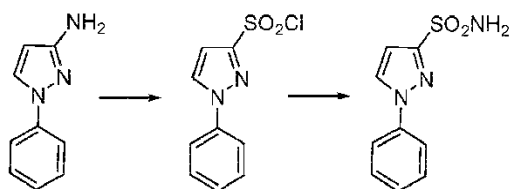
1-(*terț*-butil)-1H-pirazol-3-amina s-a reacționat cu 1-(*terț*-butil)-1H-pirazol-3-clorură de sulfonil utilizând metoda generală D apoi s-a transformat utilizând metoda generală E1 pentru a se obține compusul din titlu sub forma unui solid maroniu luminos (150 mg, 26%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 7,56$ (d, $J = 3,6\text{ Hz}$, 1H), 6,7 (d, $J = 3,2\text{ Hz}$, 1H), 4,75 (br.s., 1H), 1,60 (s, 9H). LCMS (m/z): 204,15 ($\text{M}+1$) $^+$.

1-ciclohexil-1H-pirazol-3-sulfonamidă



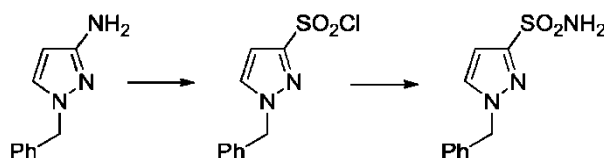
1-Ciclohexil-1H-pirazol-3-amina s-a reacționat cu clorură de 1-ciclohexil-1H-pirazol-3-sulfonil utilizând metoda generală D apoi s-a transformat utilizând metoda generală E1 pentru a se obține compusul din titlu sub forma unui solid alb (0,35 mg, 50%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ = 7,89 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,36 (s, 2H), 6,55 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,28 - 4,08 (m, 1H), 2,0 1,1 (m, 6H).

1-fenil-1H-pirazol-3-sulfonamidă

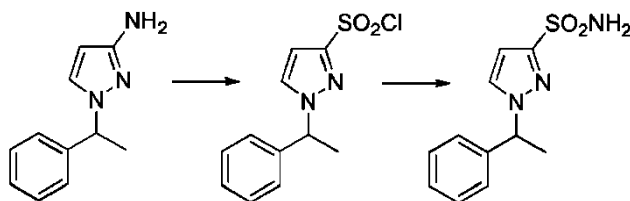


1-fenil-1H-pirazol-3-amina s-a reacționat cu clorură de 1-fenil-1H-pirazol-3-sulfonil, un lichid galben, utilizând metoda generală D (0,5 g, 47 %). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 8,04 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,73 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,58 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,47 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 2,8 Hz, 1H). Clorura de sulfonil s-a transformat utilizând metoda generală E1 pentru a se obține compusul din titlu sub forma unui lichid galben (0,4 g, 87 %). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8,62 (d, J = 2,7 Hz, 1 H), 7,86 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,61 (br.s., 2H), 7,57 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,41 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 2,4 Hz, 1H). LCMS (m/z): 224,1 ($M+1$) $^+$.

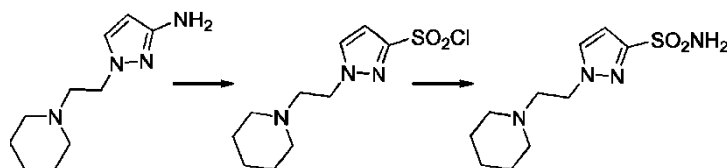
1-benzil-1H-pirazol-3-sulfonamidă



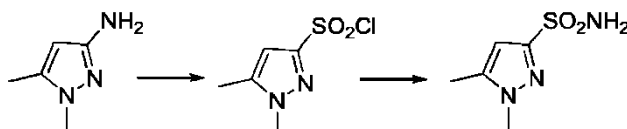
1-benzil-1H-pirazol-3-amina s-a reacționat cu clorură de 1-benzil-1H-pirazol-3-sulfonil, un lichid maroniu luminos, utilizând metoda generală D (0,2 g, 45%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,42-7,38 (m, 3H), 7,33-7,28 (m, 3H), 6,8 (d, J =2,4Hz, 1H), 5,42 (s, 2H). Clorura de sulfonil s-a transformat utilizând metoda generală E1 pentru a se obține compusul din titlu sub forma unui lichid maroniu luminos (0,15 g, 81%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,42-7,36 (m, 4H), 7,24 (d, J = 1,6Hz, 2H), 6,7 (d, J = 2,4Hz, 1H), 5,35 (s, 2H), 5,10 (s, 2H). LCMS (m/z): 238,10 ($M+1$) $^+$

1-(1-feniletil)-1H-pirazol-3-sulfonamidă

1-(1-feniletil)-1H-pirazol-3-amina s-a reacționat cu clorură de 1-(1-feniletil)-1H-pirazol-3-sulfonil utilizând metoda generală D apoi s-a transformat utilizând metoda generală E1 pentru a se obține compusul din titlu sub forma unui solid alb (0,25 mg, 68%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ = 7,43 - 7,18 (m, 6H), 6,72 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,57 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 5,02 (s, 2H), 1,92 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazol-3-sulfonamidă

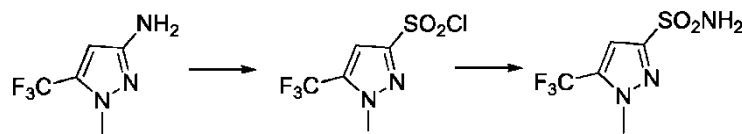
1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazol-3-amina s-a reacționat cu clorură de 1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazol-3-sulfonil, un lichid maroniu deschis, utilizând metoda generală D apoi s-a transformat utilizând metoda generală E1 pentru a se obține compusul din titlu sub forma unui solid alb deschis (0,3 g, 46%). ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 7,84 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,36 (s, 2H), 6,54 (s, J = 2,4 Hz, 1H), 4,26 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,66 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,36 (s, 4H), 1,46-1,34 (m, 6H). LCMS (m/z): 259,10 ($M+1$) $^+$.

1,5-dimetil-1H-pirazol-3-sulfonamidă

1,5-dimetil-1H-pirazol-3-amina s-a reacționat cu clorură de 1,5-dimetil-1H-pirazol-3-sulfonil, un lichid galben, utilizând metoda generală D (0,45 g, 26%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 5,92 (s, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,23 (s, 3H). LCMS (m/z): 217 ($M+\text{Na}$) $^+$. Clorura de sulfonil s-a transformat utilizând metoda generală E1 pentru a se obține compusul din titlu sub forma unui

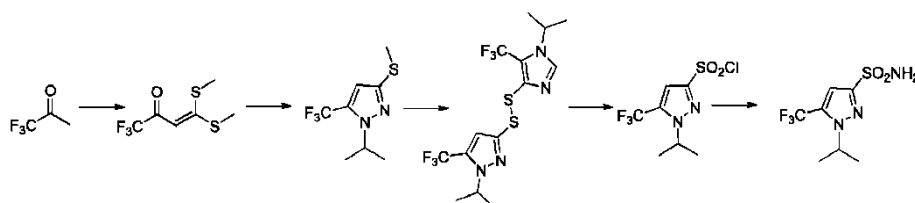
solid alb deschis (0,25 g, 55%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7,30 (s, 2H), 6,36 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,27 (s, 3H). LCMS (m/z): 175,9 (M+1) $^+$.

1-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-3-sulfonamidă



1-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-3-amina s-a reacționat cu clorură de 1-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-3-sulfonil, un lichid maroniu deschis, utilizând metoda generală D (1,1 g, 37%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7,21 (s, 1H), 4,16 (s, 3H). Clorura de sulfonil s-a transformat utilizând metoda generală E1 pentru a se obține compusul din titlu sub forma unui lichid galben (0,45 mg, 82%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7,06 (s, 1H), 5,02 (br.s., 2H), 4,03 (s, 3H).

1-izopropil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-3-sulfonamidă



Un amestec de NaH (2,14 g, 89,3 mmoli) în DMF (20 mL) s-a răcit la -10 °C. O soluție de 1,1,1-trifluoropropan-2-onă (5 g, 44,6 mmoli) în DMF (80 mL) s-a adăugat cu foarte multă atenție la amestecul de mai sus și s-a agitat la -10 °C timp de 5 min. CS₂ (10,2 g, 133,9 mmoli) s-a adăugat în picături la amestecul de mai sus timp de 30 min apoi amestecul de reacție s-a răcit la temperatură ambiantă și s-a agitat timp de 1 h. Amestecul de reacție s-a răcit la 0 °C și s-a tratat cu CH₃I (7,5 mL) timp de 10 min. Amestecul de reacție rezultat s-a răcit la temperatură ambiantă și s-a agitat timp de 12 h. Amestecul de reacție s-a diluat cu apă rece (50 mL) și s-a extras cu eter dietilic (2 x 100 mL). Extractele organice combinate s-au spălat cu apă (50 mL), soluție salină (50 mL), s-au uscat (Na₂SO₄) și s-au concentrat *in vacuo*. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie pe coloană pe gel de silice utilizând 5% eluent EtOAc-hexani pentru a se obține 1,1,1-trifluoro-4,4-bis(metiltio)but-3-en-2-onă sub forma unui solid maroniu luminos (3,5 g, 36%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 6,24 (s, 1H), 2,57 (m, 6H). LCMS (*m/z*): 217,20 (M+1)⁺.

O soluție de 1,1,1-trifluoro-4,4-bis(metiltio)but-3-en-2-onă (2,5 g, 11,6 mmoli) în EtOH (25 mL) s-a tratat cu hidrociorură de hidrazină izopropilică (2 g, 13,9 mmoli) la 0 °C, Et₃N (2,4g,

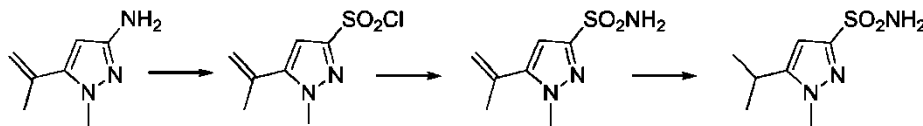
40,98 mmoli) s-a adăugat și amestecul s-a încălzit la 80°C timp de 12 h. Amestecul de reacție s-a concentrat *in vacuo*, diluat cu o soluție NaHCO₃ sat. ap. și s-a extras cu EtOAc (2 x 250 mL). Fazele organice combinate s-au spălat cu apă (200 mL), soluție salină (200 mL), s-au uscat (Na₂SO₄) și s-au concentrat *in vacuo*. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie pe coloană pe gel de silice utilizând 100% EtOAc eluent pentru a se obține 1-izopropil-3-(metiltio)-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol sub forma unui lichid maroniu luminos (1,5 g, 58%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 6,47 (s, 1H), 4,58-4,53 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 1,50 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H). LCMS (*m/z*): 225,20 (*M* + 1)⁺.

O soluție de 1-izopropil-3-(metiltio)-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol (0,5g, 2,23 mmoli) în cloroform (10 mL) la 0°C s-a tratat cu mCPBA (0,38 g, 2,23 mmoli) și s-a agitat la 10 °C timp de 1 h. Amestecul de reacție s-a diluat cu soluție saturată de NaHCO₃ (10 mL) și s-a extras cu CHCl₃ (2 x 30 mL). Fazele organice combinate s-au spălat cu apă (30 mL), soluție salină (30 mL), s-au uscat (Na₂SO₄) și s-au concentrat *in vacuo*. Reziduul obținut s-a dizolvat în CHCl₃ (10 mL) și s-a tratat cu anhidridă trifluoroacetică (1,4 g, 6,7 mmoli) amestecul de reacție s-a încălzit la 50 °C timp de 3 h, s-a răcit la temperatură ambiantă și s-a concentrat *in vacuo*. Reziduul obținut s-a diluat cu MeOH (5 mL)-THF (5 mL)-H₂O (5 mL), s-a răcit la 0°C, s-a tratat cu Na₂CO₃ (0,7 g, 6,7 mmoli) și s-a agitat timp de 3h. Soluția s-a diluat cu apă (30 mL) și s-a extras cu CHCl₃ (2 x 50 mL). Fazele organice combinate s-au spălat cu apă (50 mL), soluție salină (50 mL), s-au uscat (Na₂SO₄) și s-au concentrat *in vacuo*. Reziduul brut (0,2 g) care conține 1-izopropil-3-((1-izopropil-5-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-4-il)disulfanil)-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol a fost astfel cum s-a utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 6,85 (s, 2H), 6,70 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,6 (m, 2H), 1,53 (m, 6H). LCMS (*m/z*): 416,75 (*M*-1)⁻

O soluție de 1-izopropil-3-((1-izopropil-5-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-4-il)disulfanil)-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol brut (0,2 g crude, 0,478 mmoli) în acetonitril (10 mL) s-a răcit la 0°C și s-a tratat cu AcOH (1 mL) și H₂O (1,5mL). DCDMH (0,19 g, 0,956 mmoli) s-a adăugat în porții timp de 5 minute și s-a agitat timp de 2h. Amestecul s-a diluat cu apă (20 mL) și s-a extras cu DCM (2 x 20 mL). Fazele organice combinate s-au spălat cu apă (50 mL), soluție salină (50 mL), s-au uscat (Na₂SO₄) și s-au concentrat *in vacuo* pentru a se obține clorură de 1-izopropil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-3-sulfonil sub forma unui lichid incolor. Clorura de (1-izopropil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-3-sulfonil) s-a diluat cu THF, răcit la -78 °C și NH₃ gaz s-a barbotat prin soluție timp de 10 min apoi s-a agitat timp de 1 h înainte de răcire la temperatură ambiantă și s-a agitat timp de încă 1 h. Amestecul de reacție s-a diluat cu apă și s-a extras cu acetat etilic (2 x 25 mL). Fazele organice combinate s-au spălat cu apă (50 mL), soluție salină (50 mL), s-au uscat (Na₂SO₄) și s-au concentrat *in vacuo*. Reziduul obținut s-a triturat cu eter dietilic și n-pentan pentru a se obține 1-izopropil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-3-sulfonamidă sub forma unui solid alb (75

mg, 61%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,01 (s, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,73-4,70 (m, 1H), 1,5 (d, J = 6,8 Hz, 6H). LCMS (m/z): 256,0 ($\text{M}-1$) $^-$.

5-izopropil-1-metil-1H-pirazol-3-sulfonamidă

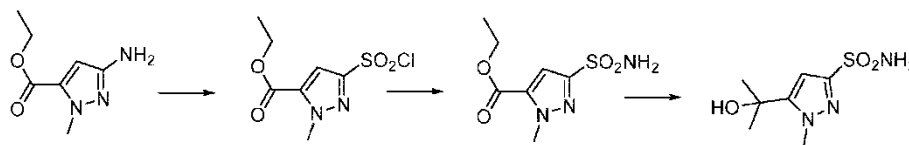


O soluție de 1-metil-5-(prop-1-en-2-il)-1H-pirazol-3-amină (0,25 g, 1,824 mmoli) în acetonitril (10 mL) la 0 °C s-a tratat cu c.HCl (1,2 mL) în H_2O (0,5 mL) urmată de o soluție apoasă de NaNO_2 (0,15 g, 2,19 mmoli) s-a dizolvat în H_2O (2 mL). Soluția rezultată s-a agitat la 0°C timp de 45 min. AcOH (0,25 mL), $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0,15 g, 0,91 mmoli) și CuCl (10 mg, 0,091 mmoli) s-au adăugat ulterior la amestecul de mai sus și s-au purjat cu SO_2 gaz timp de 20 min la 0 °C. Amestecul de reacție rezultat s-a agitat la 0°C- 10°C timp de 60 min. La finalizare, amestecul de reacție s-a diluat cu apă (20 mL) și s-a extras cu EtOAc (2 x 20 mL). Fazele organice combinate s-au spălat cu apă (20 mL), soluție salină (20 mL), s-au uscat (Na_2SO_4) și s-au concentrat *in vacuo*. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie pe coloană pe gel de silice utilizând 20% eluent EtOAc-hexani pentru a se obține clorură de 1-metil-5-(prop-1-en-2-il)-1H-pirazol-3-sulfonil sub forma unui lichid incolor (0,15 g, 38%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 6,77 (s, 1H), 5,51 (s, 1H), 5,28 (s, 1H), 4,02 (s, 3H), 2,11 (s, 3H).

O soluție de clorură de 1-metil-5-(prop-1-en-2-il)-1H-pirazol-3-sulfonil (0,075 g, 0,34 mmoli) în THF (7 mL) s-a răcit la -78 °C și s-a barbotat gazul de amoniac prin soluție timp de 15 min, agitarea s-a continuat timp de alte 30 min apoi s-a lăsat să se răcească la temperatură ambiantă și s-a agitat timp de 2h sau până la finalizare. Amestecul de reacție s-a diluat cu acetat etilic (25 mL) și s-a filtrat printr-un strat de celite. Filtratul s-a uscat (Na_2SO_4) și s-au concentrat *in vacuo* pentru a se obține 1-metil-5-(prop-1-en-2-il)-1H-pirazol-3-sulfonamidă sub forma unui solid alb deschis utilizat fără purificare 0,04 g (crude).

O soluție de 1-metil-5-(prop-1-en-2-il)-1H-pirazol-3-sulfonamidă brută (0,12 g, 0,6 mmoli) în MeOH (10 mL) - EtOAc (4 mL) s-a tratat cu 10% paladiu pe carbon (30 mg) în atmosferă de azot. Balonul de reacție s-a evacuat, s-a umplut cu hidrogen (balonul) și s-a agitat timp de 4 h. Amestecul de reacție s-a diluat cu acetat etilic (25 mL), s-a filtrat printr-un strat de celite, s-a uscat (Na_2SO_4) și s-au concentrat *in vacuo*. Solidul obținut s-a spălat suplimentar cu eter dietilic pentru a se obține 5-izopropil-1-metil-1H-pirazol-3-sulfonamidă sub forma unui solid alb deschis (0,11 g, 91%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 6,50 (s, 1H), 5,00 (br.s., 2H), 3,87 (s, 3H), 2,97-2,93 (m, 1H), 1,28 (d, J = 7,2 Hz, 6H).

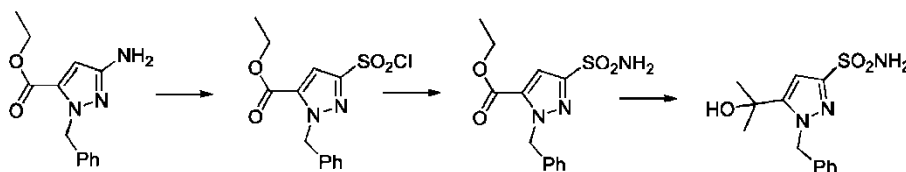
5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-sulfonamidă



3-Amino-1-metil-1H-pirazol-5-carboxilatul etilic s-a reacționat cu 3-(clorosulfonil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxilat etilic, un lichid galben luminos, utilizând metoda generală D (0,35 g, 47%). ^1H RMN (300 MHz, Cloroform- d) δ 7,39 (s, 1H), 4,40 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,32 (s, 3H), 1,40 (t, J = 7,1 Hz, 3H).. Clorura de sulfonil s-a transformat utilizând metoda generală E2 pentru a se obține 1-metil-3-sulfamoil-1H-pirazol-5-carboxilat etilic sub forma unui solid alb deschis (0,3 g, 94%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ = 7,59 (s, 2H), 7,09 (s, 1H), 4,33 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,14 (s, 3H), 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Într-o soluție de 1-metil-3-sulfamoil-1H-pirazol-5-carboxilat etilic (0,25 g, 1,07 mmoli) în THF anhidru (10 mL) la 0 °C s-a adăugat clorură de magneziu metilică (3 M în THF, 5 echivalenți) în picături. Amestecul de reacție rezultat s-a răcit gradual la temperatură ambiantă și s-a agitat timp de 6h sau până la finalizare. Soluția s-a răcit la 0°C, s-a stins cu NH_4Cl sat. ap. (2,0 mL) apoi s-a diluat cu apă rece (20 mL) și s-a extras cu EtOAc (2 x 25 mL). Fazele organice combinate s-au spălat cu soluție salină (50 mL), s-au uscat (Na_2SO_4) și s-au concentrat *in vacuo*. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie pe coloană pe gel de silice utilizând 50% gradient de EtOAc în eluent hexani pentru a se obține compusul din titlu sub forma unui solid alb. (0,2 g, 87%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7,34 (s, 2H), 6,40 (s, 1H), 5,48 (s, 1H), 4,0 (s, 3H), 1,50 (s, 6H).

1-benzil-5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-pirazol-3-sulfonamidă

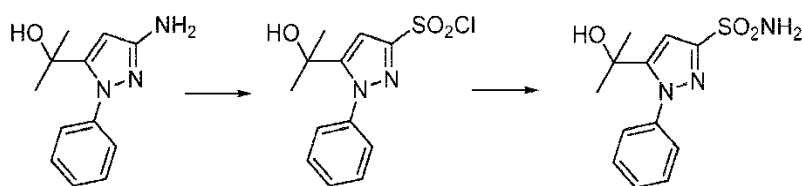


3-Amino-1-benzil-1H-pirazol-5-carboxilatul etilic s-a reacționat cu 1-benzil-3-(clorosulfonil)-1H-pirazol-5-carboxilat etilic, un lichid maroniu luminos, utilizând metoda D (0,35 g, 47%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,41 (s, 1H), 7,34-7,26 (m, 5H), 5,87(s, 2H), 4,37 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,38 (t, J = 7,2 Hz, 3H). Clorura de sulfonil s-a transformat utilizând metoda generală E2 pentru a se obține 1-benzil-3-sulfamoil-1H-pirazol-5-carboxilat etilic sub forma unui solid alb (0,7 g, 88%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7,66 (s, 2H), 7,39-7,27 (m, 3H), 7,2-

7,18 (m, 3H), 5,77(s, 2H), 4,33 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,29 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). LCMS (m/z): 310,05 ($M+1$)⁺.

Într-o soluție de 1-benzil-3-sulfamoil-1*H*-pirazol-5-carboxilat etilic (0,5 g, 1,62 mmoli) în THF anhidru (10 mL) la 0 °C s-a adăugat clorură de magneziu metilică (3 M în THF, 2,77 mL, 8,1 mmoli) în picături. Amestecul de reacție rezultat s-a răcit gradual la temperatură ambiantă și s-a agitat timp de 4h sau până la finalizare. Soluția s-a răcit la 0°C, s-a stins cu NH₄Cl sat. ap. (2,0 mL) apoi s-a diluat cu apă rece (20 mL) și s-a extras cu EtOAc (2 x 25 mL). Fazele organice combinate s-au spălat cu soluție salină (50 mL), s-au uscat (Na₂SO₄) și s-au concentrat *in vacuo*. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie pe coloană pe gel de silice utilizând 70-100% gradient de EtOAc în hexani eluent pentru a se obține compusul din titlu sub forma unui solid alb. (0,27 g, 57%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 7,37$ (s, 2H), 7,39-7,27 (m, 3H), 7,2-7,18 (m, 2H), 6,45 (s, 1H), 5,66 (s, 2H), 5,60 (s, 1H), 1,44 (s, 6H). LCMS (m/z): 296,1 ($M + 1$)⁺.

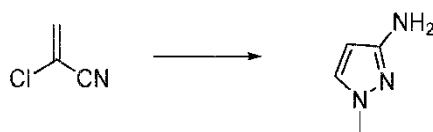
5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-fenil-1*H*-pirazol-3-sulfonamidă



2-(3-Amino-1-fenil-1*H*-pirazol-5-il)propan-2-olul s-a reacționat cu clorură de 5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-fenil-1*H*-pirazol-3-sulfonil, un lichid galben, utilizând metoda D (0,4 g, 36%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 7,55$ -7,45 (m, 5H), 6,91 (s, 1H), 1,51 (s, 6H). Clorura de sulfonil s-a transformat utilizând metoda generală E2 pentru a se obține compusul din titlu sub forma unui lichid galben (0,32 g, 87%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 7,5$ (s, 5H), 7,47 (s, 2H), 6,65 (s, 1H), 5,41 (s, 1H), 1,30 (s, 6H).

Sinteza intermediarilor de amină:

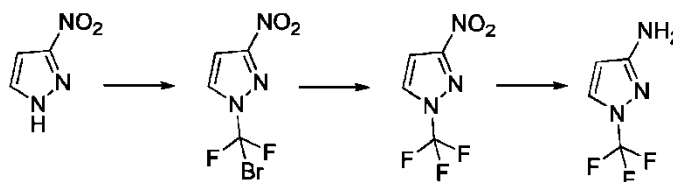
HCl de 1-metil-1*H*-pirazol-3-amină



Într-un balon pentru microunde de 20 mL, o soluție de 2-cloroacrilonitril (2 g, 22,85 mmoli) în EtOH (10 mL) s-a tratat cu hidrazină metilică (1,93g, 41,13 mmoli). Amestecul de reacție rezultat s-a încălzit la 100 °C timp de 10 minute într-un sintetizator de microunde Biotage.

Amestecul de reacție s-a lăsat la $< 5\text{ }^{\circ}\text{C}$ timp de 12 h pe durata acestui timp s-a precipitat un solid. Precipitatul s-a îndepărtat prin filtrare și s-a uscat *in vacuo* pentru a se obține compusul din titlu sub forma unui solid alb (0,12 g, 55%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,76 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,58 (s, 2H). LCMS (m/z): 98,3 ($M + 1$) $^{+}$.

1-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-amină

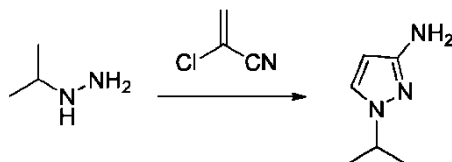


3-Nitro-1H-pirazol (5 g, 44 mmoli) s-a dizolvat în *N,N*-dimetilformamidă (100 mL), s-a răcit la $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ și NaH (3,8 g, 93,6 mmoli) s-a adăugat în porții. Amestecul de reacție s-a agitat timp de 15 minute înainte de adăugarea dibromodifluorometanului (8,6 g, 44 mmoli) și s-a lăsat să se răcească la temperatură ambiantă peste noapte. Amestecul de reacție s-a stins utilizând apă cu gheață și s-a extras utilizând acetat etilic. Faza organică s-a spălat utilizând apă, soluție salină, s-a uscat (Na_2SO_4) și s-a concentrat *in vacuo* pentru a se obține 3-nitro-1-(trifluorometil)-1H-pirazol (2,1 g, 22%) care a fost cum s-a utilizat fără purificare suplimentară. ^{19}F RMN (282 MHz, CDCl_3) $\delta = -34,20$.

1-(Bromodifluorometil)-3-nitro-1H-pirazolul (2,1 g, 9,76 mmoli) s-a dizolvat în DCM (50 mL) și s-a răcit la $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ înainte de adăugarea AgBF_4 (5,7 g, 28,3, 3 echivalenți). Amestecul de reacție s-a lăsat să se răcească la temperatură ambiantă peste noapte apoi s-a răcit la $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ și s-a stins prin adăugarea NaHCO_3 sat. ap. (50 mL). Faza apoasă s-a extras utilizând DCM și fazele organice combinate s-au spălat cu apă, soluție salină, s-a uscat (Na_2SO_4) și s-au concentrat *in vacuo* pentru a se obține 3-nitro-1-(trifluorometil)-1H-pirazol (0,9 g, 51%). ^{19}F RMN (282 MHz, CDCl_3) $\delta = -60,96$.

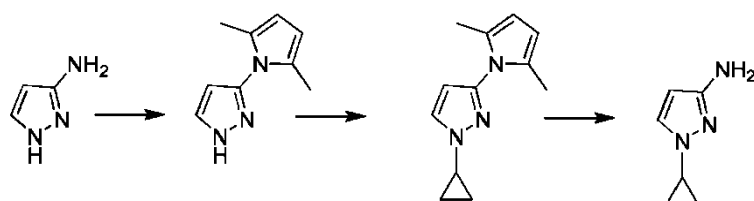
3-Nitro-1-(trifluorometil)-1H-pirazol (1,0 g) s-a dizolvat în THF:EtOAc (1:1, 50 mL), Pd/C (200 mg) s-a adăugat și amestecul s-a agitat sub o atmosferă de hidrogen (balonul) peste noapte. Amestecul s-a filtrat prin celite și s-a spălat prin utilizarea acetatului etilic. Solventul s-a îndepărtat *in vacuo* și reziduul s-a purificat prin cromatografie pe coloană pe gel de silice utilizând 40% EtOAc în eluant de hexani pentru a se obține produsul din titlu (0,75 g, 87%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,54$ (d, $J = 2,7\text{ Hz}$, 1H), $5,84$ (d, $J = 2,7\text{ Hz}$, 1H). ^{19}F RMN (282 MHz, CDCl_3) $\delta = -61,13$.

1-izopropil-1H-pirazol-3-amină



Hidroclorura de hidrazină izopropilică (5 g, 45,45 mmoli) în apă (40 mL) s-a tratat secvențial cu K_2CO_3 (12,5 g, 91 mmoli) și 2-cloroacrilonitil (4g, 45,45 mmoli). Amestecul de reacție rezultat s-a agitat la 50 °C timp de 1 h, s-a răcit la RT și s-a extras cu acetat etilic (50 mL). Extractul organic s-a spălat cu apă (40 mL), soluție salină (40 mL), s-a uscat (Na_2SO_4) și s-a concentrat *in vacuo* pentru a se obține compusul din titlu sub forma unui lichid galben (3,5 g, 62%). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7,15 (s, 1H), 5,56 (s, 1H), 4,27-4,23 (m, 1H), 3,6 (br.s., 2H), 1,43 (d, J = 6,4 Hz, 6H). LCMS (m/z): 126,0 ($M+1$)⁺.

1-ciclopropil-1H-pirazol-3-amină

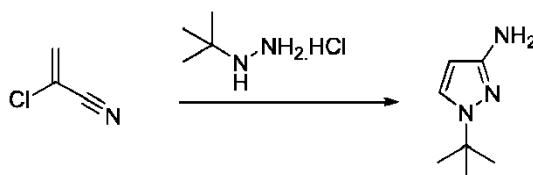


O soluție de 1H-pirazol-3-amină (2 g, 24,1 mmoli,) în AcOH (20 mL) s-a tratat cu 2,5-hexan dionă (5,7 g, 50,6 mmoli) la temperatură ambiantă în atmosferă de azot. Amestecul de reacție rezultat s-a încălzit la 100 °C timp de 6 h. Amestecul de reacție s-a concentrat la presiune redusă și s-a azeotropat cu toluen. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie pe coloană pe gel de silice utilizând un gradient de 50-100% eluent EtOAc-hexani pentru a se obține 3-(2,5-dimetil-1H-pirol-1-il)-1H-pirazol sub forma unui solid roșu (2,25 g, 59%). 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 12,92 (s, 1H), 7,85 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 6,28 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 5,75 (s, 2H), 2,00 (s, 6H).

Acetat de cupru (II) (0,56 g, 3,1 mmoli), 2, 2'-bipiridină (0,48 g, 3,1 mmoli) și dicloroetan (10 mL) s-au încălzit la 75 °C timp de 20 min. 5 mL din această soluție pre-preparată s-a adăugat la un amestec de 3-(2,5-dimetil-1H-pirol-1-il)-1H-pirazol (0,5 g, 3,1 mmoli), ciclopropiltrifluoroborat de potasiu (2 echiv.) și carbonat de sodiu (2echiv.), în dicloroetan (5 mL) apoi reacția s-a agitat la 75 °C timp de 6 h. Amestecul de reacție s-a diluat utilizând DCM, s-a spălat utilizând apă, soluție salină, s-a uscat (Na_2SO_4) și s-a concentrat *in vacuo*. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie pe coloană pe gel de silice utilizând 10% eluent EtOAc-hexani pentru a se obține 1-ciclopropil-3-(2,5-dimetil-1H-pirol-1-il)-1H-pirazol sub forma unui lichid galben (0,2 g, 32%). 1H RMN (300 MHz, Cloroform- d) δ 7,48 (dd, J = 2,3, 0,5 Hz, 1H), 6,12 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 5,84 (s, 2H), 3,61 (tt, J = 7,3, 3,6 Hz, 1H), 2,09 (s, 6H), 1,22 - 0,95 (m, 4H).

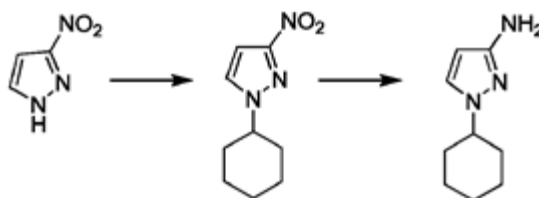
Într-o soluție de hidrociorură de hidroxid de amoniu (1,64 g, 11,8 mmoli) în etanol ((10 mL) s-a adăugat o soluție de hidroxid de potasiu (0,66 g) în apă (10 mL) la 0 °C. După 10 min s-a agitat o soluție de 1-ciclopropil-3-(2,5-dimetil-1H-pirol-1-il)-1H-pirazol (0,95 g) s-a adăugat în etanol (10 mL) și reacția s-a încălzit la 100 °C timp de 20 h. Solventul s-a îndepărtat *in vacuo* și reziduul s-a partiționat între acetat etilic și apă. Faza organică s-a spălat cu apă, soluție salină, s-a uscat (Na₂SO₄) și s-a concentrat *in vacuo*. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie pe coloană pe gel de silice utilizând un gradient de 70-100% eluent EtOAc-hexani pentru a se obține produsul din titlu sub forma unui solid maroniu (0,4 g, 69%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,51 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,69 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 3,67 (m, 1H), 1,19 (m, 2H), 1,12 (m, 2H).

1-(*terț*-butil)-1H-pirazol-3-amină



Hidrociorură de hidrazină izopropilică (1,42 g, 11,4 mmoli) în apă (25 mL) la 0 °C s-a tratat secvențial cu K₂CO₃ (1,57 g, 11,4 mmoli), NaHCO₃ (1,91 g, 22,9 mmoli) și 2-cloroacrilonitil (1 g, 11,4 mmoli) apoi s-a răcit la temperatură ambiantă și s-a agitat timp de 12h. Amestecul de reacție s-a diluat cu apă (20 mL) și s-a extras cu acetat etilic (2 x 25 mL). Fazele organice combinate s-au spălat cu apă (30 mL), soluție salină (30 mL), s-a uscat (Na₂SO₄) și s-a concentrat *in vacuo* pentru a se obține compusul din titlu sub forma unui lichid maroniu (0,9 g, 60%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,34 (s, 1H), 5,35 (s, 1H), 4,51 (br.s., 2H), 1,40 (s, 9H). LCMS (*m/z*): 140,10 (M+1)⁺.

1-ciclohexil-1H-pirazol-3-amină

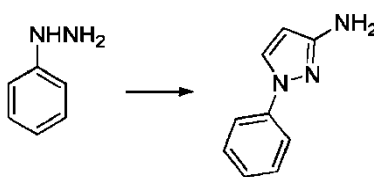


3-Nitro-1H-pirazol (1 g, 8,85 mmoli) s-a dizolvat în N,N-dimetilformamidă (20 mL) și s-a tratat cu carbonat de potasiu (1,47 g, 10,62 mmoli) și bromociclohexan (1,8 g, 10,62 mmoli). Amestecul s-a încălzit la 100 °C timp de 16 ore (sau până la finalizare) apoi s-a răcit la temperatură ambiantă, s-a diluat utilizând apă (100 mL) și s-a extras utilizând acetat etilic (2 x 75 mL). Fazele

organice combinate s-au spălat utilizând apă (100 mL), soluție salină (100 mL), s-a uscat (Na_2SO_4) și s-a concentrat *in vacuo*. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie pe coloană pe gel de silice utilizând un gradient de 10% eluent EtOAc-hexani pentru a se obține 1-ciclohexil-3-nitro-1H-pirazol sub forma unui lichid incolor (1,3 g, 76%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ = 7,47 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 4,26 - 4,11 (m, 1H), 2,18 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,82 - 1,20 (m, 6H).

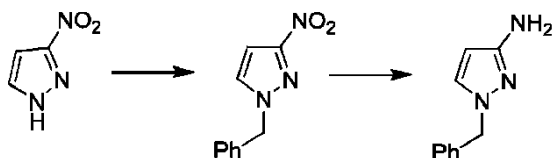
Într-un vas de reacție cu agitare Parr de 100 mL, o soluție de 1,5-dimetil-3-nitro-1H-pirazol (0,65 g, 3,3 mmoli) în MeOH (4 mL) și EtOAc (20 mL) s-a tratat cu 10% paladiu pe carbon (200 mg) în atmosferă de azot. Balonul s-a evacuat apoi s-a umplut cu gaz de hidrogen (60 psi) și s-a agitat la temperatură ambiantă timp de 12h. Amestecul de reacție s-a diluat cu acetat etilic (50 mL) și s-a filtrat printr-un pat de Celite. Filtratul s-a uscat (Na_2SO_4) și s-a concentrat *in vacuo* pentru a se obține 1-ciclohexil-1H-pirazol-3-amină sub forma unui solid maroniu luminos (0,3 g 55%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ = 7,15 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 5,56 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,62 (s, 1H), 2,1 (m, 2H), 1,8 (m, 2H), 1,77 - 1,10 (m, 6H).

1-fenil-1H-pirazol-3-amină



Tert-butoxid de potasiu (11,9 g, 106,3 mmoli) s-a dizolvat în *t*BuOH (100mL) și soluția s-a încălzit la 100 °C. Fenil hidrazină (5 g, 46,2 mmoli) și 3-etoxi acrilonitril (4,5 g, 46,2 mmoli) s-au adăugat ulterior și s-au încălzit în continuare timp de 16 h. Amestecul s-a concentrat *in vacuo*. Reziduul obținut s-a partiționat între apă (500 mL) și acetat etilic (500 mL). Extractul organic s-a spălat cu apă (250 mL), soluție salină (250 mL), s-a uscat (Na_2SO_4) și s-a concentrat *in vacuo*. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie pe coloană pe gel de silice utilizând 25% eluent EtOAc-hexani pentru a se obține 1-fenil-1H-pirazol-3-amină sub forma unui solid maroniu deschis (3,5 g, 48%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,69 (s, 1H), 7,57 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,2 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 5,85 (s, 1H), 3,83 (br.s., 2H). LCMS (m/z): 160,3 ($M+1$)⁺.

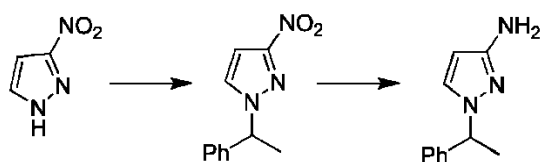
1-benzil-1H-pirazol-3-amină



O soluție de 3-nitro-1*H*-pirazol (1 g, 8,85 mmoli) în THF (20 mL) s-a răcit la 0 °C și s-a adăugat NaH (0,53 g, 13,27 mmoli). Suspensia s-a agitat timp de 20 min apoi s-a adăugat în picături bromură de benzil (1,5 g, 8,85 mmoli). Reacția s-a agitat până la finalizare ~6 h, s-a diluat cu soluție saturată de NaHCO₃ (20 mL) și s-a extras cu EtOAc (2 x 50 mL). Fazele organice s-au spălat cu apă (30 mL), soluție salină (30 mL), s-au uscat (Na₂SO₄) și s-au concentrat *in vacuo* pentru a se obține 1-benzil-3-nitro-1*H*-pirazol sub forma unui solid alb (1,5 g, 84%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7,40-7,36 (m, 4H), 7,31-7,27 (m, 2H), 6,90 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 5,37 (s, 2H). LCMS (*m/z*): 204,20 (M+1)⁺.

O soluție de 1-benzil-3-nitro-1*H*-pirazol (1,5 g, 7,39 mmoli) în THF (20 mL) și MeOH (5 mL) s-a răcit la 0 °C. S-a adăugat soluție de pulbere de zinc (2,4 g, 36,9 mmoli) și NH₄Cl (1,97 g, 36,94 mmoli; în 5 mL de apă). Amestecul de reacție rezultat s-a încălzit la 70 °C timp de 12 h. Amestecul de reacție s-a răcit la temperatură ambiantă, s-a diluat cu EtOAc (50 mL) și s-a filtrat printr-un pat de Celite. Filtratul s-a uscat (Na₂SO₄) și s-a concentrat *in vacuo*. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie pe coloană pe gel de silice utilizând 50% eluent EtOAc-hexani pentru a se obține 1-benzil-1*H*-pirazol-3-amină sub forma unui lichid maroniu luminos (0,85 g, 67%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7,34-7,26 (m, 3H), 7,14-7,11 (m, 2H), 7,05 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 5,59 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H). LCMS (*m/z*): 174,10 (M+1)⁺.

1-(1-feniletil)-1*H*-pirazol-3-amină

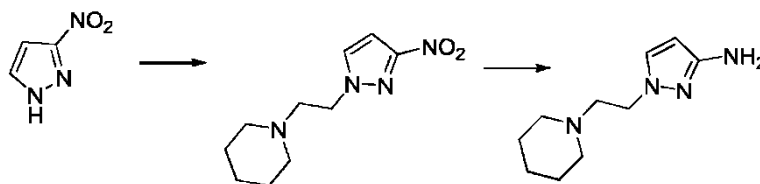


O soluție de 3-nitro-1*H*-pirazol (1 g, 8,85 mmoli) în THF (20 mL) s-a răcit la 0 °C și s-a adăugat NaH (0,7 g, 17,7 mmoli). Suspensia s-a agitat timp de 30 min, apoi s-a adăugat în picături (1-bromoetil)benzen (1,96 g, 10,6 mmoli). Reacția s-a încălzit la 80 °C peste noapte sau până la finalizare, s-a răcit la temperatură ambiantă, s-a diluat utilizând apă (40 mL) și s-a extras cu EtOAc (2 x 50 mL). Fazele organice s-au spălat cu apă (30 mL), soluție salină (30 mL), s-au uscat (Na₂SO₄) și s-au concentrat *in vacuo*. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie pe coloană pe gel de silice utilizând 20% eluent EtOAc-hexani pentru a se obține 3-nitro-1-(1-feniletil)-1*H*-

pirazol sub forma unui lichid galben (1,2 g, 63%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,46 - 7,18 (m, 6H), 6,88 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,59 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 1,96 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

O soluție de 3-nitro-1-(1-feniletil)-1H-pirazol (1 g, 4,6 mmoli) în THF (20 mL) și MeOH (5 mL) s-a răcit la 0 °C. S-a adăugat o soluție de pulbere de zinc (1,49 g, 23,04 mmoli) și NH_4Cl (1,23 g, 23,04 mmoli; în 5 mL de apă). Amestecul de reacție rezultat s-a agitat timp de 30 de minute, apoi s-a încălzit la 80 °C timp de 6 h. Amestecul de reacție s-a răcit la temperatură ambiantă, s-a diluat cu EtOAc (50 mL) și s-a filtrat printr-un pat de Celite. Faza organică s-a spălat utilizând apă (20 mL), soluție salină (20 mL), s-a uscat (Na_2SO_4) și s-a concentrat *in vacuo*. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie pe coloană pe gel de silice utilizând 50% eluent EtOAc-hexani pentru a se obține 1-(1-feniletil)-1H-pirazol-3-amină sub forma unui lichid galben (0,85 g, 67%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ = 7,39 - 7,04 (m, 6H), 5,59 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,35 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 3,83 (s, 2H), 1,78 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazol-3-amină

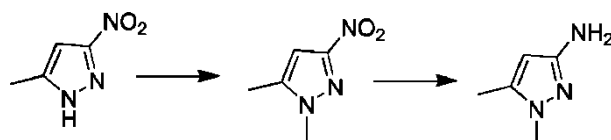


O soluție de 3-nitro-1H-pirazol (2 g, 17,7 mmoli) în DMF (20 mL) s-a tratat cu hidrociorură de 1-(2-cloroetil)piperidină (4,8 g, 26,5 mmoli) la temperatură ambiantă. Soluția s-a răcit la 0 °C, și s-a tratat cu K_2CO_3 (6,1 g, 44,27 mmoli) în porțiuni timp de o perioadă de 5 min. Amestecul de reacție rezultat s-a agitat la temperatură ambiantă timp de 4 h. Amestecul de reacție s-a diluat cu apă și s-a extras cu acetat etilic (2 x 40 mL). Fazele organice combinate s-au spălat cu apă (40 mL), soluție salină (40 mL), s-au uscat (Na_2SO_4) și s-au concentrat *in vacuo*. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie pe coloană pe gel de silice utilizând 25% eluent EtOAc-hexani pentru a se obține 1-(2-(3-nitro-1H-pirazol-1-il)etil)piperidină sub forma unui solid galben deschis (2,5 g, 64%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,60 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,29 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,78 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,41 (s, 4H), 1,57-1,53 (m, 4H), 1,45 (t, J = 6 Hz, 2H). LCMS (m/z): 225,10 ($\text{M}+1$)⁺.

O soluție de 1-(2-(3-nitro-1H-pirazol-1-il)etil)piperidină 3 (2,5 g, 11,16 mmoli) în THF (20 mL) și MeOH (5 mL) s-a răcit la 0 °C. Soluția s-a tratat secvențial cu soluție de pulbere de zinc (3,6 g, 55,8 mmoli) și NH_4Cl apoasă (3 g, 55,8 mmoli), apoi s-a răcit la temperatură ambiantă și s-a agitat timp de 5 h. Amestecul de reacție s-a diluat cu acetat etilic (50 mL), s-a filtrat printr-un pat de Celite și s-a concentrat *in vacuo*. Reziduul s-a diluat cu acetat etilic (60 mL) și s-a spălat cu

apă (40 mL), soluție salină (40 mL), s-a uscat (Na_2SO_4) și s-a concentrat *in vacuo* pentru a se obține 1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1*H*-pirazol-3-amină sub forma unui lichid galben luminos (1,75 g, 81%). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 7,28 (d, J = 2 Hz, 1H), 5,30 (s, J = 2 Hz, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,90 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,5-2,53 (m, 4H), 2,39-2,33 (m, 6H), 1,2 (s, 2H). LCMS (m/z): 195,10 ($M+1$)⁺.

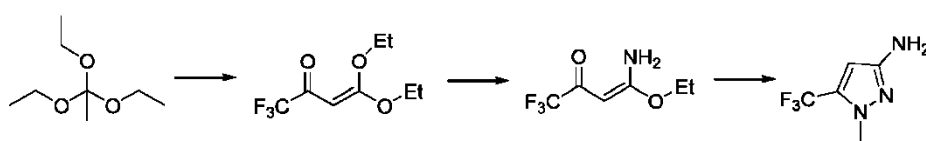
1,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-amină



O soluție de 5-metil-3-nitro-1*H*-pirazol (2 g, 15,7 mmoli) în THF (20 mL) s-a răcit la 0 °C. S-a adăugat NaH (0,7 g, 17,32 mmoli) în porții timp de 10 min în atmosferă de azot. Suspensia rezultată s-a agitat timp de 10 min, apoi s-a tratat cu MeI (2,2 g, 15,7 mmoli), s-a răcit la temperatură ambiantă și s-a agitat timp de 4h. Amestecul de reacție s-a diluat cu soluție saturată de NH_4Cl (20 mL) și s-a extras cu EtOAc (2 x 30 mL). Fazele organice s-au spălat cu apă (30 mL), soluție salină (30 mL), s-au uscat (Na_2SO_4) și s-au concentrat *in vacuo* pentru a se obține 1,5-dimetil-3-nitro-1*H*-pirazol sub forma unui solid alb (2 g, 91%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 6,71 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,34 (s, 3H).

Într-un vas de reacție cu agitare Parr de 100 mL, s-a tratat o soluție de 1,5-dimetil-3-nitro-1*H*-pirazol (2 g, 14,18 mmoli) în MeOH (4 mL) și EtOAc (20 mL) cu 10% paladiu pe carbon (400 mg) în atmosferă de azot. Balonul s-a evacuat, apoi s-a umplut cu gaz de hidrogen (60 psi) și s-a agitat la temperatură ambiantă timp de 12h. Amestecul de reacție s-a diluat cu acetat etilic (50 mL) și s-a filtrat printr-un pat de Celite. Filtratul s-a uscat (Na_2SO_4) și s-a concentrat *in vacuo* pentru a se obține 1,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-amină sub forma unui solid maroniu luminos (1,36 g 87%). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 5,19 (s, 1H), 4,33 (br.s., 2H), 3,43 (s, 3H), 2,07 (s, 3H). LCMS (m/z): 112,3 ($M+1$)⁺

1-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-3-amină



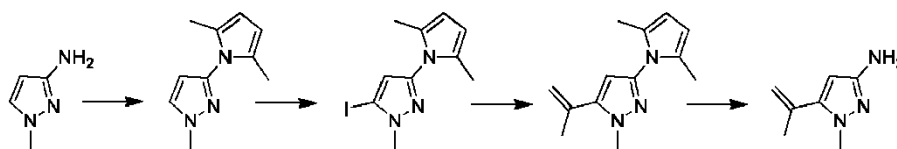
O soluție de 1,1,1-trietoxietan (20 g, 123 mmoli) în DCM (250 mL) și piridină (20,5g, 259 mmoli) s-a răcit la 0 °C. O soluție de anhidridă trifluoroacetică (52 g, 246 mmoli) în DCM (50

mL) s-a adăugat în picături timp de o perioadă de 30 min. Amestecul de reacție s-a răcit la temperatură ambiantă, s-a agitat timp de 12h, apoi s-a diluat cu o soluție de NaHCO_3 sat. ap. și s-a extras cu DCM (2 x 250 mL). Fazele organice combinate s-au spălat cu apă (20 mL), soluție salină (20 mL), s-au uscat (Na_2SO_4) și s-au concentrat *in vacuo* pentru a se obține 4,4-dietoxi-1,1,1-trifluorobut-3-en-2-onă sub forma unui lichid maroniu deschis (20 g, 76%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 4,93 (s, 1H), 4,39 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,18 (q, J = 7,2 Hz, 4H), 1,46-1,40 (m, 6H).

O soluție de 4,4-dietoxi-1,1,1-trifluorobut-3-en-2-onă (10 g, 47,16 mmoli) în acetonitril (100 mL) s-a tratat cu soluție apoasă de NH_3 (15 mL) la 0 °C, apoi s-a agitat la RT timp de 12 h. Amestecul de reacție s-a concentrat *in vacuo*, apoi reziduul s-a tratat cu apă (250 mL) și s-a extras cu DCM (2 x 250 mL). Fazele organice combinate s-au spălat cu apă (250 mL), soluție salină (250 mL), s-au uscat (Na_2SO_4) și s-au concentrat *in vacuo* pentru a se obține (*E*)-4-amino-4-etoxi-1,1,1-trifluorobut-3-en-2-onă sub forma unui solid alb murdar (7,5 g, 87%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 5,6 (br.s., 1H), 4,17 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,42 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

O soluție de (*E*)-4-amino-4-etoxi-1,1,1-trifluorobut-3-en-2-onă (5 g, 27,3 mmoli) în EtOH (30 mL) s-a tratat cu sulfat de metilhidrazină (4,72 g, 32,8 mmoli) și Et_3N (4,1 g, 41,0 mmoli) la temperatură ambiantă. Amestecul de reacție rezultat s-a încălzit la 85 °C timp de 12 h, apoi s-a răcit la temperatură ambiantă și s-a concentrat *in vacuo*. Reziduul obținut s-a diluat cu o soluție NaHCO_3 sat. ap. (250 mL) și s-a extras cu EtOAc (2 x 250 mL). Fazele organice combinate s-au spălat cu apă (250 mL), soluție salină (250 mL), s-au uscat (Na_2SO_4) și s-au concentrat *in vacuo*. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie pe coloană pe gel de silice utilizând 20% eluent EtOAc-hexani pentru a se obține 1-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-3-amină sub forma unui lichid maroniu deschis (0,17 g, 38%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 5,93 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,68 (br.s., 2H).

1-metil-5-(prop-1-en-2-il)1*H*-pirazol-3-amină



O soluție de 1-metil-1*H*-pirazol-3-amină (2g, 20,6 mmoli,) în AcOH (50 mL) s-a tratat cu 2,5-hexan dionă (4,9 g, 43,29 mmoli) la temperatură ambiantă în atmosferă de azot. Amestecul de reacție rezultat s-a încălzit la 100 °C timp de 1 h apoi s-a agitat la temperatură ambiantă timp de 5 h. Amestecul de reacție s-a concentrat la presiune redusă și s-a azeotropat cu toluen. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie pe coloană pe gel de silice utilizând 10% eluent EtOAc-hexani pentru a se obține 3-(2,5-dimetil-1*H*-pirol-1-il)-1-metil-1*H*-pirazol sub forma unui lichid (2,5 g,

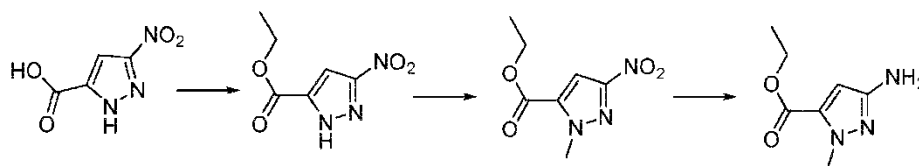
69%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 7,39 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,15 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,84 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,10 (s, 6H).

O soluție de 3-(2,5-dimetil-1*H*-pirol-1-il)-1-metil-1*H*-pirazol (1 g, 5,71 mmoli) în THF uscat (10 mL) s-a răcit la -78 °C în atmosferă de azot, s-a adăugat în picături n-BuLi (1,6 M în hexani, 4,4 mL, 6,86 mmoli) la soluția de mai sus timp de o perioadă de 10 minute, apoi s-a agitat la -78 °C timp de 1 h înainte de tratarea cu o soluție de I_2 (1,54g, 5,71 mmoli) în THF (5 mL) la -78 °C, agitarea s-a continuat la această temperatură până la finalizare (2 h). Amestecul de reacție s-a stins cu soluție de NH_4Cl sat. ap. și s-a extras cu acetat etilic (2 x 25 mL). Fazele organice combinate s-au spălat cu apă (20 mL), soluție salină (20 mL), s-au uscat (Na_2SO_4) și s-au concentrat *in vacuo*. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie pe coloană pe gel de silice utilizând 50% eluent EtOAc-hexani pentru a se obține 3-(2,5-dimetil-1*H*-pirol-1-il)-5-iodo-1-metil-1*H*-pirazol sub forma unui solid alb deschis (0,75g, 43,6%). ^1H RMN(400 MHz, CDCl_3): δ = 6,33 (s, 1H), 5,84 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,09 (s, 6H).

O soluție de 3-(2,5-dimetil-1*H*-pirol-1-il)-5-iodo-1-metil-1*H*-pirazol (1g, 3,32 mmoli) în DME:apă (8:2, 10 mL) s-a tratat cu 4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolan (0,67g, 3,98 mmoli) și Na_2CO_3 (0,52g, 4,98 mmoli) la temperatură ambiantă în atmosferă de azot. Soluția rezultată s-a degazat prin purjare cu argon timp de 15 min, apoi s-a tratat cu $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (190 mg, 0,166 mmoli) în atmosferă de argon. Amestecul rezultat s-a încălzit la 90 °C timp de 24 h, apoi s-a răcit la temperatură ambiantă și s-a concentrat *in vacuo*. Reziduul obținut s-a diluat cu apă rece (20 mL) și s-a extras cu EtOAc (2 x 20 mL). Fazele organice combinate s-au spălat cu apă (20 mL), soluție salină (20 mL), s-au uscat (Na_2SO_4) și s-au concentrat *in vacuo*. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie pe coloană pe gel de silice utilizând 5% eluent EtOAc-hexani pentru a se obține 3-(2,5-dimetil-1*H*-pirol-1-il)-1-metil-5-(prop-1-en-2-il)-1*H*-pirazol sub forma unui lichid galben deschis (0,765 g, 92%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 6,08 (s, 1H), 5,84 (s, 2H), 5,39 (s, 1H), 5,23 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,12 (s, 9H).

O soluție de 3-(2,5-dimetil-1*H*-pirol-1-il)-1-metil-5-(prop-1-en-2-il)-1*H*-pirazol (0,7 g, 3,25 mmoli) în EtOH- H_2O (8:2, 12 mL) s-a tratat cu $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ (2,26 g, 32,55 mmoli) și KOH (1,8 g, 32,55 mmoli). Amestecul de reacție rezultat s-a încălzit la 100 °C timp de 48 h. Amestecul de reacție s-a răcit și s-a concentrat *in vacuo*. Reziduul s-a tratat cu NaHCO_3 saturată pentru a se obține o soluție de pH~8 apoi s-a extras cu EtOAc (2 x 50 mL). Fazele organice combinate s-au spălat cu apă (20 mL), soluție salină (20 mL), s-au uscat (Na_2SO_4) și s-au concentrat *in vacuo*. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie pe coloană pe gel de silice utilizând 100% EtOAc eluent pentru a se obține 1-metil-5-(prop-1-en-2-il)-1*H*-pirazol-3-amină sub forma unui lichid maroniu luminos (0,4 g, 91%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 5,54 (s, 1H), 5,27 (s, 1H), 5,08 (s, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,41 (s, 2H), 1,92 (s, 3H).

3-Amino-1-metil-1H-pirazol-5-carboxilat etilic

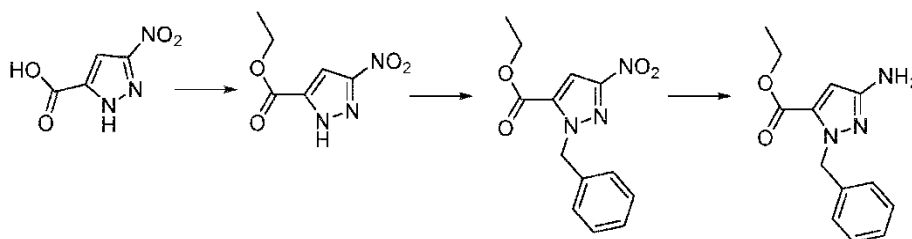


O soluție de acid 3-nitro-1H-pirazol-5-carboxilic (5 g, 31,8 mmoli) în etanol (50 mL) s-a tratat cu clorură de tionil (4,5 g, 38,2 mmoli) în picături timp de o perioadă de 10 min la 0 °C într-o atmosferă de azot. Amestecul rezultat s-a agitat la 80 °C timp de 6 h, apoi s-a răcit la temperatură ambiantă și s-a concentrat *in vacuo*. Reziduul obținut s-a bazificat la pH 8 cu soluție saturată de NaHCO₃ înainte de extragerea cu acetat etilic (2 x 100 mL). Fazele organice combinate s-au spălat cu apă (100 mL), soluție salină (100 mL), s-au uscat (Na₂SO₄) și s-au concentrat *in vacuo*. Produsul brut s-a triturat cu eter dietilic, s-a filtrat și s-a uscat la presiune redusă pentru a se obține 3-nitro-1H-pirazol-5-carboxilat etilic sub forma unui solid alb (5g, 85%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,44 (s, 1H), 4,36 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,33 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). LCMS (*m/z*): 184 (M-1).

3-Nitro-1H-pirazol-5-carboxilatul etilic (1 g, 5,4 mmoli) s-a dizolvat în DMF (10 mL) la temperatură ambiantă și s-a tratat cu K₂CO₃ (1,34 g, 9,7 mmoli). Amestecul rezultat s-a răcit la 0 °C și s-a adăugat în picături iodură metilică (1,15 g, 8,1 mmoli), amestecul de reacție s-a etanșat, s-a lăsat să se răcească la temperatură ambiantă și s-a agitat timp de 12 h. Amestecul de reacție s-a diluat cu apă (20 mL) și s-a extras cu EtOAc (2 x 30 mL). Fazele organice combinate s-au spălat cu apă (30 mL), soluție salină (30 mL), s-au uscat (Na₂SO₄) și s-au concentrat *in vacuo*. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie pe coloană pe gel de silice utilizând 5% eluent EtOAc-hexani pentru a se obține 1-metil-3-nitro-1H-pirazol-5-carboxilat etilic sub forma unui solid alb (0,65 g, 61%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7,54 (s, *J* = 1,1 Hz, 1H), 4,35 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,19 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H), 1,33 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

1-Metil-3-nitro-1H-pirazol-5-carboxilatul etilic (0,65 g, 3,3 mmoli) s-a dizolvat în THF (20 mL) și MeOH (5 mL) la 0 °C. S-au adăugat secvențial pulbere de zinc (1,0 g, 16,3 mmoli) și NH₄Cl apoasă (0,87 g, 16,3 mmoli). Amestecul de reacție rezultat s-a agitat la temperatură ambiantă timp de 4h, apoi s-a încălzit la 70 °C timp de 1 oră. Solvenții s-au îndepărtat *in vacuo*. Reziduul obținut s-a dizolvat în EtOAc (30 mL) și s-a filtrat printr-un pat de Celite. Filtratul s-a spălat cu apă (30 mL), soluție salină (30 mL), s-a uscat (Na₂SO₄) și s-a concentrat *in vacuo* pentru a se obține 3-amino-1-metil-1H-pirazol-5-carboxilat etilic sub forma unui solid alb (0,5 g, 91%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 5,95 (s, 1H), 4,24 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,41 (s, 2H), 1,27 (t, *J* = 7,1 Hz, 4H).

3-Amino-1-benzil-1H-pirazol-5-carboxilat etilic

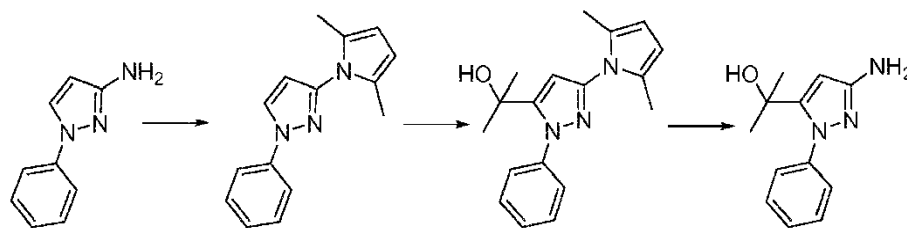


O soluție de acid 3-nitro-1*H*-pirazol-5-carboxilic (5 g, 31,8 mmoli) în etanol (50 mL) s-a tratat cu clorură de tionil (4,5 g, 38,2 mmoli) în picături timp de o perioadă de 10 min la 0 °C într-o atmosferă de azot. Amestecul rezultat s-a agitat la 80 °C timp de 6 h apoi s-a răcit la temperatură ambiantă și s-a concentrat *in vacuo*. Reziduul obținut s-a bazificat la pH 8 cu soluție saturată de NaHCO₃ înainte de extragerea cu acetat etilic (2 x 100 mL). Fazele organice combinate s-au spălat cu apă (100 mL), soluție salină (100 mL), s-au uscat (Na₂SO₄) și s-au concentrat *in vacuo*. Produsul brut s-a triturat cu eter dietilic, s-a filtrat și s-a uscat la presiune redusă pentru a se obține 3-nitro-1 *H*-pirazol-5-carboxilat etilic sub forma unui solid alb (5 g, 85%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,44 (s, 1H), 4,36 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,33 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). LCMS (*m/z*): 184 (M-1)⁻.

3-Nitro-1 *H*-pirazol-5-carboxilatul etilic (2 g, 10,8 mmoli) s-a dizolvat în DMF (10 mL) la temperatură ambiantă și s-a tratat cu K₂CO₃ (3g, 21,6 mmoli). Amestecul rezultat s-a răcit la 0 °C și s-a adăugat în picături bromură de benzil (2,7 g, 16,2 mmoli), amestecul de reacție s-a lăsat să se răcească la temperatură ambiantă și s-a agitat timp de 2 h. Amestecul de reacție s-a diluat cu apă (20 mL) și s-a extras cu EtOAc (2 x 30 mL). Fazele organice combinate s-au spălat cu apă (30 mL), soluție salină (30 mL), s-au uscat (Na₂SO₄) și s-au concentrat *in vacuo*. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie pe coloană pe gel de silice utilizând 5% eluent EtOAc-hexani pentru a se obține 1-benzil-3-nitro-1*H*-pirazol-5-carboxilat etilic sub forma unui solid alb (1,2 g, 40%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,44 (s, 1H), 7,34-7,31 (m, 5H), 5,83(s, 2H), 4,39 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,38 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). LCMS (*m/z*): 276,15 (M+1)⁺.

1-Benzil-3-nitro-1*H*-pirazol-5-carboxilatul etilic (1,2 g, 4,36 mmoli) s-a dizolvat în THF (20 mL) și MeOH (5 mL) la 0 °C. S-au adăugat secvențial pulbere de zinc (1,4 g, 21,8 mmoli) și NH₄Cl apoasă (1,16g, 21,8 mmoli). Amestecul de reacție rezultat s-a agitat la temperatură ambiantă timp de 4h, apoi s-a concentrat *in vacuo*. Reziduul obținut s-a dizolvat în EtOAc (30 mL) și s-a filtrat printr-un pat de Celite. Filtratul s-a spălat cu apă (30 mL), soluție salină (30 mL), s-a uscat (Na₂SO₄) și s-a concentrat *in vacuo* pentru a se obține 3-amino-1-benzil-1*H*-pirazol-5-carboxilat etilic sub forma unui solid alb (1 g, 94%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,30-7,19 (m, 3H), 7,11-7,08(m, 2H), 6,00 (s, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,91 (s, 2H), 4,23 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,24 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). LCMS (*m/z*): 245,9 (M+1)⁺.

2-(3-Amino-1-fenil-1*H*-pirazol-5-il)propan-2-ol



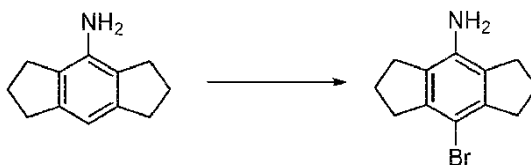
O soluție de 1-fenil-1*H*-pirazol-3-amină (3,5 g, 21,9 mmoli) în acid acetic (20 mL) s-a tratat cu 2,5-hexadionă (5,2 g, 45,9 mmoli) și s-a încălzit la 100 °C timp de 4 h. Amestecul s-a răcit și s-a concentrat *in vacuo*. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie pe coloană pe gel de silice utilizând 5% eluent EtOAc-hexani pentru a se obține 3-(2,5-dimetil-1*H*-pirol-1-il)-1-fenil-1*H*-pirazol sub forma unui lichid incolor (2,8 g, 54%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,98 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,49 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,32 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,9 (s, 2H), 2,19 (s, 6H).

O soluție de 3-(2,5-dimetil-1*H*-pirol-1-il)-1-fenil-1*H*-pirazol (2,7 g, 11,4 mmoli) în THF (70 mL) la -78 °C s-a tratat în picături cu *n*-BuLi (1,6 M în THF, 10 mL, 23,91 mmoli) timp de 10 min. Amestecul de reacție s-a agitat la -78 °C timp de 1,5 h apoi s-a tratat cu soluție proaspătă, s-a uscat cu acetonă (1 g, 17,0 mmoli) și s-a agitat în continuare la -78 °C timp de 1,5 h. Amestecul de reacție s-a stins cu clorură amoniu sat. (2 mL), s-a concentrat *in vacuo*, apoi s-a partiționat între apă (100 mL) și acetat etilic (100 mL). Extractul organic s-a spălat cu apă (100 mL), soluție salină (100 mL), s-a uscat (Na₂SO₄) și s-a concentrat *in vacuo*. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie pe coloană pe gel de silice utilizând 20% eluent EtOAc-hexani pentru a se obține 2-(3-(2,5-dimetil-1*H*-pirol-1-il)-1-fenil-1*H*-pirazol-5-il)propan-2-ol sub forma unui solid alb murdar (1,4 g, 42%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,57-7,56 (m, 2H), 7,47-7,46 (m, 3H), 6,23 (s, 1H), 5,85 (s, 2H), 2,19 (s, 6H), 1,52 (s, 6H). LCMS (*m/z*): 296,1 (M+1)⁺.

Într-un tub de reacție re-sigilabil de 100 mL, 2-(3-(2,5-dimetil-1*H*-pirol-1-il)-1-fenil-1*H*-pirazol-5-il)propan-2-ol (1,4 g, 4,74 mmoli) s-a dizolvat în EtOH-H₂O (1:1, 50 mL) la temperatură ambiantă. Hidroclorura de hidroxil amină (3,3 g, 47,45 mmoli), și KOH (2,6 g, 47,45 mmoli) s-au adăugat secvențial și amestecul de reacție rezultat s-a încălzit la 120 °C timp de 16 h. Amestecul de reacție s-a concentrat *in vacuo*, s-a diluat cu apă (50 mL) și s-a extras cu acetat etilic (2 x 50 mL). Extractele organice s-au spălat cu apă (50 mL), soluție salină (50 mL), s-au uscat (Na₂SO₄) și s-au concentrat *in vacuo*. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie pe coloană pe gel de silice utilizând 50% eluent EtOAc-hexani pentru a se obține 2-(3-amino-1-fenil-1*H*-pirazol-5-il)propan-2-ol sub forma unui lichid incolor (0,8 g, 78%). LCMS (*m/z*): 218,1 (M+1)⁺.

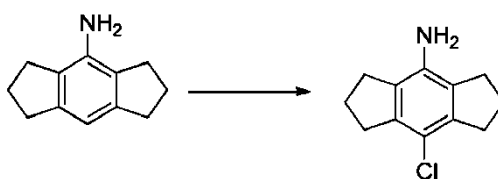
Sinteza intermediarilor de amină R2:

8-bromo-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-amină



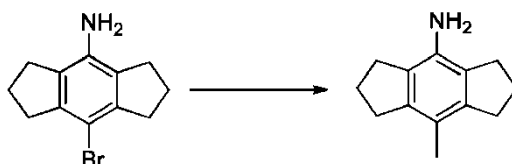
N-Bromosuccinimidă (1,02 g, 5,78 mmoli) s-a adăugat în porții într-o soluție de 1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-amină (1 g, 5,78 mmoli) în DCM (20 mL) la 0 °C. Soluția s-a răcit gradual la temperatură ambiantă și s-a agitat timp de 12 h. Amestecul de reacție s-a diluat cu Na₂S₂O₃ sat. apoasă (50 mL) și s-a extras cu DCM (2 x 25 mL). Extractele organice combinate s-au spălat cu apă (25 mL), soluție salină (25 mL), s-au uscat (Na₂SO₄) și s-au concentrat *in vacuo*. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie pe coloană pe gel de silice utilizând 5% eluent de EtOAc-hexan pentru a se obține 8-bromo-1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-amină sub forma unui solid maroniu (1,2 g, 83%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 3,45 (br.s., 2H), 2,92-2,88 (m, 4H), 2,81-2,77 (m, 4H), 2,16-2,09 (m, 4H); LC-MS 94% (210 nM); *m/z* 252,15 [M+H]⁺.

8-cloro-1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-amină



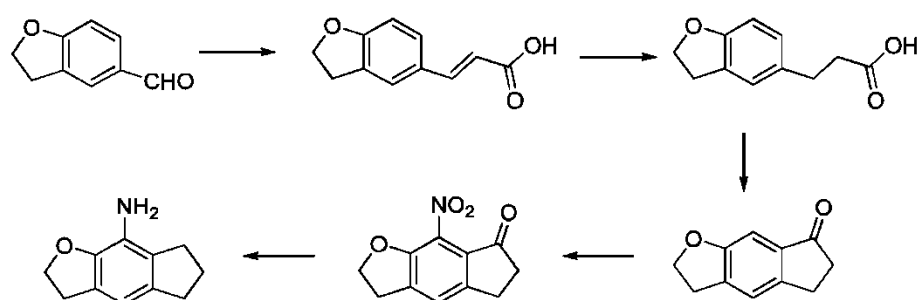
N-Clorosuccinimidă (0,46 g, 3,46 mmoli) s-a adăugat în porții într-o soluție de 1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-amină, **1** (0,6 g, 3,46 mmoli) în CHCl₃ (10 mL) la 0 °C. Soluția s-a răcit gradual la temperatură ambiantă și s-a agitat timp de 10 h. Amestecul de reacție s-a diluat cu Na₂S₂O₃ sat. apoasă (50 mL) și s-a extras cu DCM (2 x 25 mL). Extractele organice combinate s-au spălat cu apă (25 mL), soluție salină (25 mL), s-au uscat (Na₂SO₄) și s-au concentrat *in vacuo*. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie pe coloană pe gel de silice utilizând 10% eluent de EtOAc-hexan pentru a se obține 8-cloro-1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-amină sub forma unui solid maroniu (0,45 g, 63%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 2,94 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,77 (t, *J* = 8,1 Hz, 4H), 2,18 (m, 4H); *m/z* 207,8 [M + H]⁺.

8-metil-1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-amină



8-Bromo-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-amină (400 mg, 1,59 mmoli) s-a dizolvat în 1,4-dioxan-apă (8:2, 10 mL) și balonul de reacție s-a purjat cu gaz de argon timp de 15 min. K_2CO_3 (650 mg, 4,78 mmoli), acid boronic metilic (100 mg, 1,75 mmoli) și $Pd(PPh_3)_4$ (100 mg, 0,079 mmoli) s-au adăugat ulterior în atmosferă de argon. Amestecul rezultat s-a etanșat și s-a încălzit la 100 °C timp de 2 h. Amestecul de reacție s-a răcit, s-a diluat cu apă și s-a extras utilizând EtOAc (2 x 20 mL). Extractele organice combinate s-au spălat cu apă (25 mL), soluție salină (25 mL), s-au uscat (Na_2SO_4) și s-au concentrat *in vacuo*. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie pe coloană pe gel de silice utilizând 5% eluent de EtOAc-hexan pentru a se obține 8-metil-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-amină sub forma unui lichid incolor (0,220 g, 76%). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 3,41 (br.s., 2H), 2,88-2,8 (m, J = 7,5 Hz, 4H), 2,75-2,67 (m, 4H), 2,18-2,09 (m, 7H); m/z 188,2 $[M + H]^+$.

3,5,6,7-tetrahidro-2H-indeno[5,6-b]furan-8-amină



O soluție de 2,3-dihidrobzofuran-5-carbalhidă (10 g, 67,6 mmoli), acid malonic (10,5 g, 101,35 mmoli) și piperidină (0,47 mL, 4,73 mmoli, 0,07 echiv.) s-a încălzit în piridină (60 mL) la 100 °C timp de 5 h. Amestecul de reacție s-a acidat la ~pH 3 utilizând 1N HCl și produsul s-a extras utilizând 10% IPA/cloroform (2 x 250 mL). Extractele organice combinate s-au spălat cu apă (250 mL), soluție salină (250 mL), s-au uscat (Na_2SO_4) și s-au concentrat *in vacuo*. Produsul brut s-a triturat utilizând eter dietilic pentru a se obține acid (E)-3-(2,3-dihidrobzofuran-5-il)acrilic sub forma unui lichid galben (10 g, 78%). 1H RMN (300 MHz, Cloroform- d) δ = 7,73 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,33 (dd, J = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,29 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 4,64 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 3,24 (t, J = 8,7 Hz, 2H).

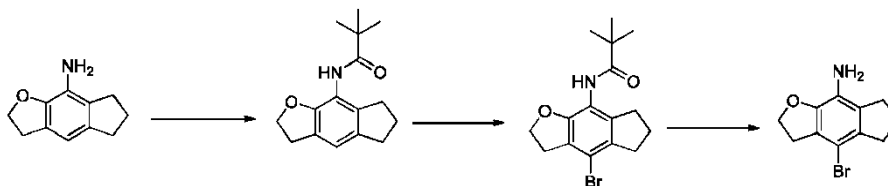
O soluție de acid (E)-3-(2,3-dihidrobzofuran-5-il)acrilic (8,0 g, 42,1 mmoli) în acid acetic (80 mL) și apă (1,0 mL) s-a tratat cu 10% paladiu pe carbon (1,0 g) în două porțiuni. Amestecul de reacție s-a agitat sub o atmosferă sau gaz de hidrogen (balonul) până la finalizare, în mod tipic 4 h. Amestecul s-a diluat utilizând acetat etilic (100 mL) și s-a filtrat printr-un pat de celite spălându-se cu acetat etilic suplimentar. Solvenții s-au îndepărtat *in vacuo* și rezidul brut s-a azeotropat utilizând toluen (2 x 50 mL) pentru a se obține un solid alb murdar care s-a triturat utilizând eter dietilic (50 mL) pentru a se obține acid 3-(2,3-dihidrobzofuran-5-il)propanoic sub

forma unui solid alb (6,5 g, 80%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,04 (s, 1H), 6,93 (d, J = 8,4, 1H), 6,7 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,55 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 3,18 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 2,89 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,64 (t, J = 7,6 Hz, 2H).

O soluție de acid 3-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)propanoic (6,0 g, 31 mmoli) în clorură de tionil (8 mL) s-a încălzit la 80 °C timp de 1 h. La finalizarea reacției, clorura de tionil s-a îndepărtat *in vacuo* și clorura de 3-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)propanoil brută s-a dizolvat în 1,2-dicloroetan anhidru (30 mL). Într-un balon separat, triclorură de aluminiu (2 g, 15 mmoli) s-a adăugat la 1,2-dicloroetan anhidru (40 mL) la 0 °C urmată de soluția de clorură acidă (10 mL) în picături timp de 5 min și soluția rezultată s-a agitat timp de 30 min la 0 °C. S-a mai adăugat o porțiune de triclorură de aluminiu (3 g, 22,5 mmoli) urmată de adăugarea în picături a soluției de clorură acidă rămasă (20 mL) la 0 °C. Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 1 h sau până la finalizare, s-a diluat cu apă și s-a extras utilizând EtOAc (2 x 50 mL). Extractele organice combinate s-au spălat cu 1N HCl (50 mL), 1N NaOH (50 mL), apă (25 mL), soluție salină (25 mL), s-au uscat (Na_2SO_4) și s-au concentrat *in vacuo*. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie pe coloană pe gel de silice utilizând 10% eluent EtOAc-hexani pentru a se obține 2,3,5,6-tetrahidro-7H-indeno[5,6-b]furan-7-onă sub forma unui solid alb (3,8 g, 70%). ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ = 7,36 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,61 (t, J = 8,6 Hz, 3H), 3,26 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 3,05 (t, J = 5,5 Hz, 3H), 2,68 (t, J = 5,5 Hz, 2H).

2,3,5,6-tetrahidro-7H-indeno[5,6-b]furan-7-onă (1,5 g, 8,61 mmoli) s-a dizolvat în c. H_2SO_4 (6,0 mL) la 0 °C urmată de adăugarea în picături a f. HNO_3 :c. H_2SO_4 , 1:1 (1,2 mL) agitarea s-a continuat la 0 °C timp de 1 h. Amestecul de reacție s-a adăugat în apă cu gheață rece (60 mL) și s-a agitat timp de 10 min, ppt rezultat maroniu deschis s-a îndepărtat prin filtrare, s-a spălat cu apă rece cu gheață (20 mL) și s-a uscat *in vacuo* pentru a se obține 8-nitro-2,3,5,6-tetrahidro-7H-indeno[5,6-b]furan-7-onă (1,2 g, 64%). ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ = 7,54 (s, 1H), 4,80 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 3,42 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 3,09 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,74 (t, J = 5,6 Hz, 2H).

O soluție de 8-nitro-2,3,5,6-tetrahidro-7H-indeno[5,6-b]furan-7-onă (1,0 g, 4,57 mmoli) în metanol (20 mL) 0 °C s-a tratat cu acid metan sulfonic (0,2 mL) urmată de 20% paladiu hidroxid (0,5 g). Amestecul de reacție s-a agitat sub o atmosferă sau gaz de hidrogen la 60 psi până la finalizare. Amestecul de reacție s-a filtrat printr-un pat de celite spălându-se cu metanol (50 mL) și s-a concentrat *in vacuo*. Reziduul s-a diluat cu acetat etilic (50 mL) și s-a spălat utilizând NaHCO_3 sat. ap. (50 mL), apă (20 mL), soluție salină (20 mL), s-a uscat (Na_2SO_4) și s-a concentrat *in vacuo*. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie pe coloană pe gel de silice utilizând 10% eluent EtOAc-hexani pentru a se obține 3,5,6,7-tetrahidro-2H-indeno[5,6-b]furan-8-amină sub forma unui solid alb (0,5 g, 63%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ = 6,54 (s, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,61 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 3,21 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 2,95 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,66 (t, J = 5,5 Hz, 2H).

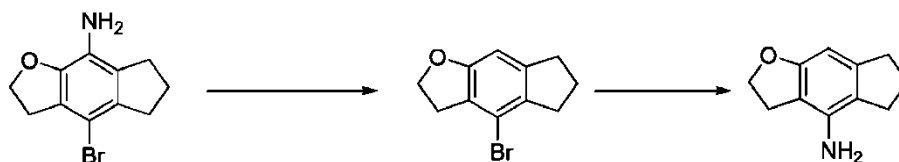
4-bromo-3,5,6,7-tetrahidro-2H-indeno[5,6-b]furan-8-amină

3,5,6,7-tetrahidro-2H-indeno[5,6-b]furan-8-amină (0,5 g, 2,86 mmoli) și trietilamină (0,51 mL, 3,71 mmoli) în diclorometan (6,0 mL) la 0 °C s-au tratat în picături cu o soluție de clorură de pivalil (0,41 g, 3,43 mmoli) în DCM (4,0 mL). Reacția s-a agitat la temperatură ambiantă timp de 6 h. Amestecul de reacție s-a adăugat la NaHCO₃ sat. ap. (30 mL), și s-a extras utilizând DCM (2 x 25 mL). Fazele organice combinate s-au spălat cu apă (25 mL), soluție salină (25 mL), s-au uscat (Na₂SO₄) și s-au concentrat *in vacuo* pentru a se obține N-(3,5,6,7-tetrahidro-2H-indeno[5,6-b]furan-8-il)pivalamidă sub forma unui solid alb (0,55 g, 74%). ¹H RMN (300 MHz, Cloroform-*d*) δ = 6,91 (s, 1H), 4,56 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 3,17 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 2,83 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,75 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,04 (p, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,32 (s, 9H).

N-(3,5,6,7-tetrahidro-2H-indeno[5,6-b]furan-8-il)pivalamida (0,55 g, 2,12 mmoli) în acid acetic (10 mL) s-a tratat în picături cu o soluție de brom (0,4 g, 2,55 mmoli) în acid acetic (2,0 mL) și reacția s-a agitat la temperatură ambiantă timp de 3 h. S-a adăugat apă rece cu gheață la amestecul de reacție și s-a agitat timp de 10 min. Precipitatul rezultat s-a îndepărtat prin filtrare, s-a spălat cu apă (20 mL) și s-a uscat *in vacuo* pentru a se obține N-(4-bromo-3,5,6,7-tetrahidro-2H-indeno[5,6-b]furan-8-il)pivalamidă sub forma unui solid maroniu deschis (0,65 g, 91%). ¹H RMN (300 MHz, Cloroform-*d*) δ = 6,94 (s, 1H), 4,61 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 3,18 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 2,92 - 2,80 (m, 4H), 2,06 (p, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,31 (s, 9H).

N-(4-bromo-3,5,6,7-tetrahidro-2H-indeno[5,6-b]furan-8-il)pivalamida (0,6 g, 1,78 mmoli) în EtOH (10 mL) și cHCl (15 mL) s-a încălzit la 90 °C timp de 36 h. Soluția s-a concentrat *in vacuo*, apoi s-a bazificat utilizând soluție ap. de NH₄OH. Faza apoasă s-a extras utilizând acetat etilic (2 x 20 mL) și fazele organice combinate s-au uscat (Na₂SO₄) și s-au concentrat *in vacuo* pentru a se obține 4-bromo-3,5,6,7-tetrahidro-2H-indeno[5,6-b]furan-8-amină sub forma unui solid maroniu (0,3 g, 67%). ¹H RMN (400 MHz, Cloroform-*d*) δ = 4,61 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 3,49 (s, 2H), 3,17 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 2,84 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,78 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,12 (p, *J* = 7,4 Hz, 2H).

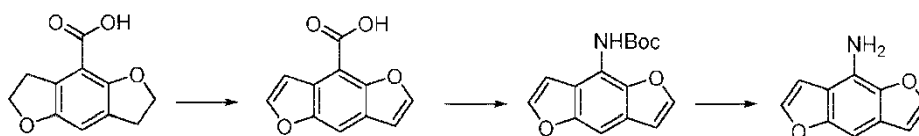
3,5,6,7-tetrahidro-2H-indeno[5,6-b]furan-4-amină



3,5,6,7-tetrahidro-2H-indeno[5,6-b]furan-8-amină (0,5 g, 1,98 mmoli) în etanol (10 mL) și acid acetic (1,5 mL) s-a tratat cu o soluție de azotat de sodiu (1,3 g, 19,8 mmoli) în apă (3,0 mL) și reacția s-a agitat la temperatură ambiantă timp de 4h. Etanolul s-a îndepărtat *in vacuo*, apoi reziduul s-a diluat cu apă (30 mL), s-a extras utilizând 10% IPA/cloroform (2 x 25 mL), s-a uscat (Na₂SO₄) și s-a concentrat *in vacuo*. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie pe coloană pe gel de silice utilizând 5% eluent EtOAc-hexani pentru a se obține 4-bromo-3,5,6,7-tetrahidro-2H-indeno[5,6-b]furan sub forma unui lichid galben (0,28 g, 60%).

4-bromo-3,5,6,7-tetrahidro-2H-indeno[5,6-b]furan (0,28 g, 1,18 mmoli) în DMSO (10 mL) s-a tratat cu iodură de cupru (0,22 g, 1,18 mmoli), L-prolină (0,21 g, 1,88 mmoli) și azidă sodică (0,19 g, 2,94 mmoli). Amestecul de reacție s-a încălzit într-un tub etanșat la 135 °C timp de 36 h. Amestecul de reacție s-a răcit, s-a diluat cu apă și s-a extras utilizând EtOAc (2 x 25 mL). Extractele organice combinate s-au spălat cu apă (25 mL), soluție salină (25 mL), s-au uscat (Na₂SO₄) și s-au concentrat *in vacuo*. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie pe coloană pe gel de silice utilizând 10% eluent EtOAc-hexani pentru a se obține 3,5,6,7-tetrahidro-2H-indeno[5,6-b]furan-4-amină sub forma unui solid gri (0,17 g, 85%). ¹H RMN (300 MHz, Cloroform-*d*) δ = 6,21 (s, 1H), 4,59 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H), 3,51 (s, 1H), 2,98 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H), 2,83 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,64 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,10 (p, *J* = 7,5 Hz, 2H).

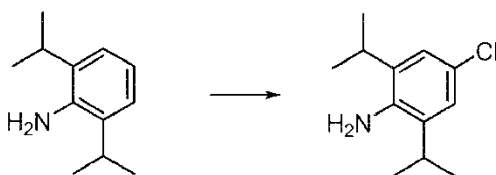
benzo[1,2-b:4,5-b']difuran-4amină



Acid 2,3,6,7-tetrahidrobenzo[1,2-b:4,5-b']difuran-4-carboxilic (0,8 g, 3,88 mmoli), 2, 3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinonă (2,64 g, 11,65 mmoli) în dioxan anhidru (20 mL) s-au încălzit într-un tub etanșat la 120°C timp de 18 h. Amestecul de reacție s-a răcit la temperatura camerei și s-a adăugat Na₂S₂O₃ sat. ap. (30 mL) înainte de extragerea cu acetat etilic (2 x 25 mL). Fazele organice combinate s-au uscat (Na₂SO₄) și s-au concentrat *in vacuo* pentru a se obține acidul benzo[1,2-b:4,5-b']difuran-4- carboxilic brut (1,5 g). Acidul brut (1,5 g), trietilamina (2,05 mL) și azida de difenilfosforil (4,08 g, 14,85 mmoli) în butanol terțiar (20 mL) s-a încălzit într-un tub etanșat la 90 °C timp de 12 h. Soluția s-a răcit la temperatura camerei, s-a diluat cu apă (50 mL) și s-a extras utilizând EtOAc (2 x 50 mL). Extractele organice combinate s-au spălat cu apă (25 mL),

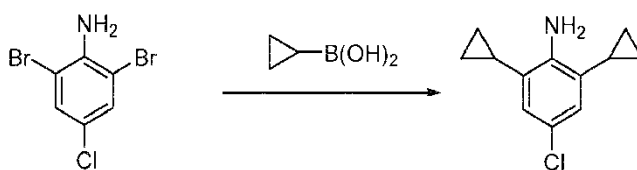
soluție salină (25 mL), s-au uscat (Na_2SO_4) și s-au concentrat *in vacuo*. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie pe coloană pe gel de silice utilizând 10% eluent EtOAc-hexani pentru a se obține benzo[1,2-b:4,5-b']difuran-4-ilcarbammat de terț-butil (0,75 g) cu impurități minore din reactivul de fosfină, produsul s-a dizolvat în DCM (10 mL) și s-a adăugat TFA (3,0 mL) în picături timp de 5 min la 0°C. Reacția s-a agitat la temperatură ambiantă timp de 2 h, apoi s-a adăugat cu atenție la NaHCO_3 sat. ap. (50 mL). Faza apoasă s-a extras utilizând DCM (2 x 30 mL) și extractele organice combinate s-au spălat cu apă (25 mL), soluție salină (25 mL), s-au uscat (Na_2SO_4) și s-au concentrat *in vacuo*. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie pe coloană pe gel de silice utilizând 10% eluent EtOAc-hexani pentru a se obține benzo[1,2-b:4,5-b']difuran-4-amină sub forma unui solid alb deschis (0,2 g, 30% timp de trei etape). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,6 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,78 (m, 2H), 4,17 (br.s., 1H).

4-cloro-2,6-diizopropilanilină



2,6-Diizopropilanilina (5,0 g, 28,2 mmoli) în DMF (100 mL) s-a tratat cu *N*-clorosuccinimidă (3,97 g, 29,7 mmoli) și amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei peste noapte. Soluția s-a turnat peste apă (500 mL) și s-a extras utilizând eter dietilic (2 x 150 mL). Fazele organice combinate s-au spălat cu apă (2 x 200 mL), soluție salină (200 mL), s-au uscat (MgSO_4) și s-au concentrat *in vacuo*. Produsul s-a purificat prin distilare pe cale scurtă pentru a se obține compusul din titlu sub forma unui ulei roșu (3,0 g, 50%). ^1H RMN (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 6,84 (s, 2H), 4,75 (s, 2H), 3,01 (hept, J = 6,8 Hz, 2H), 1,13 (d, J = 6,8 Hz, 12H). ^{13}C RMN (151 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 141,1, 133,8, 122,5, 120,5, 27,2, 22,8.

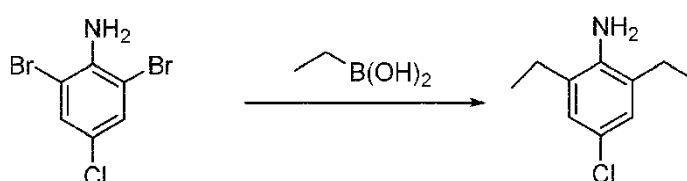
4-cloro-2,6-diciclopropilanilină



Într-un tub de reacție re-sigilabil de 50 mL, o soluție de 2,6-dibromo-4-cloroanilină (0,25 g, 0,88 mmoli) și acid boronic de ciclopropil (0,22 g, 2,62 mmoli) împreună cu K_3PO_4 (0,74 g, 3,50 mmoli) s-a dizolvat în toluen:apă (10 mL:1 mL). Soluția rezultată s-a degazat prin purjare cu azot gaz timp de 5 minute. $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (20mg, 0,087 mmoli) și triclohexilfosfină (25 mg, 0,087

mmoli) s-au adăugat și soluția s-a purjat cu gaz de azot timp de încă 5 minute. Amestecul rezultat s-a agitat la 100 °C timp de 12 h. La finalizarea reacției, amestecul s-a diluat cu apă (25 mL), s-a extras cu EtOAc (2 x 25 mL) și extractul organic combinat s-a spălat cu apă, soluție salină, s-a uscat (Na_2SO_4) și s-a concentrat *in vacuo*. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie pe coloană pe gel de silice (60-120 de ochiuri) utilizând 5% eluant EtOAc-hexani pentru a se obține 4-cloro-2,6-diciclopropilanilină (150 mg, 83%) sub forma unui lichid maroniu. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 6,69 (s, 2H), 4,98 (s, 2H), 1,74-1,64 (m, 2H), 0,90-0,84 (m, 4H), 0,52 -0,47 (m, 4H). LCMS (m/z): 208,30 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

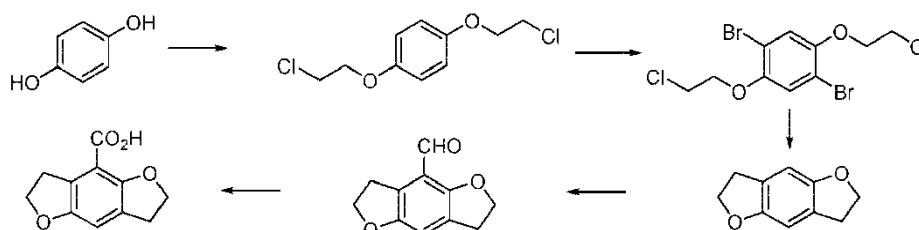
4-cloro-2,6-dietilanilină



O soluție de 2,6-dibromo-4-cloroanilină (0,5 g, 1,75 mmoli) și acid boronic etilic (0,4 g, 5,25 mmoli) în toluen (15 mL) și apă (4 mL) s-a tratat cu K_3PO_4 (1,5 g, 7,0 mmoli) la RT în atmosferă de argon. Gazul de argon a fost astfel cum s-a utilizat la soluția de purjare timp de 5 minute înainte de tratarea cu $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (40 mg, 0,175 mmoli) și triciclohexil fosfină (50 mg, 0,175 mmoli). Amestecul de reacție s-a purjat din nou cu argon timp de 5 minute. Amestecul rezultat s-a agitat la 100 °C timp de 12 h. La finalizare, amestecul de reacție s-a diluat cu apă, s-a extras cu EtOAc (2 x 25 mL) și extractul organic combinat s-a spălat cu apă, soluție salină, s-a uscat (Na_2SO_4) și s-a concentrat *in vacuo*. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie pe coloană pe gel de silice (60-120 de ochiuri) utilizând 8% eluant EtOAc-hexani pentru a se obține 4-cloro-2,6-diciclopropilanilină (100 mg, 31 %) sub forma unui lichid galben. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 6,94 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 2,53 (q, J = 7,5 Hz, 4H), 1,27 (t, J = 7,5 Hz, 6H). LCMS (m/z): 184,00 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Sinteza intermediarilor de acid R2:

acid 2,3,6,7-tetrahidrobenzo[1,2-b:4,5-b']difuran-4-carboxilic



Sinteza acidului 2,3,6,7-tetrahidrobenzo[1,2-b:4,5-b']difuran-4-carboxilic s-a efectuat din hidrochinonă utilizând procedurile detaliate de Monte și colab. J.Med.Chem. 1996, 39, 2953-2961 pentru a se obține 2,3,6,7-tetrahidrobenzo[1,2-b:4,5-b']difuran-4-carbaldehida sub forma unui solid galben luminos; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 10,27 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,67 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 4,59 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 4,59 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 3,46 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 3,18 (t, J = 8,8 Hz, 2H).

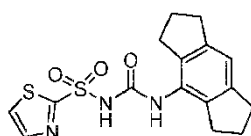
Aldehida (0,68 g, 3,58 mmoli) s-a oxidat utilizând oxid de argint (I) (1,5 echiv.) în 5% hidroxid de sodiu apos la rt timp de 20 zile. Amestecul de reacție brut s-a filtrat prin celite, s-a extras utilizând eter dietilic (2 x 50 mL) pentru a se îndepărta aldehida nereacționată, apoi faza apoasă s-a acidat la pH 1 utilizând 3,0 M HCl apoasă în picături la 0 °C. Produsul s-a extras utilizând diclorometan (2 x 50 mL) și fazele organice combinate s-au spălat utilizând soluție salină (50 mL), s-au uscat (MgSO_4) și s-au concentrat *in vacuo* pentru a se obține acid 2,3,6,7-tetrahidrobenzo[1,2-b:4,5-b']difuran-4-carboxilic sub forma unui solid alb (0,44 g; 60%).

Alternativ, aldehida (0,5 g, 2,77 mmoli) în acetonă (5,0 mL) s-a tratat cu acid sulfamic (0,4 g, 4,17 mmoli) în două porțiuni la 0 °C. După 2 min o soluție de clorit de sodiu (0,32 g, 3,6 mmoli) în apă (1,0 mL) s-a adăugat în picături și agitarea a continuat la 0 °C timp de 4 h. Amestecul de reacție s-a diluat cu apă (20 mL) și s-a extras utilizând 10% IPA/cloroform (2 x 20 mL). Fazele organice combinate s-au spălat cu apă (25 mL), soluție salină (25 mL), s-au uscat (Na_2SO_4) și s-au concentrat *in vacuo*. Solidul brut s-a triturat cu eter dietilic pentru a se obține acid 2,3,6,7-tetrahidrobenzo[1,2-b:4,5-b']difuran-4-carboxilic (0,4 g; 70%). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 6,86 (s, 1H), 4,52 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 4,47 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 3,30 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 3,10 (t, J = 8,8 Hz, 2H). ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 166,4, 154,2, 153,9, 128,9, 127,2, 111,4, 110,43, 71,9, 71,6, 31,5, 29,5.

Compuși sintetizați prin clasa de substituent

THIAZOLI

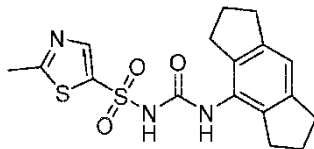
***N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)thiazol-2-sulfonamidă**



4-izocianato-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen (preparat utilizând metoda generală A2) și thiazol-2-sulfonamidă s-au utilizat în metoda generală C2 pentru a se obține compusul din titlu sub forma unui solid alb (8 mg, 20%). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ = 7,02 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 6,99 (s, 1H), 6,60 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 2,88 (t, 4H, J = 8,0 Hz), 2,76 (t, 4H, J = 8,0 Hz), 2,08-2,02

(m, 4H); ^{13}C RMN (100 MHz, CD_3OD): $\delta = 169,6, 144,2, 144,1, 137,7, 137,5, 132,4, 118,1, 106,9, 32,4, 29,9, 25,2$.

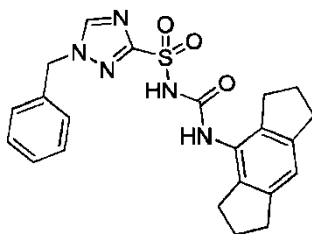
***N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-2-metiltiazol-5-sulfonamidă**



4-Izocianato-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen (preparat utilizând metoda generală A2) și 2-metiltiazol-5-sulfonamidă s-au utilizat în metoda generală C3 pentru a se obține compusul din titlu sub forma unui solid alb (35 mg, 65%); ^1H RMN (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 7,73$ (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 2,75 (t, $J = 7,4$ Hz, 4H), 2,66 (t, $J = 7,4$ Hz, 4H), 2,59 (s, 3H), 1,93-1,88 (m, 4H); ^{13}C RMN (150 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 166,8, 158,3, 143,9, 142,0, 141,4, 136,6, 132,3, 115,5, 32,5, 30,4, 25,0, 18,6; Puritate LCMS: >95%; LCMS (m/z): 378 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HRMS calculat pentru $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2$ $[\text{M}-\text{H}]^+$ 376,0795, a fost de 376,0791.

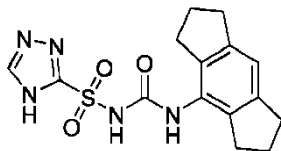
TRIAZOLI

1-benzil-*N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamidă



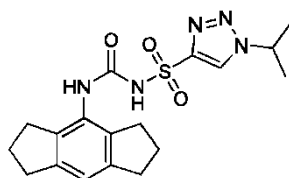
4-Izocianato-8-metil-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen (preparat utilizând metoda generală A1) și 1-benzil-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamidă s-au utilizat în metoda generală C3 pentru a se obține compusul din titlu sub forma unui solid alb (40 mg, 15%) ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 8,9$ (s, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,35-7,28 (m, 5H), 6,90 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 2,77 (t, $J = 7,2$ Hz, 4H), 2,59 (t, $J = 7,2$ Hz, 4H), 1,95-1,90 (m, 4H). LCMS (m/z): 438,10 ($\text{M} + 1$) $^+$ 95,84% (210 nm), 97,84% (254 nm). HPLC: 95,99% (210nm), 95,31% (254nm).

***N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamidă**



4-Izocianato-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen (preparat utilizând metoda generală A2) și 4H-1,2,4-triazol-3-sulfonamidă s-au utilizat în metoda generală C3 pentru a se obține compusul din titlu sub forma unui solid alb (31 mg, 62%); ^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ = 9,83 (bs, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 2,73 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,64 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 1,91-1,86 (m, 4H); ^{13}C RMN (150 MHz, DMSO- d_6): 159,2, 149,8, 148,7, 142,5, 137,2, 132,8, 116,1, 33,0, 30,9, 25,6; LCMS Puritate: >95%; LCMS (m/z): 348 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HRMS calculat pentru $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}_1$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 346,0979, a fost de 346,0983.

N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-izopropil-1H-1,2,3-triazol-4-sulfonamidă

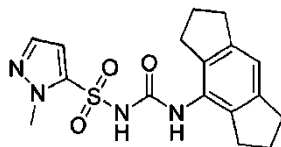


1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-amină, **7** (100 mg, 0,578 mmoli) s-a dizolvat în THF anhidru (5 mL) și s-a tratat cu Et_3N (70 mg, 0,693 mmoli) la RT. Soluția s-a tratat cu trifosgen (70 mg, 0,231 mmoli) și amestecul rezultat s-a agitat la 70 °C timp de 3h. Amestecul de reacție s-a concentrat *in vacuo*. Reziduul obținut s-a agitat cu n-pentan (20 mL) timp de 10 min și s-a filtrat prin celite. Filtratul s-a concentrat *in vacuo* pentru a se obține izocianat sub forma unui solid alb. Într-un alt balon cu fundul rotund de 50 mL, 1-izopropil-1H-1,2,3-triazol-4-sulfonamida (95 mg, 0,50 mmoli) s-a dizolvat în THF anhidru (5 mL) și s-a tratat cu atenție cu NaH (42 mg, 1,05 mmoli) la 0 °C în azot. Acesta s-a agitat la RT timp de 45 de minute și s-a tratat cu soluția menționată anterior de izocianat în THF în azot. Amestecul de reacție rezultat s-a agitat la RT timp de 5 h. La finalizare (TLC, 70% acetat etilic-hexani, R_f , 0,3), amestecul de reacție s-a diluat cu soluție saturată de NH_4Cl și s-a extras cu EtOAc (2 x 25 mL). Extractul organic combinat s-a spălat cu apă, soluție salină, s-a uscat (Na_2SO_4) și s-a concentrat *in vacuo*. Produsul brut s-a purificat prin HPLC preparativă de fază inversă [coloană: Gemini NX C18 (21,5 mm x 150 mm dimensiune a particulelor de 5 μm); debit: 15 mL/min; eluent: 10 mM bicarbonat de amoniu în apă (A) & MeCN (B); gradient: T/% B= 0/10, 2/20, 8/65]. Frațiile s-au liofilizat pentru a se obține N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-izopropil-1H-1,2,3-triazol-4-sulfonamidă (25 mg, 12%), sub forma unui solid alb. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8,75 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,9 (m, 1H), 2,79 (t, J = 7,2 Hz, 4H), 2,60 (t, J = 7,2 Hz, 4H), 1,96-1,89 (m, 4H), 1,5 (d, J =6,8

Hz, 6H). LCMS (m/z): 390,10 $[M+H]^+$; 100% (210 nm), 100% (254 nm). HPLC: 96,05% (210nm), 96,13% (254nm). HRMS calculat pentru $C_{18}H_{22}N_5O_3S_1$ $[M-H]^-$ 388,1449, a fost de 388,1457.

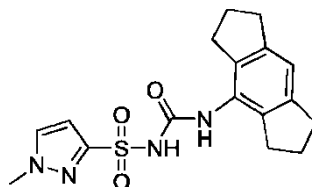
PIRAZOLI

N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-metil-1H-pirazol-5-sulfonamidă



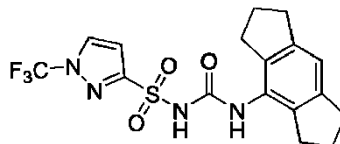
4-Izocianato-8-metil-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen (preparat utilizând metoda generală A2) și 1-metil-1H-pirazol-5-sulfonamidă s-au utilizat în metoda generală C2 pentru a se obține compusul din titlu sub forma unui solid alb (8 mg) 20%. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7,95 (bs, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,02 (s, 3H), 2,77 (t, J = 16 Hz, 4H), 2,60 (t, J = 16 Hz, 4H), 1,96-1,88 (m, 4H). ^{13}C RMN (150 MHz, DMSO- d_6): δ = 143,1, 142,9, 137,2, 125,2, 117,4, 110,0, 109,0, 108,7, 38,6, 33,0, 30,7, 25,5; Puritate LCMS: >95%; LCMS (m/z): 361 $[M+H]^+$; HRMS calculat pentru $C_{17}H_{20}N_4O_3S$ $(M+H)^+$, 361,13289, a fost de 361,13213.

N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-metil-1H-pirazol-3-sulfonamidă



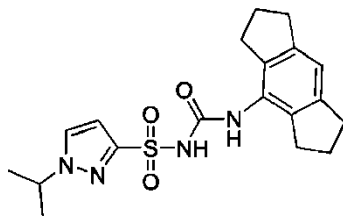
4-Izocianato-8-metil-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen (preparat utilizând metoda generală A1) și 1-metil-1H-pirazol-3-sulfonamidă s-au utilizat în metoda generală C1 pentru a se obține compusul din titlu sub forma unui solid alb (40 mg, 8%). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 10,8 (brs, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,80 (t, J = 7,2 Hz, 4H), 2,62 (t, J = 7,2 Hz, 4H), 1,96 (t, J = 7,2 Hz, 4H). LCMS (m/z): 383,10 $(M+Na)^+$; 96,00% (210 nm), 93,44% (254 nm). HPLC: 97,86% (210nm), 97,44% (254nm).

N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-sulfonamidă



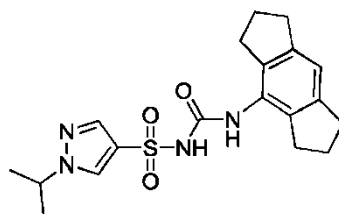
4-Izocianato-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen (preparat utilizând metoda generală A1) și 1-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-sulfonamidă s-au utilizat în metoda generală C2 pentru a se obține compusul din titlu sub forma unui solid alb (5 mg, 1 %). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ = 8,28 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 2,8, 1H), 6,91 (s, 1H), 2,84 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,75 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,03 (m, J = 7,4 Hz, 4H).

***N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-izopropil-1H-pirazol-3-sulfonamidă**

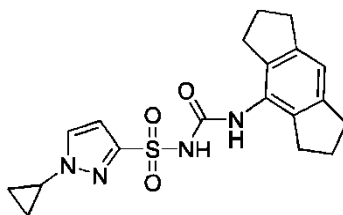


4-Izocianato-8-metil-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen (preparat utilizând metoda generală A1) și 1-izopropil-1H-pirazol-3-sulfonamidă s-au utilizat în metoda generală C1 pentru a se obține compusul din titlu sub forma unui solid alb deschis (40 mg, 9%). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 10,92 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,0 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,67-4,59 (m, 1H), 2,78 (t, J = 7,2 Hz, 4H), 2,58 (t, J = 7,2 Hz, 4H), 1,95-1,91 (m, 4H), 1,44 (d, J = 6,8 Hz, 6H). LCMS (m/z): 387,1 ($M-1$); 97,14% (210 nm), 95,11 % (254 nm). HPLC: 95,57% (210nm), 93,53% (254 nm).

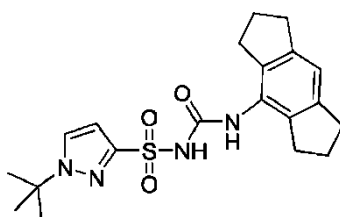
***N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-izopropil-1H-pirazol-4-sulfonamidă**



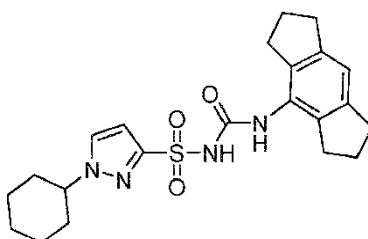
4-Izocianato-8-metil-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen (preparat utilizând metoda generală A1) și 1-izopropil-1H-pirazol-4-sulfonamidă s-au utilizat în metoda generală C3 pentru a se obține compusul din titlu sub forma unui solid alb (40 mg, 10%) ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 10,6 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,63-4,57 (m, 1H), 2,80 (t, J = 7,2 Hz, 4H), 2,57 (t, J = 7,6 Hz, 4H), 1,94-1,89 (m, 4H), 1,42 (d, J = 6,8 Hz, 6H). LCMS (m/z): 389,20 ($M+1$)⁺; 97,25% (210 nm), 94,22% (254 nm). HPLC: 97,13% (210nm), 95,06% (254nm).

1-ciclopropil-*N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)carbamoil)-1*H*-pirazol-3-sulfonamidă

4-Izocianato-8-metil-1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen (preparat utilizând metoda generală A1) și 1-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-sulfonamidă s-au utilizat în metoda generală C3 pentru a se obține compusul din titlu sub forma unui solid alb (20 mg, 6%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7,83 (s, 1H), 7,8 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 3,81 - 3,71 (m, 1H), 2,77 (t, *J* = 7,4 Hz, 4H), 2,64 (t, *J* = 7,4 Hz, 4H), 2,02 - 1,86 (m, 4H), 1,09 - 0,93 (m, 4H).

1-(*terț*-butil)-*N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)carbamoil)-1*H*-pirazol-3-sulfonamidă

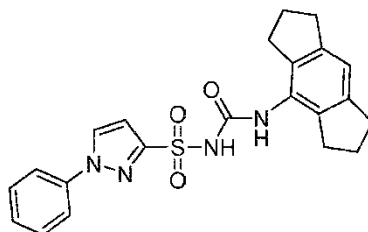
4-Izocianato-8-metil-1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen (preparat utilizând metoda generală A1) și 1-(*terț*-butil)-1*H*-pirazol-3-sulfonamidă s-au utilizat în metoda generală C3 pentru a se obține compusul din titlu sub forma unui solid galben deschis (120 mg, 51%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 10,85 (br.s., 1H), 7,95 (s, 1H), 7,88 (br.s., 1H), 6,88 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 2,79 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,61 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 1,96 (m, 4H), 1,55 (s, 9H). LCMS (*m/z*): 403,15 (*M* + 1)⁺; 97,86% (210 nm), 96,50% (254 nm). HPLC: 96,45% (210nm), 95,89% (254nm).

1-ciclohexil-*N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)carbamoil)-1*H*-pirazol-3-sulfonamidă

4-Izocianato-8-metil-1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen (preparat utilizând metoda generală A1) și 1-ciclohexil-1*H*-pirazol-3-sulfonamidă s-au utilizat în metoda generală C3 pentru a se

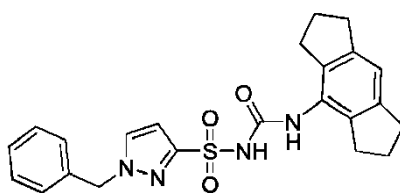
obține compusul din titlu sub forma unui solid alb (20 mg, 6%). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 10,8 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,99 (d, J = 2,4, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,75 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,33 - 4,20 (m, 1H), 2,79 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,58 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,05 - 1,88 (m, 6H), 1,86 - 1,63 (m, 6H), 1,48 - 1,33 (m, 2H).

***N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)carbamoil)-1-fenil-1*H*-pirazol-3-sulfonamidă**



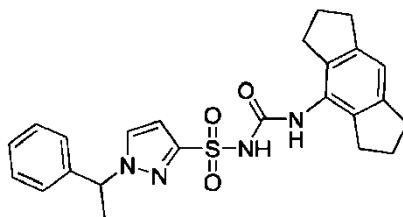
4-Izocianato-8-metil-1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen (preparat utilizând metoda generală A1) și 1-fenil-1*H*-pirazol-3-sulfonamidă s-au utilizat în metoda generală C1 pentru a se obține compusul din titlu sub forma unui solid alb deschis (110 mg, 27%). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 10,92 (s, 1H), 8,61 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,95 (br.s., 1H), 7,86 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,56 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,41 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,9 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 2,77 (t, J = 7,2 Hz, 4H), 2,62 (t, J = 7,2 Hz, 4H), 1,91-1,83 (m, 4H). LCMS (m/z): 421,05 ($M - 1$); 96,62% (210 nm), 95,12% (254 nm). HPLC: 95,2% (210 nm), 95,77% (254 nm).

1-benzil-*N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)carbamoil)-1*H*-pirazol-3-sulfonamidă



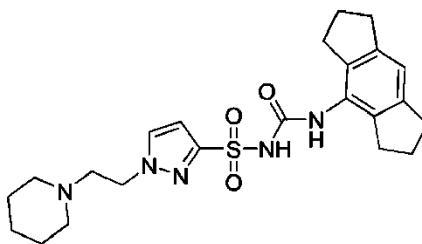
4-Izocianato-8-metil-1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen (preparat utilizând metoda generală A1) și 1-benzil-1*H*-pirazol-3-sulfonamidă s-au utilizat în metoda generală C3 pentru a se obține compusul din titlu sub forma unui solid alb (85 mg, 34%). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 10,85 (s, 1H), 8,05 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,32-7,31 (m, 3H), 7,24-7,22 (m, 2H), 6,93 (s, 1H), 6,78 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,44 (s, 2H), 2,80 (t, J = 7,6 Hz, 4H), 2,57 (t, J = 7,2 Hz, 4H), 1,96 (m, 4H). LCMS (m/z): 437,15 ($M + 1$); 97,70% (210 nm), 96,86% (254 nm). HPLC: 98,05% (210 nm), 97,56% (254 nm).

***N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)carbamoil)-1-(1-feniletil)-1*H*-pirazol-3-sulfonamidă**



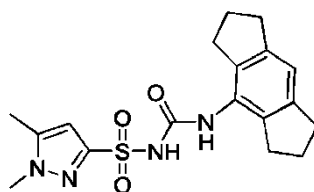
4-Izocianato-8-metil-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen (preparat utilizând metoda generală A1) și 1-(1-feniletil)-1H-pirazol-3-sulfonamidă s-au utilizat în metoda generală C3 pentru a se obține compusul din titlu sub forma unui solid alb (0,13 g, 38%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7,94 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,34 - 7,18 (m, 5H), 6,85 (s, 1H), 6,62 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 5,68 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 2,76 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,58 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 1,90 (p, J = 7,4 Hz, 4H), 1,8 (d, J 7,1 Hz, 3H).

***N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazol-3-sulfonamidă**

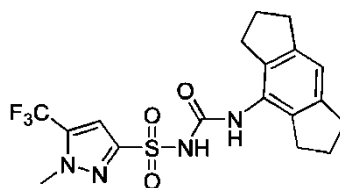


4-Izocianato-8-metil-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen (preparat utilizând metoda generală A1) și 1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazol-3-sulfonamidă s-au utilizat în metoda generală C3 pentru a se obține compusul din titlu sub forma unui solid alb (110 mg, 25%). ^1H RMN (400 MHz, CD $_3$ OD): δ = 7,76 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,73 (d, J = 2,4 Hz 1H), 4,55 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,41 (t, J = 6,0Hz, 2H), 3,02 (s, 4H), 2,86 (t, J = 7,2 Hz, 4H), 2,78 (t, J = 7,2 Hz, 4H), 2,06-1,99 (m, 4H), 1,74-1,70 (m, 4H), 1,51 (d, J = 5,2 Hz ,2H). LCMS (m/z): 458,20 ($M+1$) $^+$; 100% (210 nm), 100% (254 nm). HPLC: 98,70% (210nm), 98,31% (254nm).

***N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-sulfonamidă**

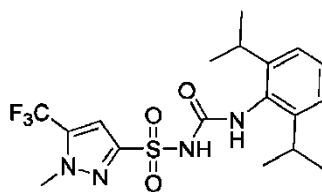


4-Izocianato-8-metil-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen (preparat utilizând metoda generală A1) și 1,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-sulfonamidă s-au utilizat în metoda generală C1 pentru a se obține compusul din titlu sub forma unui solid alb (15 mg, 4 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 10,7 (br.s., 1H), 7,98 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,80 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,62 (t, *J* = 7,6 Hz, 4H), 2,28 (s, 3H), 1,98-1,93 (m, 4H). LCMS (*m/z*): 397,10 (M+Na)⁺; 97,75% (210 nm), 88,23% (254 nm). HPLC: 94,42% (210nm), 95,19% (254nm). ***N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-3-sulfonamidă**



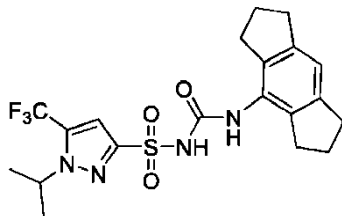
4-Izocianato-8-metil-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen (preparat utilizând metoda generală A1) și 1-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-3-sulfonamidă s-au utilizat în metoda generală C3 pentru a se obține compusul din titlu sub forma unui solid alb (200 mg, 48%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ = 7,10 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,03 (s, 3H), 2,83 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,74- (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,03-1,99 (m, 4H). LCMS(*m/z*): 429,10 (M + 1)⁺; 97,73% (210 nm), 95,71% (254 nm). HPLC: 94,95% (210nm), 93,52% (254nm).

***N*-((2,6-diizopropilfenil)carbamoil)-1-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-3-sulfonamidă**



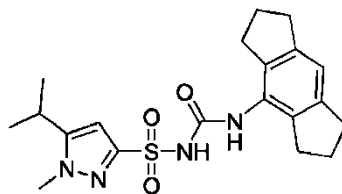
2-Izocianato-1,3-diizopropilbenzen (preparat utilizând metoda generală A1) și 1-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-3-sulfonamidă s-au utilizat în metoda generală C3 pentru a se obține compusul din titlu sub forma unui solid alb (70 mg, 39%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ = 7,18-7,16 (m, 1H), 7,10-7,08 (m, 3H), 4,03 (s, 3H), 3,17-3,13 (m, 2H), 1,03 (d, *J* = 6,0 Hz, 12H). LCMS (*m/z*): 433,15 (M + 1)⁺; 99,73% (210 nm), 98,16% (254 nm). HPLC: 97,51% (210 nm), 95,47% (254 nm).

***N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-izopropil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-3-sulfonamidă**



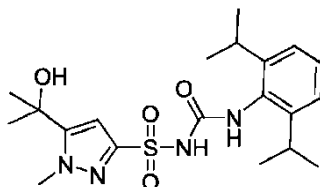
4-Izocianato-8-metil-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen (preparat utilizând metoda generală A1) și 1-izopropil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-3-sulfonamidă s-au utilizat în metoda generală C3 pentru a se obține compusul din titlu sub forma unui solid alb (15 mg, 12%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 8,54 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,62-4,56 (m, 1H), 2,76 (t, *J*=7,2 Hz, 4H), 2,67 (t, *J*=7,6 Hz, 4H), 1,92-1,84 (m, 4H), 1,44 (d, *J*= 6,4 Hz, 6H). LCMS (*m/z*): 455,05 (M-1)⁻; 96,13% (210 nm), 95,41% (254 nm). HPLC: 95,71% (210 nm), 95,12% (254 nm).

***N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-5-izopropil-1-metil-1*H*-pirazol-3-sulfonamidă**



4-Izocianato-8-metil-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen (preparat utilizând metoda generală A1) și 5-izopropil-1-metil-1*H*-pirazol-3-sulfonamidă s-au utilizat în metoda generală C3 pentru a se obține compusul din titlu sub forma unui solid alb (10 mg, 17%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ = 6,88 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,08 - 3,03 (m, 1H), 2,83 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,71 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,04-1,96 (m, 4H), 1,21 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H). LCMS(*m/z*): 403,20 (M + 1)⁺; 98,39% (210 nm), 94,19% (254 nm). HPLC: 95,62% (210nm), 93,00% (254nm).

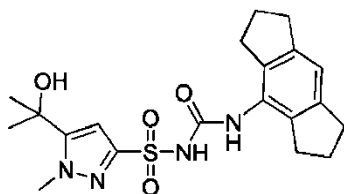
***N*-((2,6-diizopropilfenil)carbamoil)-5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-metil-1*H*-pirazol-3-sulfonamidă**



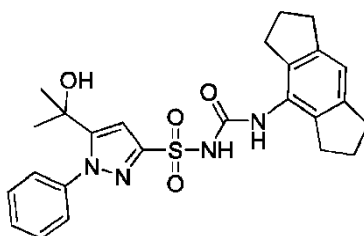
2-Izocianato-1,3-diizopropilbenzen (preparat utilizând metoda generală A1) și 5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-metil-1*H*-pirazol-3-sulfonamidă s-au utilizat în metoda generală C1 pentru a se obține compusul din titlu sub forma unui solid alb (90 mg, 26%). ¹H RMN (400 MHz,

CD₃OD): δ = 7,25-7,24 (m, 1H), 7,16-7,14 (m, 2H), 6,67(s, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,11-3,08 (m, 2H), 1,61 (s, 6H), 1,16 (d, J = 6,8 Hz, 12H). LCMS (m/z): 423,20 ($M + 1$)⁺; 99,16% (210 nm), 97,19% (254 nm). HPLC: 98,16% (210nm), 97,09% (254nm).

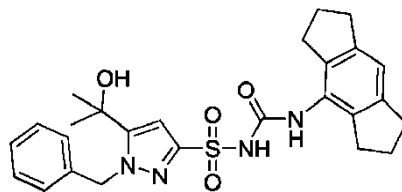
***N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)carbamoil)-5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-metil-1*H*-pirazol-3-sulfonamidă.**



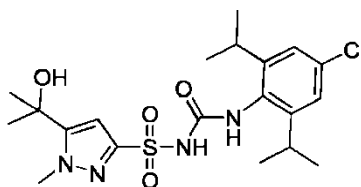
4-Izocianato-8-metil-1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen (preparat utilizând metoda generală A1) și 5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-metil-1*H*-pirazol-3-sulfonamidă s-au utilizat în metoda generală C1 pentru a se obține compusul din titlu sub forma unui solid alb (70 mg, 15%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,01 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,51 (s, 1H), 4,02 (s, 3H), 2,79 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,62 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 1,95 (p, J = 7,4 Hz, 4H), 1,50 (s, 6H). ***N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)carbamoil)-5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-fenil-1*H*-pirazol-3-sulfonamidă**



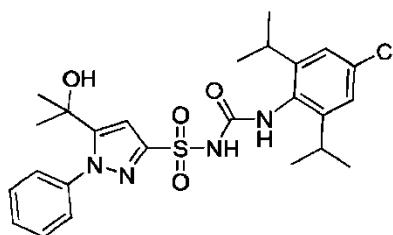
4-Izocianato-8-metil-1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen (preparat utilizând metoda generală A1) și 5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-fenil-1*H*-pirazol-3-sulfonamidă s-au utilizat în metoda generală C1 pentru a se obține compusul din titlu sub forma unui solid alb (10 mg, 2%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ = 7,54 (s, 5H), 6,59 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 2,86 (t, J = 7,2 Hz, 4H), 2,69 (t, J = 7,2 Hz, 4H), 2,05-1,96 (m, 4H), 1,44 (s, 6H). LCMS (m/z): 481,20 ($M - 1$)⁻; 93,76% (210 nm), 93,24% (254 nm). HPLC: 95,86% (210 nm), 93,93% (254 nm). **1-benzil-*N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)carbamoil)-5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1*H*-pirazol-3-sulfonamidă**



4-izocianato-8-metil-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen (preparat utilizând metoda generală A1) și 1-benzil-5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-pirazol-3-sulfonamidă s-au utilizat în metoda generală C1 pentru a se obține compusul din titlu sub forma unui solid alb (40 mg, 7%). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 7,20\text{--}7,14$ (m, 5H), 6,95 (s, 2H), 6,73 (s, 1H), 5,77 (s, 2H), 2,86 (t, $J = 7,2$ Hz, 4H), 2,68 (t, $J = 7,6$ Hz, 4H), 2,01–1,94 (m, 4H), 1,51 (s, 6H). LCMS (m/z): 494,7 ($M + 1$) $^+$; 98,74% (210 nm), 96,05% (254 nm). HPLC: 95,11% (210 nm), 95,08% (254 nm). ***N*-((4-cloro-2,6-diizopropilfenil)carbamoil)-5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-sulfonamidă**



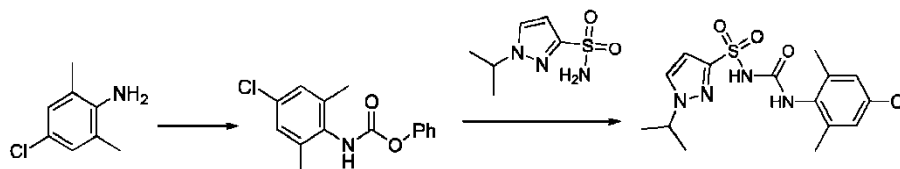
5-cloro-2-izocianato-1,3-diizopropilbenzen (preparat utilizând metoda generală A2) și 5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-sulfonamidă s-au utilizat în metoda generală C2 pentru a se obține compusul din titlu sub forma unui solid alb (83 mg, 17%). ^1H RMN (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) $\delta = 7,81$ (s, 1H), 7,10 (s, 2H), 6,42 (s, 1H), 5,45 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,03 (hept, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,47 (s, 6H), 1,05 (d, $J = 1,8$ Hz, 12H). HRMS calculat pentru $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{Cl}_1\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_1$ [$M - \text{H}$] $^-$ 455,1525, a fost de 455,1515. ***N*-((4-cloro-2,6-diizopropilfenil)carbamoil)-5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-fenil-1H-pirazol-3-sulfonamidă**



5-cloro-2-izocianato-1,3-diizopropilbenzen (preparat utilizând metoda generală A2) și 5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-fenil-1H-pirazol-3-sulfonamidă s-au utilizat în metoda generală C2 pentru a se obține compusul din titlu sub forma unui solid alb (168 mg, 31%). ^1H RMN (600 MHz,

DMSO- d_6) δ = 7,87 (s, 1H), 7,52 (s, 5H), 7,10 (s, 2H), 6,71 (s, 1H), 5,42 (s, 1H), 3,10 - 2,92 (m, 2H), 1,31 (s, 6H), 1,02 (d, J = 7,0 Hz, 12H). HRMS calculat pentru $C_{25}H_{30}Cl_1N_4O_4S_1$ $[M-H]^-$ 517,1682, a fost de 517,1671.

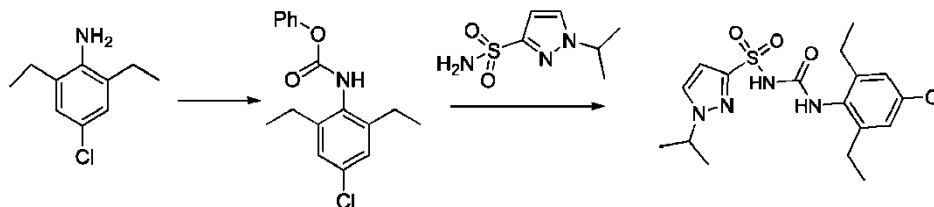
N-((4-cloro-2,6-dimetilfenil)carbamoil)-1-izopropil-1H-pirazol-3-sulfonamidă



O soluție de 4-cloro-2,6-dimetilaniline (50 mg, 0,321 mmoli) în DCM (5 mL) s-a tratat cu Et_3N (50 mg, 0,48 mmoli) și s-a răcit la 0 °C, s-a adăugat în picături Cloroformat de fenil (60 mg, 0,39 mmoli) la 0 °C. Amestecul de reacție s-a răcit la RT și s-a agitat timp de 12 h. La finalizare, amestecul de reacție s-a diluat cu soluție saturată de $NaHCO_3$, s-a extras cu DCM (2 x 20 mL) și extractul organic combinat s-a spălat cu apă, soluție salină, s-a uscat (Na_2SO_4) și s-a concentrat *in vacuo*. Reziduul obținut s-a spălat cu n-pentan și s-a uscat *in vacuo* pentru a se obține fenil(4-cloro-2,6-dimetilfenil)carbamate (75 mg, 85%) sub forma unui solid maroniu. 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7,46-7,37 (m, 4H), 7,26-7,20 (m, 2H), 7,12-7,11(m, 2H), 2,33(s, 6H). LCMS (m/z): 275,9 $[M+H]^+$.

1-Izopropil-1H-pirazol-3-sulfonamida (150 mg, 0,79 mmoli) s-a dizolvat în THF anhidru (5 mL) și s-a tratat cu atenție cu NaH (80 mg, 1,98 mmoli) la 0 °C în atmosferă de azot. Amestecul rezultat s-a agitat la RT timp de 30 min, apoi s-a tratat cu o soluție de fenil(4-cloro-2,6-dimetilfenil)carbamate (240 mg, 0,87 mmoli) în THF (3 mL) în atmosferă de azot la 0 °C. Amestecul de reacție rezultat s-a răcit la RT și s-a agitat timp de 3 h. La finalizare, amestecul de reacție s-a diluat cu soluție saturată de NH_4Cl , s-a extras cu EtOAc (2 x 30 mL) și extractul organic combinat s-a spălat cu apă, soluție salină, s-a uscat (Na_2SO_4) și s-a concentrat *in vacuo*. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie pe coloană pe gel de silice (60-120 de ochiuri) utilizând 40% eluant EtOAc-hexani pentru a se obține N-((4-cloro-2,6-dimetilfenil)carbamoil)-1-izopropil-1H-pirazol-3-sulfonamidă (90 mg, 31%) sub forma unui solid alb, 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 11,05 (s, 1H), 7,99 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,13 (s, 2H), 6,73(d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,64-4,57 (m, 1H), 2,03 (s, 6H), 1,43 (d, J = 6,8 Hz, 6H). LCMS (m/z): 370,95 $[M+H]^+$; 97,62% (210 nm), 97,48% (254 nm). HPLC: 97,20% (210nm). HRMS calculat pentru $C_{15}H_{18}Cl_1N_4O_3S_1$ $[M-H]^-$ 369,0794, a fost de 369,0785.

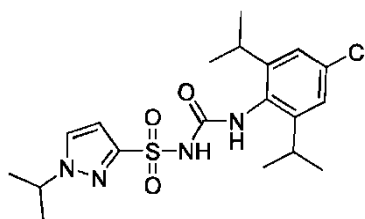
N-((4-cloro-2,6-dietilfenil)carbamoil)-1-izopropil-1H-pirazol-3-sulfonamidă



O soluție de 4-cloro-2,6-diciclopropilanilină (100 mg, 0,546 mmoli) în THF (5 mL) s-a răcit la 0 °C și s-a tratat cu NaH (30 mg, 0,66 mmoli) în atmosferă de azot și s-a agitat timp de 15 min. S-a adăugat în picături cloroformat de fenil (130 mg, 0,819 mmoli) la soluția menționată anterior la 0 °C. Amestecul de reacție s-a răcit la RT și s-a agitat timp de 12 h. La finalizare, amestecul s-a diluat cu EtOAc, s-a filtrat printr-un pat de celite și s-a concentrat *in vacuo*. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie pe coloană pe gel de silice (60-120 de ochiuri) utilizând 10% EtOAc-hexani pentru a se obține fenil(4-cloro-2,6-dietilfenil)carbammat (0,15 g, 91 %) sub forma unui solid alb. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 7,38-7,33 (m, 2H), 7,23-7,18 (m, 3H), 7,13 (m, 2H), 6,27 (s, 1H), 2,75-2,64 (m, 4H), 1,28-1,22 (m, 6H).

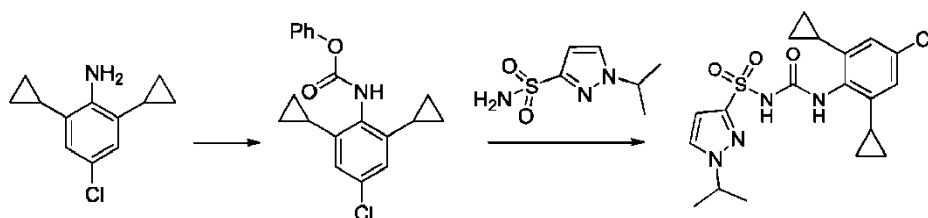
1-Izopropil-1H-pirazol-3-sulfonamida (75 mg, 0,40 mmoli) s-a dizolvat în THF anhidru (5 mL) și s-a tratat cu atenție cu NaH (40 mg, 0,99 mmoli) la 0 °C în atmosferă de azot. Amestecul rezultat s-a agitat la RT timp de 30 min apoi s-a tratat cu o soluție obținându-se fenil(4-cloro-2,6-dietilfenil)carbammat (130 mg, 0,44 mmoli) în THF (3 mL) în atmosferă de azot la 0 °C. Amestecul de reacție rezultat s-a răcit la RT și s-a agitat timp de 4 h. La finalizare, amestecul de reacție s-a diluat cu soluție saturată de NH_4Cl , s-a extras cu EtOAc (2 x 30 mL) și extractul organic combinat s-a spălat cu apă, soluție salină, s-a uscat (Na_2SO_4) și s-a concentrat *in vacuo*. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie pe coloană pe gel de silice (60-120 de ochiuri) utilizând 30-40% eluant EtOAc-hexani, urmată de triturarea cu eter dietilic și n-pentan pentru a se obține N-((4-cloro-2,6-dietilfenil)carbamoil)-1-izopropil-1H-pirazol-3-sulfonamidă (40 mg, 24%) sub forma unui solid alb. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 11,05 (s, 1H), 7,99 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,12 (s, 2H), 6,72 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,62-4,59 (m, 1H), 2,42 (q, J = 7,6 Hz, 4H), 1,43 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,02 (t, J = 7,6 Hz, 6H). LCMS (m/z): 399,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 96,72% (210nm). HPLC: 97,13% (210nm). HRMS calculat pentru $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}_1$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 397,1107, a fost de 397,1090.

N-((4-cloro-2,6-diizopropilfenil)carbamoil)-1-izopropil-1H-pirazol-3-sulfonamidă



5-Cloro-2-izocianato-1,3-diizopropilbenzen (preparat utilizând metoda generală A2) și 1-izopropil-1H-pirazol-3-sulfonamidă s-au utilizat în metoda generală C2 pentru a se obține compusul din titlu sub forma unui solid alb (221 mg, 49%). ^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ = 7,70 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,00 (s, 2H), 6,36 (s, 1H), 4,62 - 4,29 (m, 1H), 3,11 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 1,38 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,01 (d, J = 6,8 Hz, 12H). ^{13}C RMN (151 MHz, DMSO) δ = 160,96, 156,43, 150,19, 135,25, 131,49, 128,53, 123,27, 105,21, 54,23, 28,80, 24,15, 23,55. HRMS calculat pentru $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{Cl}_1\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_1$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 425,1420, a fost de 425,1409.

N-((4-cloro-2,6-diciclopropilfenil)carbamoil)-1-izopropil-1H-pirazol-3-sulfonamidă



O soluție de 4-cloro-2,6-diciclopropilanilină (150 mg, 0,724 mmoli) în THF (5 mL) s-a răcit la 0 °C. NaH (35 mg, 0,87 mmoli) s-a adăugat în porțiuni la soluția menționată anterior și s-a agitat timp de 20 min. S-a adăugat în picături cloroformat de fenil (170 mg, 1,08 mmoli) la soluția menționată anterior la 0 °C. Amestecul de reacție s-a răcit la RT și s-a agitat timp de 12 h. La finalizare, amestecul s-a diluat cu EtOAc, s-a filtrat prin celite și s-a concentrat *in vacuo*. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie pe coloană pe gel de silice (60-120 de ochiuri) utilizând 15% eluant EtOAc-hexani pentru a se obține fenil(4-cloro-2,6-diciclopropilfenil)carbamate (195 mg, 83%) sub forma unui solid alb. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 7,37-7,35 (m, 2H), 7,21-7,19 (m, 3H), 6,84-6,83 (m, 2H), 2,08-2,04 (m, 2H), 1,04-1,02 (m, 4H), 0,69-0,68 (m, 4H). LCMS (m/z): 328,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

1-Izopropil-1H-pirazol-3-sulfonamida (100 mg, 0,53 mmoli) s-a dizolvat în THF anhidru (5 mL) și s-a tratat cu atenție cu NaH (53 mg, 1,32 mmoli) la 0 °C în atmosferă de azot. Amestecul rezultat s-a agitat la RT timp de 30 min apoi s-a tratat cu o soluție de fenil(4-cloro-2,6-diciclopropilfenil)carbamate (190 mg, 0,582 mmoli) în THF (3 mL) în atmosferă de azot la 0 °C. Amestecul de reacție s-a răcit la RT și s-a agitat timp de 4 h. La finalizarea reacției amestecul de reacție s-a diluat cu soluție saturată de NH_4Cl , s-a extras cu EtOAc (2 x 30 mL) și extractul organic combinat s-a spălat cu apă, soluție salină, s-a uscat (Na_2SO_4) și s-a concentrat *in vacuo*. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie pe coloană pe gel de silice (60-120 de ochiuri) utilizând 40% eluant EtOAc-hexani pentru a se obține N-((4-cloro-2,6-diciclopropilfenil)carbamoil)-1-izopropil-1H-pirazol-3-sulfonamidă. Aceasta s-a triturat cu eter dietilic și n-pentan pentru a se obține (25 mg, 11%) sub forma unui solid alb. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 11,05 (s, 1H), 8,01-7,98 (m, 2H), 6,74 (s, 3H), 4,59-4,56 (m, 1H), 1,77 - 1,76 (m, 2H), 1,41 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 0,77-0,75 (m, 4H), 0,56-0,55 (m, 4H). LCMS (m/z):

423,00 [M+H]⁺; 93,58% (210 nm). HPLC: 92,87% (210nm). HRMS calculat pentru C₁₉H₂₂Cl₁N₄O₃S₁ [M-H]⁻ 421,1107, a fost de 421,1107.

Metodologia de testare biologică

Teste de inhibare a NLRP3

Următoarele teste se pot utiliza pentru a se determina activitatea de inhibare a compușilor de test pe inflamazomul NLRP3 utilizând stimuli obișnuiți, cum ar fi trifosfat de adenzină, nigericin, LeuLeu-OMe sau cristale de urat de monosodiu (MSU).

Cultură celulară

Pentru a se genera HMDM, se izolează monocite umane din sânge de crustă inflamatorie utilizând Ficoll-Plaque Plus (GE Healthcare) și centrifugare de densitate. Selectarea celulelor CD14⁺ se realizează utilizând perle magnetice MACS (Miltenil Biotec). Monocitele izolate CD14⁺ se diferențiază în cultură timp de 7 zile cu 10 ng/mL de CSF-1 uman (Miltenil Biotec) în mediu Dulbecco modificat Iscove (IMDM) care conține L-glutamină suplimentată cu 10% FBS și 1% penicilină/streptomicină (Life Technologies) astfel cum s-a descris de Croker și colab. 2013 Immunol Cell Biol 91:625.

Macrofagele derivate ale măduvei de șoarece (BMDM) au fost derivate de la progenitorii măduvei osoase izolate de la femuri și tibii ale șoarecilor C57BL/6. Oasele au fost spălate cu mediu, iar celulele măduvei osoase au fost cultivate timp de 7 zile în mediu RPMI 1640 suplimentat cu 10% FCS inactivat la căldură, 2 mM GlutaMAX (Life Technologies), 50 U/ml penicilină-streptomicină (Life Technologies) și 150 ng/mL M-CSF uman recombinant (fără endotoxine, exprimat și purificat de Facilitatea de exprimare a proteinelor de la Universitatea din Queensland).

Teste de activare a inflamazomului NLRP3

HMDM sunt însămânțate la 1 x 10⁵/ml. A doua zi, mediul peste noapte este înlocuit și celulele sunt stimulate cu serotipul *Escherichia coli* 0111: B4 (Sigma Aldrich) timp de 3 ore. Mediul este îndepărtat și înlocuit cu un mediu fără ser (SFM) care conține compusul de testare 30 min înainte de stimularea NLRP3. Celulele sunt apoi stimulate cu: hidrat de sare adenzin 5'-trifosfat disodică (5 mM 1 h), nigericin (10 μM 1 h), LeuLeu-OMe (1 mM 2 h) sau MSU (200 μg/ml 15 h). ATP poate fi furnizat de la Sigma Aldrich, nigericin și MSU de la Invivogen și LeuLeu-OMe de la Chem-Impex International.

BMDM sunt însămânțate la 1 x 10⁵/ml. A doua zi, mediul peste noapte este înlocuit și celulele sunt stimulate cu lipopolizaharida Ultrapure din tulpina de *Escherichia coli* K12 (InvivoGen) timp de 3 ore. Mediul este îndepărtat și înlocuit cu un mediu fără ser (SFM) care conține compusul de testare 30 min înainte de stimularea NLRP3. Celulele sunt apoi stimulate cu: hidrat de sare adenzin 5'-trifosfat disodică (1,25-5 mM 1 h), nigericin (5 μM 1 h), LeuLeu-

OMe (1 mM 2 h) sau MSU (200 µg/ml 15 h) . ATP poate fi furnizat de la Sigma Aldrich, nigericin și MSU de la Invivogen și LeuLeu-OMe de la Chem-Impex International.

Măsurarea IL-1 β , IL-18, TNF α și moartea celulară

Pentru testele ELISA și moartea celulară, celulele sunt însămânțate în plăci cu 96 de godeuri. Supernatanții sunt îndepărtați și analizați folosind kituri ELISA conform instrucțiunilor producătorului (DuoSet® R&D Systems, ReadySetGo!® eBioscience, BD OptEIA™ sau Perkin Elmer AlphaLISA®). Moartea celulară este evaluată prin măsurarea eliberării LDH în raport cu un martor 100% al lizei celulare folosind testul de citotoxicitate non-radioactivă CytoTox96® (Promega).

Studii asupra murinelor asupra nivelurilor compuse din plasmă sanguină și creier

Experiment general: Carbutamida a fost achiziționată de la Sigma Aldrich (Nr. Catalog 381578). Acetonitrilul a fost de calitate Chromasolv® HPLC (Sigma Aldrich, Sydney, Australia), acidul formic a fost de gradul AR 99% -100% Normapur (VWR International Pty Ltd, Brisbane, Australia), DMSO a fost de gradul ReagentPlus® (D5879, Sigma Aldrich, Sydney) , Australia) și H₂O Milli-Q a fost filtrată. Flaconul HPLC și insertiile de polipropilenă de la Agilent Technologies (Melbourne, Australia), în timp ce tuburile Eppendorf de 1,5 mL Protein LoBind Tubs erau de la VWR International Pty Ltd (Brisbane, Australia).

Pregătirea soluției de precipitații: 100 mL ACN și 5 µL de 10 mM carbutamidă în DMSO (ACN cu 135 ng/mL carbutamidă MS standard intern).

Pregătirea

curbei standard în plasmă: A 1 mg/mL compus de testat în 10 mM NH₄HCO₃ a fost preparat și diluat de 10 ori pentru a da o soluție stoc 100.000 ng/mL. O serie de diluții de 10 ori a soluției stoc de 100.000 ng/mL cu 10 mM NH₄HCO₃ a dat concentrații de 10.000, 1.000, 100 și 10 ng/mL. Soluția mămă de 100.000 ng/mL a fost diluată la 3:7 cu 10 mM NH₄HCO₃ pentru a da o concentrație de 30.000 ng/mL și o serie de diluții de 10 ori a dat concentrații de 3.000, 300, 30 și 3 ng/mL.

S-au adăugat 20 µL de soluție care conține compus de test și 160 µL de soluție de precipitare la 20 µL plasmă de șoarece într-un tub Eppendorf de legare scăzută. Probele au fost centrifugate, lăsate să stea la 4 °C timp de 10 minute și centrifugate la 14.000 × g timp de 8 min. 150 µL de supernatant au fost transferați într-un insert cu flacon HPLC. Probele au fost depozitate la 4 °C până la analiză.

Pregătirea curbei standard în Omogenatul de

creier: Soluțiile de probă preparate pentru curba standard cu plasmă au fost utilizate pentru curba standard de omogenizare a creierului.

Omogenatul de creier de șoarece de la martorul salin a fost decongelat și centrifugat timp de 3 minute sau până la omogenizare, sonicat timp de 1 min. Când s-a instalat spuma, 50 µL de omogenat de creier de șoarece s-au transferat într-un tub Eppendorf, urmat de 50 µL de compus de testat în 10 mM NH₄HCO₃, 150 µL de H₂O și 500 µL de soluție de precipitați la rece cu gheață

cu centrifugare după fiecare adăugare. Standardele au fost lăsate să stea la 4 °C timp de 10 minute și apoi centrifugate la $14.000 \times g$ timp de 8 minute. 200 μL de supernatant au fost transferați în insertul cu flacon HPLC asigurând că nu sunt prezente bule de aer și probele păstrate la 4 °C până la test.

Dozarea șoarecilor și perfuzarea transcardială

Dozare: Gavaj oral la 20 mg/kg

Punct în timp: 2 ore

Pregătire a compușilor din stoc pentru dozare la 4 mg/ml în PBS steril. Șoarecii au fost cântăriți și dozați prin administrare orală la 20 mg/kg pentru fiecare compus. După 2 ore, șoarecii au fost anesteziați folosind o combinație de Zoletil (50 mg/kg) și xilazină (10 mg/kg) și sângele a fost colectat prin puncție cardiacă în tuburi care conțin 20 μL de 100 mM EDTA. Sângele a fost centrifugat la $2000 \times g$ timp de 15 minute la 4 °C pentru a colecta plasma.

Pregătirea probelor de plasmă pentru analiză: 20 μL de NH_4HCO_3 și 160 μL soluție de precipitare s-au adăugat la 20 μL de plasmă de șoarece într-un tub Eppendorf cu legare scăzută. Probele au fost centrifugate, lăsate să stea la 4 °C timp de 10 minute și centrifugate la $14.000 \times g$ timp de 8 min. 150 μL de supernatant au fost transferați într-o insert cu flacon HPLC asigurând că nu sunt prezente bule de aer. Probele au fost depozitate la 4 °C până la test.

Pregătirea omogenatului de creier: Creierul de șoareci s-au perfuzat cu PBS timp de 5 minute apoi s-au disecat și s-au cântărit. Omogenatul de creier a fost preparat prin omogenizarea creierului total (0,5 g) cu 4 volume (2 ml) de apă deionizată și depozitat la -20 °C înainte de test. Omogenatul a fost dezghețat, centrifugat timp de 3 minute sau până la omogenizare, și sonicat timp de 1 min. Când s-a instalat spuma, 50 μL de omogenat de creier de șoarece s-au transferat într-un tub Eppendorf, urmat de 50 μL de 10 mM NH_4HCO_3 , 150 μL de H_2O și 500 μL de soluție de precipitate la rece cu gheață cu centrifugare după fiecare adăugare. 200 μL de supernatant au fost transferați în insertul cu flacon HPLC asigurând că nu sunt prezente bule de aer și probele s-au păstrat la 4 °C până la test.

Pregătirea probelor de creier pentru analiză: 50 μL de creier de șoarece au fost transferați într-un tub Eppendorf, urmat de 50 μL de 10 mM NH_4HCO_3 , 150 μL de H_2O și 500 μL de soluție de precipitate la rece cu gheață cu centrifugare după fiecare adăugare. Soluțiile au fost lăsate să stea la 4 °C timp de 10 minute și apoi centrifugate la $14.000 \times g$ timp de 8 minute. 200 μL de supernatant au fost transferați în insertul cu flacon HPLC asigurând că nu sunt prezente bule de aer și probele păstrate la 4 °C până la test.

LC-MS/MS: Probele au fost analizate pe un MS Sciex 4000QTrap MS cu 2 unități de livrare a solventului Shimadzu Nexera LC-30AD, Shimadzu Nexera SIL-30AC Auto-probă, Shimadzu Prominence DGU-20A₅ Degasser, Shimadzu Prominence CBM-20A System Controller și

Shimadzu Prominence CTO-20A Cuptor cu coloane. Cuptorul cu coloane a fost setat la 40 °C, în timp ce automatizatorul a fost setat la 15 °C. S-au făcut injecții de 2 µL și s-au efectuat teste MS în modul de monitorizare a reacțiilor selectate (SRM) folosind Turbo Spray (-)-ESI cu rezoluție joasă Q1 și rezoluție scăzută Q3. Parametri MS: CUR: 30,00, IS: - 4300,00, TEM: 500,00, GS1: 50,00, GS2: 50,00, adică: ON, CAD: Înalt, DP - 60,00, EP -10,00, CXP-15,00. MCC950 SRM: Q1 403,2 până la Q3 204,3 Da, amestecați 150 msec, CE -27 și carbutamidă (IS) SRM: Q1 270,0 până la Q3 171,0 Da, restituiți 100 msec, CE -25. Coloană HPLC: Waters Atlantis® T3 5 µm 2,1 × 50mm cu Atlantis® T3 5 µm 2,1 × 10 mm coloana de protecție. Debituri și solvent: 0,35 ml/min, solvent A: 0,1% acid formic în H₂O, solvent B: 0,1% acid formic în ACN; izocratic 2% B de la 0 → 2 minute, gradient 2% → 100% B din 2 → 5 minute, izocratic 100% din 5 → 9 minute, gradient 100% → 2% B din 9 → 9,1 minute și izocratic 2% B de la 9,1 → 13 min. Zonele de vârf din datele SRM pentru carbutamidă și compusul de test au fost analizate folosind software-ul AB Sciex's Analyst folosind Quantitation Wizard. Zona de vârf a fost reprezentată împotriva concentrației de ng/mL în 20 µL 3 până la 30.000 ng/mL de soluții de compus de testare și a fost determinată gama inferioară și superioară de răspuns liniar. Aceste date au fost apoi reprezentate în Microsoft Excel și ecuația de răspuns liniar a fost utilizată pentru a determina concentrația compusului de test în soluțiile plasmatice de 20 µL. În mod similar, pentru eșantioanele de omogenizare ale creierului, zonele de vârf ale soluțiilor de 50 µL 3 până la 3.000 ng/mL au fost utilizate pentru a determina concentrația compusului de testat în soluțiile de omogenare ale creierului de 50 µL.

REZULTATE

Seriile complete de tPSA și rezultatele biologice se prezintă în tabelele de mai jos, totuși datele selectate sunt prezentate mai jos pentru anumiți compuși conform invenției.

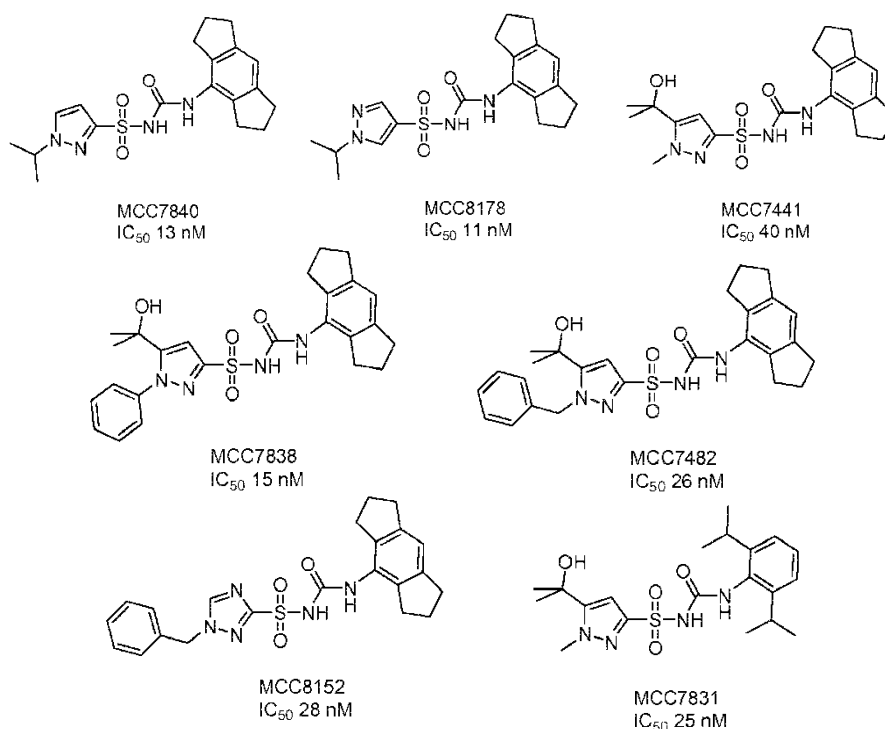
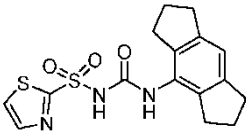


Table 1: Zona suprafeței polare topologice (tPSA) și masa moleculară ale compusului selectat.

SMILES	DENUMIRE	tPSA	MV
 <chem>O=C(NC1=C2C(CCC2)=CC3=C1CCC3)NS(=O)(=O)C4=NC=CS4</chem>	N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)thiazol-2-sulfonamidă	88	363

Tabelul 2: Date de caracterizare a compusului HRMS; Inhibarea eliberării IL-1 β IC₅₀ în testul pe bază de celule nM utilizând HMDM sau BMDM (<100 nM = '++++' / <1 μ M = '+++ ' / <10 μ M = '++ ' / <50 μ M = '+'); Inhibarea eliberării IL-18 IC₅₀ în testul pe bază de celule nM utilizând HMDM (<100 nM = '++++' / <1 μ M = '+++ ' / <10 μ M = '++ ' / <50 μ M = '+'). "ND" = nedeterminat.

Denumire	Formula chimică	Formula HRMS	ESI+/-	Calc. HRMS	HRMS a fost de	IC50 medie a IL-1β de BMDM de Murine (nM)	IC50 medie a IL- 1β de HMD M (nM)	IC50 medie a IL-18 de HMD M (nM)
N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)furan-2-sulfonamidă (exemplu comparativ MCC950)	C20H24N2O5S	C20H23N2O5S1	ESI-	403,1333	403,1351	++++	++++	++++
N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)tiazol-2-sulfonamidă	C16H17N3O3S2					ND	+	ND
1-benzil-N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1H-1,2,4-triazol-3-sulfonamidă	C22H23N5O3S	C22H22N5O3S1	ESI-	436,1449	436,1436	ND	++++	++++
N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-metil-1H-pirazol-5-sulfonamidă	C17H20N4O3S	C17H21N4O3S1	ESI+	361,1329	361,1321	ND	++	ND

Denumire	Formula chimică	Formula HRMS	ESI+/-	Calc. HRMS	HRMS a fost de	IC50 medie a IL-1 β de BMDM de Murine (nM)	IC50 medie a IL- 1 β de HMD M (nM)	IC50 medie a IL-18 de HMD M (nM)
N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-metil-1H-pirazol-3-sulfonamidă	C17H20N4O3S	C17H19N4O3S1	ESI-	359,1183	359,1176	ND	+++	ND
N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-sulfonamidă	C17H17F3N4O3S	C17H18F3N4O3S1	ESI+	415,1046	415,1063	ND	++++	ND
N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-izopropil-1H-pirazol-3-sulfonamidă	C19H24N4O3S	C19H23N4O3S1	ESI-	387,1496	387,1514	ND	++++	++++
N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-izopropil-1H-pirazol-4-sulfonamidă	C19H24N4O3S					ND	++++	++++

Denumire	Formula chimică	Formula HRMS	ESI+/-	Calc. HRMS	HRMS a fost de	IC50 medie a IL-1β de BMDM de Murine (nM)	IC50 medie a IL- 1β de HMD M (nM)	IC50 medie a IL-18 de HMD M (nM)
1-ciclopropil-N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1H-pirazol-3-sulfonamidă	C19H22N4O3S	C19H23N4O3S1	ESI+	387,1485	387,1501	ND	++++	ND
1-(terț-butil)-N-((12,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1H-pirazol-3-sulfonamidă	C20H26N4O3S	C20H27N4O3S1	ESI+	403,1798	403,1802	ND	++++	++++
1-ciclohexil-N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1H-pirazol-3-sulfonamidă	C22H28N4O3S	C22H29N4O3S1	ESI+	429,1955	429,1968	ND	+++	ND
N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-fenil-1H-pirazol-3-sulfonamidă	C22H22N4O3S	C22H23N4O3S1	ESI+	423,1485	423,1474	ND	+++	ND

Denumire	Formula chimică	Formula HRMS	ESI+/-	Calc. HRMS	HRMS a fost de	IC50 medie a IL-1β de BMDM de Murine (nM)	IC50 medie a IL- 1β de HMD M (nM)	IC50 medie a IL-18 de HMD M (nM)
1-benzil-N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1H-pirazol-3-sulfonamidă	C23H24N4O3S	C23H25N4O3S1	ESI+	437,1642	437,163	ND	++	ND
N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-(1-feniletil)-1H-pirazol-3-sulfonamidă	C24H26N4O3S	C24H27N4O3S1	ESI+	451,1798	451,1811	ND	+++	ND
N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazol-3-sulfonamidă	C23H31N5O3S	C23H30N5O3S1	ESI-	456,2075	456,2076	ND	++	ND
N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-sindacen-4-il)carbamoil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-sulfonamidă	C18H22N4O3S	C18H21N4O3S1	ESI-	373,134	373,1334	ND	+++	ND

Denumire	Formula chimică	Formula HRMS	ESI+/-	Calc. HRMS	HRMS a fost de	IC50 medie a IL-1β de BMDM de Murine (nM)	IC50 medie a IL- 1β de HMD M (nM)	IC50 medie a IL-18 de HMD M (nM)
N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-sulfonamidă	C18H19F3N4O3S	C18H18F3N4O3 S 1	ESI-	427,1057	427,1057	ND	+++	ND
N-((2,6-diizopropilfenil)carbamoil)-1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-sulfonamidă	C18H23F3N4O3S	C18H22F3N4O3S1	ESI-	431,137	431,1388	ND	++	ND
N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-izopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-sulfonamidă	C20H23F3N4O3S	C20H24F3N4O3S1	ESI+	457,1516	457,1528	ND	+++	ND
N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-5-izopropil-1-metil-1H-pirazol-3-sulfonamidă	C20H26N4O3S	C20H25N4O3S1	ESI-	401,1653	401,1637	ND	+++	ND

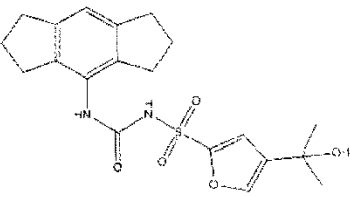
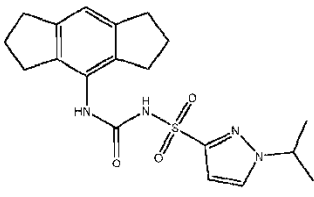
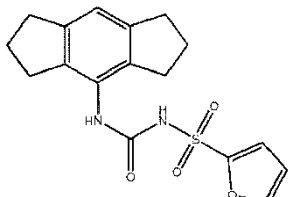
Denumire	Formula chimică	Formula HRMS	ESI+/-	Calc. HRMS	HRMS a fost de	IC50 medie a IL-1β de BMDM de Murine (nM)	IC50 medie a IL- 1β de HMD M (nM)	IC50 medie a IL-18 de HMD M (nM)
N-((2,6-diizopropilfenil)carbamoil)-5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-sulfonamidă	C20H30N4O4S	C20H29N4O4S1	ESI-	421,1915	421,1904	ND	++++	++++
N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-sindacen-4-il)carbamoil)-5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-sulfonamidă	C20H26N4O4S	C20H25N4O4S1	ESI-	417,1602	417,1603	++++	++++	++++
N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-fenil-1H-pirazol-3-sulfonamidă	C25H28N4O4S	C25H27N4O4S1	ESI-	479,1758	479,1758	++++	++++	++++
1-benzil-N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-pirazol-3-sulfonamidă	C26H30N4O4S	C26H29N4O4S1	ESI-	493,1915	493,1912	ND	++++	++++

Denumire	Formula chimică	Formula HRMS	ESI+/-	Calc. HRMS	HRMS a fost de	IC50 medie a IL-1β de BMDM de Murine (nM)	IC50 medie a IL- 1β de HMD M (nM)	IC50 medie a IL-18 de HMD M (nM)
N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-2-metiltiazol-5-sulfonamidă	C17H19N3O3S2	C17H18N3O3S2	ESI-	376,0795	376,0791	++++	ND	ND
N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-sindacen-4-il)carbamoil)-4H-1,2,4-triazol-3-sulfonamidă	C15H17N5O3S	C15H16N5O3S1	ESI-	346,0979	346,0983	++++	ND	ND
N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-izopropil-1H-1,2,3-triazol-4-sulfonamidă	C18H23N5O3S	C18H22N5O3S1	ESI-	388,1449	388,1457	+++	++++	ND
((4-cloro-2,6-diizopropilfenil)carbamoil)((5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)sulfonil)amidă sodică	C20H28ClN4NaO4 S	C20H28Cl1N4O4S1	ESI-	455,1525	455,1515	ND	++++	ND
((4-cloro-2,6-diizopropilfenil)carbamoil)((5-(2-	C25H30ClN4NaO4 S	C25H30Cl1N4O4S1	ESI-	517,1682	517,1671	ND	++++	ND

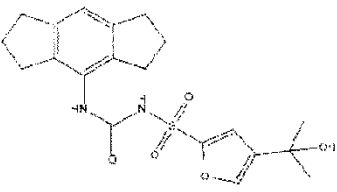
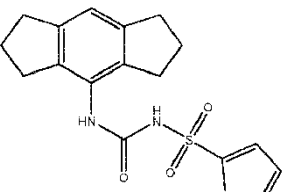
Denumire	Formula chimică	Formula HRMS	ESI+/-	Calc. HRMS	HRMS a fost de	IC50 medie a IL-1β de BMDM de Murine (nM)	IC50 medie a IL- 1β de HMD M (nM)	IC50 medie a IL-18 de HMD M (nM)
hidroxipropan-2-il)-1-fenil-1H- pirazol-3-il)sulfonil)amidă sodică								
N-((4-cloro-2,6- dimetilfenil)carbamoil)-1- izopropil-1H-pirazol-3- sulfonamidă	C15H19ClN4O3S	C15H18Cl1N4O3S1	ESI-	369,0794	369,0785	>10,000	++	ND
N-((4-cloro-2,6- dietilfenil)carbamoil)-1-izopropil- 1H-pirazol-3-sulfonamidă	C17H23ClN4O3S	C17H22Cl1N4O3S1	ESI-	397,1107	397,109	++	++	ND
((4-cloro-2,6- diizopropilfenil)carbamoil)((1- izopropil-1H-pirazol-3- il)sulfonil)amidă sodică	C19H26ClN4NaO3 S	C19H26Cl1N4O3S1	ESI-	425,1420	425,1409	ND	+++	ND
N-((4-cloro-2,6- d ciclopropilfenil)carbamoil)-1-	C19H23ClN4O3S	C19H22Cl1N4O3S1	ESI-	421,1107	421,1107	+++	+++	ND

Denumire	Formula chimică	Formula HRMS	ESI+/-	Calc. HRMS	HRMS a fost de	IC50 medie a IL-1 β de BMDM de Murine (nM)	IC50 medie a IL- 1 β de HMD M (nM)	IC50 medie a IL-18 de HMD M (nM)
izopropil-1H-pirazol-3- sulfonamidă								

Tabelul 3: Nivelurile plasmatice ale compuşilor de test selectaţi la momentul în timp de 2 ore după gavajul oral la 20 mg/Kg

			
	(exemplu comparativ MCC950)		(exemplu comparativ)
Concentraţia plasmei (ng/mL)	17490	28231	66260

Tabelul 4: Proprietăţile sulfonilureei, incluzând penetrare crescută a BBB, cu şi fără grupare hidroxilalchil pe inelul de furan.

		
	(exemplu comparativ MCC950)	(exemplu comparativ)
Concentraţie a creierului (ng/g)*	184	1339
Concentraţie a plasmei (ng/mL)	17490	66260
Raport^a Creier/Plasmă	0,0117	0,0203
tPSA	104,7	84,5

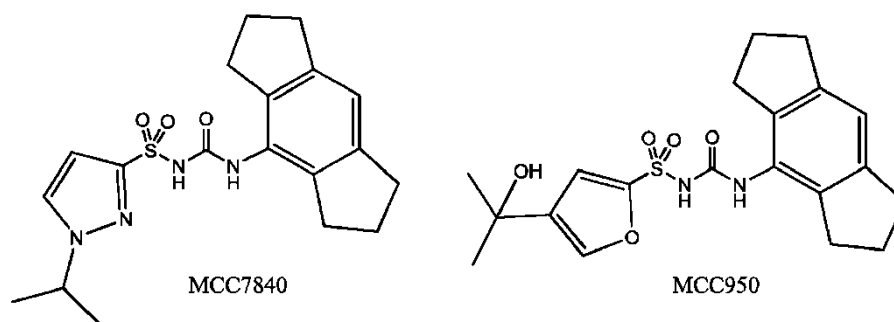
Concentraţia plasmei după dozare

Un studiu cu doză unică farmacocinetic al N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-izopropil-1H-pirazol-3-sulfonamidei (MCC7840 şi fiind un compus conform primului aspect) comparativ cu N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-4-(2-

hidroxipropan-2-il)furan-2-sulfonamida (MCC950) a utilizat o doză iv de 4 mg/Kg și o doză po de 20 mg/Kg au indicat în mod clar un timp de înjumătățire extins, o concentrație maximă mărită (C_{max}) și zona de sub curbă (AUC) pentru derivatul de pirazol comparativ cu furanul. Acest lucru este avantajos ducând la doze comparativ mai mici sau la o administrare mai puțin frecventă.

Procedura urmată a fost: S-au utilizat șoareci masculi C57BL/6 cu vârsta de 7-9 săptămâni cu 3 animale per grup. Șoarecii s-au dozat cu compusul de test utilizând un singur bolus intravenos sau gavaj oral. Probele de sânge s-au recoltat prin vena submandibulară sau safenă pentru testarea concentrațiilor plasmatice ale compusului prin LC-MS/MS la următoarele momente în timp: IV (3 șoareci): 0,083, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8 și 24 ore după dozare, PO (3 șoareci): 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8 și 24 ore după dozare. S-a efectuat metoda LC-MS/MS pentru determinarea cantitativă a compusului de test din matricea biologică corespunzătoare. Parametrii PK s-au calculat utilizând Phoenix WinNonlin 6,3. Rezultatele se prezintă grafic în FIG. de la 1A la 1C (MCC950) și FIG. de la 2A la 2C (MCC7840).

Structurile compusului relevant se prezintă mai jos și tabelele 5-8 conțin datele relevante:



Tabelele 5 și 6: PK și datele de biodisponibilitate pentru N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-4-(2-hidroxipropan-2-il)furan-2-sulfonamidă (MCC950) (exemplu comparativ)

Biodisponibilitatea MCC950 (exemplu comparativ) la șoarece (ng/mL)							
IV							
Timp IV (h)	M1	M2	M3	IV mediu		SD	CV (%)
0,0833	20200	17200	17700	18367	±	1607	8,75
0,250	16000	10200	12700	12967	±	2909	22,4
0,500	11700	9420	10500	10540	±	1141	10,8

Biodisponibilitatea MCC950 (exemplu comparativ) la șoarece (ng/mL)								
IV								
Timp IV (h)	M1	M2		M3	IV mediu		SD	CV (%)
0,0833	20200	17200		17700	18367	±	1607	8,75
1,00	9340	7730		8230	8433	±	824	9,77
2,00	7410	6000		5010	6140	±	1206	19,6
4,00	3280	2390		2130	2600	±	603	23,2
8,00	905	843		480	743	±	230	30,9
24,0	3,29	2,33		2,33	2,65	±	0,554	20,9
Parametrii PK		M1	M2	M3	IV mediu		SD	CV (%)
Rs _q _adj		1,000	0,998	0,999	--	±	--	--
Nr. puncte utilizate pentru T _{1/2}		6,00	7,00	3,00	ND	±	--	--
C ₀ (ng/mL)		22695	22332	20894	21974	±	953	4,34
T _{1/2} (h)		2,00	1,97	2,05	2,00	±	0,0394	1,97
Vd _{ss} (L/kg)		0,265	0,339	0,313	0,306	±	0,0376	12,3
Cl (mL/min/kg)		1,59	1,99	2,17	1,92	±	0,295	15,4
T _{ultim} (h)		24,0	24,0	24,0	24,0	±	--	--
AUC _{0-ultim} (ng.h/mL)		41880	33489	30751	35373	±	5799	16,4
AUC _{0-inf} (ng.h/mL)		41889	33496	30758	35381	±	5800	16,4
MRT _{0-ultim} (h)		2,77	2,83	2,40	2,67	±	0,234	8,76
MRT _{0-inf} (h)		2,78	2,84	2,41	2,67	±	0,233	8,73
AUC _{Extra} (%)		0,0226	0,0198	0,0224	0,0216	±	0,00158	7,30
AUMC _{Extra} (%)		0,219	0,187	0,251	0,219	±	0,0318	14,6

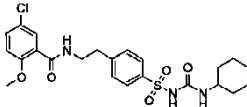
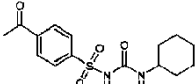
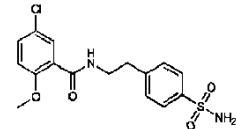
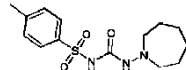
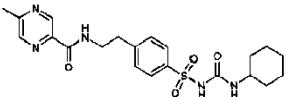
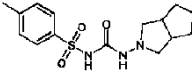
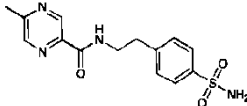
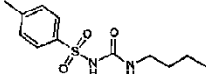
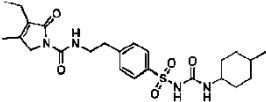
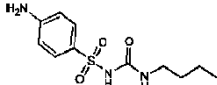
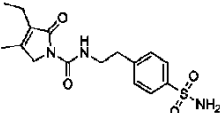
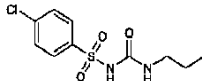
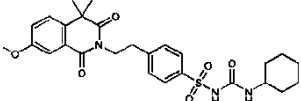
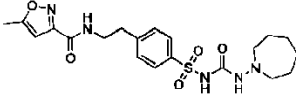
Biodisponibilitatea MCC950 (exemplu comparativ) la șoarece (ng/mL)							
PO							
Timp PO (h)	M4	M5	M6	PO mediu		SD	CV (%)
0,250	21900	29000	48900	33267	±	13997	42,1
0,500	20400	34100	35800	30100	±	8443	28,1
1,00	19300	33700	37000	30000	±	9412	31,4
2,00	18500	22500	26200	22400	±	3851	17,2
4,00	10200	13000	10500	11233	±	1537	13,7
8,00	4330	2360	4670	3787	±	1247	32,9
24,0	60,7	17,4	39,3	39,1	±	21,7	55,3
Parametrii PK	M4	M5	M6	PO mediu		SD	CV (%)
Rsq_adj	0,999	0,996	0,996	--	±	--	--
Nr. de puncte utilizate pentru T _{1/2}	4,00	5,00	6,00	ND	±	--	--
C _{max} (ng/mL)	21900	34100	48900	34967	±	13521	38,7
T _{max} (h)	0,250	0,500	0,250	0,333	±	0,144	43,3
T _{1/2} (h)	2,67	2,11	2,37	2,39	±	0,282	11,8
T _{ultim} (h)	24,0	24,0	24,0	24,0	±	--	--
AUC _{0-ultim} (ng·h/mL)	108135	123399	144734	125422	±	18383	14,7
AUC _{0-inf} (ng.h/mL)	108369	123452	144868	125563	±	18341	14,6
MRT _{0-ultim} (h)	4,26	3,07	3,47	3,60	±	0,603	16,8
MRT _{0-inf} (h)	4,31	3,08	3,49	3,63	±	0,624	17,2
AUC _{Extra} (%)	0,216	0,0429	0,0929	0,117	±	0,0892	76,0
AUMC _{Extra} (%)	1,40	0,376	0,730	0,835	±	0,519	62,1
Biodisponibilitatea (%) ^a	--	--	--	71,0	±	--	--

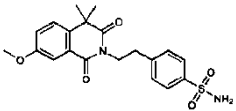
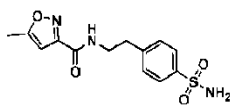
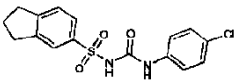
Tabelele 7 și 8: PK și datele de biodisponibilitate pentru N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-izopropil-1H-pirazol-3-sulfonamidă (MCC7840)

Biodisponibilitatea MCC7840 la șoarece (ng/mL)							
IV							
Timp IV (h)	M1	M2	M3	IV mediu		SD	CV (%)
0,0833	47800	41900	38600	42767	±	4661	10,9
0,250	28100	29300	29300	28900	±	693	2,40
0,500	25200	25200	24500	24967	±	404	1,62
1,00	19900	18900	17200	18667	±	1365	7,31
2,00	13300	14700	19900	15967	±	3478	21,8
4,00	6520	8550	8590	7887	±	1184	15,0
8,00	3490	3360	4440	3763	±	590	15,7
24,0	149	122	130	134	±	13,9	10,4
Parametrii PK	M1	M2	M3	IV mediu		SD	CV (%)
Rs _q _adj	0,998	0,999	0,996	--	±	--	--
Nr. de puncte utilizate pentru T _{1/2}	3,00	3,00	3,00	3,00	±	--	--
C ₀ (ng/mL)	62333	50100	44301	52245	±	9205	17,6
T _{1/2} (h)	3,62	3,29	3,26	3,39	±	0,204	6,01
Vd _{ss} (L/kg)	0,170	0,158	0,151	0,160	±	0,00989	6,20
Cl (mL/min/kg)	0,659	0,633	0,571	0,621	±	0,0455	7,33
T _{ultim} (h)	24,0	24,0	24,0	24,0	±	--	--
AUC _{0-ultim} (ng.h/mL)	100364	104705	116222	107097	±	8195	7,65
AUC _{0-inf} (ng.h/mL)	101143	105283	116833	107753	±	8132	7,55
MRT _{0-ultim} (h)	4,11	4,01	4,28	4,13	±	0,133	3,23
MRT _{0-inf} (h)	4,30	4,15	4,40	4,29	±	0,129	3,02
AUC _{Extra} (%)	0,770	0,549	0,523	0,614	±	0,136	22,1
AUMC _{Extra} (%)	5,23	3,81	3,41	4,15	±	0,957	23,1

Biodisponibilitatea MCC7840 la șoarece (ng/mL)							
PO							
Timp PO (h)	M4	M5	M6	PO mediu		SD	CV (%)
0,250	84300	27400	69700	60467	±	29552	48,9
0,500	70300	24000	56600	50300	±	23784	47,3
1,00	60400	20900	45700	42333	±	19964	47,2
2,00	54900	19100	53800	42600	±	20359	47,8
4,00	32900	14100	32800	26600	±	10825	40,7
8,00	14100	12800	29900	18933	±	9520	50,3
24,0	660	2370	1370	1467	±	859	58,6
Parametrii PK	M4	M5	M6	PO mediu		SD	CV (%)
Rs _q _adj	0,999	0,984	0,968	--	±	--	--
Nr. de puncte utilizate pentru T _{1/2}	3,00	6,00	4,00	ND	±	--	--
C _{max} (ng/mL)	84300	27400	69700	60467	±	29552	48,9
T _{max} (h)	0,250	0,250	0,250	0,250	±	0,000	0,0
T _{1/2} (h)	3,57	7,31	4,18	5,02	±	2,01	40,1
T _{ultim} (h)	24,0	24,0	24,0	24,0	±	--	--
AUC _{0-ultim} (ng·h/mL)	364947	226687	457808	349814	±	116301	33,2
AUC _{0-inf} (ng.h/mL)	368345	251697	466063	362035	±	107323	29,6
MRT _{0-ultim} (h)	4,80	8,07	6,41	6,43	±	1,64	25,4
MRT _{0-inf} (h)	5,03	10,7	6,83	7,52	±	2,90	38,6
AUC _{Extra} (%)	0,922	9,94	1,77	4,21	±	4,98	118
AUMC _{Extra} (%)	5,35	32,1	7,78	15,1	±	14,8	98,1
Biodisponibilitatea (%) ^a	--	--	--	67,2	±	--	--

Tabelul 9: Date comparative ale IC₅₀ pentru compușii din comerț.

Denumiri uzuale	Structură	IC50 a HMDM vs. NLRP3	IC50 a BMDM vs. NLRP3	Denumiri uzuale	Structură	IC50 a HMDM vs. NLRP3	IC50 a BMDM vs. NLRP3
Glibenclamidă (Gliburida)		6 μM	22 μM	Acetohexamidă		>200 μM	>200 μM
Glibenclamidă precursor		>200 μM	>200 μM	Tolazamidă		>200 μM	
Glipizidă		>200 μM	>200 μM	Gliclazidă		>200 μM	>200 μM
Precursor al glipizidei		>50 μM		Tolbutamidă		>200 μM	>200 μM
Glimepiridă		92 μM		Carbutamidă		>200 μM	
Precursor al glimepiridei		>200 μM		Clorpropamidă		>200 μM	>200 μM
Gliquidonă		32 μM		Glisoxepidă			

Denumiri uzuale	Structură	IC50 a HMDM vs. NLRP3	IC50 a BMDM vs. NLRP3	Denumiri uzuale	Structură	IC50 a HMDM vs. NLRP3	IC50 a BMDM vs. NLRP3
Precursor al gliquidonei		>200 μ M	>10 μ M	Precursor al glisoxepidei			>10,000
				Sulofenur		>100 μ M	>10 μ M