

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **037302**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.03.09

(21) Номер заявки
201891676

(22) Дата подачи заявки
2017.02.10

(51) Int. Cl. *C07D 471/04* (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
C07D 405/04 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 209/10 (2006.01)
A61K 31/33 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) **ИНГИБИТОРЫ ЛИЗИЛОКСИДАЗ, ПРЕДСТАВЛЯЮЩИЕ СОБОЙ ИНДОЛЬНЫЕ И АЗАИНДОЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ГАЛОГЕНАЛЛИЛАМИНА, И ИХ ПРИМЕНЕНИЯ**

(31) 2016900478; 2016902593

(32) 2016.02.12; 2016.07.01

(33) AU

(43) 2019.01.31

(86) PCT/AU2017/000039

(87) WO 2017/136870 2017.08.17

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ФАРМАКСИС ЛТД. (AU)

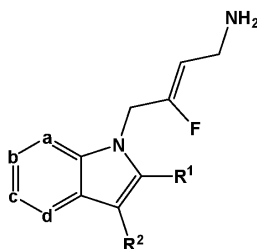
(72) Изобретатель:
**Финдли Элисон Дороти, Тернер
Крэйг Айван, Деодхар Мандар,**

**Фут Джонатан Стюарт, Яролимек
Вольфганг, Чжоу Вэньбинь, Робертсон
Алан Дункан (AU)**

(74) Представитель:
**Харин А.В., Буре Н.Н., Стойко Г.В.
(RU)**

(56) WO-A2-2009066152
WO-A1-2013163675
US-A1-20080293936

(57) Настоящее изобретение относится к соединениям формулы I, где все заместители такие, как в формуле изобретения, которые способны ингибировать некоторые аминоксидазные ферменты. Указанные соединения подходят для лечения различных показаний, например, фиброза, рака и/или ангиогенеза у людей, а также у домашних животных и сельскохозяйственных животных. Кроме того, настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим указанные соединения, а также к их различным применениям.



Формула I

B1**037302****037302****B1**

Область техники

Настоящее изобретение относится к новым соединениям, которые способны ингибировать некоторые аминоксидазные ферменты. Указанные соединения подходят для лечения различных показаний, например, фиброза, рака и/или ангиогенеза у людей, а также у домашних животных и сельскохозяйственных животных. Кроме того, настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим указанные соединения, а также к их различным применениям.

Уровень техники

Семейство из пяти родственных ферментов было связано с фиброзным заболеванием и метастатическим раком. Указанные ферменты относятся к лизилоксидазе (LOX), первому описанному члену семейства, и четырем родственными ферментам, LOX-подобный-1 (LOXL1), LOXL2, LOXL3 и LOXL4 (Kagan H.M. and Li W., *Lysyl oxidase: properties, specificity, and biological roles inside and outside of the cell*. J Cell Biochem 2003; 88: 660-672). Изоферменты лизилоксидазы представляют собой медь-зависимые аминоксидазы, которые иницируют ковалентное поперечное сшивание коллагена и эластина. Основная функция изоферментов лизилоксидазы заключается в облегчении сшивания коллагена и эластина путем окислительного дезаминирования боковых цепей аминокислоты лизина и гидроксизина до альдегидов, которые спонтанно реагируют с соседними остатками. Полученные поперечно сшитые нити способствуют стабильности внеклеточного матрикса (ECM). Активность лизилоксидазы необходима для поддержания свойств растяжения и эластичных свойств соединительных тканей скелетной, легочной и сердечно-сосудистой систем, среди прочих. Биосинтез LOX хорошо изучен; белок синтезируется как препроLOX, который подвергается серии посттрансляционных модификаций с получением профермента с длиной 50 кДа, который секретируется во внеклеточную среду. Для LOX и LOXL1 протеолиз костным морфогенетическим белком-1 (BMP 1) и другими проколлагеновыми С-протеиназами высвобождает зрелую и активную форму. LOXL2, LOXL3 и LOXL4 содержат богатые цистеином белковые домены фагоцитарного рецептора и непосредственно секретируются в активной форме.

Изоферменты лизилоксидазы принадлежат к большей группе аминоксидаз, которые включают флавинзависимые и медь-зависимые оксидазы, которые описываются природой каталитического кофактора. Флавинзависимые ферменты включают моноаминоксидазу-А (MAO-A), MAO-B, полиаминоксидазу и лизиндеметилазу (LSD1), и медь-зависимые ферменты включают семикарбазид-чувствительную аминоксидазу (белок сосудистой адгезии-1, SSAO/VAP-1), ретикулярную аминоксидазу, диаминоксидазу и изоферменты лизилоксидазы. Медь-зависимые аминоксидазы имеют второй кофактор, который незначительно изменяется от фермента к ферменту. В SSAO/VAP-1 это окисленный тирозиновый остаток (TPQ, окисленный до хинона), тогда как в изоферментах лизилоксидазы TPQ дополнительно обработан путем присоединения соседнего остатка лизина (с образованием LTQ); см. Kagan, H.M. and Li, W., *Lysyl oxidase: Properties, specificity, and biological roles inside and outside of the cell*. J Cell Biochem 2003; 88: 660-672.

Поскольку изоферменты лизилоксидазы проявляют разные паттерны экспрессии *in vivo*, вполне вероятно, что конкретные изоферменты будут иметь специфические биологические роли. Каталитически активные формы LOX были идентифицированы в цитозольных и ядерных компартментах, что предполагает существование неопределенных ролей LOX в клеточном гомеостазе. В настоящее время ведутся обширные исследования для определения этих ролей. Например, сама LOX играет важную роль в эпителиально-мезенхимальном переходе (EMT), миграции клеток, адгезии, трансформации и регуляции генов. Различные паттерны экспрессии/активности LOX были связаны с различными патологическими процессами, включая фиброзные заболевания, болезнь Альцгеймера и другие нейродегенеративные процессы, а также прогрессированием опухолей и метастаз. См., например, Woznick, A.R., et al. *Lysyl oxidase expression in bronchogenic carcinoma*. Am J Surg 2005; 189: 297-301. Catalytically active forms of LOXL2 can be also found in the nucleus (J Biol Chem. 2013;288: 30000-30008) and can deaminate lysine 4 in histone H3 (Mol Cell 2012 46:369-376).

Направленная замена мертвых или поврежденных клеток соединительной тканью после травмы представляет собой механизм выживания, который сохранялся на протяжении всей эволюции и, по-видимому, наиболее выражен у людей, играя важную роль после травматического повреждения, инфекции или болезней. Прогрессирующее рубцевание может возникать в результате более хронических и/или повторных травм, которые приводят к нарушению функции части или всего затронутого органа. Различные причины, такие как хронические инфекции, хроническое воздействие алкоголя и других токсинов, аутоиммунные и аллергические реакции или радио- и химиотерапия, могут привести к фиброзу. Таким образом, данный патологический процесс может возникать практически в любом органе или ткани организма и, как правило, приводит к ситуации, продолжающейся в течение нескольких недель или месяцев, при которой одновременно происходят воспаление, разрушение тканей и их восстановление. В этом случае фиброз наиболее часто поражает легкие, печень, кожу и почки.

Фиброз печени встречается как осложнение гемохроматоза, болезни Вильсона, алкоголизма, шистосомоза, вирусного гепатита, обструкции желчных протоков, воздействия токсинов и нарушений обмена веществ. Фиброз печени характеризуется накоплением внеклеточного матрикса, который качественно отличается от матрикса в нормальной печени. Данный фиброз может прогрессировать до цирроза, пече-

ночной недостаточности, рака и, в конечном счете, смерти. Это рассмотрено в Kagan, H.M. Lysyl oxidase: Mechanism, regulation and relationship to liver fibrosis. *Pathology - Research and Practice* 1994; 190: 910-919.

Фиброзные ткани могут накапливаться в сердце и кровеносных сосудах в результате гипертонии, гипертонической болезни сердца, атеросклероза и инфаркта миокарда, когда накопление внеклеточного матрикса или фиброзного отложения приводит к повышению жесткости сосудистой системы и повышению жесткости самой сердечной ткани. См. Lopez, B., et al. Role of lysyl oxidase in myocardial fibrosis: from basic science to clinical aspects. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2010; 299: H1-H9.

Продемонстрирована сильная взаимосвязь между фиброзом и повышенной активностью лизилоксидазы. Например, в моделях экспериментального фиброза печени у крыс (Siegel, R.C., Chen, K.H. and Acquiar, J.M, Biochemical and immunochemical study of lysyl oxidase in experimental hepatic fibrosis in the rat. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1978; 75: 2945-2949), в моделях фиброза легких (Counts, D.F., et al., Collagen lysyl oxidase activity in the lung decreases during bleomycin-induced lung fibrosis. *J Pharmacol Exp Ther* 1981; 219: 675-678), при артериальном фиброзе (Kagan, H.M., Raghavan, J. and Hollander, W., Changes in aortic lysyl oxidase activity in diet-induced atherosclerosis in the rabbit. *Arteriosclerosis* 1981; 1: 287-291.), при дермальном фиброзе (Chanoki, M., et al., Increased expression of lysyl oxidase in skin with scleroderma. *Br J Dermatol* 1995; 133: 710-715) и индуцированным адриамицином фиброзе почек у крыс (Di Donato, A., et al., Lysyl oxidase expression and collagen cross-linking during chronic adriamycin nephropathy. *Nephron* 1997; 76: 192-200). Из указанных экспериментальных моделей заболевания человека наиболее яркое увеличение активности фермента наблюдается в крысиной модели индуцированного CCl_4 фиброза печени. В этих исследованиях низкий уровень активности ферментов в здоровой печени увеличивался в 15-30 раз в фиброзной печени. Причина стойкого и сильного ингибирования фиброза блокаторами изоферментов лизилоксидазы состоит в том, что отсутствие сшивающей активности делает коллаген восприимчивым к матриксным металлопротеиназам и вызывает деградацию. Следовательно, любой тип фиброза можно обратить путем обработки ингибиторами изоферментов лизилоксидазы. У людей также существует значительная связь между лизилоксидазной активностью, измеряемой в процессе развития фиброза в плазме и в печени. Уровень активности лизилоксидазы обычно незначителен в сыворотке здоровых субъектов, но значительно увеличивается при хроническом активном гепатите и даже больше при циррозе, в связи с чем лизилоксидаза может служить маркером внутреннего фиброза.

ВАРН (β -аминопропионитрил) является широко используемым неселективным ингибитором лизилоксидазы. С 1960-х годов ВАРН использовался в исследованиях на животных (главным образом крысах, мышах и хомяках) и был эффективен в снижении содержания коллагена в различных моделях (например, CCl_4 , блеомицин, кварц) и тканях (например, в печени, легких и коже). См. Kagan, H.M. and Li, W., Lysyl oxidase: Properties, specificity and biological roles inside and outside of the cell. *J Cell Biochem* 2003; 88: 660-672.

Изоферменты лизилоксидазы в высокой степени регулируются индуцируемым при гипоксии фактором 1α (HIF- 1α) и TGF- β , двумя наиболее значимыми факторами роста, которые вызывают фиброз (Halberg et al., Hypoxia-inducible factor 1α induces fibrosis and insulin resistance in white adipose tissue. *Cell Biol* 2009; 29: 4467-4483). Коллагеновое сшивание происходит при каждом типе фиброза, поэтому ингибитор изоферментов лизилоксидазы может быть использован при идиопатическом легочном фиброзе, склеродермии, фиброзе почек или печени. Изоферменты лизилоксидазы не только участвуют в сшивании эластина и коллагена во время заживления ран и фиброза, но также регулируют движение клеток и передачу сигнала. Ее внутриклеточная и внутриядерная функция связана с регуляцией генов и может привести к онкогенезу и прогрессированию опухолей (Siddikiuzzaman, Grace, V.M and Guruvayoorappan, C, Lysyl oxidase: a potential target for cancer therapy. *Inflammapharmacol* 2011; 19: 117-129). Описаны как понижающая, так и повышающая регуляция изоферментов лизилоксидазы в опухолевых тканях и линиях раковых клеток, что указывает на двойную роль изоферментов лизилоксидазы и пропептида LOX в качестве гена промотора метастаз, а также гена супрессора опухоли.

На сегодняшний день увеличение мРНК и/или белка изоферментов лизилоксидазы наблюдали в клеточных линиях рака молочной железы, клеточных линиях рака ЦНС, клеточных линиях плоскоклеточного рака головы и шеи, клеточных линиях рака предстательной железы, клеточных линиях светлоклеточной карциномы почки и клеточных линиях карциномы легких, а также в клеточных линиях меланомы и остеосаркомы. Статистически значимые клинические корреляции между экспрессией изоферментов лизилоксидазы и прогрессированием опухоли наблюдались в случае рака молочной железы, плоскоклеточного рака головы и шеи, рака предстательной железы и светлоклеточной карциномы почки. Роль изоферментов лизилоксидазы в прогрессировании опухоли наиболее широко изучалась при раке молочной железы с использованием *in vitro* моделей миграции/инвазии, а также *in vivo* мышинных моделей онкогенеза и метастаз. Повышенная экспрессия изоферментов лизилоксидазы была обнаружена у пациентов с гипоксией и была связана с отрицательным статусом рецептора эстрогена (ER-), снижением общей выживаемости у ER-пациентов и пациентов без поражения лимфатических узлов, которые не получали адъювантного системного лечения, а также более короткой выживаемости без метастазирования у ER-пациентов и пациентов без поражения лимфатических узлов. Было продемонстрировано, что мРНК

изоферментов лизилоксидазы повышающее регулируется в инвазивных и метастатических клеточных линиях (MDA-MB-231 и Hs578T), а также в более агрессивных клеточных линиях рака молочной железы и удаленных метастатических тканях по сравнению с первичными раковыми тканями.

В плоскоклеточных карциномах головы и шеи повышенная экспрессия изоферментов лизилоксидазы была обнаружена в связи с CA-IX, маркером гипоксии, и была связана со сниженной онкоспецифической выживаемостью, снижением общей выживаемости и снижением выживаемости без метастазов. При плоскоклеточной карциноме полости рта экспрессия мРНК изоферментов лизилоксидазы была повышена по сравнению с нормальной слизистой оболочкой.

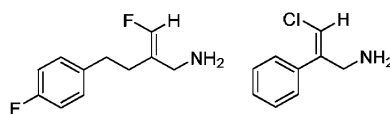
Профилирование экспрессии генов глиомы выявило повышенную экспрессию изофермента лизилоксидазы как часть молекулярной сигнатуры, свидетельствующей об инвазии, и связанную с высокозлокачественными опухолями, которые сильно коррелируют с плохим выживанием пациентов. Экспрессия белка изофермента лизилоксидазы была повышена в тканях глиобластомы и астроцитомы, а также в инвазивных клетках астроцитомы U343 и U251.

В тканях повышенный уровень экспрессии мРНК изофермента лизилоксидазы наблюдался при раке предстательной железы по сравнению с доброкачественной гипертрофией предстательной железы, что коррелировало с индексом Глисона и ассоциировалось как высокой злокачественностью, так и коротким временем рецидива (Stewart, G.D., et al., Analysis of hypoxia-associated gene expression in prostate cancer: lysyl oxidase and glucose transporter-1 expression correlate with Gleason score. *Oncol Rep* 2008; 20: 1561-1567).

Повышенная регуляция экспрессии мРНК лизилоксидазы была обнаружена в клеточных линиях и тканях карциномы почек (RCC). Светлоклеточная RCC также продемонстрировала повышенную регуляцию изофермента лизилоксидазы. Действительно, повышенная экспрессия LOX проявлялась преимущественно в случае светлоклеточной RCC по сравнению со смешанными светлоклеточными и зернистоклеточными, зернистоклеточными, оксифильными, тубулопапиллярными и хромофобными RCC/онтоцитами. При светлоклеточной RCC курение было связано с аллельными дисбалансами в хромосоме 5q23.1, где ген LOX локализован, и может включать дублирование гена.

Клетки рака шейки матки SiHa продемонстрировали повышенную инвазию *in vitro* при гипоксических/аноксических состояниях; она была подавлена ингибированием внеклеточной каталитически активной активности лизилоксидазы путем обработки BAPN, а также LOX-антисмысловыми олигонами, антителом к LOX, LOX-shRNA или внеклеточным хелатором меди.

В научной и патентной литературе описаны низкомолекулярные ингибиторы изоферментов лизилоксидазы и антитела к LOX и LOXL2 с терапевтическим действием на животных моделях фиброза и метастазирования рака. Сообщалось, что некоторые известные ингибиторы MAO также ингибируют изофермент лизилоксидазы (например, ингибитор MAO-B Mofegiline, показанный ниже). Этот ингибитор является членом галогеналлиламинового семейства ингибиторов MAO; галогеном в Mofegiline является фтор. Фтораллиламиновые ингибиторы описаны в патенте США № 44554158. Выданы патенты, в которых заявлены фтораллиламины и хлораллиламины, например MDL72274 (показан ниже), в качестве ингибиторов лизилоксидазы (патенты США № 4943593, 4965288, 5022456, 5059714, 5182297, 5252608). Сообщалось также, что многие из соединений, заявленных в указанных патентах, являются активными ингибиторами MAO-B и SSAO/VAP-1.



Mofegiline

MDL72274.

Дополнительные фтораллиламиновые ингибиторы описаны в патенте США № 4699928. Другие примеры, структурно связанные с Mofegiline, можно найти в WO 2007/120528.

В WO 2009/066152 описано семейство 3-замещенных 3-галогеналламинов, которые являются ингибиторами SSAO/VAP-1, подходящими для лечения различных показаний, включая воспалительные заболевания. Ни в одном из указанных документов конкретно не раскрыты фтораллиламиновые соединения формулы (I) в соответствии с настоящим изобретением.

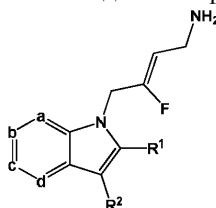
Антитела к LOX и LOXL2 были раскрыты в заявке США № 2009/0053224 со способами диагностического и терапевтического применения. Антитела к LOX и LOXL2 можно использовать для идентификации и лечения таких состояний, как фиброзное состояние, ангиогенез, или для предотвращения перехода из эпителиального состояния клетки в мезенхимное состояние клетки: заявка США № 2011/0044907.

Краткое описание

Настоящее изобретение относится к замещенным фторалламинсодержащим соединениям, которые ингибируют лизилоксидазу (LOX), лизилоксидазоподобный 2 (LOXL2) и другие изоферменты лизилоксидазы. Неожиданно, но модификация 3-замещенных-3-фторалламинных структур, описанных ра-

нее, привела к обнаружению новых соединений, которые являются активными ингибиторами LOX и изоферментов LOXL. Кроме того, некоторые из указанных новых соединений также селективно ингибируют некоторые изоферменты LOX и LOXL по отношению к другим ферментам в семействе аминоксидаз.

В первом аспекте изобретения предложено соединение формулы I



Формула I

или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль;

где a представляет собой N или CR³;

b представляет собой N или CR⁴;

c представляет собой N или CR⁵;

d представляет собой N или CR⁶; и

от 0 до 1 a, b, c и d представляют собой N;

R¹ выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и C₁₋₆алкила; где каждый C₁₋₆алкил представляет собой прямой или разветвленный алкил;

R² выбран из группы, состоящей из фенила, бензодиоксила, пиридинила и пиримидинила; где каждый R² необязательно замещен одним или более R¹²;

R³ выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, -C(O)OR⁸ и -C(O)NR⁹R¹⁰,

R⁴ выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, -C(O)OR⁸ и -C(O)NR⁹R¹⁰,

R⁵ выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксила, C₁₋₆алкила, C₃₋₇циклоалкила, -O-C₁₋₆алкила, -CN, -NO₂, -NR⁹R¹⁰, -C(O)OR⁸, -C(O)NR⁹R¹⁰, -S(O₂)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O₂)R¹¹, -S(O₂)R¹¹, тетразола и оксадиазола; где каждый C₁₋₆алкил представляет собой прямой или разветвленный алкил; и где каждый C₁₋₆алкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, -OH и -O-C₁₋₃алкила;

R⁶ выбран из группы, состоящей из водорода и галогена;

R⁸ выбран из группы, состоящей из водорода и C₁₋₆алкила;

R⁹ и R¹⁰ независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C₁₋₆алкила; где каждый C₁₋₆алкил представляет собой прямой или разветвленный алкил;

R¹¹ представляет собой C₁₋₆алкил; где каждый C₁₋₆алкил представляет собой прямой или разветвленный алкил; и где каждый C₁₋₆алкил необязательно замещен одним или более галогенами; и

R¹² выбран из группы, состоящей из галогена, C₁₋₆алкила, -O-C₁₋₆алкила, -S-C₁₋₆алкила, -C(O)OR⁸, -C(O)NR⁹R¹⁰, -S(O₂)NR⁹R¹⁰ и -S(O₂)R¹¹; где каждый C₁₋₆алкил представляет собой прямой или разветвленный алкил; и где каждый C₁₋₆алкил необязательно замещен одним или более галогенами.

Во втором аспекте изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение по первому аспекту изобретения или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель или разбавитель.

В третьем аспекте изобретения предложен способ ингибирования аминоксидазной активности LOX, LOXL1, LOXL2, LOXL3 и LOXL4 у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества соединения согласно первому аспекту изобретения или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции согласно второму аспекту изобретения.

В четвертом аспекте изобретения предложен способ лечения состояния, связанного с белком LOX, LOXL1, LOXL2, LOXL3 и LOXL4, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения согласно первому аспекту изобретения или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции согласно второму аспекту изобретения.

В пятом аспекте изобретения предложено применение соединения согласно первому аспекту изобретения или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения состояния, связанного с белком LOX, LOXL1, LOXL2, LOXL3 и LOXL4.

В шестом аспекте изобретения предложено соединение согласно первому аспекту изобретения или его фармацевтически приемлемая соль для применения для лечения состояния, связанного с белком LOX, LOXL1, LOXL2, LOXL3 и LOXL4.

Согласно одному из вариантов реализации способов и применений настоящего изобретения состояние выбрано из расстройства печени, расстройства почек, сердечно-сосудистого заболевания, фиброза, рака и ангиогенеза.

В настоящем документе предполагается комбинированная терапия, в которой способы дополни-

тельно включают введение дополнительных терапевтических агентов, которые применяются для лечения расстройств печени, расстройств почек, сердечнососудистых заболеваний, рака, фиброза, ангиогенеза и воспаления.

Определения

Ниже приведены некоторые определения, которые могут быть полезны для понимания описания настоящего изобретения. Они представляют собой общие определения и никоим образом не ограничивают объем настоящего изобретения, при этом предполагается, что их можно использовать для лучшего понимания нижеследующего описания.

Если в контексте не требуется иного или специально не указывается обратное, целые числа, стадии или элементы изобретения, указанные в настоящем документе как целые числа, стадии или элементы в форме единственного числа, явным образом охватывают как формы единственного числа, так и формы множественного числа указанных целых чисел, стадий или элементов.

По всему описанию, если контекст не требует иного, слово "содержать" или варианты, такие как "содержит" или "содержащий", подразумевают включение указанной стадии или элемента или целого числа или группы стадий или элементов или целых чисел, но не исключение любой другой стадии или элемента или целого числа или группы элементов или целых чисел. Таким образом, в контексте настоящего описания термин "содержащий" означает "включение преимущественно, но не обязательно исключительно".

Специалистам в данной области техники будет понятно, что описанное в настоящем документе изобретение можно изменять и модифицировать образом, отличным от конкретно описанных. Следует понимать, что изобретение включает все такие варианты и модификации. Изобретение также включает все стадии, признаки, композиции и соединения, упомянутые или указанные в данном описании, индивидуально или коллективно, и любые комбинации или любые две или более указанных стадии или признаков.

В настоящем документе термин "алкил" включает одновалентные ("алкил") и двухвалентные ("алкилен") насыщенные углеводородные радикалы с прямой или разветвленной цепью, содержащие от 1 до 6 атомов углерода, например 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода. Алкильная группа с прямой или разветвленной цепью присоединена в любой доступной точке с получением стабильного соединения. Например, термин алкил включает, но не ограничивается ими, метил, этил, 1-пропил, изопропил, 1-бутил, 2-бутил, изобутил, трет-бутил, амил, 1,2-диметилпропил, 1,1-диметилпропил, пентил, изопентил, гексил, 4-метилпентил, 1-метилпентил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 2,2-диметилбутил, 3,3-диметилбутил, 1,2-диметилбутил, 1,3-диметилбутил, 1,2,2-триметилпропил, 1,1,2-триметилпропил и тому подобное.

В настоящем документе термин "алкокси" или "алкилокси" относится к алкилокси (то есть О-алкильной) группам с прямой или разветвленной цепью, где алкил имеет значения, указанные выше. Примеры алкоксигрупп включают метокси, этокси, н-пропокси и изопропокси.

В настоящем документе термин "циклоалкил" включает одновалентные ("циклоалкил") и двухвалентные ("циклоалкилен") насыщенные моноциклические, бициклические, полициклические или конденсированные аналоги. В контексте настоящего описания циклоалкильная группа может содержать от 3 до 10 атомов углерода. В контексте настоящего описания циклоалкильная группа может также содержать от 3 до 7 атомов углерода. Конденсированный аналог циклоалкила означает моноциклическое кольцо, конденсированное с арильной или гетероарильной группой, в котором точка присоединения находится на неароматической части. Примеры циклоалкильных и конденсированных аналогов включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, тетрагидронафтил, декагидронафтил, инданил, адамантил и тому подобное.

В настоящем документе термин "арил" или варианты, такие как "арилен", относятся к одновалентным ("арил") и двухвалентным ("арилен") моноциклическим, полициклическим, конъюгированным и конденсированным аналогам ароматических углеводородов, содержащим от 6 до 10 атомов углерода. Конденсированный аналог арила означает арильную группу, конденсированную с моноциклической циклоалкильной или моноциклической гетероциклической группой, где точка присоединения находится в ароматической части. Примеры их арильных и конденсированных аналогов включают фенил, нафтил, инданил, инденил, тетрагидронафтил, 2,3-дигидробензофуранил, дигидробензопиранил, 1,3-бензодиоксолил, 1,4-бензодиоксанил и тому подобное. "Замещенный арил" представляет собой арил, который независимо замещен одним или более, предпочтительно 1, 2 или 3 заместителями, присоединенными к любому доступному атому с получением стабильного соединения.

В настоящем документе термин "алкиларил" включает одновалентные ("арил") и двухвалентные ("арилен") моноциклические, полициклические, конъюгированные и конденсированные ароматические углеводородные радикалы, присоединенные к двухвалентным насыщенным алкиленовым радикалам с прямой или разветвленной цепью. Примеры алкиларильных групп включают бензил.

В настоящем документе термин "гетероарил" и варианты, такие как "гетероароматическая группа" или "гетероарилен", включают моновалентные ("гетероарил") и двухвалентные ("гетероарилен"), моноциклические, полициклические, конъюгированные и конденсированные гетероароматические радикалы, содержащие от 5 до 10 атомов, где от 1 до 4 атомов в кольце или от 1 до 2 атомов в кольце являются ге-

тероатомами, независимо выбранными из O, N, NH и S. Гетероарил также включает окисленные S или N, такие как сульфинил, сульфонил и N-оксид третичного азота кольца. Атом углерода или азота представляет собой точку присоединения гетероарильной кольцевой структуры, так что получается стабильное соединение. Гетероароматическая группа может быть C_{5-8} гетероароматической. Конденсированный аналог гетероарила означает гетероарильную группу, конденсированную с моноциклической циклоалкильной или моноциклической гетероциклической группой, где точка присоединения находится в ароматической части. Примеры гетероарильных групп и их конденсированных аналогов включают пирозолил, пиридил, оксазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, тетразолил, триазилил, тиенил, бензоксазолил, бензотиазолил, бензимидазолил, бензофуранил, бензотиофенил, фуру(2,3-b)пиридил, хинолил, индолил, изохинолил, пиримидинил, пиридазинил, пиразинил, 2,2'-бипиридил, фенантролинил, хинолинил, изохинолинил, имидазолинил, тиазолинил, пирролил, фуранил, тиофенил, оксазолил, изоксазолил, изотиазолил, триазолил и тому подобное. "Азотсодержащий гетероарил" относится к гетероарилу, где все гетероатомы представляют собой N. "Замещенный гетероарил" представляет собой гетероарил, который независимо замещен одним или более, предпочтительно 1, 2 или 3 заместителями, присоединенными к любому доступному атому с получением стабильного соединения.

В настоящем документе термин "гетероцикл" и варианты, такие как "гетероциклоалкил" включают моновалентные ("гетероцикл") и двухвалентные ("гетероциклен") насыщенные моноциклические, бициклические, полициклические или конденсированные углеводородный радикалы, содержащие от 3-10 атомов в кольце, где от 1 до 5 или от 1 до 3 атомов в кольце представляют собой гетероатомы, независимо выбранные из O, N, NH или S, где точкой присоединения может быть углерод или азот. Конденсированный аналог гетероцикла означает моноциклический гетероцикл, конденсированный с арильной или гетероарильной группой, в котором точка присоединения находится на неароматической части. Гетероциклическая группа может представлять собой C_{3-8} гетероцикл. Гетероциклоалкильная группа может представлять собой C_{3-6} гетероцикл. Гетероциклическая группа может представлять собой C_{3-5} гетероцикл. Примеры гетероциклических групп и их конденсированных аналогов включают азиридинил, пирролидинил, тиазолидинил, пиперидинил, пиперазинил, имидазолидинил, 2,3-дигидрофуру(2,3-b)пиридил, бензоксазинил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил, дигидроиндолил, хинуклидинил, азетидинил, морфолинил, тетрагидротиофенил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил и тому подобное. Термин также включает частично ненасыщенные моноциклические кольца, которые не являются ароматическими, такие как 2- или 4-пиридоны, присоединенные через азот или N-замещенные урацилы.

Термин "галоген" или варианты, такие как "галогенид" или "гало", используемый в настоящем документе, относится к фтору, хлору, бром и йоду.

Термин "гетероатом" или варианты, такие как "гетеро-" или "гетерогруппа", используемые в настоящем документе, относятся к O, N, NH и S.

В целом, "замещенный" относится к органической группе, как определено в настоящем документе (например, алкильной группе), в которой одна или более связей с содержащимся атомом водорода замещены связью с атомами, не представляющими собой водород или углерод. Замещенные группы также включают группы, в которых одна или более связей с атомом (атомами) углерода или атомом (атомами) водорода заменены одной или более связями, включая двойные или тройные связи, с гетероатомом. Таким образом, замещенная группа будет замещена одним или более заместителями, если не указано иное. Согласно некоторым вариантам реализации замещенная группа замещена 1, 2, 3, 4, 5 или 6 заместителями.

В настоящем документе термин "необязательно замещенный" означает, что группа, к которой относится данный термин, может быть незамещенной или может быть замещена одной или более группами, независимо выбранными из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, гетероциклоалкила, галогена, галогеналкила, галогеналкинила, гидроксила, гидроксилалкила, алкокси, тиоалкокси, алкенилокси, галогеналкокси, галогеналкенилокси, NO_2 , $NH(алкил)$, $N(алкил)_2$, нитроалкила, нитроалкенила, нитроалкинила, нитрогетероцикла, алкиламино, диалкиламино, алкениламина, алкиниламино, ацила, алкеноила, алкиноила, ациламино, диациламино, ацилокси, алкилсульфонилокси, гетероциклилокси, гетероциклоамино, галогенгетероциклоалкила, алкилсульфенила, алкилкарбонилокси, алкилтио, ацилтио, фосфорсодержащих групп, таких как фосфоно и фосфинил, арила, гетероарила, алкиларила, аралкила, алкилгетероарила, циано, цианата, изоцианата, CO_2H , CO_2 -алкила, $C(O)NH_2$, $-C(O)NH(алкил)$ и $-C(O)N(алкил)_2$. Предпочтительные заместители включают галоген, C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -алкенил, C_1 - C_6 -галогеналкил, C_1 - C_6 -алкокси, гидроксид(C_{1-6})алкил, C_3 - C_6 -циклоалкил, $C(O)H$, $C(O)OH$, $NHC(O)H$, $NHC(O)C_1$ - C_4 -алкил, $C(O)C_1$ - C_4 -алкил, NH_2 , NHC_1 - C_4 -алкил, $N(C_1$ - C_4 -алкил) $_2$, NO_2 , OH и CN . Особенно предпочтительные заместители включают C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкокси, галоген, OH , гидроксид(C_{1-3})алкил (например, CH_2OH), $C(O)C_1$ - C_4 -алкил (например, $C(O)CH_3$) и C_{1-3} галогеналкил (например, CF_3 , CH_2CF_3). Дополнительные предпочтительные необязательные заместители включают галоген, $-OH$, $-SH$, $-C_{1-3}$ алкил, $-O-C_{1-3}$ алкил, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$ и $-O-CF_3$.

Термин "биоизомер" относится к соединению, образуемому в результате обмена атома или группы атомов с другим, в целом похожим атомом или группой атомов. Целью биоостерического замещения является создание нового соединения с аналогичными биологическими свойствами с исходным

соединением. Биоизостерическое замещение может быть физиохимическим или топологическим.

Настоящее изобретение включает все стереоизомерные и изомерные формы описанных в настоящем документе соединений, включая все диастереомерные изомеры, рацематы, энантиомеры и их смеси. Также понятно, что соединения, описываемые формулой I, могут присутствовать в виде изомеров E и Z, также известных как цис- и транс-изомеры. Таким образом, настоящее описание следует понимать как включающее, например, формы E, Z, цис, транс, (R), (S), (L), (D), (+) и/или (-) соединений, если возможно в каждом случае. Если не указано, что структура имеет определенную стереоизомерию, следует понимать, что охвачены все возможные изомеры. Соединения по настоящему изобретению охватывают все конформационные изомеры. Соединения по настоящему изобретению могут также существовать в одной или нескольких таутомерных формах, включая как отдельные таутомеры, так и смеси таутомеров. Также в объем настоящего изобретения включены все полиморфы и кристаллические формы соединений, описанных в настоящем документе.

В объем настоящего изобретения включены изотопы различных атомов. Любой атом, специально не обозначенный как конкретный изотоп, представляет собой любой стабильный изотоп данного атома. Таким образом, настоящее описание следует понимать как включающее изотопы дейтерий и тритий для водорода.

Все ссылки, приведенные в данной заявке, специально включены путем перекрестной ссылки во всей их полноте. Ссылка на любые такие документы не должна толковаться как признание того, что документ является частью общих знаний или уровнем техники.

В контексте настоящего описания термин "введение" и варианты этого термина, включая "вести" и "вводить", включают приведение в контакт, применение, доставку или обеспечение соединения или композиции согласно изобретению организму или на поверхность любыми подходящими средствами. В контексте настоящего описания термин "лечение" относится к любым и всем видам применения, которые позволяют устранить болезненное состояние или симптомы, предотвращают развитие заболевания или иным образом предотвращают, задерживают, замедляют или обращают прогрессирование заболевания или других нежелательных симптомов каким-либо образом.

В контексте настоящего описания термин "эффективное количество" включает достаточное, но нетоксичное количество соединения или композиции согласно изобретению для обеспечения желаемого эффекта. Таким образом, термин "терапевтически эффективное количество" включает достаточное, но нетоксичное количество соединения или композиции согласно изобретению для обеспечения желаемого терапевтического эффекта. Точное требуемое количество будет варьироваться от субъекта к субъекту в зависимости от таких факторов, как вид, подлежащий лечению, пол, возраст и общее состояние субъекта, тяжесть состояния, подлежащего лечению, конкретный вводимый агент, способ введения и так далее. Таким образом, невозможно указать точное "эффективное количество". Однако для любого конкретного случая подходящее "эффективное количество" может быть определено специалистом в данной области, используя только рутинные эксперименты.

Краткое описание чертежей

На фиг. 1 показана способность соединения 25 уменьшать фиброз в крысиной модели фиброза печени.

На фиг. 2 показана способность соединения 12 уменьшать фиброз в мышинной модели фиброза легких.

На фиг. 3A-3C показана способность соединения 12 уменьшать фиброз и улучшать функцию почек в мышинной модели фиброза почек.

На фиг. 4 показана способность соединения 12 улучшать функцию почек в мышинной модели фиброза почек.

На фиг. 5 показана способность соединения 25 уменьшать фиброз после перевязки сонной артерии в мышинной модели инфаркта миокарда.

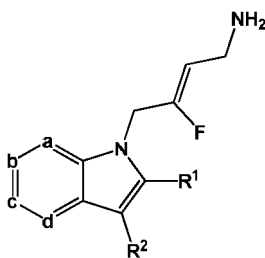
На фиг. 6 показана способность соединения 112 уменьшать фиброз печени в мышинной модели STAM™.

На фиг. 7a и 7b показана способность соединения 112 уменьшать образование коллагеновых сшивок в *in vitro* модели фибробластических очагов идиопатического легочного фиброза (IPF).

Подробное описание

Настоящее изобретение относится к замещенным производным фтораллиламина, которые могут ингибировать лизилоксидазу (LOX), лизилоксидаза-подобный-2 (LOXL2) и другие изоферменты лизилоксидазы. В частности, настоящее изобретение относится к замещенным производным фтораллиламина с индольной или азаиндольной группой.

В частности, настоящее изобретение относится к соединениям формулы I



Формула I

или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль;

где a представляет собой N или CR³;

b представляет собой N или CR⁴;

c представляет собой N или CR⁵;

d представляет собой N или CR⁶; и

от 0 до 1 a, b, c и d представляют собой N;

R¹ выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и C₁₋₆алкила; где каждый C₁₋₆алкил представляет собой прямой или разветвленный алкил;

R² выбран из группы, состоящей из фенила, бензодиоксила, пиридинила и пиримидинила; где каждый R² необязательно замещен одним или более R¹²;

R³ выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, -C(O)OR⁸ и -C(O)NR⁹R¹⁰;

R⁴ выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, -C(O)OR⁸ и -C(O)NR⁹R¹⁰;

R⁵ выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксила, C₁₋₆алкила, C₃₋₇циклоалкила, -O-C₁₋₆алкила, -CN, -NO₂, -NR⁹R¹⁰, -C(O)OR⁸, -C(O)NR⁹R¹⁰, -S(O₂)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O₂)R¹¹, -S(O₂)R¹¹, тетразола и оксадиазола; где каждый C₁₋₆алкил представляет собой прямой или разветвленный алкил; и где каждый C₁₋₆алкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, -OH и -O-C₁₋₃алкила;

R⁶ выбран из группы, состоящей из водорода и галогена;

R⁸ выбран из группы, состоящей из водорода и C₁₋₆алкила;

R⁹ и R¹⁰ независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C₁₋₆алкила; где каждый C₁₋₆алкил представляет собой прямой или разветвленный алкил;

R¹¹ представляет собой C₁₋₆алкил; где каждый C₁₋₆алкил представляет собой прямой или разветвленный алкил; и где каждый C₁₋₆алкил необязательно замещен одним или более галогенами; и

R¹² выбран из группы, состоящей из галогена, C₁₋₆алкила, -O-C₁₋₆алкила, -S-C₁₋₆алкила, -C(O)OR⁸, -C(O)NR⁹R¹⁰, -S(O₂)NR⁹R¹⁰ и -S(O₂)R¹¹; где каждый C₁₋₆алкил представляет собой прямой или разветвленный алкил; и где каждый C₁₋₆алкил необязательно замещен одним или более галогенами.

Согласно одному из вариантов реализации соединений по настоящему изобретению ни один из a, b, c и d не представляет собой N, и a представляет собой CR³, b представляет собой CR⁴, c представляет собой CR⁵ и d представляет собой CR⁶, так что соединения формулы I представляют собой индольные производные. Согласно другому варианту реализации соединений по настоящему изобретению один из a, b, c и d представляет собой N, так что соединения формулы I представляют собой азаиндольные производные. Согласно другому варианту реализации соединений по настоящему изобретению a представляет собой N, b представляет собой CR⁴, c представляет собой CR⁵ и d представляет собой CR⁶. Согласно другому варианту реализации соединений по настоящему изобретению a представляет собой CR³, b представляет собой N, c представляет собой CR⁵ и d представляет собой CR⁶. Согласно другому варианту реализации соединений по настоящему изобретению a представляет собой CR³, b представляет собой CR⁴, c представляет собой N и d представляет собой CR⁶. Согласно дополнительному варианту реализации соединений по настоящему изобретению a представляет собой CR³, b представляет собой CR⁴, c представляет собой CR⁵ и d представляет собой N.

Согласно одному из вариантов реализации соединений по настоящему изобретению R¹ выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и C₁₋₆алкила, где каждый C₁₋₆алкил представляет собой прямой или разветвленный алкил. Согласно другому варианту реализации соединений по настоящему изобретению каждый R¹ независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и C₁₋₃алкила; где каждый C₁₋₃алкил представляет собой прямой или разветвленный алкил. Согласно одному из вариантов реализации соединений по настоящему изобретению R¹ выбран из группы, состоящей из водорода, метила, этила, изопропила, хлора. Согласно другому варианту реализации соединений по настоящему изобретению R¹ выбран из группы, состоящей из водорода, метила и изопропила. Согласно другому варианту реализации соединений по настоящему изобретению R¹ представляет собой метил. Согласно другому варианту реализации соединений по настоящему изобретению R¹ представляет собой изопропил.

Согласно одному из вариантов реализации соединений по настоящему изобретению R² выбран из

группы, состоящей из фенила, бензодиоксолила, пиридинила и пиримидинила, где каждый R^2 обязательно замещен одним или более R^{12} . Согласно другому варианту реализации соединений по настоящему изобретению R^2 представляет собой фенил, замещенный одним R^{12} . Согласно другому варианту реализации

соединений по настоящему изобретению R^2 выбран из группы, состоящей из фенила, 1,3-бензодиоксолила, 2-пиридинила, 3-пиридинила, 4-пиридинила и 5-пиримидинила; где каждый R^2 обязательно замещен одним или более R^{12} . Согласно другому варианту реализации соединений по настоящему изобретению R^2 представляет собой фенил, замещенный одним R^{12} , или 1,3-бензодиоксолил.

Согласно другому варианту реализации соединений по настоящему изобретению R^2 представляет собой гетероарил, выбранный из группы, состоящей из 2-пиридинила, 3-пиридинила, 4-пиридинила и 5-пиримидинила; где каждый R^2 обязательно замещен одним или более R^{12} .

Согласно другому варианту реализации соединений по настоящему изобретению R^2 представляет собой гетероарил, выбранный из группы, состоящей из 2-пиридинила, 3-пиридинила и 4-пиридинила; где каждый R^2 замещен одним или двумя R^{12} .

Согласно другому варианту реализации соединений по настоящему изобретению R^2 представляет собой 3-пиридинил, замещенный одним или двумя R^{12} .

Согласно другому варианту реализации соединений по настоящему изобретению R^2 представляет собой 3-пиридинил, замещенный $-S(O_2)NR^9R^{10}$ или $-S(O_2)R^{11}$.

Согласно другому варианту реализации соединений по настоящему изобретению R^2 представляет собой 3-пиридинил, замещенный $-S(O_2)N(CH_3)_2$ или $-S(O_2)CH_3$.

Согласно одному из вариантов реализации соединений по настоящему изобретению R^2 замещен одним R^{12} . Согласно другому варианту реализации соединений по настоящему изобретению R^2 замещен двумя R^{12} . Согласно другому варианту реализации соединений по настоящему изобретению R^2 замещен одним или двумя R^{12} . Согласно другому варианту реализации соединений по настоящему изобретению R^2 замещен тремя R^{12} . Согласно другому варианту реализации соединений по настоящему изобретению R^2 замещен четырьмя или пятью R^{12} .

Согласно одному из вариантов реализации соединений по настоящему изобретению R^3 , R^4 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, $-C(O)OR^8$ и $-C(O)NR^9R^{10}$. R^5 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксила, C_{1-6} алкила, C_{3-7} циклоалкила, $-O-C_{1-6}$ алкила, $-CN$, $-NO_2$, $-NR^9R^{10}$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-S(O_2)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O_2)R^{11}$, $-S(O_2)R^{11}$, тетразола и оксадиазола; где каждый C_{1-6} алкил представляет собой прямой или разветвленный алкил; и где каждый C_{1-6} алкил обязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, $-OH$ и $-O-C_{1-3}$ алкила. R^6 выбран из группы, состоящей из водорода и галогена. Согласно другому варианту реализации соединений по настоящему изобретению R^3 , R^4 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, фтора, хлора, $-C(O)OH$, $-C(O)OMe$, $-C(O)OEt$, $-C(O)NR^9R^{10}$. Согласно другому варианту реализации соединений по настоящему изобретению R^5 выбран из группы, состоящей из водорода, фтора, хлора, гидроксила, метила, циклопропила, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-C(O)OH$, $-C(O)OMe$, $-C(O)OEt$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-S(O_2)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O_2)R^{11}$, $-S(O_2)R^{11}$, тетразола, оксадиазола, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-OCF_3$, $-CH_2OCH_3$, $-CF_3$, $-CHF_2CH_3$, $-C(CH_3)_2OH$. Согласно другому варианту реализации соединений по настоящему изобретению R^6 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, фтора, хлора.

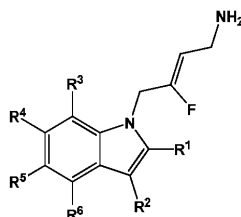
Согласно другому варианту реализации соединений по настоящему изобретению R^8 представляет собой водород. Согласно другому варианту реализации соединений по настоящему изобретению R^8 представляет собой C_{1-6} алкил. Согласно другому варианту реализации соединений по настоящему изобретению R^8 представляет собой C_{1-3} алкил. Согласно другому варианту реализации соединений по настоящему изобретению R^8 представляет собой метил или этил. Согласно другому варианту реализации соединений по настоящему изобретению R^8 выбран из группы, состоящей из водорода, метила и этила.

Согласно другому варианту реализации соединений по настоящему изобретению R^9 и R^{10} представляют собой водород. Согласно другому варианту реализации соединений по настоящему изобретению R^9 и R^{10} представляют собой C_{1-6} алкил. Согласно другому варианту реализации соединений по настоящему изобретению оба R^9 и R^{10} представляют собой метил. Согласно другому варианту реализации соединений по настоящему изобретению R^9 представляет собой водород и R^{10} представляет собой C_{1-6} алкил. Согласно одному из вариантов реализации соединений по настоящему изобретению R^9 представляет собой водород и R^{10} представляет собой метил или изопропил. Согласно другому варианту реализации соединений по настоящему изобретению R^9 представляет собой метил и R^{10} представляет собой изопропил.

Согласно другому варианту реализации соединений по настоящему изобретению R^{11} выбран из группы, состоящей из метила, этила и изопропила. Согласно другому варианту реализации соединений по настоящему изобретению R^{11} выбран из группы, состоящей из метила и изопропила.

Согласно другому варианту реализации соединений по настоящему изобретению R^{12} выбран из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила, $-O-C_{1-6}$ алкила, $-S-C_{1-6}$ алкила, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-S(O_2)NR^9R^{10}$ и $-S(O_2)R^{11}$. Согласно другому варианту реализации соединений по настоящему изобретению R^{12} выбран из группы, состоящей из $-S(O_2)NR^9R^{10}$ и $-S(O_2)R^{11}$. Согласно другому варианту реализации соединений по настоящему изобретению R^{12} представляет собой $-S(O_2)NR^9R^{10}$. Согласно другому варианту реализации соединений по настоящему изобретению R^{12} представляет собой $-S(O_2)N(CH_3)_2$. Согласно другому варианту реализации соединений по настоящему изобретению R^{12} представляет собой $-S(O_2)R^{11}$. Согласно другому варианту реализации соединений по настоящему изобретению R^{12} представляет собой $-S(O_2)CH_3$. Согласно другому варианту реализации соединений по настоящему изобретению R^{12} представляет собой $-S(O_2)$ -изопропил.

Согласно одному из вариантов реализации настоящее изобретение также относится к соединениям формулы Ia



Формула Ia

или его фармацевтически приемлемой соли,

где R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и C_{1-6} алкила;

R^2 выбран из группы, состоящей из фенила, бензодиоксолила, пиридинила и пиримидинила; где каждый R^2 необязательно замещен одним или более R^{12} ;

R^3 , R^4 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, $-C(O)OR^8$ и $-C(O)NR^9R^{10}$;

R^5 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксила, C_{1-6} алкила, C_{3-7} циклоалкила, $-O-C_{1-6}$ алкила, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-S(O_2)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O_2)R^{11}$, $-S(O_2)R^{11}$, тетразола и оксадиазола; где каждый C_{1-6} алкил представляет собой прямой или разветвленный алкил; и где каждый C_{1-6} алкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена и $-OH$;

R^6 выбран из группы, состоящей из водорода и галогена;

R^8 выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} алкила;

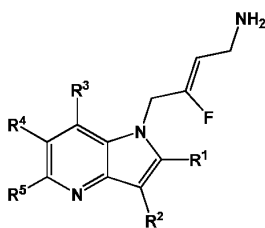
R^9 и R^{10} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} алкила; где каждый C_{1-6} алкил представляет собой прямой или разветвленный алкил;

R^{11} представляет собой C_{1-6} алкил; где каждый C_{1-6} алкил представляет собой прямой или разветвленный алкил; и где каждый C_{1-6} алкил необязательно замещен одним или более галогенами; и

R^{12} выбран из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила, $-O-C_{1-6}$ алкила, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-S(O_2)NR^9R^{10}$ и $-S(O_2)R^{11}$; где каждый C_{1-6} алкил представляет собой прямой или разветвленный алкил; и где каждый C_{1-6} алкил необязательно замещен одним или более галогенами.

Согласно другому варианту реализации соединений формулы Ia по изобретению R^1 представляет собой водород, метил или хлор.

Согласно другому варианту реализации настоящее изобретение также относится к соединениям формулы Ib



Формула Ib

или его фармацевтически приемлемой соли;

где R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и C_{1-6} алкила; где каждый C_{1-6} алкил представляет собой прямой или разветвленный алкил;

R^2 представляет собой фенил, замещенный одним или более R^{12} ;

R^3 представляет собой водород;

R^4 выбран из группы, состоящей из водорода и галогена;

R^5 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксила, C_{1-6} алкила, $-O-C_{1-6}$ алкила, $-NR^9R^{10}$, $-C(O)OR^8$ и $-C(O)NR^9R^{10}$; где каждый C_{1-6} алкил представляет собой прямой или разветвленный алкил; и где каждый C_{1-6} алкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, $-OH$ и $-O-C_{1-3}$ алкила;

R^8 выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} алкила;

R^9 и R^{10} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} алкила; где каждый C_{1-6} алкил представляет собой прямой или разветвленный алкил;

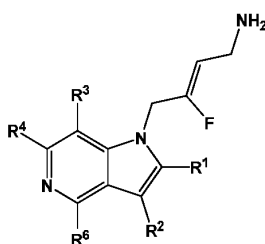
R^{11} представляет собой C_{1-6} алкил; где каждый C_{1-6} алкил представляет собой прямой или разветвленный алкил; и

R^{12} выбран из группы, состоящей из $-S-C_{1-6}$ алкила, $-S(O_2)NR^9R^{10}$ и $-S(O_2)R^{11}$.

Согласно одному из вариантов реализации соединений формулы Ib по изобретению R^1 представляет собой водород, метил, хлор, изопропил; R^5 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксила, C_{1-6} алкила, $-O-C_{1-6}$ алкила, $-NR^9R^{10}$, $-C(O)OR^8$ и $-C(O)NR^9R^{10}$; где каждый C_{1-6} алкил представляет собой прямой или разветвленный алкил; и где каждый C_{1-6} алкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена и $-OH$.

Согласно дополнительному варианту реализации соединений формулы Ib по изобретению R^1 представляет собой водород, метил, хлор, изопропил; R^4 выбран из группы, состоящей из водорода, фтора, хлора; и R^5 выбран из группы, состоящей из водорода, фтора, хлора, гидроксила, метила, $-OCH_3$, $-CF_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2CH_3$, $-CH_2OCH_3$, $-C(CH_3)_2OH$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)OH$, $-C(O)O$ -этила, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-C(O)NH$ -изопропила; и R^{12} выбран из группы, состоящей из $-S-CH_3$, $-S(O_2)N(CH_3)_2$, $-S(O_2)CH_3$, $-S(O_2)$ -этила, $-S(O_2)$ -изопропила и $-S(O_2)$ циклопропила.

Согласно другому варианту реализации настоящее изобретение также относится к соединениям формулы Ic



Формула Ic

или его фармацевтически приемлемой соли;

где R^1 представляет собой C_{1-6} алкил;

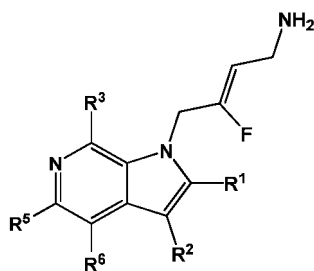
R^2 представляет собой фенил, замещенный одним R^{12} ; и

каждый R^3 , R^4 и R^6 представляет собой водород; и

R^{12} выбран из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила, $-O-C_{1-6}$ алкила, $-S-C_{1-6}$ алкила, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-S(O_2)NR^9R^{10}$ и $-S(O_2)R^{11}$; где каждый C_{1-6} алкил представляет собой прямой или разветвленный алкил; и где каждый C_{1-6} алкил необязательно замещен одним или более галогенами.

Согласно одному из вариантов реализации соединений формулы Ic по изобретению R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой фенил, замещенный $S(O_2)N(CH_3)_2$ или $-S(O_2)CH_3$; и R^3 , R^4 и R^6 представляют собой водород.

Согласно другому варианту реализации настоящее изобретение также относится к соединениям формулы Id



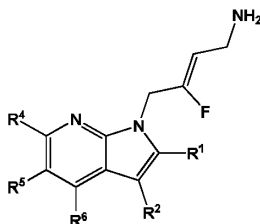
Формула Id

или его фармацевтически приемлемой соли;
где R^1 представляет собой C_{1-6} алкил;

R^{12} , R^2 представляет собой фенил или 3-пиридинил ; где каждый R^2 необязательно замещен одним
каждый из R^3 и R^6 представляет собой водород;
 R^5 представляет собой водород или галоген;
 R^9 и R^{10} независимо представляют собой C_{1-6} алкил; и
 R^{12} представляет собой $-S(O_2)NR^9R^{10}$.

Согласно одному из вариантов реализации соединений формулы Id по изобретению R^1 представляет собой метил; R^2 представляет собой фенил, замещенный $S(O_2)N(CH_3)_2$; и R^3 , R^5 и R^6 представляют собой водород.

Согласно другому варианту реализации настоящее изобретение также относится к соединениям формулы Ie



Формула Ie

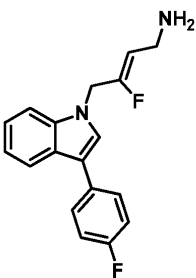
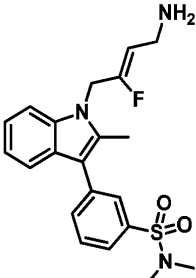
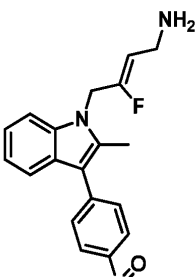
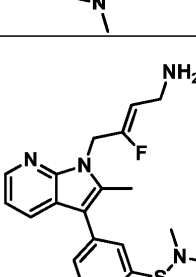
или его фармацевтически приемлемой соли;
где R^1 представляет собой C_{1-6} алкил;
 R^2 представляет собой фенил, замещенный одним R^{12} ;
каждый из R^4 , R^5 и R^6 представляет собой водород;
 R^9 и R^{10} независимо представляют собой C_{1-6} алкил; и
 R^{12} представляет собой $-S(O_2)NR^9R^{10}$.

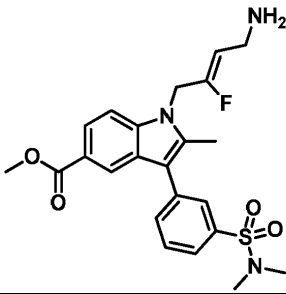
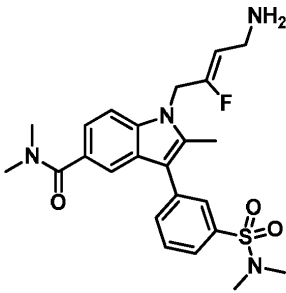
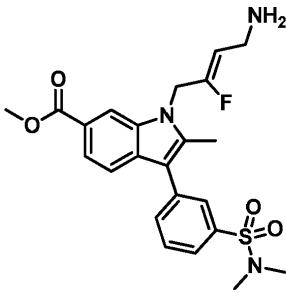
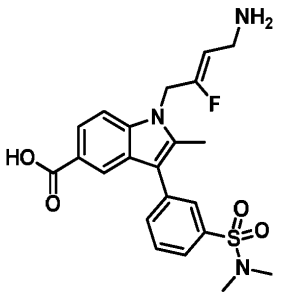
Согласно одному из вариантов реализации соединений формулы Ie по изобретению R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой фенил, замещенный $S(O_2)N(CH_3)_2$.

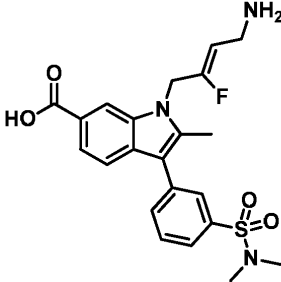
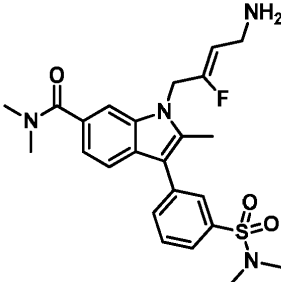
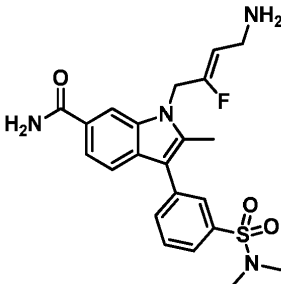
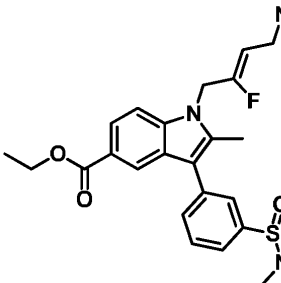
В контексте настоящего описания, любой один или более аспектов или вариантов реализации могут быть комбинированы с любыми другими аспектами и вариантами реализации.

Типичные соединения в соответствии с настоящим изобретением включают соединения, представленные в табл. 1.

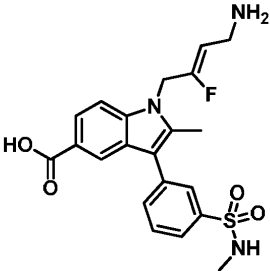
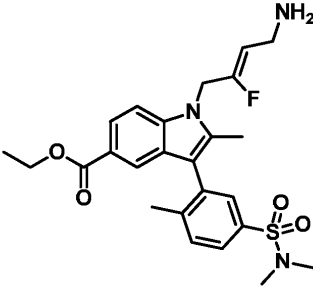
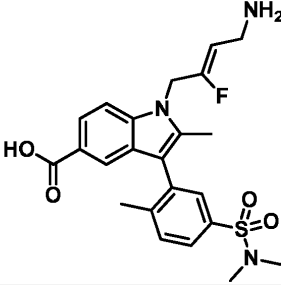
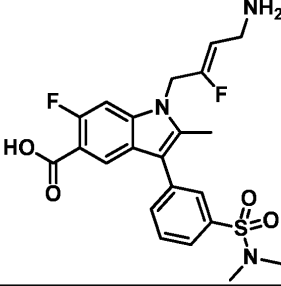
Таблица 1

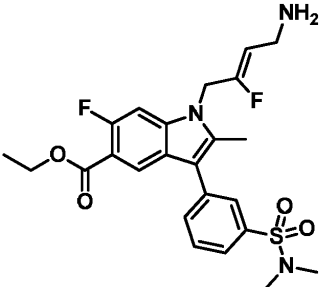
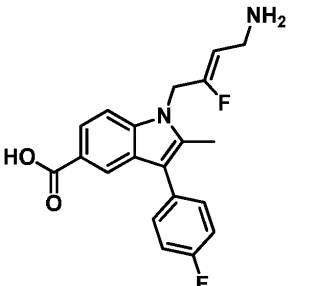
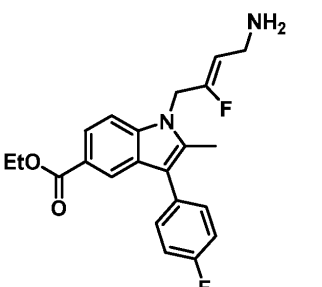
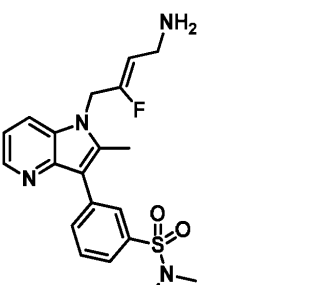
1		(Z)-3-фтор-4-(3-(4-фторфенил)-1 <i>H</i> -индол-1-ил)бут-2-ен-1-амин
2		(Z)-3-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-2-метил-1 <i>H</i> -индол-3-ил)- <i>N,N</i> -диметилбензолсульфонамид
3		(Z)-4-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-2-метил-1 <i>H</i> -индол-3-ил)- <i>N,N</i> -диметилбензолсульфонамид
4		(Z)-3-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-2-метил-1 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>b</i>]пиридин-3-ил)- <i>N,N</i> -диметилбензолсульфонамид

5		(Z)-метил-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(3-(<i>N,N</i> -диметилсульфамоил)фенил)-2-метил-1 <i>H</i> -индол-5-карбоксилат
6		(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(3-(<i>N,N</i> -диметилсульфамоил)фенил)- <i>N,N</i> ,2-триметил-1 <i>H</i> -индол-5-карбоксамид
7		(Z)-метил-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(3-(<i>N,N</i> -диметилсульфамоил)фенил)-2-метил-1 <i>H</i> -индол-6-карбоксилат
8		(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(3-(<i>N,N</i> -диметилсульфамоил)фенил)-2-метил-1 <i>H</i> -индол-5-карбоновая кислота

9		(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(3-(<i>N,N</i> -диметилсульфамойл)фенил)-2-метил-1 <i>H</i> -индол-6-карбоновая кислота
10		(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(3-(<i>N,N</i> -диметилсульфамойл)фенил)- <i>N,N</i> ,2-триметил-1 <i>H</i> -индол-6-карбоксамид
11		(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(3-(<i>N,N</i> -диметилсульфамойл)фенил)-2-метил-1 <i>H</i> -индол-6-карбоксамид
12		(Z)-этил-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(3-(<i>N,N</i> -диметилсульфамойл)фенил)-2-метил-1 <i>H</i> -индол-5-карбоксилат

13		(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(3-(<i>N,N</i> -диметилсульфамоил)-2-метилфенил)-2-метил-1 <i>H</i> -индол-5-карбоновая кислота
14		(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-2-метил-3-(3-(метилсульфонил)фенил)-1 <i>H</i> -индол-5-карбоновая кислота
15		(Z)-этил-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(3-(диметилкарбамоил)фенил)-2-метил-1 <i>H</i> -индол-5-карбоксилат
16		(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(3-(диметилкарбамоил)фенил)-2-метил-1 <i>H</i> -индол-5-карбоновая кислота
17		(Z)-этил-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-2-метил-3-(3-(метилсульфонил)фенил)-1 <i>H</i> -индол-5-карбоксилат

18		(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-2-метил-3-(3-(N-метилсульфамоил)фенил)-1 <i>H</i> -индол-5-карбоновая кислота
19		(Z)-этил-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(5-(<i>N,N</i> -диметилсульфамоил)-2-метилфенил)-2-метил-1 <i>H</i> -индол-5-карбоксилат
20		(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(5-(<i>N,N</i> -диметилсульфамоил)-2-метилфенил)-2-метил-1 <i>H</i> -индол-5-карбоновая кислота
21		(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(3-(<i>N,N</i> -диметилсульфамоил)фенил)-6-фтор-2-метил-1 <i>H</i> -индол-5-карбоновая кислота

22		(Z)-этил-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(3-(<i>N,N</i> -диметилсульфамоил)фенил)-6-фтор-2-метил-1 <i>H</i> -индол-5-карбоксилат
23		(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(4-фторфенил)-2-метил-1 <i>H</i> -индол-5-карбоновая кислота
24		этил (Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(4-фторфенил)-2-метил-1 <i>H</i> -индол-5-карбоксилат
25		(Z)-3-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-2-метил-1 <i>H</i> -пирроло[3,2- <i>b</i>]пиридин-3-ил)- <i>N,N</i> -диметилбензолсульфонамид

26		(Z)-3-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-2-метил-1 <i>H</i> -пирроло[3,2-с]пиридин-3-ил)- <i>N,N</i> -диметилбензолсульфонамид
27		этил-(<i>Z</i>)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(3-хлорфенил)-2-метил-1 <i>H</i> -индол-5-карбоксилат
28		(<i>Z</i>)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(3-хлорфенил)-2-метил-1 <i>H</i> -индол-5-карбоновая кислота
29		(<i>Z</i>)-3-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-2-метил-5-(2 <i>H</i> -тетразол-5-ил)-1 <i>H</i> -индол-3-ил)- <i>N,N</i> -диметилбензолсульфонамид
30		этил-(<i>Z</i>)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(3-(трет-бутил)фенил)-2-метил-1 <i>H</i> -индол-5-карбоксилат

31		(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(3-(трет-бутил)фенил)-2-метил-1 <i>H</i> -индол-5-карбоновая кислота
32		(Z)-3-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-2-метил-1 <i>H</i> -пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)- <i>N,N</i> -диметилбензолсульфонамид
33		этил-(Z)-3-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-5-(<i>N,N</i> -диметилсульфамоил)-2-метил-1 <i>H</i> -индол-3-ил)бензоат
34		(Z)-3-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-5-(<i>N,N</i> -диметилсульфамоил)-2-метил-1 <i>H</i> -индол-3-ил)бензойная кислота
35		(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(3-(<i>N,N</i> -диметилсульфамоил)фенил)- <i>N</i> -изопропил-2-метил-1 <i>H</i> -индол-5-карбоксамид

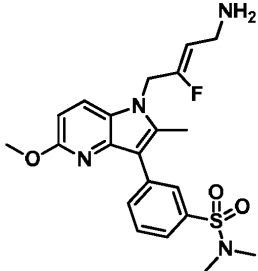
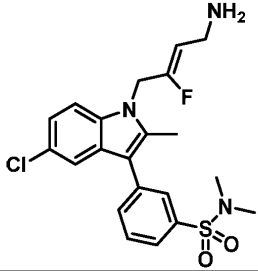
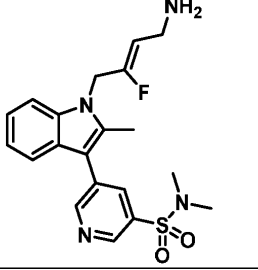
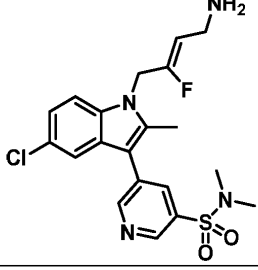
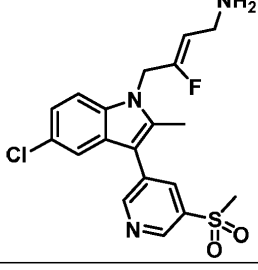
36		(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(3-(<i>N,N</i> -диметилсульфамоил)фенил)- <i>N</i> -изопропил- <i>N</i> ,2-диметил-1 <i>H</i> -индол-5-карбоксамид
37		(Z)-3-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-5-гидрокси-2-метил-1 <i>H</i> -индол-3-ил)- <i>N,N</i> -диметилбензолсульфонамид
38		(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-2-метил-3-(3-(<i>N</i> -метилметилсульфонамидо)фенил)-1 <i>H</i> -индол-5-карбоновая кислота
39		(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)- <i>N,N</i> ,2-триметил-3-(3-(<i>N</i> -метилметилсульфонамидо)фенил)-1 <i>H</i> -индол-5-карбоксамид
40		(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(5-(<i>N,N</i> -диметилсульфамоил)пиридин-3-ил)-2-метил-1 <i>H</i> -индол-5-карбоновая кислота

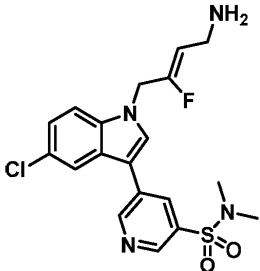
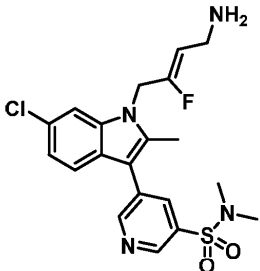
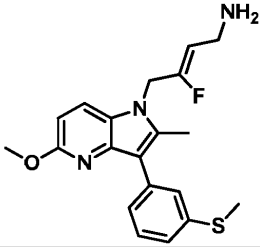
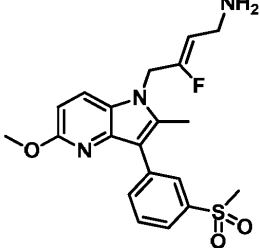
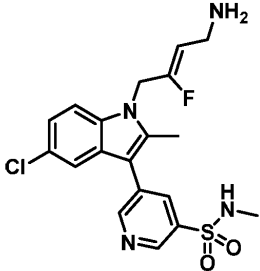
41		(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(5-(<i>N,N</i> -диметилсульфамоил)пиридин-3-ил)- <i>N,N</i> ,2-триметил-1 <i>H</i> -индол-5-карбоксамид
42		(Z)-этил-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(3-(<i>N,N</i> -диметилсульфамоил)фенил)-2-метил-1 <i>H</i> -пирроло[3,2- <i>b</i>]пиридин-5-карбоксилат
43		(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(3-(<i>N,N</i> -диметилсульфамоил)фенил)-2-метил-1 <i>H</i> -пирроло[3,2- <i>b</i>]пиридин-5-карбоновая кислота
44		(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(3-(<i>N,N</i> -диметилсульфамоил)фенил)- <i>N,N</i> ,2-триметил-1 <i>H</i> -пирроло[3,2- <i>b</i>]пиридин-5-карбоксамид
45		(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(3-(<i>N,N</i> -диметилсульфамоил)фенил)- <i>N</i> -изопропил-2-метил-1 <i>H</i> -пирроло[3,2- <i>b</i>]пиридин-5-карбоксамид

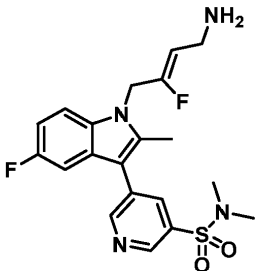
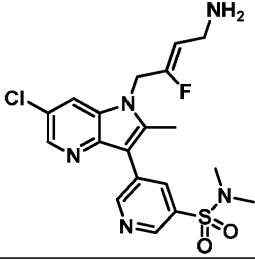
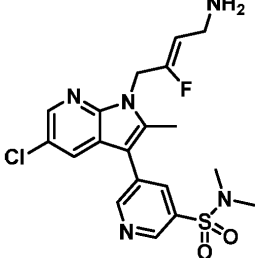
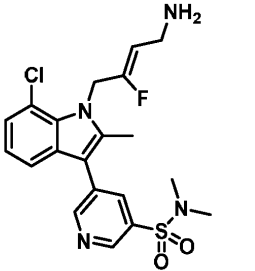
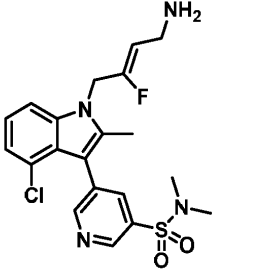
46		(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(3-(<i>N,N</i> -диметилсульфамоил)фенил)- <i>N</i> ,2-диметил-1 <i>H</i> -пирроло[3,2- <i>b</i>]пиридин-5-карбоксаид
47		(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(3-(<i>N,N</i> -диметилсульфамоил)фенил)- <i>N,N</i> ,2-триметил-1 <i>H</i> -индол-7-карбоксаид
48		(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(3-(<i>N,N</i> -диметилсульфамоил)фенил)-2-метил-1 <i>H</i> -индол-7-карбоновая кислота
49		(Z)-3-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-5-метокси-2-метил-1 <i>H</i> -индол-3-ил)- <i>N,N</i> -диметилбензолсульфонаид
50		(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)- <i>N,N</i> ,2-триметил-3-(3-(метилсульфонил)фенил)-1 <i>H</i> -индол-5-карбоксаид

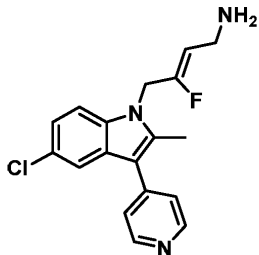
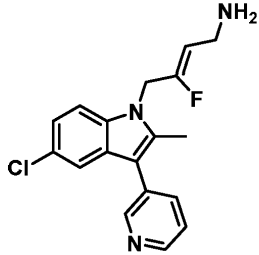
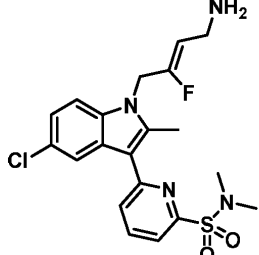
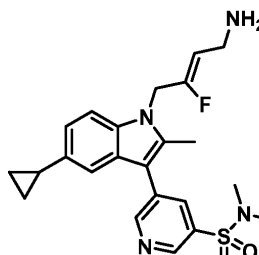
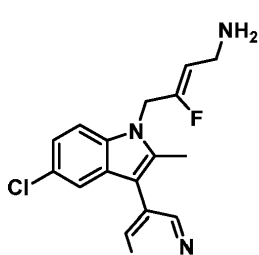
51		(Z)-3-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-5-циано-2-метил-1 <i>H</i> -индол-3-ил)- <i>N,N</i> -диметилбензолсульфонамид
52		(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(3-(<i>N,N</i> -диметилсульфамоил)фенил)- <i>N,N</i> ,2-триметил-1 <i>H</i> -индол-5-карбоксамид
53		(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(3-(<i>N,N</i> -диметилсульфамоил)фенил)- <i>N,N</i> ,2-триметил-1 <i>H</i> -пирроло[3,2- <i>b</i>]пиридин-5-карбоксамид
54		(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)- <i>N,N</i> ,2-триметил-3-(3-сульфамоилфенил)-1 <i>H</i> -индол-5-карбоксамид
55		(Z)-3-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-2-метил-5-(1,2,4-оксадиазол-3-ил)-1 <i>H</i> -индол-3-ил)- <i>N,N</i> -диметилбензолсульфонамид

56		(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)- <i>N,N</i> ,2-триметил-3-(3-(трифторметил)фенил)-1 <i>H</i> -индол-5-карбоксамид
57		(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)- <i>N,N</i> ,2-триметил-3-((трифторметил)сульфонил)фенил)-1 <i>H</i> -индол-5-карбоксамид
58		(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(3-(<i>N,N</i> -диметилсульфамоил)фенил)- <i>N,N</i> ,2-триметил-1 <i>H</i> -индол-5-сульфонамид
59		(Z)-3-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-5-(дифторметил)-2-метил-1 <i>H</i> -индол-3-ил)- <i>N,N</i> -диметилбензол-сульфонамид
60		(Z)-3-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-5-гидрокси-2-метил-1 <i>H</i> -пирроло[3,2- <i>b</i>]пиридин-3-ил)- <i>N,N</i> -диметилбензол-сульфонамид

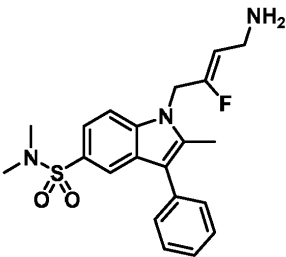
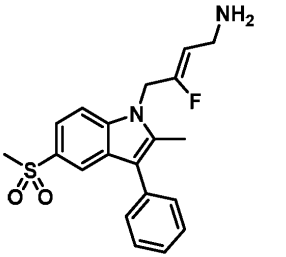
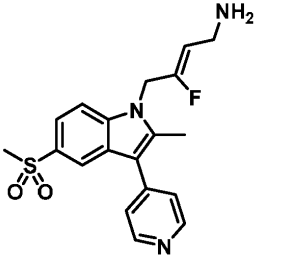
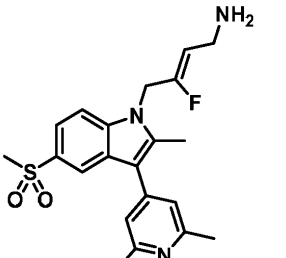
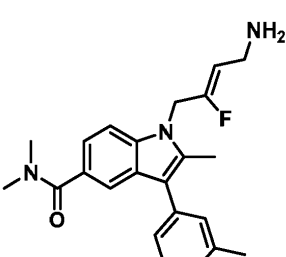
61		(Z)-3-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-5-метокси-2-метил-1 <i>H</i> -пирроло[3,2- <i>b</i>]пиридин-3-ил)- <i>N,N</i> -диметилбензол-сульфонамид
62		(Z)-3-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-5-хлор-2-метил-1 <i>H</i> -индол-3-ил)- <i>N,N</i> -диметилбензолсульфонамид
63		(Z)-5-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-2-метил-1 <i>H</i> -индол-3-ил)- <i>N,N</i> -диметилпиридин-3-сульфонамид
64		(Z)-5-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-5-хлор-2-метил-1 <i>H</i> -индол-3-ил)- <i>N,N</i> -диметилпиридин-3-сульфонамид
65		(Z)-4-(5-хлор-2-метил-3-(5-(метилсульфонил)пиридин-3-ил)-1 <i>H</i> -индол-1-ил)-3-фторбут-2-ен-1-амин

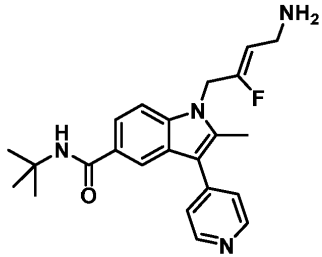
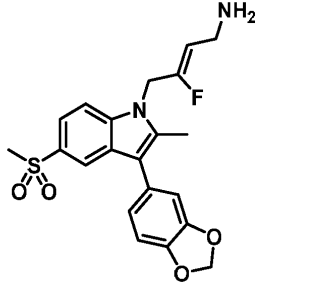
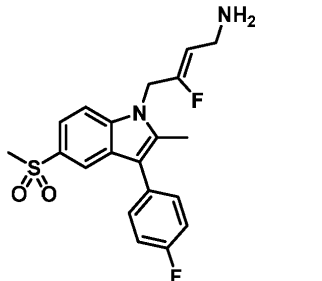
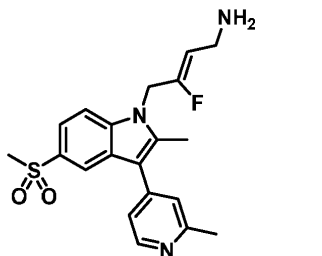
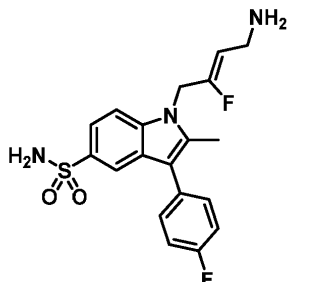
66		(Z)-5-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-5-хлор-1 <i>H</i> -индол-3-ил)- <i>N,N</i> -диметилпиридин-3-сульфонамид
67		(Z)-5-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-6-хлор-2-метил-1 <i>H</i> -индол-3-ил)- <i>N,N</i> -диметилпиридин-3-сульфонамид
68		(Z)-3-фтор-4-(5-метокси-2-метил-3-(3-(метилтио)фенил)-1 <i>H</i> -пирроло[3,2- <i>b</i>]пиридин-1-ил)бут-2-ен-1-амин
69		(Z)-3-фтор-4-(5-метокси-2-метил-3-(3-(метилсульфонил)фенил)-1 <i>H</i> -пирроло[3,2- <i>b</i>]пиридин-1-ил)бут-2-ен-1-амин
70		(Z)-5-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-5-хлор-2-метил-1 <i>H</i> -индол-3-ил)- <i>N</i> -метилпиридин-3-сульфонамид

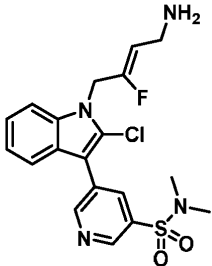
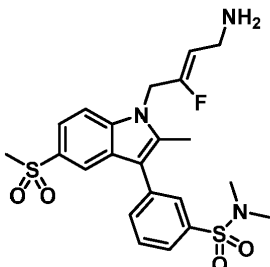
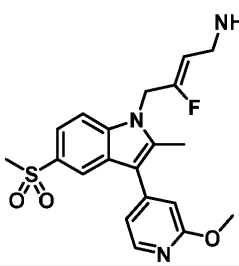
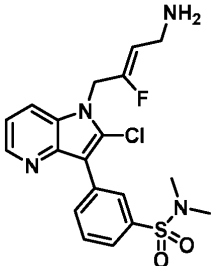
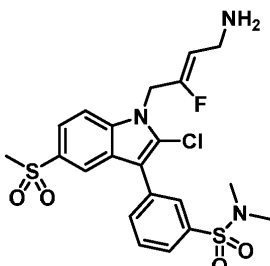
71		(Z)-5-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-5-фтор-2-метил-1 <i>H</i> -индол-3-ил)- <i>N,N</i> -диметилпиридин-3-сульфонамид
72		(Z)-5-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-6-хлор-2-метил-1 <i>H</i> -пирроло[3,2- <i>b</i>]пиридин-3-ил)- <i>N,N</i> -диметилпиридин-3-сульфонамид
73		(Z)-5-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-5-хлор-2-метил-1 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>b</i>]пиридин-3-ил)- <i>N,N</i> -диметилпиридин-3-сульфонамид
74		(Z)-5-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-7-хлор-2-метил-1 <i>H</i> -индол-3-ил)- <i>N,N</i> -диметилпиридин-3-сульфонамид
75		(Z)-5-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-4-хлор-2-метил-1 <i>H</i> -индол-3-ил)- <i>N,N</i> -диметилпиридин-3-сульфонамид

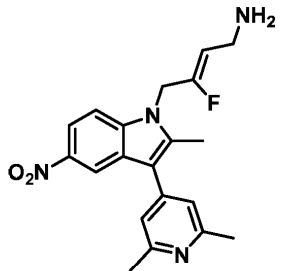
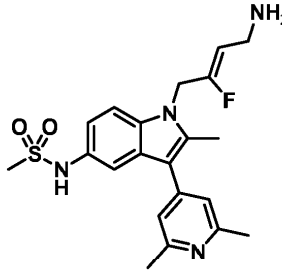
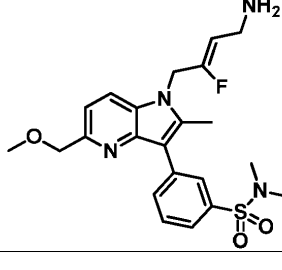
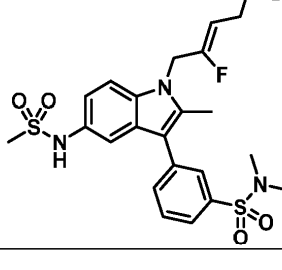
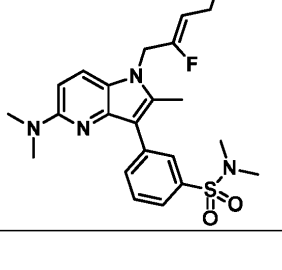
76		(Z)-4-(5-хлор-2-метил-3-(пиридин-4-ил)-1 <i>H</i> -индол-1-ил)-3-фторбут-2-ен-1-амин
77		(Z)-4-(5-хлор-2-метил-3-(пиридин-3-ил)-1 <i>H</i> -индол-1-ил)-3-фторбут-2-ен-1-амин
78		(Z)-6-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-5-хлор-2-метил-1 <i>H</i> -индол-3-ил)- <i>N,N</i> -диметилпиридин-2-сульфонамид
79		(Z)-5-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-5-циклопропил-2-метил-1 <i>H</i> -индол-3-ил)- <i>N,N</i> -диметилпиридин-3-сульфонамид
80		(Z)-4-(5-хлор-2-метил-3-(пиримидин-5-ил)-1 <i>H</i> -индол-1-ил)-3-фторбут-2-ен-1-амин

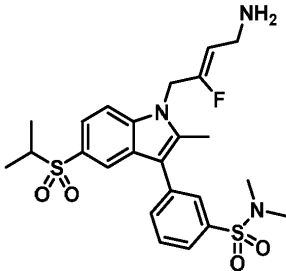
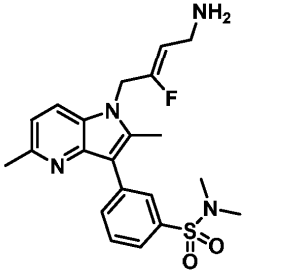
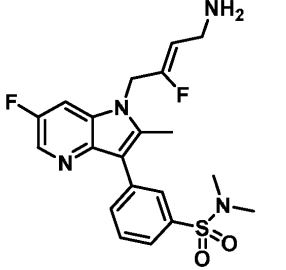
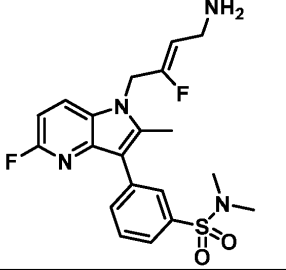
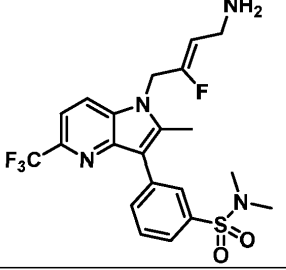
81		(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)- <i>N,N</i> ,2-триметил-3-(пиридин-4-ил)-1 <i>H</i> -индол-5-сульфонамид
82		(Z)-3-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-5-хлор-7-фтор-2-метил-1 <i>H</i> -индол-3-ил)- <i>N,N</i> ,4-триметилбензолсульфонамид
83		(Z)-5-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-5-хлор-2-метил-1 <i>H</i> -индол-3-ил)пиридин-3-сульфонамид
84		(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-2-метил-3-(пиридин-4-ил)-1 <i>H</i> -индол-5-сульфонамид
85		(Z)-5-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-2-метил-5-(трифторметокси)-1 <i>H</i> -индол-3-ил)- <i>N,N</i> -диметилпиридин-3-сульфонамид

86		(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)- <i>N,N</i> ,2-триметил-3-фенил-1 <i>H</i> -индол-5-сульфонамид
87		(Z)-3-фтор-4-(2-метил-5-(метилсульфонил)-3-фенил-1 <i>H</i> -индол-1-ил)бут-2-ен-1-амин
88		(Z)-3-фтор-4-(2-метил-5-(метилсульфонил)-3-(пиридин-4-ил)-1 <i>H</i> -индол-1-ил)бут-2-ен-1-амин
89		(Z)-4-(3-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-2-метил-5-(метилсульфонил)-1 <i>H</i> -индол-1-ил)-3-фторбут-2-ен-1-амин
90		(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(2,6-диметилпиридин-4-ил)- <i>N,N</i> ,2-триметил-1 <i>H</i> -индол-5-карбоксамид

91		(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)- <i>N</i> -(трет-бутил)-2-метил-3-(пиридин-4-ил)-1 <i>H</i> -индол-5-карбоксамид
92		(Z)-4-(3-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-2-метил-5-(метилсульфони)-1 <i>H</i> -индол-1-ил)-3-фторбут-2-ен-1-амин
93		(Z)-3-фтор-4-(3-(4-фторфенил)-2-метил-5-(метилсульфони)-1 <i>H</i> -индол-1-ил)бут-2-ен-1-амин
94		(Z)-3-фтор-4-(2-метил-3-(2-метилпиридин-4-ил)-5-(метилсульфони)-1 <i>H</i> -индол-1-ил)бут-2-ен-1-амин
95		(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(4-фторфенил)-2-метил-1 <i>H</i> -индол-5-сульфонамид

96		(Z)-5-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-2-хлор-1 <i>H</i> -индол-3-ил)- <i>N,N</i> -диметилпиридин-3-сульфонамид
97		(Z)-3-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-2-метил-5-(метилсульфонил)-1 <i>H</i> -индол-3-ил)- <i>N,N</i> -диметилбензолсульфонамид
98		(Z)-3-фтор-4-(3-(2-метоксипиридин-4-ил)-2-метил-5-(метилсульфонил)-1 <i>H</i> -индол-1-ил)бут-2-ен-1-амин
99		(Z)-3-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-2-хлор-1 <i>H</i> -пирроло[3,2- <i>b</i>]пиридин-3-ил)- <i>N,N</i> -диметилбензолсульфонамид
100		(Z)-3-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-2-хлор-5-(метилсульфонил)-1 <i>H</i> -индол-3-ил)- <i>N,N</i> -диметилбензолсульфонамид

101		(Z)-4-(3-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-2-метил-5-нитро-1 <i>H</i> -индол-1-ил)-3-фторбут-2-ен-1-амин
102		(Z)- <i>N</i> -(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-2-метил-1 <i>H</i> -индол-5-ил)метансульфонамид
103		(Z)-3-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-5-(метоксиметил)-2-метил-1 <i>H</i> -пирроло[3,2- <i>b</i>]пиридин-3-ил)- <i>N,N</i> -диметилбензолсульфонамид
104		(Z)-3-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-2-метил-5-(метилсульфонамидо)-1 <i>H</i> -индол-3-ил)- <i>N,N</i> -диметилбензолсульфонамид
105		(Z)-3-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-5-(диметиламино)-2-метил-1 <i>H</i> -пирроло[3,2- <i>b</i>]пиридин-3-ил)- <i>N,N</i> -диметилбензолсульфонамид

106		(Z)-3-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-5-(изопропилсульфони)-2-метил-1 <i>H</i> -индол-3-ил)- <i>N,N</i> -диметилбензолсульфонамид
107		(Z)-3-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-2,5-диметил-1 <i>H</i> -пирроло[3,2- <i>b</i>]пиридин-3-ил)- <i>N,N</i> -диметилбензолсульфонамид
108		(Z)-3-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-6-фтор-2-метил-1 <i>H</i> -пирроло[3,2- <i>b</i>]пиридин-3-ил)- <i>N,N</i> -диметилбензолсульфонамид
109		(Z)-3-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-5-фтор-2-метил-1 <i>H</i> -пирроло[3,2- <i>b</i>]пиридин-3-ил)- <i>N,N</i> -диметилбензолсульфонамид
110		(Z)-3-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-2-метил-5-(трифторметил)-1 <i>H</i> -пирроло[3,2- <i>b</i>]пиридин-3-ил)- <i>N,N</i> -диметилбензолсульфонамид

111		(Z)-3-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-5-(1,1-дифторэтил)-2-метил-1 <i>H</i> -пирроло[3,2- <i>b</i>]пиридин-3-ил)- <i>N,N</i> -диметилбензолсульфонамид
112		(Z)-4-(2,5-диметил-3-(3-(метилсульфонил)фенил)-1 <i>H</i> -пирроло[3,2- <i>b</i>]пиридин-1-ил)-3-фторбут-2-ен-1-амин
113		(Z)-4-(3-(3-(этилсульфонил)фенил)-2-изопропил-5-метил-1 <i>H</i> -пирроло[3,2- <i>b</i>]пиридин-1-ил)-3-фторбут-2-ен-1-амин
114		(Z)-4-(3-(3-(этилсульфонил)фенил)-2,5-диметил-1 <i>H</i> -пирроло[3,2- <i>b</i>]пиридин-1-ил)-3-фторбут-2-ен-1-амин
115		(Z)-3-фтор-4-(5-(фторметил)-2-метил-3-(3-(метилсульфонил)фенил)-1 <i>H</i> -пирроло[3,2- <i>b</i>]пиридин-1-ил)бут-2-ен-1-амин

116		(Z)-2-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-2-метил-3-(3-(метилсульфонил)фенил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-5-ил)пропан-2-ол
117		(Z)-2-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(3-(изопропилсульфонил)фенил)-2-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-5-ил)пропан-2-ол

Получение соединений формулы I

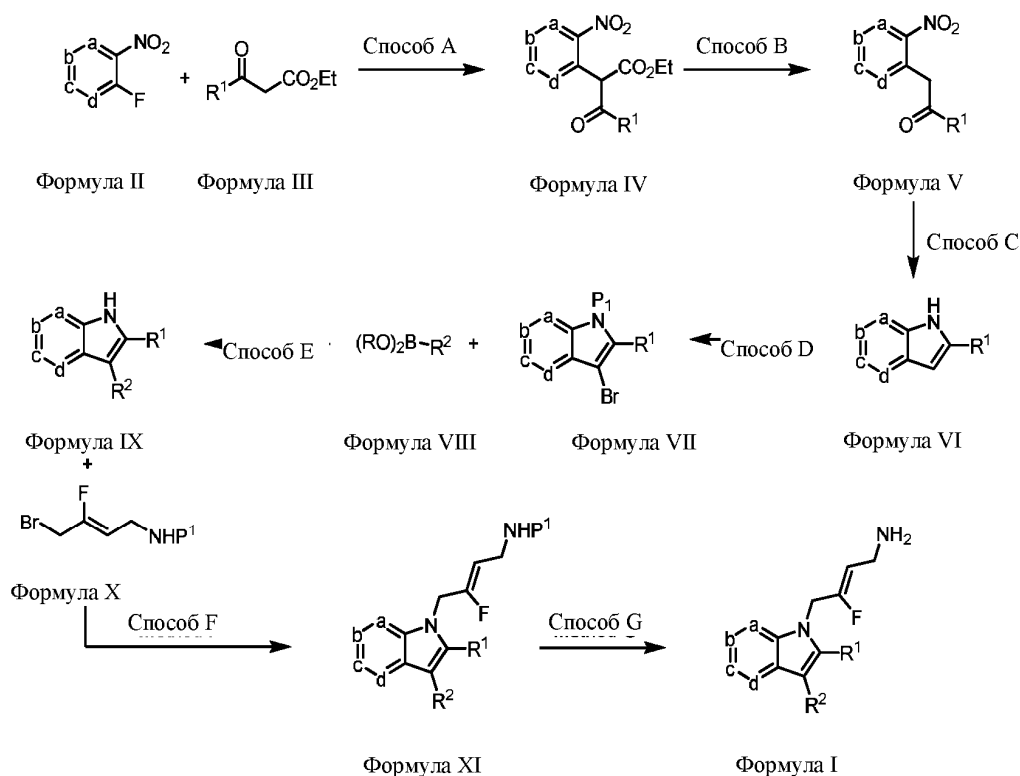
Соединения формулы I могут быть легко получены специалистами в данной области техники с использованием способов и веществ, известных в данной области, и со ссылкой на стандартные пособия, такие как "Продвинутая органическая химия" Джерри Марша (третье издание, 1985, John Wiley and Sons) или "Комплексные органические преобразования" Ричарда К. Ларока (1989, VCH Publishers).

Соединения формулы I могут быть синтезированы, как описано ниже. Следующие схемы представляют собой обзор репрезентативных неограничивающих вариантов реализации изобретения. Специалисты в данной области техники поймут, что аналоги формулы I, включая различные изомерные формы, также могут быть получены из аналогичных исходных веществ.

Схема 1

Получение соединений, описываемых формулой I, описано на схеме 1 ниже.

Схема 1



R^1 представляет собой функциональную группу, используемую для защиты азотной функциональной группы. Примерами R^1 являются карбонаты, такие как группы трет-бутилоксикарбонил (BOC), 9-флуоренилметилоксикарбонил (FMOC) и бензилоксикарбонил (CBZ).

На общей схеме 1 исходное вещество, описываемое формулой II, может быть получено из коммерческих источников или может быть получено многочисленными способами, хорошо известными в данной области техники. Способ A включает реакцию указанного исходного вещества с анионом, полученным из соответственно замещенного 1,3-дикарбонильного соединения, как описано формулой III. Например, раствор соединений, описываемых формулами II и III, в растворителе, таком как N,N-диметилформамид (ДМФА), можно обработать основанием, таким как карбонат калия, при комнатной температуре в течение 24 ч. Продукт, описанный формулой IV, может быть извлечен стандартными процедурами обработки.

Одним удобным протоколом для превращения соединений, описываемых формулой IV, в соединения, описываемые формулой V, является способ B, который включает нагревание при 155°C в ДМСО/Н₂O (10:1) в течение нескольких часов.

Продукт, описываемый формулой V, может быть извлечен стандартными процедурами обработки.

Одним удобным протоколом для превращения соединений, описываемых формулой V, в соединения, описываемые формулой VI, является способ CC, который включает нагревание с палладием на углеороде и формиатом аммония при 70°C в метаноле в течение нескольких часов. Продукт, описываемый формулой VI, может быть извлечен стандартными процедурами обработки.

Одним удобным протоколом для превращения соединений, описываемых формулой VI, в соединения, описываемые формулой VII, является способ D, который включает реакцию с 1-бромпиirroлидин-2,5-дионом в дихлорметане при комнатной температуре окружающей в течение 1 ч, а затем *in situ* введение подходящей защитной группы. Например, если R¹ представляет собой защитную группу BOC, реакция с 4-(диметиламино)пиридином и ди-трет-бутилкарбонатом приведет к получению требуемого защищенного продукта. Защищенный продукт, описываемый формулой VII, может быть извлечен стандартными процедурами обработки.

На общей схеме 1 способ E включает использование реакции сочетания Сузуки для объединения соединений, описываемых формулами VII и VIII. Существует множество вариантов реакции Сузуки, описанных в литературе. Например, раствор соединений, описываемых формулами VII и VIII, в присутствии K₂CO₃, можно растворить в растворителе, таком как водный диоксан, в атмосфере азота, затем обработать каталитическим количеством тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) и нагревать с обратным холодильником в течение нескольких часов. Следуя стандартным методам экстракции и очистки, можно получить защищенный продукт сочетания. Превращение защищенного соединения в соединения, описываемые формулой IX, легко достигается с помощью способа, наиболее подходящего для удаления конкретной защитной группы.

Хотя существует множество способов проведения реакции, описанной в способе F, один удобный протокол включает реакцию соединений, описываемых формулами IX и X, с основанием, таким как карбонат цезия, в растворителе, таком как N,N-диметилформамид (ДМФА), при комнатной температуре в течение примерно 16 ч. После проведения стандартных способов экстракции и очистки продукт, описанный формулой XI, может быть получен с хорошим выходом и чистотой.

Существует множество общепринятых химических процедур для удаления защиты соединений, описываемых формулой XI, с получением соединений, описываемых формулой I (способ G). Например, если R¹ представляет собой защитную группу BOC, соединения, описываемые формулой XI, могут быть обработаны кислотным реагентом, таким как сухой хлористый водород, в растворителе, таком как диэтиловый эфир или дихлорметан, с получением соединений, описываемых формулой I, в виде гидрохлоридных солей. В целом, свободные аминоксодержащие соединения превращают в соли присоединения кислоты для удобства обработки и улучшения химической стабильности. Примеры солей присоединения кислоты включают, но не ограничиваются ими, гидрохлоридные, гидробромидные, 2,2,2-трифторацетатные, метансульфонатные и толуолсульфонатные соли.

Изомеры цис/транс (E/Z) могут быть разделены традиционными способами, хорошо известными специалистам в данной области техники, например, хроматографией и фракционной кристаллизацией.

Терапевтические применения и составы

Другой аспект настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер, вместе с фармацевтически приемлемым разбавителем, вспомогательным веществом или адъювантом.

Настоящее изобретение также относится к применению соединений формулы I в терапии, в частности для ингибирования членов семейства лизилоксидаз, LOX, LOXL1, LOXL2, LOXL3 и LOXL4. Согласно одному из вариантов реализации в изобретении предложено селективное ингибирование конкретных изоферментов лизилоксидазы. Согласно другому варианту реализации в изобретении предложено одновременное ингибирование изоферментов 2, 3 или 4 изоферментов LOX. Относительные ингибирующие способности соединений могут быть определены количеством, необходимым для ингибирования аминоксидазой активности LOX, LOXL1, LOXL2, LOXL3 и LOXL4 различными способами, например путем *in vitro* анализа с рекомбинантным или очищенным белком человека или рекомбинантным или очищенным ферментом, не от человека, в клеточных анализах с экспрессией нормального фермента грызунов, в клеточных анализах, которые были трансфицированы белком человека, в тестах *in vivo* у грызунов.

нов и других видов млекопитающих и тому подобное.

Соответственно, еще один аспект изобретения относится к способу ингибирования аминоксиданной активности LOX, LOXL1, LOXL2, LOXL3 и LOXL4 у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение субъекту эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или его сольвата или его фармацевтической композиции.

Согласно одному из вариантов реализации настоящее изобретение относится к способу ингибирования аминоксиданной активности LOXL2. Согласно другому варианту реализации настоящее изобретение направлено на ингибирование аминоксиданной активности LOX и LOXL2.

Как обсуждалось ранее, ферменты LOX и LOXL1-4 являются членами большого семейства флавин-зависимых и медь-зависимых аминоксидаз, которые включают SSAO/VAP-1, моноаминоксидазу-B (MAO-B) и диаминоксидазу (DAO). Согласно одному из вариантов реализации соединения по настоящему изобретению селективно ингибируют члены семейства изоферментов лизилоксидазы по сравнению с SSAO/VAP-1, MAO-B и другими членами семейства аминоксидаз.

В настоящем изобретении также раскрыты способы применения соединений, описанных формулой I, для ингибирования одного или более изоферментов лизилоксидазы (LOX, LOXL1, LOXL2, LOXL3 и LOXL4) у пациентов, страдающих фиброзным заболеванием, и способы лечения фиброзных заболеваний. Кроме того, в настоящем изобретении раскрыты способы применения соединений, описанных формулой I, для ингибирования одного или более изоферментов лизилоксидазы (LOX, LOXL1, LOXL2, LOXL3 и LOXL4) у пациентов, страдающих раком, включая метастатический рак, и способы лечения рака и метастатического рака.

В дополнительном аспекте изобретения предложен способ лечения состояния, связанного с белком LOX, LOXL1, LOXL2, LOXL3 и LOXL4, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата или его фармацевтической композиции.

В другом аспекте предложен способ лечения состояния, модулируемого LOX, LOXL1, LOXL2, LOXL3 и LOXL4, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы I или фармацевтически приемлемой соли или сольвата или его фармацевтической композиции.

Согласно одному из вариантов реализации способов по настоящему изобретению состояние выбрано из группы, состоящей из фиброза, рака и ангиогенеза.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу уменьшения образования внеклеточного матрикса путем обработки людей, домашних животных и сельскохозяйственных животных фтораллиламиновыми ингибиторами семейства изоферментов лизилоксидазы формулы I, как описано в настоящем документе.

Описанные выше способы применимы, когда состояние представляет собой расстройство печени. Как описано в настоящем документе, термин "расстройство печени" включает любое расстройство, влияющее на печень, и, в частности, любое острое или хроническое заболевание печени, которое включает патологическое разрушение, воспаление, дегенерацию и/или пролиферацию клеток печени. В частности, расстройство печени представляет собой фиброз печени, цирроз печени или любое другое заболевание печени, при котором уровень в плазме некоторых маркеров гепатоцеллюлярного повреждения, изменения или некроза повышается по сравнению с нормальными уровнями в плазме. Указанные биохимические маркеры, связанные с активностью и статусом печени, могут быть выбраны среди маркеров, описанных в литературе и, в частности, аланинаминотрансферазы (ALAT), аспартатаминотрансферазы (ASAT), щелочной фосфатазы (AP), гамма-глутамилтранспептидазы (GGT), цитокератина-18 (CK-18) или резистина. В конкретном варианте реализации расстройство печени представляет собой жировое заболевание печени, при котором повышение одного или нескольких из указанных маркеров связано с более или менее значительным стеатозом в печени, поскольку это может быть подтверждено биопсией печени. Неисчерпывающий список жировых заболеваний печени включает неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD), неалкогольный стеатогепатит (NASH) и жировое заболевание печени, связанное с такими заболеваниями, как гепатит или метаболический синдром (ожирение, резистентность к инсулину, гипертриглицеридемия и тому подобное). Согласно одному из вариантов реализации расстройство печени выбрано из группы, состоящей из атрезии желчевыводящих путей, холестатического заболевания печени, хронического заболевания печени, неалкогольного стеатогепатита (NASH), неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), инфекции гепатита С, алкогольной болезни печени, первичного билиарного цирроза (PBC), первичного склерозирующего холангита (PSC), повреждения печени вследствие прогрессирующего фиброза, фиброза печени и цирроза печени.

Описанные выше способы применимы, когда состояние представляет собой расстройство почек. Согласно одному из вариантов реализации расстройство почек выбрано из группы, состоящей из фиброза почек, почечного фиброза, острой почечной недостаточности, хронической болезни почек, диабетической нефропатии, гломерулосклероза, везикоуретерального рефлюкса, тубулоинтерстициального фиброза почек и гломерулонефрита.

Описанные выше способы применимы, когда состояние представляет собой сердечно-сосудистое

заболевание. Согласно одному из вариантов реализации сердечно-сосудистое заболевание выбрано из группы, состоящей из атеросклероза, артериосклероза, гиперхолестеринемии и гиперлипидемии.

Описанные выше способы применимы, когда состояние представляет собой фиброз. В настоящем документе "фиброз" включает такие заболевания, как кистозный фиброз, идиопатический легочный фиброз, фиброз печени, фиброз почек, склеродермия, индуцированный радиацией фиброз, глазной фиброз, болезнь Пейрони, рубцевание и другие заболевания, при которых избыточный фиброз способствует патологии заболевания, включая болезнь Крона и воспалительное заболевание кишечника.

Согласно одному из вариантов реализации фиброз выбран из группы, состоящей из фиброза печени, фиброз легких, фиброза почек, фиброз миокарда, кистозного фиброза, идиопатического легочного фиброза, индуцированного радиацией фиброза и склеродермии или связан с респираторным заболеванием, аномальным заживлением и восстановлением ран, послеоперационными действиями, остановкой сердца и всеми состояниями, при которых избыточное или аберрантное отложение фиброзного материала связано с заболеванием. Согласно другому варианту реализации фиброз выбран из группы, состоящей из фиброза печени, фиброза легких, фиброза почек, фиброза миокарда и склеродермии.

Согласно одному из вариантов реализации фиброз почек включает, но не ограничивается ими, диабетическую нефропатию, везикуретеральный рефлюкс, тубулоинтерстициальный фиброз почек; гломерулонефрит или гломерулярный нефрит, включая фокально-сегментарный гломерулосклероз и мембранозный гломерулонефрит, и мезангиокапиллярный гломерулонефрит. Согласно одному из вариантов реализации фиброз печени приводит к циррозу и включает связанные состояния, такие как хронический вирусный гепатит, неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD), алкогольный стеатогепатит (ASH), неалкогольный стеатогепатит (NASH), первичный билиарный цирроз (PBC), билиарный цирроз и аутоиммунный гепатит.

Описанные выше способы также применимы, когда состояние представляет собой рак. Согласно одному из вариантов реализации рак выбран из группы, состоящей из рака легких; рака молочной железы; колоректального рака; рака анального канала; рака поджелудочной железы; рака предстательной железы; карциномы яичника; карциномы печени и желчных протоков; карциномы пищевода; неходжкинской лимфомы; карциномы мочевого пузыря; карциномы матки; глиомы, глиобластомы, медуллобластомы и других опухолей головного мозга; рака почки; миелофиброза, рака головы и шеи; рака желудка; множественной миеломы; рака яичек; опухоли зародышевых клеток; нейроэндокринной опухоли; рака шейки матки; рака полости рта, карциномидов желудочно-кишечного тракта, груди и других органов; перстневидно-клеточного рака; мезенхимальных опухолей, включая саркому, фибросаркому, гемангиому, ангиоматоз, гемангиоперицитому, псевдоангиоматозную стромальную гиперплазию, миофибробластому, фиброматоз, воспалительную миофибробластическую опухоль, липому, ангиолипому, зернистоклеточную опухоль, нейрофибром, шванному, ангиосаркому, липосаркому, рабдомиосаркому, остеосаркому, лейомиому или лейомиосаркому.

Согласно одному из вариантов реализации рак выбирают из группы, включающей рак молочной железы, плоскоклеточную карциному головы и шеи, рак мозга, рак предстательной железы, рак почки, рак печени, рак легких, рак полости рта, рак шейки матки и метастазы опухоли.

Согласно одному из вариантов реализации рак легкого включает аденокарциному легкого, плоскоклеточную карциному, крупноклеточную карциному, бронхоальвеолярную карциному, немелкоклеточную карциному, мелкоклеточную карциному и мезотелиому. Согласно одному из вариантов реализации рак молочной железы включает карциному эпителия протоков, лобулярную карциному, воспалительный рак молочной железы, светлоклеточную карциному и муцинозную карциному. Согласно одному из вариантов реализации колоректальный рак включает рак толстой кишки и рак прямой кишки. Согласно одному из вариантов реализации рак поджелудочной железы включает аденокарциному поджелудочной железы, карциному островковых клеток и нейроэндокринные опухоли.

Согласно одному из вариантов реализации карцинома яичников включает эпителиальную карциному яичников или поверхностную эпителиально-стромальную опухоль, включая серозную опухоль, эндометриоидную опухоль и муцинозную цистаденокарциному, а также стромальную опухоль зародышевых тяжей. Согласно одному из вариантов реализации карцинома печени и желчных протоков включает гепатоцеллюлярную карциному, холангиокарциному и гемангиому. Согласно одному из вариантов реализации карцинома пищевода включает аденокарциному пищевода и плоскоклеточную карциному. Согласно одному из вариантов реализации карцинома матки включает аденокарциному эндометрия, папиллярную серозную карциному матки, светлоклеточную карциному матки, саркомы матки и лейомиосаркомы и смешанные опухоли Мюллера. Согласно одному из вариантов реализации рак почки включает почечный почек, светлоклеточную карциному и опухоль Вильма. Согласно одному из вариантов реализации рак головы и шеи включает плоскоклеточные карциномы. Согласно одному из вариантов реализации рак желудка включает аденокарциному желудка и стромальную опухоль желудочно-кишечного тракта.

Согласно одному из вариантов реализации рак выбирают из группы, включающей рак толстой кишки, рак яичников, рак легких, рак пищевода, рак молочной железы и рак предстательной железы.

Описанные выше способы применимы, когда состояние представляет собой ангиогенез.

Согласно одному из вариантов реализации способов настоящего изобретения субъект выбирают из

группы, состоящей из людей, домашних животных и сельскохозяйственных животных. Согласно другому варианту реализации способов настоящего изобретения субъектом является человек.

В дополнительном аспекте изобретения предложено применение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения состояния, связанного с белком LOX, LOXL1, LOXL2, LOXL3 и LOXL4.

В другом аспекте изобретения предложен сольват соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения состояния, модулируемого белком LOX, LOXL1, LOXL2, LOXL3 и LOXL4.

Фармацевтические и/или терапевтические составы

Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения предложены композиции, содержащие соединение, имеющее формулу I, и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель или его разбавитель. Соединение (соединения) формулы I может также присутствовать в виде подходящих солей, включая фармацевтически приемлемые соли.

Фраза "фармацевтически приемлемый носитель" относится к любому носителю, известному специалистам в данной области техники, подходящему для конкретного способа введения. Кроме того, соединения могут быть получены в виде единственного фармацевтически активного ингредиента в композиции или могут быть объединены с другими активными ингредиентами.

Фраза "фармацевтически приемлемая соль" относится к любому солевому препарату, который подходит для фармацевтического применения. Под фармацевтически приемлемой солью понимают соли, которые в рамках здравого медицинского суждения подходят для применения в контакте с тканями людей и низших животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергического ответа и тому подобного и соответствуют разумному соотношению польза/риск. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области техники и включают соли присоединения кислот и оснований. Также могут образовываться полусоли кислот и оснований. Фармацевтически приемлемые соли включают аминные соли минеральных кислот (например, гидрохлориды, гидробромиды, сульфаты и тому подобное); и аминные соли органических кислот (например, формиаты, ацетаты, лактаты, манаты, тартраты, цитраты, аскорбаты, сукцинаты, малеаты, бутираты, валераты, фумараты и тому подобное).

Для соединений формулы (I), содержащих основной сайт, подходящими фармацевтически приемлемыми солями могут быть соли присоединения кислоты. Например, подходящие фармацевтически приемлемые соли таких соединений могут быть получены путем смешивания фармацевтически приемлемой кислоты, такой как хлористоводородная кислота, серная кислота, метансульфоновая кислота, янтарная кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, бензойная кислота, фосфорная кислота, уксусная кислота, щавелевая кислота, угольная кислота, винная кислота или лимонная кислота, с соединениями согласно изобретению.

S. M. Berge et al. подробно описывают фармацевтически приемлемые соли в J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66:1-19. Соли могут быть получены *in situ* в ходе окончательного выделения и очистки соединений согласно изобретению или отдельно путем взаимодействия функциональной группы свободного основания с подходящей органической кислотой. Типичные соли присоединения кислоты включают ацетат, адипат, альгинат, аскорбат, аспарат, бензолсульфонат, бензоат, бисульфат, борат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цитрат, диглюконат, циклопентанпропионат, додецилсульфат, этансульфонат, фумарат, глюкогептонат, глицерофосфат, гемисульфат, гептонат, гексаноат, гидробромид, гидрохлорид, гидроиодид, 2-гидроксиэтансульфонат, лактобионат, лактат, лаурат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, метансульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфат, пикрат, пивалат, пропионат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоцианат, толуолсульфонат, ундеканат, валерат и тому подобное. Подходящие соли присоединения основная получают из оснований, которые образуют нетоксичные соли. Примеры включают соли алюминия, аргинина, бензатина, кальция, холина, диэтиламина, диоламина, глицина, лизина, магния, меглумина, оламина, калия, натрия, трометамин и цинка. Типичные соли щелочных или щелочно-земельных металлов включают соли натрия, лития, калия, кальция, магния и т.п., а также нетоксичные катионы аммония, четвертичного аммония и амина, включая, но не ограничиваясь ими, аммиак, тетраметиламмоний, тетраэтиламмоний, метиламин, диметиламин, триметиламин, триэтиламин, этиламин, триэтанолламин и тому подобное.

Фармацевтически приемлемые соли соединений формулы I могут быть получены способами, известными специалистам в данной области техники, включая, например:

- (i) взаимодействие соединения формулы I с требуемой кислотой или основанием;
- (ii) удаление лабильной к кислоте или основанию защитной группы от подходящего предшественника соединения формулы I или раскрытие кольца подходящего циклического предшественника, например лактона или лактама, с использованием требуемой кислоты или основания; или
- (iii) превращение одной соли соединения формулы I в другую путем взаимодействия с подходящей кислотой или основанием или с помощью подходящей ионообменной колонки.

Указанные выше реакции (i)-(iii) обычно проводят в растворе. Полученная соль может выпадать в осадок и ее можно собирать фильтрованием или извлечь путем выпаривания растворителя. Степень ио-

низации полученной соли может варьироваться от полностью ионизированной до почти неионизированной.

Так, например, подходящие фармацевтически приемлемые соли соединений в соответствии с настоящим изобретением могут быть получены путем смешивания фармацевтически приемлемой кислоты, такой как хлористоводородная кислота, серная кислота, метансульфоновая кислота, янтарная кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, бензойная кислота, фосфорная кислота, уксусная кислота, щавелевая кислота, угольная кислота, винная кислота или лимонная кислота, с соединениями по изобретению. Подходящие фармацевтически приемлемые соли соединений по настоящему изобретению, следовательно, включают соли присоединения кислоты.

Соединения согласно изобретению могут существовать как в несольватированных, так и в сольватированных формах. Термин "сольват" используется в настоящем документе для описания молекулярного комплекса, включающего соединение по изобретению и стехиометрическое количество одной или нескольких фармацевтически приемлемых молекул растворителя, например этанола. Термин "гидрат" используется, когда растворителем является вода.

Согласно одному из вариантов реализации соединения формулы I можно вводить в форме "пролекарства". Фраза "пролекарство" относится к соединению, которое при введении *in vivo* метаболизируется одной или несколькими стадиями или способами или иным образом превращается в биологически, фармацевтически или терапевтически активную форму соединения. Пролекарства могут быть получены путем модификации функциональных групп, присутствующих в соединении, таким образом, что модификации расщепляются либо при рутинной манипуляции, либо *in vivo* до соединения, описанного в настоящем документе. Например, пролекарства включают соединения согласно настоящему изобретению, где гидроксильная, амино или сульфгидрильная группа связана с любой группой, которая при введении субъекту млекопитающего может быть расщеплена с образованием свободной гидроксильной группы, свободной аминогруппы или свободной сульфгидрильной группы, соответственно. Типичные пролекарства включают, например, амиды, сложные эфиры, простые энольные эфиры, сложные энольные эфиры, ацетаты, формиаты, производные бензоата и тому подобное, спиртовых и аминифункциональных групп в соединениях по настоящему изобретению. Форма пролекарства может быть выбрана из таких функциональных групп, как -C(O)алкил, -C(O)циклоалкил, -C(O)арил, -C(O)-арилалкил, C(O)гетероарил, -C(O)-гетероарилалкил или тому подобное. Когда известны фармацевтически активное соединение и фармакодинамические процессы и метаболизм лекарственного средства *in vivo*, специалисты в данной области техники могут разработать пролекарства указанного соединения (см., например, Nogrady (1985) *Medicinal Chemistry A Biochemical Approach*, Oxford University Press, New York, с. 388-392).

Композиции в настоящем документе содержат одно или более соединений, представленных в настоящем документе. В одном из вариантов реализации соединения получают в виде фармацевтических препаратов, таких как растворы, суспензии, таблетки, кремы, гели, диспергируемые таблетки, пилюли, капсулы, порошки, составы с замедленным высвобождением или эликсиры, для перорального введения, или в стерильных растворах или суспензиях для парентерального введения, а также в виде трансдермального пластыря и ингаляторов сухого порошка. Согласно одному из вариантов реализации описанные выше соединения получают в виде фармацевтических композиций с использованием методов и процедур, хорошо известных в данной области техники (см., например, Ansel *Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms*, Fourth Edition 1985, 126).

В композициях эффективные концентрации одного или более соединений или их фармацевтически приемлемых производных смешивают с подходящим фармацевтическим носителем. Соединения могут быть дериватизированы в виде соответствующих солей, сложных эфиров, простых эноловых эфиров или сложных эноловых эфиров, ацеталей, кеталей, ортоэфиров, гемацеталей, гемикеталей, кислот, оснований, сольватов, гидратов или пролекарств перед получением состава, как описано выше. Концентрации соединений в композициях эффективны для доставки количества, которое после введения приводит к лечению, предотвращению или улучшению одного или нескольких симптомов заболеваний или расстройств, подлежащих лечению.

Согласно одному из вариантов реализации композиции получены в виде дозы для однократного введения. Чтобы получить композицию, весовую часть соединения растворяют, суспендируют, диспергируют или иным образом смешивают в выбранном носителе с эффективной концентрацией, так что состояние, подвергнутое лечению, облегчается или предотвращается, или уменьшается один или несколько симптомов.

Активное соединение включено в фармацевтически приемлемый носитель в количестве, достаточном для оказания терапевтически полезного эффекта в отсутствие нежелательных побочных эффектов на пациента, подлежащего лечению. Терапевтически эффективную концентрацию можно определить эмпирически путем тестирования соединений в системах *in vitro* и *in vivo*, как описано в настоящем документе и в публикации PCT WO 04/018997, а затем экстраполировать оттуда дозировки для людей.

Концентрация активного соединения в фармацевтической композиции будет зависеть от абсорбции, распределения, инактивации и скорости экскреции активного соединения, физико-химических характеристик соединения, графика дозирования и вводимого количества, а также других факторов, известных специалистам в данной области техники.

Согласно одному из вариантов реализации терапевтически эффективная доза должна обеспечивать концентрацию активного ингредиента в сыворотке от примерно 0,1 нг/мл до примерно 50-100 мкг/мл. Фармацевтические композиции согласно другому варианту реализации должны обеспечивать дозировку от примерно 0,001 мг до примерно 2000 мг соединения на килограмм массы тела в сутки. Единичные фармацевтические лекарственные формы получают для обеспечения от примерно 0,01 мг, 0,1 мг или от 1 мг до примерно 500 мг, 1000 мг или 2000 мг, и в одном варианте реализации от примерно 10 мг до примерно 500 мг активного ингредиента или комбинации существенных ингредиентов на единицу лекарственной формы.

Дозирование можно осуществлять с интервалами минут, часов, дней, недель, месяцев или лет или непрерывно в течение любого из указанных периодов. Подходящие дозы находятся в диапазоне от примерно 0,1 нг на 1 кг массы тела до 1 г на 1 кг массы тела на дозу. Доза предпочтительно находится в диапазоне от 1 мкг до 1 г на 1 кг массы тела на дозу, например составляет от 1 мг до 1 г на 1 кг массы тела на дозу. Предпочтительно, дозировка составляет от 1 мкг до 500 мг на 1 кг массы тела на дозу, например от 1 мкг до 200 мг на 1 кг массы тела на дозу или от 1 мкг до 100 мг на кг массы тела на дозу. Другие подходящие дозы могут составлять от 1 до 250 мг на 1 кг массы тела, включая от 1 до 10, 20, 50 или 100 мг на 1 кг массы тела на дозу или от 10 мкг до 100 мг на 1 кг массы тела на дозу.

Подходящие количества дозы и режимы дозирования могут определяться лечащим врачом и могут зависеть от конкретного состояния, которое подвергается лечению, тяжести состояния, а также общего состояния здоровья, возраста и веса субъекта.

В случаях, когда соединения проявляют недостаточную растворимость, могут быть использованы способы солюбилизации соединений. Такие способы известны специалистам в данной области техники и включают, но не ограничиваются ими, использование сорастворителей, таких как диметилсульфоксид (ДМСО), с использованием поверхностно-активных веществ, таких как TWEEN®, растворение в водном бикарбонате натрия, получение представляющих интерес соединений в виде наночастиц и тому подобное. Производные соединений, такие как пролекарства соединений, также могут быть использованы для получения эффективных фармацевтических композиций.

После смешивания или добавления соединения (соединений) полученная смесь может представлять собой раствор, суспензию, эмульсию или тому подобное. Форма полученной смеси зависит от ряда факторов, включая предполагаемый способ введения и растворимость соединения в выбранном носителе или переносящей среде. Эффективная концентрация достаточна для улучшения симптомов заболевания, расстройства или состояния, подвергаемых лечению, и может быть эмпирически определена.

Фармацевтические композиции предназначены для введения людям и животным в виде единичных лекарственных форм, таких как таблетки, капсулы, пилюли, порошки, гранулы, стерильные парентеральные растворы или суспензии и пероральные растворы или суспензии и эмульсии масло-вода, содержащие подходящие количества соединений или их фармацевтически приемлемых производных. Фармацевтически терапевтически активные соединения и их производные согласно одному из вариантов реализации получают и вводят в виде единичных лекарственных форм или многодозовых лекарственных форм. Активный ингредиент можно вводить сразу или его можно разделить на несколько меньших доз, вводимых с интервалами по времени. Единичные лекарственные формы, используемые в настоящем документе, относятся к физически дискретным единицам, подходящим для людей и животных, и упаковываются индивидуально, как известно в данной области техники. Каждая единичная доза содержит заданное количество терапевтически активного соединения, достаточного для получения желаемого терапевтического эффекта, в сочетании с необходимым фармацевтическим носителем, переносящей средой или разбавителем. Примеры единичных лекарственных форм включают ампулы и шприцы и индивидуально упакованные таблетки или капсулы. Единичные лекарственные формы можно вводить в виде фракций или кратными дозами. Многократная доза представляет собой множество идентичных единичных лекарственных форм, упакованных в один контейнер, для введения в виде отдельной единичной лекарственной формы. Примеры многодозовых лекарственных форм включают флаконы, бутылки таблеток или капсул или бутылки пинт или галлонов. Следовательно, многодозовые лекарственные формы кратны единичным дозам, которые не разделены в упаковке.

Современные способы получения таких лекарственных форм известны или будут понятны для специалистов в данной области техники; например, см. Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 15th Edition, 1975.

Могут быть получены лекарственные формы или композиции, содержащие активный ингредиент в диапазоне от 0,005 до 100% (мас.%) с балансировкой нетоксичным носителем. Способы получения указанных композиций известны специалистам в данной области техники. Предложенные композиции могут содержать 0,001-100% (мас.%) активного ингредиента, в одном варианте реализации 0,1-95% (мас.%), в другом варианте реализации 75-85% (мас.%).

Способы введения

Удобные способы введения включают инъекцию (подкожную, внутривенную и т. д.), пероральное введение, ингаляцию, трансдермальное нанесение, кремы для местного применения или гели или порошки, влажаложающее или ректальное введение. В зависимости от способа введения состав и/или соединение

могут быть покрыты материалом для защиты соединения от действия ферментов, кислот и других естественных условий, которые могут инактивировать терапевтическую активность соединения. Соединение можно также вводить парентерально или внутривенно.

Композиции для перорального введения

Пероральные фармацевтические лекарственные формы являются либо твердыми, либо гелеобразными, либо жидкими. Твердые лекарственные формы представляют собой таблетки, капсулы, гранулы и объемные порошки. Виды пероральных таблеток включают спрессованные жевательные таблетки и таблетки, которые могут быть покрыты энтеросолюбильным покрытием, сахаром или пленкой. Капсулы могут представлять собой твердые или мягкие желатиновые капсулы, в то время как гранулы и порошки могут быть обеспечены в нешипучей или шипучей форме с комбинацией других ингредиентов, известных специалистам в данной области техники.

Твердые композиции для перорального введения

Согласно некоторым вариантам реализации составы представляют собой твердые лекарственные формы, согласно одному из вариантов реализации капсулы или таблетки. Таблетки, пилюли, капсулы, пастилки и тому подобное могут содержать один или несколько из следующих ингредиентов или соединений аналогичной природы: связующее; смазывающее вещество; разбавитель; скользящее вещество; разрыхлитель; краситель; подсластитель; ароматизатор; смачивающий агент; эметическое покрытие; и пленочное покрытие. Примеры связующих включают микрокристаллическую целлюлозу, трагакантовую камедь, раствор глюкозы, гуммиарабик, раствор желатина, мелассу, поливинилпирролидин, повидон, кросповидоны, сахарозу и крахмальную пасту. Смазывающие вещества включают тальк, крахмал, стеарат магния или кальция, ликоподий и стеариновую кислоту. Разбавители включают, например, лактозу, сахарозу, крахмал, каолин, соль, маннит и фосфат дикальция. Скользящие вещества включают, но не ограничиваются ими, коллоидный диоксид кремния. Разрыхлители включают кроскармеллозу натрия, крахмалгликолят натрия, альгиновую кислоту, кукурузный крахмал, картофельный крахмал, бентонит, метилцеллюлозу, агар и карбоксиметилцеллюлозу. Красители включают, например, любой из одобренных сертифицированных водорастворимых FD&C-красителей, их смеси и нерастворимые в воде FD&C-красители, суспендированные на гидрате оксида алюминия. Подсластители включают сахарозу, лактозу, маннит и искусственные подслащивающие агенты, такие как сахарин, и любое количество высушенных распылением ароматизаторов. Ароматизаторы включают натуральные ароматизаторы, экстрагированные из растений, таких как фрукты, и синтетические смеси соединений, которые обеспечивают приятное ощущение, такие как, но не ограничиваясь ими, мята перечная и метилсалицилат. Смачивающие агенты включают моностеарат пропиленгликоля, моноолеат сорбитана, монолаурат диэтиленгликоля и полиоксизетиленовый эфир лаурилового спирта. Эметические покрытия включают жирные кислоты, жиры, воски, шеллак, аммиачные шеллаки и фталаты ацетата целлюлозы. Пленочные покрытия включают гидроксиэтилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу натрия, полиэтиленгликоль 4000 и фталат ацетата целлюлозы.

Соединение или его фармацевтически приемлемое производное можно обеспечить в композиции, которая защищает ее от кислой среды желудка. Например, композиция может быть получена с энтеросолюбильным покрытием, которое сохраняет свою целостность в желудке и высвобождает активное соединение в кишечнике. Композицию можно также получить в комбинации с антацидом или другим подобным ингредиентом.

Когда единичная дозированная форма представляет собой капсулу, она может содержать, помимо вещества указанного выше типа, жидкий носитель, такой как жирное масло. Кроме того, единичные дозированные формы могут содержать различные другие вещества, которые модифицируют физическую форму дозированной формы, например покрытия из сахара и других энтеросолюбильных агентов. Соединения также можно вводить в виде компонента эликсира, суспензии, сиропа, облатки, капсулы с покрытыми частицами, жевательной резинки или тому подобного. Сироп может содержать, помимо активных соединений, сахарозу в качестве подсластителя и некоторые консерванты, красители и окрашивающие вещества и ароматизаторы.

Активные вещества также могут быть смешаны с другими активными веществами, которые не ухудшают желаемое действие, или с веществами, которые дополняют желаемое действие, такими как антациды, блокаторы H_2 и диуретики. Активный ингредиент представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемое производное, как описано в настоящем документе. Могут быть включены более высокие концентрации, вплоть до примерно 98 мас.% активного ингредиента.

Во всех вариантах реализации составы таблеток и капсул могут быть покрыты, как известно специалистам в данной области техники, для модификации или задержки растворения активного ингредиента. Так, например, они могут быть покрыты традиционным кишечнорастворимым покрытием, таким как фенилсалицилат, воски и фталат ацетата целлюлозы.

Жидкие композиции для перорального введения

Жидкие пероральные лекарственные формы включают водные растворы, эмульсии, суспензии, растворы и/или суспензии, восстановленные из нешипучих гранул, и шипучие препараты, восстановленные из шипучих гранул. Водные растворы включают, например, эликсиры и сиропы. Эмульсии представляют

собой либо эмульсии масло-в-воде, либо эмульсии вода-в-масле.

Жидкие фармацевтически приемлемые композиции могут быть получены, например, путем растворения, диспергирования или иного смешивания активного соединения, как определено выше, и необязательных фармацевтических адъювантов в носителе, таком как, например, вода, физиологический раствор, водная декстроза, глицерин, гликоли, этанол и т.п., с образованием таким образом раствора или суспензии. Если необходимо, фармацевтическая композиция для введения также может содержать незначительные количества нетоксичных вспомогательных веществ, таких как смачивающие агенты, эмульгирующие агенты, солюбилизующие агенты, буферные агенты для поддержания pH и тому подобное, например ацетат, цитрат натрия, производные циклодекстрина, монолаурат сорбитана, триэтаноламин, ацетат натрия, олеат триэтаноламина и другие подобные агенты.

Эликсиры являются прозрачными подслащенными водно-спиртовыми препаратами. Фармацевтически приемлемые носители, используемые в эликсирах, включают растворители. Сиропы представляют собой концентрированные водные растворы сахара, например сахарозы, и могут содержать консервант. Эмульсия представляет собой двухфазную систему, в которой одна жидкость диспергирована в виде мелких глобул в другой жидкости. Фармацевтически приемлемые носители, используемые в эмульсиях, представляют собой неводные жидкости, эмульгаторы и консерванты. В суспензиях используют фармацевтически приемлемые суспендирующие агенты и консерванты. Фармацевтически приемлемые вещества, используемые в нешипучих гранулах, подлежащих восстановлению в жидкую пероральную лекарственную форму, включают разбавители, подсластители и смачивающие агенты. Фармацевтически приемлемые вещества, используемые в шипучих гранулах, подлежащих восстановлению в жидкую пероральную лекарственную форму, включают органические кислоты и источник диоксида углерода. Окрашивающие и ароматизирующие агенты используются во всех указанных выше лекарственных формах.

Растворители включают глицерин, сорбит, этиловый спирт и сироп. Примеры консервантов включают глицерин, метил и пропилпарабен, бензойную кислоту, бензоат натрия и этанол. Примеры неводных жидкостей, используемых в эмульсиях, включают минеральное масло и хлопковое масло. Примеры эмульгирующих агентов включают желатин, аравийскую камедь, трагакант, бентонит и поверхностно-активные вещества, такие как полиоксиэтиленсорбитана моноолеат. Суспендирующие агенты включают карбоксиметилцеллюлозу натрия, пектин, трагакант, Veegum и аравийскую камедь. Подсластители включают сахарозу, сиропы, глицерин и искусственные подслащивающие агенты, такие как сахарин. Смачивающие агенты включают моностеарат пропиленгликоля, моноолеат сорбитана, монолаурат диэтиленгликоля и полиоксиэтиленовый эфир лаурилового спирта. Органические кислоты включают лимонную и винную кислоту. Источниками диоксида углерода являются бикарбонат натрия и карбонат натрия. Красители включают любые одобренные сертифицированные водорастворимые FD&C-красители и их смеси. Ароматизаторы включают натуральные ароматизаторы, экстрагированные из растений, таких как фрукты, и синтетические смеси соединений, которые дают приятное вкусовое ощущение.

Для твердой лекарственной формы раствор или суспензия, например, в пропиленкарбонате, растительном масле или триглицериде, согласно одному из вариантов реализации инкапсулированы в желатиновой капсуле. Для жидкой лекарственной формы раствор, например, в полиэтиленгликоле, может быть разбавлен достаточным количеством фармацевтически приемлемого жидкого носителя, например воды, для легкого измерения дозы для введения.

Альтернативно, жидкие или полутвердые пероральные композиции могут быть получены путем растворения или диспергирования активного соединения или соли в растительных маслах, гликолях, триглицеридах, сложных эфирах пропиленгликоля (например, пропиленкарбонате) и других таких носителях, и инкапсуляции указанных растворов или суспензий в твердых или мягких оболочках желатиновых капсул. Другие подходящие составы включают составы, которые указаны в патентах США № RE28819 и 4358603. Вкратце, такие составы включают, но не ограничиваются ими, составы, содержащие предложенное в настоящем документе соединение, диалкилированный моно- или полиалкиленгликоль, включая, но не ограничиваясь ими, 1,2-диметоксиметан, диглим, триглим, тетраглим, диметиловый эфир полиэтиленгликоля-350, диметиловый эфир полиэтиленгликоля-550, диметиловый эфир полиэтиленгликоля-750, где 350, 550 и 750 относятся к приблизительной средней молекулярной массе полиэтиленгликоля, и один или более антиоксидантов, таких как бутилированный гидрокситолуол (БНТ), бутилированный гидроксианизол (БНА), пропилгаллат, витамин Е, гидрохинон, гидроксикумарины, этаноламин, лецитин, цефалин, аскорбиновая кислота, яблочная кислота, сорбит, фосфорная кислота, тиодипропионовая кислота и ее сложные эфиры и дитиокарбаматы.

Другие составы включают, но не ограничиваются ими, водные спиртовые растворы, включающие фармацевтически приемлемый ацеталь. Спирты, используемые в указанных составах, представляют собой любые фармацевтически приемлемые смешивающиеся с водой растворители, имеющие одну или более гидроксильных групп, включая, но не ограничиваясь ими, пропиленгликоль и этанол. Ацетаты включают, но не ограничиваются ими, ди(низшие алкил)ацетали низших алкилальдегидов, такие как диэтилацеталь ацетальдегида.

Составы для инъекции, растворы и эмульсии

В одном из вариантов реализации парентеральное введение, характеризующееся инъекцией подкожно, внутримышечно или внутривенно, также рассматривается в настоящем документе. Составы для инъекции могут быть получены в традиционных формах, в виде жидких растворов или суспензий, твердых формах, подходящих для растворения или суспендирования в жидкость перед инъекцией, или эмульсий. Составы для инъекции также содержат одно или более вспомогательных веществ. Подходящие вспомогательные вещества включают, например, воду, физиологический раствор, декстрозу, глицерин или этанол. Кроме того, если необходимо, фармацевтические композиции для введения могут также содержать незначительные количества нетоксичных вспомогательных веществ, таких как смачивающие или эмульгирующие агенты, буферные агенты для поддержания pH, стабилизаторы, усилители растворимости и другие такие агенты, такие как, например, ацетат натрия, монолаурат сорбитана, олеат триэтанолламина и циклодекстрины.

Имплантация системы замедленного высвобождения или пролонгированного высвобождения, так что поддерживается постоянный уровень дозирования, также рассматривается в настоящем документе. Вкратце, предложенное в настоящем документе соединение диспергируют в твердой внутренней матрице, такой как полиметилметакрилат, полибутилметакрилат, пластифицированный или непластифицированный поливинилхлорид, пластифицированный нейлон, пластифицированный полиэтилентерефталат, натуральный каучук, полиизопрен, полиизобутилен, полибутадиен, полиэтилен, этиленвинилацетатные сополимеры, силиконовые каучуки, полидиметилсилоксаны, силиконовые карбонатные сополимеры, гидрофильные полимеры, такие как гидрогели сложных эфиров акриловой и метакриловой кислоты, коллаген, сшитый поливиниловый спирт и сшитый частично гидролизованный поливинилацетат, которая окружена внешней полимерной мембраной, такой как полиэтилен, полипропилен, сополимеры этилена и пропилена, сополимеры этилена и этилакрилата, сополимеры этилена и винилацетата, силиконовые каучуки, полидиметилсилоксаны, неопреновый каучук, хлорированный полиэтилен, поливинилхлорид, сополимеры винилхлорида с винилацетатом, винилиденхлорид, этилен и пропилен, иономерный полиэтилентерефталат, бутилкаучук, эпихлоргидриновый каучук, сополимер этилена и винилового спирта, терполимер этилена/винилацетата/винилового спирта и сополимер этилена/винилоксиэтанола, которая нерастворима в биологических жидкостях. Соединение диффундирует через внешнюю полимерную мембрану на стадии регулирования скорости высвобождения. Процент активного соединения, содержащегося в таких парентеральных композициях, сильно зависит от его специфической природы, а также от активности соединения и потребностей субъекта.

Парентеральное введение композиций включает внутривенное, подкожное и внутримышечное введение. Препараты для парентерального введения включают стерильные растворы, готовые для инъекций, стерильные сухие растворимые продукты, такие как лиофилизированные порошки, готовые к смешиванию с растворителем непосредственно перед использованием, включая подкожные таблетки, стерильные суспензии, готовые для инъекций, стерильные сухие нерастворимые продукты, готовые к объединению с переносящей средой непосредственно перед использованием и стерильными эмульсиями. Растворы могут быть либо водными, либо неводными.

При внутривенном введении подходящие носители включают физиологический раствор или забуференный фосфатом физиологический раствор (PBS) и растворы, содержащие загущающие и солюбилизующие агенты, такие как глюкоза, полиэтиленгликоль и полипропиленгликоль, и их смеси.

Фармацевтически приемлемые носители, используемые в парентеральных препаратах, включают водные переносящие среды, неводные переносящие среды, противомикробные агенты, изотонические агенты, буферы, антиоксиданты, местные анестетики, суспендирующие и диспергирующие агенты, эмульгирующие агенты, связывающие или хелатирующие агенты и другие фармацевтически приемлемые вещества.

Примеры водных переносящих сред включают раствор для инъекции с хлоридом натрия, раствор Рингера для инъекции, изотонический раствор для инъекции с декстрозой, раствор для инъекции на основе стерильной воды, раствор Рингера для инъекции декстрозой и лактатом. Неводные парентеральные переносящие среды включают нелетучие масла растительного происхождения, оливковое масло, хлопковое масло, кукурузное масло, кунжутное масло и арахисовое масло. Противомикробные агенты в бактериостатических или фунгистатических концентрациях должны быть добавлены к парентеральным препаратам, упакованным в контейнеры с несколькими дозами, которые и включают фенолы или крезолы, ртутные соединения, бензиловый спирт, хлорбутанол, сложные метиловые и пропиловые эфиры п-гидроксibenзойной кислоты, тимеросал, хлорид бензалкония и хлорид бензетония. Изотонические агенты включают хлорид натрия и декстрозу. Буферы включают фосфат и цитрат. Антиоксиданты включают бисульфат натрия. Местные анестетики включают прокаина гидрохлорид. Суспендирующие и диспергирующие агенты включают карбоксиметилцеллюлозу натрия, гидроксипропилметилцеллюлозу и поливинилпирролидон. Эмульгирующие агенты включают Полисорбат 80 (TWEEN® 80). Связывающий или хелатирующий агент для ионов металлов включает ЭДТА. Фармацевтические носители также включают этиловый спирт, полиэтиленгликоль и пропиленгликоль для смешиваемых с водой переносящих сред; и гидроксид натрия, хлористоводородную кислоту, лимонную кислоту или молочную кислоту для регулирования pH.

Концентрацию фармацевтически активного соединения регулируют так, чтобы инъекция обеспечивала эффективное количество для достижения желаемого фармакологического эффекта. Точная доза зависит от возраста, веса и состояния пациента или животного, как известно в данной области техники.

Парентеральные препараты с единичной дозой упаковывают в ампулу, флакон или шприц с иглой. Все препараты для парентерального введения должны быть стерильными, как известно и практикуется в данной области техники.

Для иллюстрации, внутривенная или внутриаартериальная инфузия стерильного водного раствора, содержащего активное соединение, является эффективным способом введения. Другим вариантом реализации является стерильный водный или масляный раствор или суспензия, содержащий активное вещество, вводимый по мере необходимости для получения желаемого фармакологического эффекта.

Составы для инъекции предназначены для местного и системного введения. Согласно одному из вариантов реализации терапевтически эффективная доза получена таким образом, чтобы она содержала концентрацию по меньшей мере от примерно 0,1% мас./мас. до примерно 90%мас./мас. или более, согласно некоторым вариантам реализации более 1%мас./мас. активного соединения для обрабатываемой ткани.

Соединение может быть суспендировано в микронизированной или другой подходящей форме или может быть дериватизировано для получения более растворимого активного продукта или для получения пролекарства. Форма полученной смеси зависит от ряда факторов, включая предполагаемый способ введения и растворимость соединения в выбранном носителе или переносящей среде. Эффективная концентрация достаточна для улучшения симптомов состояния и может быть эмпирически определена.

Лиофилизированные порошки

В настоящем документе интерес представляют также лиофилизированные порошки, которые могут быть восстановлены для введения в виде растворов, эмульсий и других смесей. Они также могут быть восстановлены и получены в виде твердых веществ или гелей.

Стерильный лиофилизированный порошок получают путем растворения предложенного в настоящем документе соединения или его фармацевтически приемлемого производного в подходящем растворителе. Растворитель может содержать вспомогательное вещество, которое улучшает стабильность или другой фармакологический компонент порошка или восстановленного раствора, полученного из порошка. Вспомогательные вещества, которые могут быть использованы, включают, но не ограничиваются ими, декстрозу, сорбит, фруктозу, кукурузный сироп, ксилит, глицерин, глюкозу, сахарозу или другой подходящий агент. Растворитель может также содержать буфер, такой как цитрат, фосфат натрия или калия или другой подобный буфер, известный специалистам в данной области техники, согласно одному из вариантов реализации, имеющий относительно нейтральный pH. Последующая стерильная фильтрация раствора с последующей лиофилизацией в стандартных условиях, известных специалистам в данной области техники, приводит к требуемому составу. Согласно одному из вариантов реализации полученный раствор будет распределен во флаконы для лиофилизации. Каждый флакон будет содержать одну дозу или несколько доз соединения. Лиофилизированный порошок можно хранить в подходящих условиях, например, при температуре от примерно 4°C до комнатной температуры.

Восстановление указанного лиофилизированного порошка водой для инъекций приводит к получению состава для применения для парентерального введения. Для восстановления лиофилизированный порошок добавляют в стерильную воду или другой подходящий носитель. Точное количество зависит от выбранного соединения. Такое количество может быть определено эмпирически.

Местное введение

Местные смеси получают, как описано для местного и системного введения. Полученная смесь может представлять собой раствор, суспензию, эмульсии или тому подобное, и они могут быть получены в виде кремов, гелей, мазей, эмульсий, растворов, эликсиров, лосьонов, суспензий, настоек, паст, пен, аэрозолей, растворов для орошения, спрея, суппозитория, перевязочных материалов, дермальных пластырей или любых других препаратов, подходящих для местного применения.

Соединения или их фармацевтически приемлемые производные могут быть получены в виде аэрозолей для местного применения, например, путем ингаляции. Указанные составы для введения в дыхательные пути могут быть в форме аэрозоля или раствора для распылителя или в виде микронизированного порошка для инсуффляции, отдельно или в комбинации с инертным носителем, таким как лактоза. В этом случае частицы состава согласно одному из вариантов реализации имеют диаметры менее 50 мкм, согласно одному из вариантов реализации менее 10 мкм.

Соединения могут быть получены для топического или местного применения, например для местного нанесения на кожу и слизистые оболочки, например в глаз, в виде гелей, кремов и лосьонов, и для нанесения на глаз или для интраокулярного или интраспинального нанесения. Местное введение предполагается для чрескожной доставки, а также для введения в глаза или слизистую оболочку, или для ингаляционной терапии. Можно также вводить назальные растворы активного соединения отдельно или в комбинации с другими фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами.

Указанные растворы, особенно те, которые предназначены для офтальмологического применения, могут быть получены в виде 0,01-10% (об.%) изотонических растворов, pH примерно 5-7, с соответст-

вующими солями.

Композиции для других способов введения

Другие способы введения, такие как трансдермальные пластыри, включая ионтофоретические и электрофоретические устройства, влагалищное и ректальное введение, также рассматриваются в настоящем документе.

Трансдермальные пластыри, включая ионтофоретические и электрофоретические устройства, хорошо известны специалистам в данной области техники. Например, фармацевтические лекарственные формы для ректального введения представляют собой ректальные суппозитории, капсулы и таблетки для системного эффекта. Ректальные суппозитории используются в настоящем документе для обозначения твердых тел для введения в прямую кишку, которые плавятся или размягчаются при температуре тела, высвобождая один или несколько фармакологически или терапевтически активных ингредиентов. Фармацевтически приемлемые вещества, используемые в ректальных суппозиториях, являются основаниями или переносящими средствами и агентами для повышения температуры плавления. Примеры оснований включают масло какао (масло теобромы), глицерин-желатин, карбовакс (полиоксиэтиленгликоль) и соответствующие смеси моно-, ди- и триглицериды жирных кислот. Можно использовать комбинации различных оснований. Агенты для повышения температуры плавления суппозиторий включают спермацет и воск. Ректальные суппозитории могут быть получены либо способом прессования, либо формованием. Масса ректального суппозитория согласно одному из вариантов реализации составляет от 2 до 3 г.

Таблетки и капсулы для ректального введения получают с использованием того же фармацевтически приемлемого вещества и теми же способами, что и для составов для перорального введения.

Составы направленного действия

Предлагаемые в настоящем документе соединения или их фармацевтически приемлемые производные также могут быть получены для нацеливания на конкретную ткань, рецептор или другую область тела пациента, подлежащего лечению. Многие такие методы нацеливания хорошо известны специалистам в данной области техники. Все такие методы нацеливания рассматриваются в настоящем документе для использования в настоящих композициях.

Согласно одному из вариантов реализации липосомные суспензии, включая липосомы, нацеленные на ткани, такие как липосомы, нацеленные на опухоль, также могут подходить в качестве фармацевтически приемлемых носителей. Они могут быть получены в соответствии со способами, известными специалистам в данной области техники. Например, липосомные составы могут быть получены, как описано в патенте США № 4522811. Вкратце, липосомы, такие как многослойные везикулы (MLV), могут быть получены путем высушивания яичного фосфатидилхолина и фосфатидилсерина головного мозга (молярное соотношение 7:3) внутри колбы. Добавляют раствор соединения, предложенного в настоящем документе, в забуференном фосфатом физиологическом растворе без двухвалентных катионов (PBS), и колбу перемешивают до тех пор, пока липидная пленка не диспергируется. Полученные везикулы промывают для удаления неинкапсулированного соединения, осаждают центрифугированием и затем повторно суспендируют в PBS.

Совместное введение с другими лекарственными средствами

В соответствии с другим аспектом настоящего изобретения предполагается, что соединения формулы I, как описано в настоящем документе, можно вводить субъекту, нуждающемуся в этом, в комбинации с лекарственным средством, считающимся специалистами в данной области техники действующим стандартом для лечения состояния, представляющего интерес. Такие комбинации обеспечивают одно или несколько преимуществ субъекту, например, требуются меньшие дозировки для достижения аналогичного эффекта, получение желаемого паллиативного эффекта за меньшее время и т.п.

Соединения в соответствии с настоящим изобретением можно вводить как часть терапевтической схемы с другими лекарственными средствами. Может быть желательно вводить комбинацию активных соединений, например, для лечения конкретного заболевания или состояния. Соответственно, в объем настоящего изобретения включено, что две или более фармацевтических композиций, по меньшей мере одна из которых содержит соединение формулы (I) в соответствии с настоящим изобретением, могут быть объединены в форме набора для совместного введения композиций.

Согласно одному из вариантов реализации способов настоящего изобретения соединение формулы I можно вводить со вторым терапевтическим агентом. Согласно одному из вариантов реализации второй терапевтический агент выбирают из группы, состоящей из противоракового агента, противовоспалительного агента, антигипертензивного агента, антифибротического агента, антиангиогенного агента и иммуносупрессивного агента.

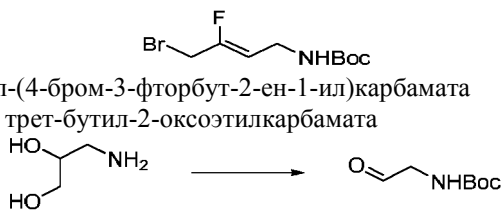
Когда два или более активных ингредиента вводят совместно, активные ингредиенты можно вводить одновременно, последовательно или раздельно. Согласно одному из вариантов реализации соединение формулы I одновременно совместно вводят со вторым терапевтическим агентом. Согласно другому варианту реализации соединение формулы I и второй терапевтический агент вводят последовательно. Согласно дополнительному варианту реализации соединение формулы I и второй терапевтический агент вводят раздельно.

Далее изобретение будет описано более подробно, но только в качестве иллюстрации, со ссылкой

на следующие неограничивающие примеры. Примеры предназначены для иллюстрации изобретения и не должны истолковываться как ограничивающие сущность раскрытия в настоящем описании.

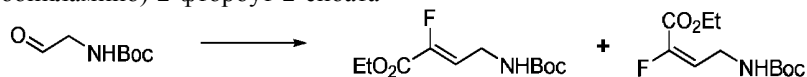
Пример 1

Получение (Z)-трет-бутил-(4-бром-3-фторбут-2-ен-1-ил)карбамата
Процедура А: Получение трет-бутил-2-оксоэтилкарбамата



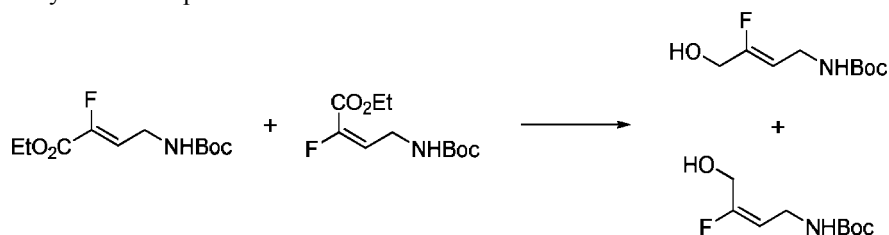
К перемешиваемому раствору 3-амино-1,2-пропандиола (20,0 г, 0,22 моль) в воде (200 мл) при 0-5°C добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (55,5 мл, 0,24 моль). После доведения щелочности раствора до pH~9 путем добавления водн. NaOH (6N), смесь оставляли перемешиваться при кт в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0-5°C и затем подкисляли до pH~6 перед добавлением метапериодата натрия (56,3 г, 0,26 моль). Полученную суспензию перемешивали при кт в течение 2 ч. Смесь фильтровали с удалением всех твердых веществ и фильтрат переносили в делительную воронку и экстрагировали этилацетатом (200 мл). Хлорид натрия добавляли к водному слою до образования насыщенного раствора. Водный слой затем экстрагировали дополнительным количеством этилацетата (100 мл). Объединенные органические вещества сушили над Na₂SO₄ и затем концентрировали в вакууме с получением неочищенного трет-бутил-2-оксоэтилкарбамата (45,7 г) в виде желтой смолы. Неочищенное вещество использовали на следующей стадии без очистки.

Процедура В: Получение (Е)-этил-4-(трет-бутоксикарбониламино)-2-фторбут-2-еноата и (Z)-этил-4-(трет-бутоксикарбониламино)-2-фторбут-2-еноата



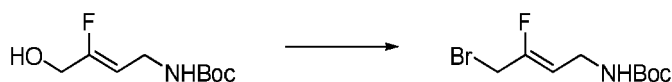
К перемешиваемой суспензии неочищенного трет-бутил-2-оксоэтилкарбамата (43,7 г, 0,22 моль) и сульфата магния (32,0 г) в ацетонитриле (200 мл) при 0°C в атмосфере N₂ последовательно добавляли этил-2-фторфосфоноацетат (55,7 мл, 0,27 моль) и 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (32,8 мл, 0,22 моль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до кт и перемешивание продолжали в течение 3 ч. После удаления растворителя при пониженном давлении остаток разбавляли в этилацетате (200 мл) и затем переносили в делительную воронку. Органические вещества промывали последовательно водн. HCl (2 М; 100 мл ×2), водн. NaOH (2 М; 100 мл ×2) и соевым раствором (100 мл). После высушивания над MgSO₄, органические вещества концентрировали в вакууме с получением неочищенного желаемого продукта в виде смеси Е/З изомеров (2:3; 57,0 г). Указанное неочищенное вещество переносили на следующую стадию без очистки.

Процедура С: Получение (Е)-трет-бутил-3-фтор-4-гидроксид-2-енилкарбамат и (Z)-трет-бутил-3-фтор-4-гидроксид-2-енилкарбамата



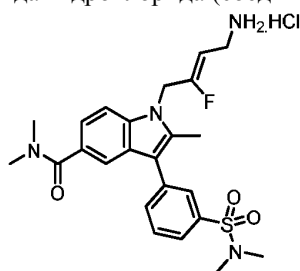
К перемешиваемому раствору неочищенного Е/З-этил-4-(трет-бутоксикарбониламино)-2-фторбут-2-еноата (18,0 г, 72,8 ммоль) в ТГФ (150 мл) при 0°C в атмосфере N₂ добавляли гидрид диизобутилламина (1М в толуоле, 182 мл, 182 ммоль) по каплям в течение 45 мин. После завершения добавления смесь оставляли перемешиваться при 0°C в течение 3 ч. Реакционную смесь переносили в делительную воронку и добавляли по каплям к перемешиваемому раствору льда (100 г) и водн. NaOH (2М; 200 мл). После добавления смесь перемешивали в течение 2 ч. Гашеную реакционную смесь экстрагировали диэтиловым эфиром (100 мл ×2) и объединенные органические вещества промывали соевым раствором (100 мл). После высушивания над MgSO₄ органические вещества концентрировали в вакууме с получением неочищенного спирта в виде смеси Е/З изомеров. Указанную смесь очищали на силикагеле (135 г), элюируя 25% этилацетатом в н-гексане с получением (Z)-трет-бутил-3-фтор-4-гидроксид-2-енилкарбамата (6,20 г, 30% за три стадии) и (Е)-трет-бутил-3-фтор-4-гидроксид-2-енилкарбамата (1,85 г, 8,9% за три стадии). (Е)-трет-бутил-3-фтор-4-гидроксид-2-енилкарбамат: ¹Н-ЯМР (200 МГц; CDCl₃) δ ppm: 1,43 (9H, s), 3,72 (2H, dd, J 7,5, 5,4 Гц), 4,25 (2H, d, J 21,5 Гц), 4,85 (1H, br. s), 5,18 (1H, dt, J 19,2, 8,5 Гц). (Z)-трет-бутил-3-фтор-4-гидроксид-2-енилкарбамат: ¹Н-ЯМР (300 МГц; CDCl₃) δ ppm: 1,46 (9H, s), 3,84 (2H, dd, J 6,2, 6,2 Гц), 4,13 (2H, d, J 13,9 Гц), 4,68 (1H, br. s), 5,03 (1H, dt, J 36,0, 7,1 Гц).

Процедура D: Получение (Z)-трет-бутил-4-бром-3-фторбут-2-енилкарбамата

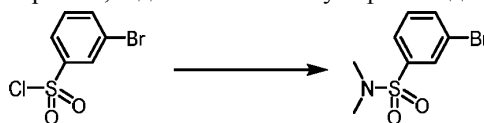


К перемешиваемому раствору (Z)-трет-бутил-3-фтор-4-гидроксибут-2-енилкарбамата (6,20 г, 30,2 ммоль) и триэтиламин (6,32 мл, 45,3 ммоль) в ацетоне (100 мл) при 0°C по каплям добавляли метансульфонилхлорид (2,81 мл, 36,3 ммоль). После завершения добавления смесь оставляли перемешиваться при 0°C в течение 30 мин. По истечению указанного времени бромид лития (13,1 г, 0,15 моль) добавляли порциями и полученную суспензию перемешивали в течение дополнительных 2 ч. Реакционную смесь фильтровали с удалением всех твердых веществ и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток распределяли между водой (50 мл) и CH_2Cl_2 (50 мл) и водный слой экстрагировали дополнительным количеством CH_2Cl_2 (50 мл $\times 2$). Объединенные органические вещества сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали на силикагеле (100 г) элюируя н-гексаном с последующим 25% этилацетатом в н-гексане с получением (Z)-трет-бутил-4-бром-3-фторбут-2-енилкарбамата (7,00 г, 86%) в виде бесцветного твердого вещества. ^1H -ЯМР (300 МГц; CDCl_3) δ ppm: 1,46 (9H, s), 3,85 (2H, dd, J 6,2, 6,2 Гц), 3,93 (2H, d, J 19,5 Гц), 4,66 (1H, br. s), 5,16 (1H, dt, J 34,0, 6,5 Гц).

Пример 2. Получение (Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(3-(N,N-диметилсульфамойл)фенил)-N,N,2-триметил-1H-индол-5-карбоксамида гидрохлорида (соединение 6)

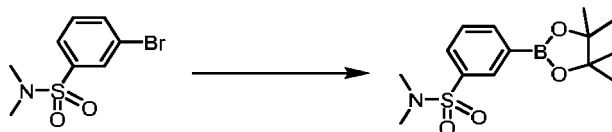


Процедура Е: Получение 3-бром-N,N-диметилбензолсульфонамида



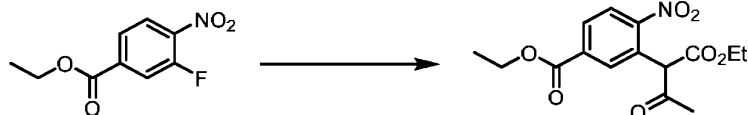
К перемешиваемому раствору диметиламина (6,00 мл, 40% об./об. в водном растворе) в ТГФ (20 мл) при 5°C добавляли раствор 3-бромбензолсульфонилхлорида (5,11 г, 20 ммоль) в ТГФ (10 мл) в течение 5 мин. После добавления смесь оставляли перемешиваться при кт в течение 10 мин. Реакционную смесь затем концентрировали в вакууме и полученный остаток разделяли между водой (25 мл) и CH_2Cl_2 (20 мл) и водный слой экстрагировали дополнительным количеством CH_2Cl_2 (20 мл $\times 2$). Объединенные органические вещества сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением 3-бром-N,N-диметилбензолсульфонамида (5,30 г, колич.) в виде белых кристаллов. ^1H -ЯМР (300 МГц; CDCl_3) δ ppm: 2,76 (6H, s), 7,44 (1H, dt, J 7,8, 0,3 Гц), 7,71-7,77 (2H, m), 7,94 (1H, dt, J 1,8, 0,3 Гц).

Процедура F: Получение N,N-диметил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензолсульфонамида



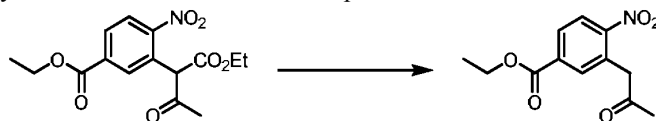
Перемешиваемый раствор 3-бром-N,N-диметил-бензолсульфонамида (2,0 г, 7,57 ммоль) 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (2,31 г, 9,09 ммоль) и ацетата калия (2,23 г, 22,7 ммоль) в 1,4-диоксане (40 мл) продували азотом в течение 15 мин перед добавлением комплекса 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия (II) дихлорида с дихлорметаном (309 мг, 0,38 ммоль). Полученный раствор нагревали при 80°C в атмосфере азота в течение 16 ч. Смесь охлаждали до кт, фильтровали через целитTM и затем разделяли между этилацетатом (20 мл) и водой. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали дополнительным количеством этилацетата (20 мл $\times 2$). Объединенные органические вещества затем промывали соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток, полученный таким образом, очищали на силикагеле (40 г), элюируя 20% этилацетатом в н-гексане, с получением N,N-диметил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензолсульфонамида (1,60 г, 68%) в виде белого твердого вещества. ^1H -ЯМР (300 МГц; CDCl_3) δ ppm: 1,37 (12H, s), 2,74 (6H, s), 7,56 (1H, dd, J 7,4, 7,4 Гц), 7,88 (1H, ddd, J 7,9, 1,9, 1,3 Гц), 8,03 (1H, dd, J 7,4, 1,1 Гц), 8,22 (1H, br. s).

Процедура G: Получение этил 3-(1-этоксикарбонил-2-оксо-пропил)-4-нитро-бензоата



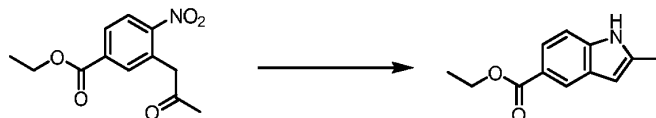
К перемешиваемому раствору этил-3-фтор-4-нитро-бензоата (5,30 г, 24,9 ммоль) и этилацетоацетата (3,80 мл, 29,9 ммоль) в ДМФА (25 мл) при кт добавляли карбонат калия (6,87 г, 49,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение ночи и затем выливали в водн. HCl (1M, 40 мл). Смесь дополнительно разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл ×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NH₄Cl (50 мл) и соевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением этил-3-(1-этоксикарбонил-2-оксо-пропил)-4-нитро-бензоата (8,70 г, 97%) в виде желтого масла. ¹H-ЯМР (300 МГц; CDCl₃) δ ppm: 1,13 (3H, t, J 6,9 Гц), 1,44 (3H, t, J 7,2 Гц), 1,90 (3H, s), 2,29 (1H, s), 4,17-4,31 (2H, m), 4,44 (2H, q, J 6,9 Гц), 7,99 (1H, d, J 1,8 Гц), 8,02 (1H, d, J 8,5 Гц), 8,12 (1H, d, J 8,5 Гц), 13,07 (1H, s).

Процедура H: Получение этил-3-ацетонил-4-нитробензоата



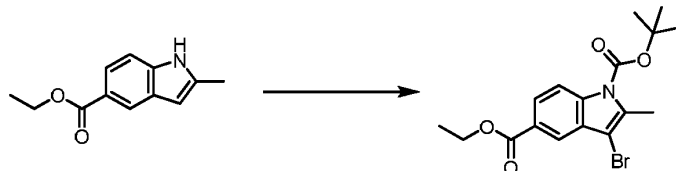
Перемешиваемый раствор этил-3-(1-этоксикарбонил-2-оксо-пропил)-4-нитро-бензоата (8,70 г, 24,2 ммоль) и воды (7 мл) в ДМСО (70 мл) нагревали при 155°C в течение 2 ч. Смесь затем охлаждали до кт, разбавляли водой (250 мл) и экстрагировали EtOAc (200 мл ×3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток, полученный таким образом, очищали на силикагеле (100 г), элюируя 25%, затем 40% этилацетатом в н-гексане, с получением этил-3-ацетонил-4-нитро-бензоата (5,03 г, 83%) в виде светло-желтого твердого вещества. ¹H-ЯМР (300 МГц; CDCl₃) δ ppm: 1,43 (3H, t, J 7,2 Гц), 2,35 (3H, s), 4,22 (2H, s), 4,45 (2H, q, J 7,2 Гц), 7,96 (1H, d, J 1,2 Гц), 8,10-8,18 (2H, m).

Процедура I: Получение этил-2-метил-1H-индол-5-карбоксилата



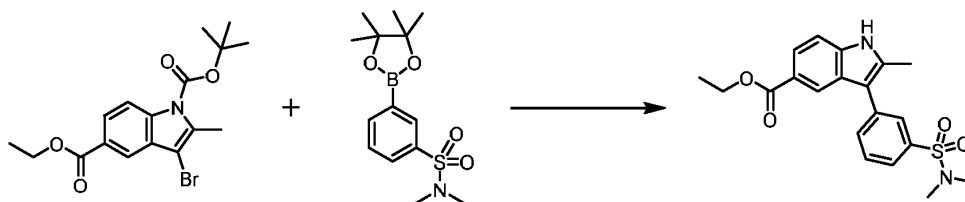
К перемешиваемому раствору метил 3-ацетонил-4-нитро-бензоата (600 мг, 2,53 ммоль) и формиата аммония (7,92 г, 125 ммоль) в метаноле (120 мл) добавляли палладий на угле (10% мас./мас.; 3,20 г), суспендировали в воде (4,5 мл) под азотным одеялом. Смесь затем погружали в предварительно нагретую масляную баню и нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до кт и фильтровали через целитTM, промывая метанолом (10 мл ×2). Фильтрат концентрировали и затем разбавляли в CH₂Cl₂ (200 мл), промывали водой (50 мл ×2), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением этил-2-метил-1H-индол-5-карбоксилата (3,70 г, 91%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (300 МГц; CDCl₃) δ ppm: 1,43 (3H, t, J 7,2 Гц), 2,47 (3H, s), 4,40 (2H, q, J 7,2 Гц), 6,33 (1H, s), 7,29 (1H, d, J 9,0 Гц), 7,86 (1H, dd, J 9,0, 1,8 Гц), 8,16 (1H, br.s), 8,30 (1H, d, J 1,8 Гц).

Процедура J: Получение 1-(трет-бутил)-5-этил-3-бром-2-метил-1H-индол-1,5-дикарбоксилата



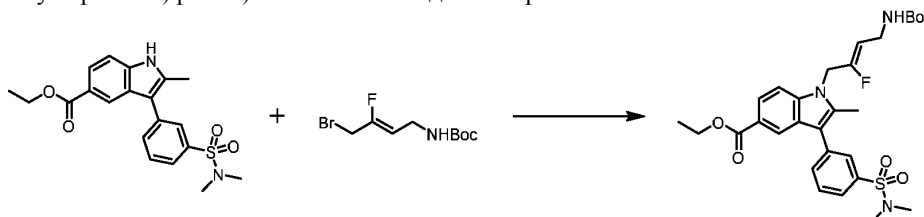
К перемешиваемому раствору этил-2-метил-1H-индол-5-карбоксилата (500 мг, 2,46 ммоль) в CH₂Cl₂ (15 мл) при кт в атмосфере азота добавляли 1-бромпиirroлидин-2,5-дион (460 мг, 2,58 ммоль) одной порцией. Полученную смесь перемешивали при кт в течение 1 ч затем охлаждали до 0°C перед добавлением 4-(диметиламино)пиридина (300 мг, 2,46 ммоль) с последующим добавлением раствора ди-трет-бутилдикарбоната (1,07 г, 4,9 ммоль) в CH₂Cl₂ (5 мл). Смесь оставляли медленно нагреваться до кт в течение 1 ч, концентрировали в вакууме и очищали на силикагеле (40 г), элюируя 10% этилацетатом в н-гексане, с получением 1-(трет-бутил)-5-этил-3-бром-2-метил-1H-индол-1,5-дикарбоксилата (760 мг, 81%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (300 МГц; CDCl₃) δ ppm: 1,45 (3H, t, J 7,2 Гц), 1,71 (9H, s), 2,68 (3H, s), 4,44 (2H, q, J 7,2 Гц), 8,02 (1H, dd, J 9,0, 1,8 Гц), 8,16 (1H, dd, J 9,0 Гц), 8,19 (1H, d, J 1,8 Гц).

Процедура К: Получение этил-3-(3-(N,N-диметилсульфамоил)фенил)-2-метил-1H-индол-5-карбоксилата



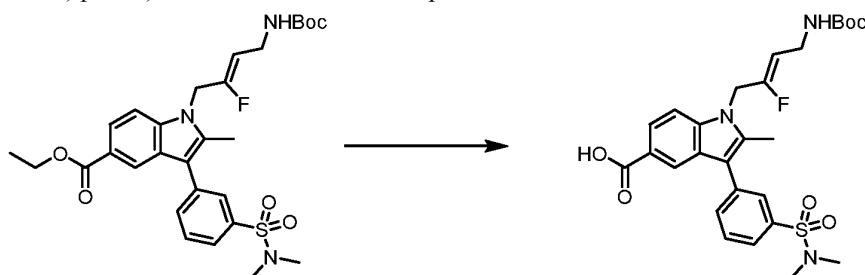
Перемешанный раствор 1-(трет-бутил)-5-этил-3-бром-2-метил-1H-индол-1,5-дикарбоксилата (900 мг, 2,35 ммоль), N,N-диметил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензолсульфонамида (186 мг, 0,60 ммоль), водного раствора карбоната калия (21,2 мл, 42,4 ммоль) и 1,4-диоксана (9 мл) дегазировали путем пропускания азота через него в течение 5 мин. Тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (272 мг, 0,24 ммоль) затем добавляли в атмосфере азота и реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до кт и фильтровали через целитTM, промывая этилацетатом (20 мл). Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (20 мл×2). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток полученный таким образом затем растворяли в CH₂Cl₂ (4 мл) с перемешиванием и добавляли трифторуксусную кислоту (4 мл). Смесь перемешивали при кт в течение 1 ч, затем концентрировали в вакууме. Метанол (5 мл) добавляли к остатку и полученный осадок фильтровали, промывали MeOH (1 мл ×2) и сушили в вакууме с получением этил-3-(3-(N,N-диметилсульфамоил)фенил)-2-метил-1H-индол-5-карбоксилата (585 мг, 51%) в виде желтого твердого вещества. ¹H-ЯМР (300 МГц; CDCl₃) δ ppm: 1,41 (3H, t, J 7,1 Гц), 2,56 (3H, s), 2,84 (6H, s), 4,39 (2H, q, J 7,0 Гц), 7,39 (1H, d, J 8,5 Гц), 7,69 (1H, d, J 7,7 Гц), 7,75-7,80 (2H, m), 8,27 (1H, br. s), 8,36 (1H, br. s).

Процедура L: Получение этил-(Z)-1-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(3-(N,N-диметилсульфамоил)фенил)-2-метил-1H-индол-5-карбоксилата



Смесь этил-3-(3-(N,N-диметилсульфамоил)фенил)-2-метил-1H-индол-5-карбоксилата (130 мг, 0,34 ммоль), карбоната цезия (132 мг, 0,4 ммоль) и трет-бутил-(Z)-1-(4-бром-3-фторбут-2-ен-1-ил)карбамата (99,0 мг, 0,37 ммоль) в ДМФА (1,3 мл) перемешивали при кт в течение ночи. Затем добавляли воду (13 мл) с последующим добавлением солевого раствора (2,6 мл). Полученную суспензию перемешивали при кт в течение 5 мин и осадок фильтровали и сушили в вакууме. Неочищенное твердое вещество, полученное таким образом, очищали на силикагеле (25 г) элюируя смесью н-гексана, ДХМ и этилацетата в соотношении 4:4:1, затем 2:2:1 с получением этил-(Z)-1-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(3-(N,N-диметилсульфамоил)фенил)-2-метил-1H-индол-5-карбоксилата (150 мг, 78%) в виде светло-серого масла. ¹H-ЯМР (300 МГц; CDCl₃) δ ppm: 1,40 (3H, t, J 7,1 Гц), 1,42 (9H, s), 2,51 (3H, s), 2,83 (6H, s), 3,82 (2H, кающийся t, J 5,2 Гц), 4,38 (2H, q, J 7,1 Гц), 4,73-4,87 (1H, m), 4,86 (2H, d, J 9,8 Гц), 7,35 (1H, d, J 8,7 Гц), 7,65-7,79 (3H, m), 7,90 (1H, dd, J 1,6, 1,6 Гц), 7,97 (1H, dd, J 8,7, 1,6 Гц), 8,33 (1H, d, J 1,2 Гц).

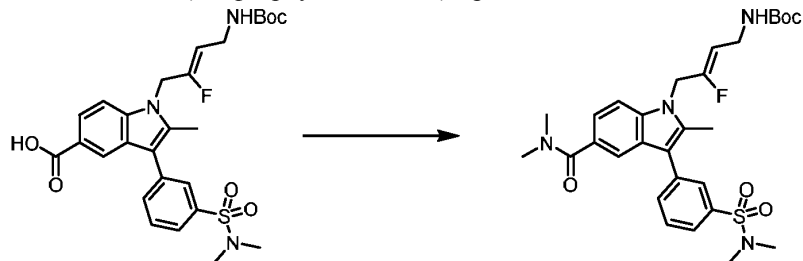
Процедура М: Получение (Z)-1-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(3-(N,N-диметилсульфамоил)фенил)-2-метил-1H-индол-5-карбоновой кислоты



К перемешиваемому раствору этил-(Z)-1-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(3-(N,N-диметилсульфамоил)фенил)-2-метил-1H-индол-5-карбоксилата (469 мг, 0,82 ммоль) в MeOH (18 мл) добавляли водный раствор KOH (10% мас./мас; 9 мл). Смесь нагревали при 60°C в течение 1 ч, затем охлаждали до кт и концентрировали в вакууме. Остаток, полученный таким образом, разбавляли в воде (20 мл) и делали кислотным путем добавления 2 М HCl (водн) до pH=4,5. Продукт экстрагировали этилацетатом (20 мл ×3) и объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакуу-

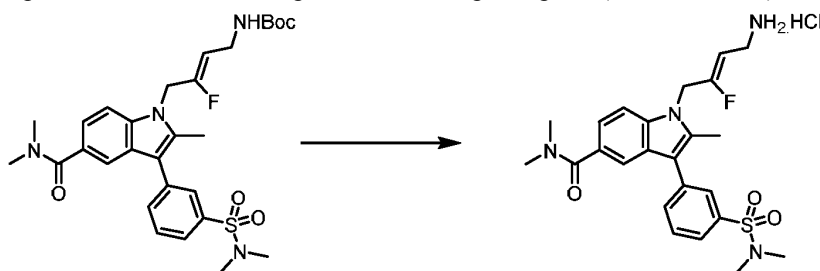
ме с получением (Z)-1-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(3-(N,N-диметилсульфамоил)фенил)-2-метил-1Н-индол-5-карбоновой кислоты (390 мг, 87%) в виде беловатого твердого вещества. ^1H -ЯМР (300 МГц; DMSO-d_6) δ ppm: 1,36 (9H, s), 2,52 (3H, s), 2,70 (6H, s), 3,58 (2H, br. s), 4,98-5,17 (1H, m), 5,15 (2H, d, J 14,2 Гц), 7,00 (1H, br. s), 7,68 (1H, d, J 8,7 Гц), 7,71-7,83 (5H, m), 8,18 (1H, d, J 1,1 Гц), 12,49 (1H, br. s).

Процедура N: Получение трет-бутил-(Z)-1-(4-(5-(диметилкарбамоил)-3-(3-(N,N-диметилсульфамоил)фенил)-2-метил-1Н-индол-1-ил)-3-фторбут-2-ен-1-ил)карбамата.



К перемешиваемому раствору гидрохлорида диметиламина (10 мг, 0,12 ммоль) в ДМФА (0,5 мл) триэтиламин (57 мкл, 0,41 ммоль) добавляли при кт. Через 10 мин добавляли (Z)-1-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(3-(N,N-диметилсульфамоил)фенил)-2-метил-1Н-индол-5-карбоновую кислоту (45,0 мг, 0,08 ммоль), с последующим добавлением НАТУ (38,0 мг, 0,10 ммоль). Полученную смесь перемешивали при кт в течение 2 ч, затем разбавляли водой (10 мл). Бледно-желтое твердое вещество, полученное таким образом, фильтровали и промывали водн. HCl (1 М; 5 мл) и водой (5 мл), затем сушили в печи при 60°C с получением трет-бутил-(Z)-1-(4-(5-(диметилкарбамоил)-3-(3-(N,N-диметилсульфамоил)фенил)-2-метил-1Н-индол-1-ил)-3-фторбут-2-ен-1-ил)карбамат (45,0 мг, 95%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ^1H -ЯМР (300 МГц; CDCl_3) δ ppm: 1,43 (9H, s), 2,52 (3H, s), 2,79 (6H, s), 3,10 (6H, br. s), 3,82-3,86 (2H, m), 4,71-4,86 (1H, m), 4,84 (2H, d, J 9,5 Гц), 7,34 (2H, кажущийся d, J 1,1 Гц), 7,65 (1H, dd, J 7,6, 7,6 Гц), 7,71-7,77 (3H, m), 7,87 (1H, dd, J 1,5, 1,5 Гц).

Процедура O: Получение метил-(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(3-(N,N-диметилсульфамоил)фенил)-N,N,2-триметил-1Н-индол-5-карбоксамида гидрохлорида (Соединение 6)

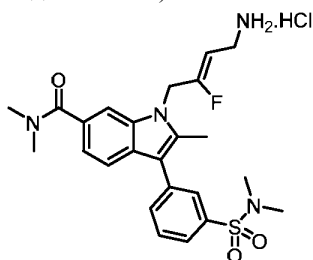


К перемешиваемому раствору трет-бутил-(Z)-1-(4-(5-(диметилкарбамоил)-3-(3-(N,N-диметилсульфамоил)фенил)-2-метил-1Н-индол-1-ил)-3-фторбут-2-ен-1-ил)карбамата (45,0 мг, 0,08 ммоль) в метаноле (1 мл) добавляли HCl (2 М в диэтиловом эфире, 4,0 мл, 8,0 ммоль). Реакционную смесь затем перемешивали в течение 90 мин при кт, затем концентрировали в вакууме. Добавляли этилацетат (2 мл) и полученную суспензию перемешивали в течение 5 мин, в ходе чего образовался мелкий белый осадок. Белое твердое вещество собирали и сушили с получением (Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(3-(N,N-диметилсульфамоил)фенил)-N,N,2-триметил-1Н-индол-5-карбоксамида гидрохлорида (37,0 мг, 98%) в виде белого твердого вещества с низкой температурой плавления; ^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d_4) δ ppm: 2,54 (3H, s), 2,69 (6H, s), 2,97 (6H, s), 3,43-3,54 (2H, m), 5,09 (1H, dt, J 36,0, 7,5 Гц), 5,23 (2H, d, J 12,5 Гц), 7,28 (1H, dd, J 8,4, 1,4 Гц), 7,56 (1H, d, J 1,3 Гц), 7,66 (1H, d, J 8,5 Гц), 7,69-7,86 (4H, m), 7,98 (2H, br. s).

Пример 3.

Следующие соединения получали согласно процедурам, указанным в примере 2.

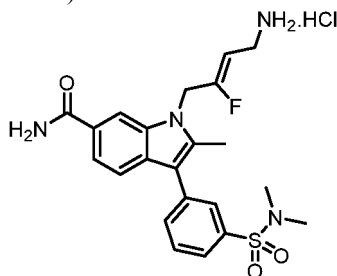
(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(3-(N,N-диметилсульфамоил)фенил)-N,N,2-триметил-1Н-индол-6-карбоксамида гидрохлорид (Соединение 10)



Белое твердое вещество; т.пл. 140-145°C; ^1H -ЯМР (300 МГц; Метанол- d_4) δ ppm: 2,58 (3H, s), 2,78

(6H, s), 3,12 (3H, br. s), 3,16 (3H, br. s), 3,63 (2H, br. d, J 7,3 Гц), 4,89 (1H, dt, J 34,2, 7,5 Гц), 5,18 (2H, d, J 9,1 Гц), 7,24 (1H, dd, J 8,3, 1,3 Гц), 7,59-7,65 (2H, m), 7,75-7,87 (4H, m).

(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(3-(N,N-диметилсульфамоил)фенил)-2-метил-1H-индол-6-карбоксамида гидрохлорид (Соединение 11)

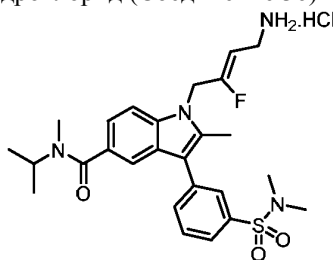


Белое твердое вещество; т.пл. 144-147°C; ¹H-ЯМР (300 МГц; Метанол-d₄) δ ppm: 2,59 (3H, s), 2,78 (6H, s), 3,64 (2H, br. d, J 7,4 Гц), 4,92 (1H, dt, J 33,6, 7,5 Гц), 5,21 (2H, d, J 8,8 Гц), 7,61 (1H, d, J 8,3 Гц), 7,69 (1H, dd, J 8,4, 1,5 Гц), 7,76 - 7,87 (4H, m), 8,11 (1H, d, J 0,9 Гц)

(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(3-(N,N-диметилсульфамоил)фенил)-N-изопропил-2-метил-1H-индол-5-карбоксамида гидрохлорид (Соединение 35)

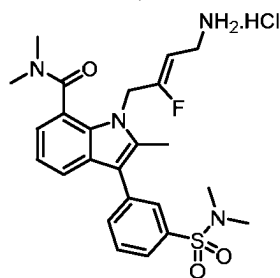
¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm: 8,11 (d, J=7,8 Гц, 1H), 8,06 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,97 (s, 3H), 7,86 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,83 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,79-7,70 (m, 3H), 7,65 (d, J=8,6 Гц, 1H), 5,23 (d, J=12,3 Гц, 2H), 5,05 (dt, J=36,0, 7,3 Гц, 1H), 4,17-4,04 (m, 1H), 3,55-3,39 (m, 3H), 2,73 (s, 6H), 2,53 (s, 3H), 1,15 (d, J=6,5 Гц, 6H).

(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(3-(N,N-диметилсульфамоил)фенил)-N-изопропил-N,2-диметил-1H-индол-5-карбоксамида гидрохлорид (Соединение 36)



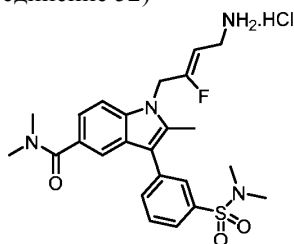
¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm: 7,95 (s, 3H), 7,85-7,69 (m, 4H), 7,66 (d, J= 8,5 Гц, 1H), 7,50 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,22 (dd, J=8,3, 1,6 Гц, 1H), 5,23 (d, J=12,5 Гц, 2H), 5,08 (dt, J=35,9, 7,3 Гц, 1H), 3,70-3,57 (m, 1H), 3,54-3,43 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,69 (s, 6H), 2,54 (s, 3H), 1,11 (d, J=6,6 Гц, 6H).

(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(3-(N,N-диметилсульфамоил)фенил)-N,N,2-триметил-1H-индол-7-карбоксамида гидрохлорид (Соединение 47)



¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄) δ ppm: 7,86-7,77 (m, 5H), 7,64 (dd, J=7,9, 1,3 Гц, 1H), 7,23 (dd, J=7,9, 7,3 Гц, 1H), 7,15 (dd, J=7,3, 1,3 Гц, 1H), 5,20 (d, J=18,5 Гц, 2H), 4,36 (dt, J=34,3, 7,5 Гц, 1H), 3,24 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 2,78 (s, 6H), 2,53 (s, 3H).

(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(3-(N,N-диметилсульфамоил)фенил)-N,N,2-триметил-1H-индол-5-карбоксамида гидрохлорид (Соединение 52)



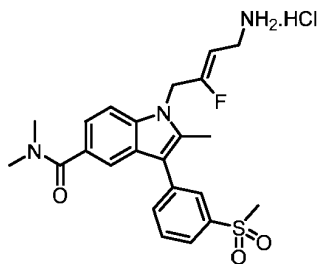
¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄) δ ppm: 7,87-7,84 (m, 1H), 7,84-7,73 (m, 3H), 7,67 (dd, J=1,6, 0,7 Гц, 1H), 7,49 (dd, J=8,5, 0,7 Гц, 1H), 7,31 (dd, J=8,5, 1,6 Гц, 1H), 5,39-5,26 (m, 1H), 5,04-4,95 (m, 2H), 3,53 (dd,

$J=6,8, 1,4$ Гц, 2H), 3,10 (s, 6H), 2,77 (s, 6H), 2,54 (s, 3H).

Пример 4.

Следующее соединение было получено согласно процедурам F, G, H, I, J, K, L, M, N и O.

(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-N,N,2-триметил-3-(3-(метилсульфонил)фенил)-1H-индол-5-карбоксамида гидрохлорид (Соединение 50)

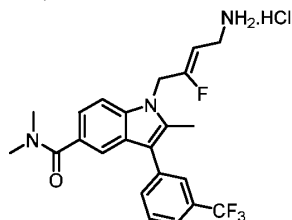


^1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ ppm: 8,03 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,95 (dt, $J=7,5, 1,6$ Гц, 1H), 7,85 (dt, $J=7,7, 1,5$ Гц, 1H), 7,79 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,69 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,62 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,36 (dd, $J=8,5, 1,6$ Гц, 1H), 5,19 (d, $J=9,6$ Гц, 2H), 4,97 (dt, $J=34,2, 7,2$ Гц, 1H), 3,64 (d, $J=7,4$ Гц, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,13 (s, 6H), 2,58 (s, 3H).

Пример 5.

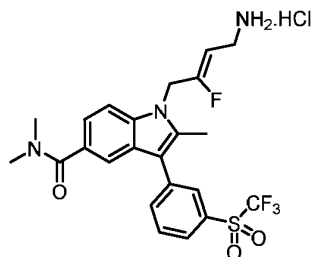
Следующие соединения получали согласно процедурам G, H, I, J, K, L, M, N и O.

(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-N,N,2-триметил-3-(3-(трифторметил)фенил)-1H-индол-5-карбоксамида гидрохлорид (Соединение 56)



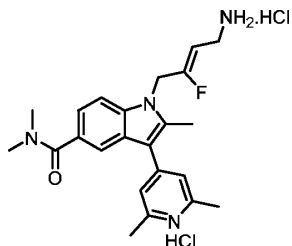
^1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ ppm: 7,78-7,64 (m, 4H), 7,62 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,57 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,33 (dd, $J=8,5, 1,6$ Гц, 1H), 5,17 (d, $J=8,7$ Гц, 2H), 4,85 (dt, $J=33,9, 6,9$ Гц, 1H), 3,67-3,60 (m, 2H), 3,09 (s, 6H), 2,56 (s, 3H).

(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-N,N,2-триметил-3-(3-((трифторметил)сульфонил)фенил)-1H-индол-5-карбоксамида гидрохлорид (Соединение 57)



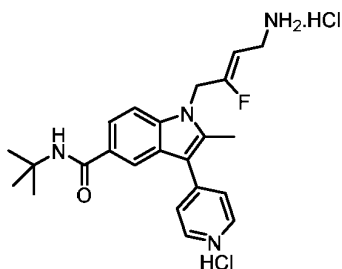
^1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ ppm: 8,15-8,04 (m, 3H), 7,94 (dd, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,64 (d, $J=11,1$ Гц, 1H), 7,37 (dd, $J=8,5, 1,6$ Гц, 1H), 5,20 (d, $J=9,6$ Гц, 2H), 4,96 (dt, $J=34,1, 7,2$ Гц, 1H), 3,65 (d, $J=7,4$ Гц, 2H), 3,12 (s, 6H), 2,59 (s, 3H).

(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-N,N,2-триметил-1H-индол-5-карбоксамида дигидрохлорид (Соединение 90)



^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm: 8,31 (s, 3H), 7,80 (s, 3H), 7,74 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,32 (dd, $J=8,5, 1,5$ Гц, 1H), 5,32 (d, $J=13,2$ Гц, 2H), 5,22 (dt, $J=34,9, 7,2$ Гц, 1H), 3,52-3,39 (m, 2H), 2,98 (s, 6H), 2,78 (s, 6H), 2,68 (d, $J=5,3$ Гц, 3H).

(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-N-(трет-бутил)-2-метил-3-(пиридин-4-ил)-1H-индол-5-карбоксамид дигидрохлорид (Соединение 91)

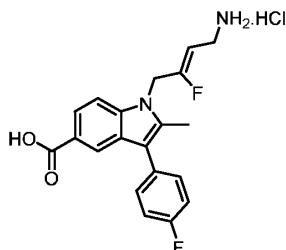


^1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ ppm: 8,84 (d, $J=6,2$ Гц, 2H), 8,30 (d, $J=6,4$ Гц, 2H), 8,26 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,78 (dd, $J=8,7, 1,5$ Гц, 1H), 7,70 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 5,28 (d, $J=11,4$ Гц, 2H), 5,12 (dt, $J=35,4, 7,4$ Гц, 1H), 3,66 (dd, $J=6,9, 3,7$ Гц, 2H), 2,78 (s, 3H), 1,51 (s, 9H).

Пример 6.

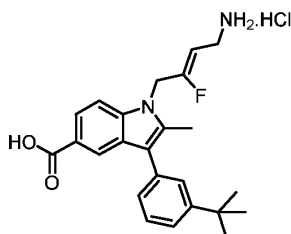
Следующие соединения получали согласно процедурам G, H, I, J, K, L, M и O.

(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(4-фторфенил)-2-метил-1H-индол-5-карбоновой кислоты гидрохлорид (Соединение 23)



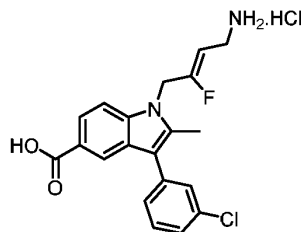
^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm: 8,13 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,79 (dd, $J=8,6, 1,6$ Гц, 1H), 7,65 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,49 (dd, $J=8,6, 5,7$ Гц, 2H), 7,37 (dd, $J=8,9$ Гц, 2H), 5,22 (d, $J=12,4$ Гц, 2H), 5,04 (dt, $J=35,9, 7,3$ Гц, 1H), 3,49 (d, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,49 (s, 3H).

(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(3-(трет-бутил)фенил)-2-метил-1H-индол-5-карбоновой кислоты гидрохлорид (Соединение 31)



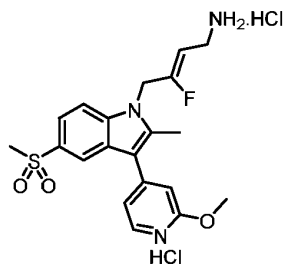
^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm: 12,47 (s, 1H), 8,19 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,90 (s, 3H), 7,79 (dd, $J=8,6, 1,6$ Гц, 1H), 7,65 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,50-7,43 (m, 2H), 7,40 (dt, $J=8,1, 1,6$ Гц, 1H), 7,28 (ddd, $J=7,4, 1,5$ Гц, 1H), 5,22 (d, $J=12,6$ Гц, 2H), 5,07 (dt, $J=35,9, 7,3$ Гц, 1H), 3,49 (s, 2H), 2,51 (s, 3H), 1,36 (s, 9H).

(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(3-хлорфенил)-2-метил-1H-индол-5-карбоновой кислоты гидрохлорид (Соединение 28)



^1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ ppm: 8,27 (d, $J=1,4$ Гц, 1H), 7,93 (dd, $J=8,7, 1,6$ Гц, 1H), 7,54 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,52-7,49 (m, 1H), 7,47 (dd, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,45-7,36 (m, 2H), 5,16 (d, $J=8,7$ Гц, 2H), 4,84 (dt, $J=34,1, 7,4$ Гц, 1H), 3,67-3,58 (m, 2H), 2,55 (s, 3H).

(Z)-3-фтор-4-(3-(2-метоксипиридин-4-ил)-2-метил-5-(метилсульфонил)-1H-индол-1-ил)бут-2-ен-1-амин дигидрохлорид (Соединение 98)

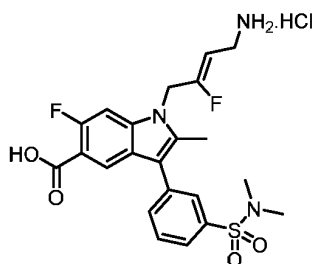


^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm: 8,31 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 8,10 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 8,06 (s, 4H), 7,89 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,74 (dd, $J=8,7$, 1,8 Гц, 1H), 7,18 (dd, $J=5,3$, 1,5 Гц, 1H), 6,95 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 5,32 (d, $J=13,1$ Гц, 2H), 5,15 (dt, $J=35,9$, 7,2 Гц, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,52-3,41 (m, 3H), 3,20 (s, 3H), 2,59 (s, 3H).

Пример 7.

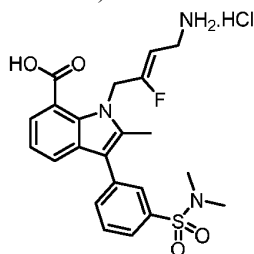
Следующие соединения получали согласно процедурам E, F, G, H, I, J, K, L, M и O.

(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(3-(N,N-диметилсульфамоил)фенил)-6-фтор-2-метил-1H-индол-5-карбоновой кислоты гидрохлорид (Соединение 21)



^1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ ppm: 8,18 (d, $J=7,0$ Гц, 1H), 7,86 (dt, $J=1,0$ Гц, 1H), 7,83-7,77 (m, 3H), 7,37 (d, $J=11,9$ Гц, 1H), 5,15 (d, $J=9,3$ Гц, 2H), 4,92 (dt, $J=34,1$, 7,5 Гц, 1H), 3,65 (d, $J=7,4$ Гц, 2H), 2,80 (s, 6H), 2,57 (s, 3H).

(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(3-(N,N-диметилсульфамоил)фенил)-2-метил-1H-индол-7-карбоновой кислоты гидрохлорид (Соединение 48)

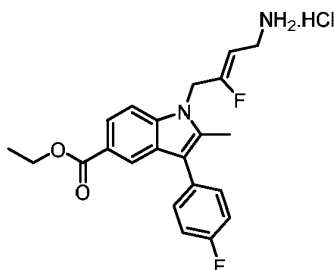


^1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ ppm: 7,83-7,78 (m, 4H), 7,77 (dd, $J=7,6$, 1,2 Гц, 1H), 7,72 (dd, $J=7,9$, 1,2 Гц, 1H), 5,51 (d, $J=6,7$ Гц, 2H), 4,55 (dt, $J=34,3$, 7,5 Гц, 1H), 3,56 (d, $J=8,3$ Гц, 2H), 2,78 (s, 6H), 2,55 (s, 3H).

Пример 8.

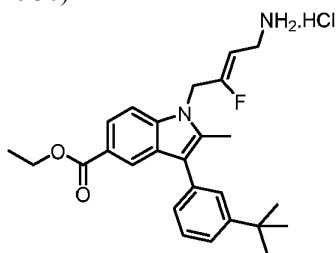
Следующие соединения получали согласно процедурам G, H, I, J, K, L и O.

Этил-(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(4-фторфенил)-2-метил-1H-индол-5-карбоксилата гидрохлорид (Соединение 24)



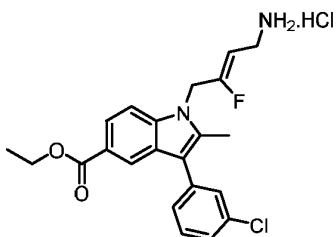
^1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ ppm: 8,22 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,90 (dd, $J=8,7$, 1,7 Гц, 1H), 7,53 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,48 (dd, $J=8,8$, 5,4 Гц, 2H), 7,26 (dd, $J=8,8$ Гц, 2H), 5,20-5,09 (m, 2H), 4,85 (dt, $J=34,1$, 7,5 Гц, 1H), 4,36 (q, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,67-3,57 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 1,39 (t, $J=7,1$ Гц, 3H).

Этил-(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(3-(трет-бутил)фенил)-2-метил-1H-индол-5-карбоксилата гидрохлорид (Соединение 30)



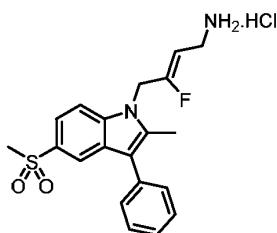
^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm: 8,22 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,97 (s, 3H), 7,80 (dd, $J=8,7, 1,6$ Гц, 1H), 7,68 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,50 (dd, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,45 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,40 (dt, $J=7,9, 1,5$ Гц, 1H), 7,28 (dt, $J=7,4, 1,5$ Гц, 1H), 5,23 (d, $J=13,0$ Гц, 2H), 5,11 (dt, $J=35,9, 7,6$ Гц, 1H), 3,48 (d, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,53 (s, 3H), 1,36 (s, 9H).

Этил-(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(3-хлорфенил)-2-метил-1H-индол-5-карбоксилата гидрохлорид (Соединение 27)



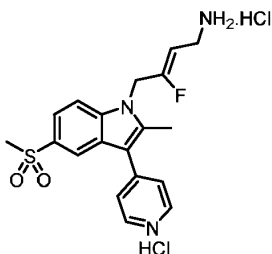
^1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ ppm: 8,24 (d, $J=1,4$ Гц, 1H), 7,92 (dd, $J=8,7, 1,7$ Гц, 1H), 7,55 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,51 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,46 (dd, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,44 - 7,37 (m, 2H), 5,16 (d, $J=8,9$ Гц, 2H), 4,85 (dt, $J=34,0, 7,5$ Гц, 1H), 4,37 (q, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,63 (d, $J=7,5$ Гц, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,39 (t, $J=7,1$ Гц, 3H).

(Z)-3-фтор-4-(2-метил-5-(метилсульфонил)-3-фенил-1H-индол-1-ил)бут-2-ен-1-амин гидрохлорид (Соединение 87)



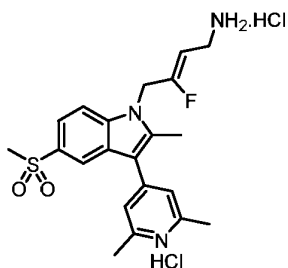
^1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ ppm: 8,12 (dd, $J=1,8, 0,7$ Гц, 1H), 7,77 (dd, $J=8,7, 1,8$ Гц, 1H), 7,71 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,58-7,46 (m, 4H), 7,43-7,37 (m, 1H), 5,22 (d, $J=9,3$ Гц, 2H), 4,88 (dt, $J=33,9, 7,4$ Гц, 1H), 3,67-3,60 (m, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,57 (s, 3H).

(Z)-3-фтор-4-(2-метил-5-(метилсульфонил)-3-(пиридин-4-ил)-1H-индол-1-ил)бут-2-ен-1-амин гидрохлорид (Соединение 88)



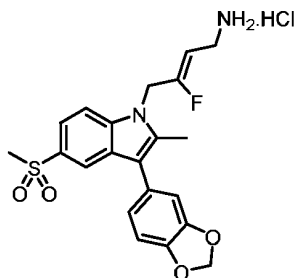
^1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ ppm: 8,88 (d, $J=7,3$ Гц, 2H), 8,41 (dd, $J=1,7, 0,8$ Гц, 1H), 8,29 (d, $J=6,8$ Гц, 2H), 7,93 (dd, $J=8,7, 1,6$ Гц, 1H), 7,89 (dd, $J=8,5, 0,6$ Гц, 1H), 5,35 (d, $J=11,7$ Гц, 2H), 5,20 (dt, $J=34,1, 7,4$ Гц, 1H), 4,90 (s, 7H), 3,66 (d, $J=7,4$ Гц, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,80 (s, 3H).

(Z)-4-(3-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-2-метил-5-(метилсульфонил)-1H-индол-1-ил)-3-фторбут-2-ен-1-амин дигидрохлорид (Соединение 89)



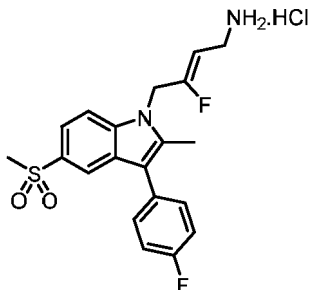
^1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ ppm: 8,34 (dd, $J=1,7$, 0,7 Гц, 1H), 7,90 (dd, $J=8,8$, 1,7 Гц, 1H), 7,88-7,83 (m, 3H), 5,32 (d, $J=11,7$ Гц, 2H), 5,18 (dt, $J=34,1$, 7,4 Гц, 1H), 3,66 (d, $J=7,3$ Гц, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,84 (s, 6H), 2,76 (s, 3H).

(Z)-4-(3-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-2-метил-5-(метилсульфонил)-1H-индол-1-ил)-3-фторбут-2-ен-1-амин гидрохлорид (Соединение 92)



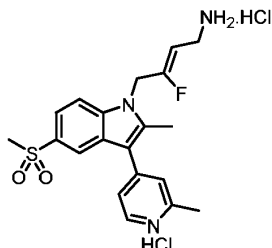
^1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ ppm: 8,10 (d, $J=1,3$ Гц, 1H), 7,75 (dd, $J=8,7$, 1,8 Гц, 1H), 7,69 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,00 (dd, $J=7,7$, 0,7 Гц, 1H), 6,96-6,91 (m, 2H), 6,04 (s, 2H), 5,19 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,80 (dt, $J=35,2$, 7,5 Гц, 1H), 3,63 (d, $J=7,5$ Гц, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,55 (s, 3H).

(Z)-3-фтор-4-(3-(4-фторфенил)-2-метил-5-(метилсульфонил)-1H-индол-1-ил)бут-2-ен-1-амин гидрохлорид (Соединение 93)



^1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ ppm: 8,11-8,07 (m, 1H), 7,77 (dd, $J=8,7$, 1,8 Гц, 1H), 7,71 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,54-7,46 (m, 2H), 7,33-7,23 (m, 2H), 5,21 (dd, $J=9,5$, 1,3 Гц, 2H), 4,89 (dt, $J=35,3$, 7,5 Гц, 1H), 3,64 (d, $J=7,5$ Гц, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,55 (s, 3H).

(Z)-3-фтор-4-(2-метил-3-(2-метилпиридин-4-ил)-5-(метилсульфонил)-1H-индол-1-ил)бут-2-ен-1-амин дигидрохлорид (Соединение 94)

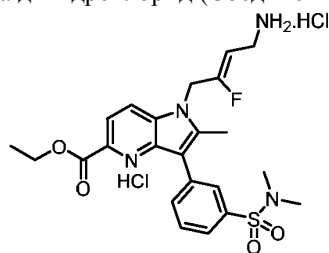


^1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ ppm: 8,71 (dd, $J=6,3$, 0,7 Гц, 1H), 8,37 (dd, $J=1,6$, 0,7 Гц, 1H), 8,10 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,07 (d, $J=6,3$ Гц, 1H), 7,92 (dd, $J=8,7$, 1,6 Гц, 1H), 7,87 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 5,34 (d, $J=11,7$ Гц, 2H), 5,19 (dt, $J=34,1$, 7,4 Гц, 1H), 3,66 (d, $J=7,4$ Гц, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 2,78 (s, 3H).

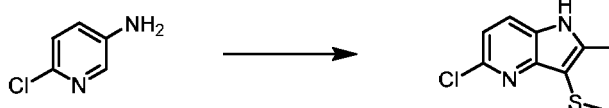
Пример 9.

Следующее соединение было получено согласно процедурам E, F, P, Q, R, J, K, L и O.

(Z)-этил-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(3-(N,N-диметилсульфамоил)фенил)-2-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-5-карбоксилата дигидрохлорид (Соединение 42)

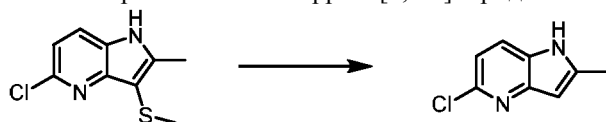


Процедура Р: Получение 5-хлор-2-метил-3-(метилтио)-1H-пирроло[3,2-b]пиридина



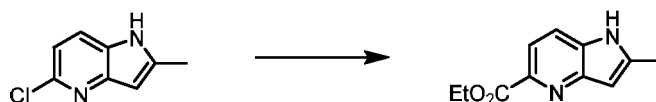
К раствору 6-хлорпиридин-3-амина (6,72 г, 62,0 ммоль) в CH_2Cl_2 (150 мл) при -78°C добавляли раствор трет-BuOCl (124 ммоль, 14 мл) в CH_2Cl_2 (50 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин перед добавлением метилтиоаcetона (62,0 ммоль, 6,47 г) в CH_2Cl_2 (50 мл). Через 90 мин добавляли раствор NEt_3 (62,0 ммоль, 9,60 мл) в CH_2Cl_2 (50 мл) и реакционную смесь нагревали до комнатной температуры. Реакционную смесь гасили путем добавления воды и водный слой экстрагировали CH_2Cl_2 . Органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали на силикагеле, элюируя $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (20:1), с получением 5-хлор-2-метил-3-(метилтио)-1H-пирроло[3,2-b]пиридина (9,50 г, 72%).

Процедура О: Получение 5-хлор-2-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридина



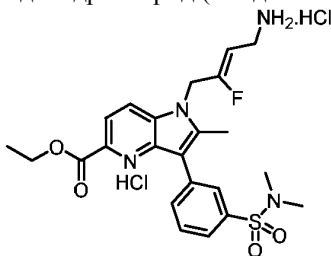
Смесь 5-хлор-2-метил-3-(метилтио)-1H-пирроло[3,2-b]пиридина (9,50 г, 45,0 ммоль), AcOH (80 мл) и никеля Ренея (~150 г) в этаноле (85% мас./мас., 300 мл) перемешивали в течение 6 ч. Никель Ренея удаляли путем фильтрования через целитTM и реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали на силикагеле, элюируя 50% этилацетатом в гексане, с получением 5-хлор-2-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридина (2,70 г, 36%) в виде коричневого твердого вещества.

Процедура Р: Получение этил-2-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-5-карбоксилата



Смесь 5-хлор-2-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридина (2,70 г, 16,0 ммоль) в этаноле (100 мл), PdCl_2dppf (587 мг, 0,80 ммоль) и Et_3N (4,80 г, 48,0 ммоль) переносили в 300 мл автоклав и прилагали давление монооксида углерода в 15 бар. Реакционную смесь нагревали при 120°C в течение ночи. После охлаждения до кт давление сбрасывали, реакционную смесь концентрировали и затем разбавляли водой (100 мл). Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (100 мл $\times$ 3). Объединенные органические фазы сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали на силикагеле, элюируя 50% этилацетатом в гексане, с получением этил-2-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-5-карбоксилата (1,21 г, 37%) в виде белого твердого вещества. ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ ppm: 9,75 (s, 1H), 7,97-7,94 (m, 1H), 7,64-7,61 (m, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,49-4,42 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 1,38-1,33 (m, 3H).

(Z)-этил-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(3-(N,N-диметилсульфамоил)фенил)-2-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-5-карбоксилата дигидрохлорид (Соединение 42)

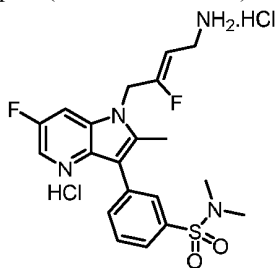


^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ ppm: 8,17 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 8,01 (s, 3H), 7,97 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,79 (t, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,71 (dt, $J=7,8$, 1,5 Гц, 1H), 5,33 (d, $J=12,8$ Гц, 2H), 5,11 (dt, $J=36,1$, 7,5 Гц, 1H), 4,33 (q, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,55-3,40 (m, 2H), 2,75 (s, 6H), 2,67 (s, 3H), 1,32 (t, $J=7,1$ Гц, 3H).

Пример 10.

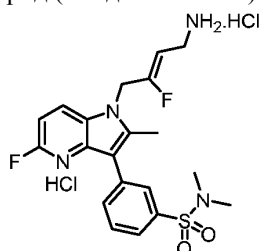
Следующие соединения получали согласно процедурам Е, F, P, Q, J, K, L и О.

(Z)-3-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-6-фтор-2-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)-N,N-диметилбензолсульфонамид дигидрохлорид (Соединение 108)



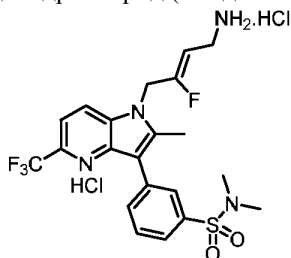
^1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ ppm: 8,74 (dd, $J=8,6$, 2,2 Гц, 1H), 8,65 (dd, $J=3,4$, 2,2 Гц, 1H), 7,97-7,82 (m, 4H), 5,40 (d, $J=13,4$ Гц, 2H), 5,37 (dt, $J=35,2$, 7,4 Гц, 1H), 3,69 (d, $J=7,3$ Гц, 2H), 2,78 (s, 6H), 2,66 (s, 3H).

(Z)-3-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-5-фтор-2-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)-N,N-диметилбензолсульфонамид дигидрохлорид (Соединение 109)



^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ ppm 8,25-8,21 (m, 1H), 8,15-8,12 (m, 3H), 7,98-7,95 (m, 2H), 7,78-7,74 (m, 1H), 7,70-7,68 (m, 1H), 6,99-6,96 (m, 1H), 5,30-5,27 (m, 2H), 5,21-5,10 (m, 1H), 3,48-3,44 (m, 2H), 2,67 (s, 6H), 2,63 (s, 3H).

(Z)-3-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-2-метил-5-(трифторметил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)-N,N-диметилбензолсульфонамид дигидрохлорид (Соединение 110)

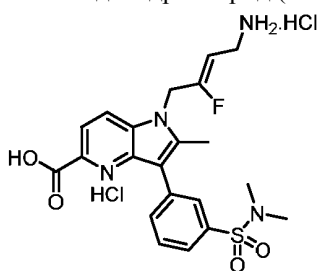


^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm: 8,30 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 8,14 (t, $J=1,7$ Гц, 1H), 8,05-7,87 (m, 5H), 7,80 (dd, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,76-7,69 (m, 2H), 5,37 (d, $J=12,5$ Гц, 2H), 5,09 (dt, $J=36,0$, 7,2 Гц, 1H), 3,47 (d, $J=7,0$ Гц, 2H), 2,72 (s, 6H), 2,70 (s, 3H).

Пример 11.

Следующее соединение было получено согласно процедурам Е, F, P, Q, R, J, K, L, M и О.

(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(3-(N,N-диметилсульфамоил)фенил)-2-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-5-карбоновой кислоты дигидрохлорид (Соединение 43)

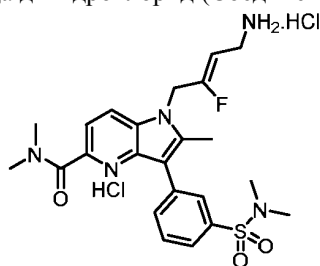


^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm: 8,15 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 8,15 (s, 1H), 8,02 (dt, $J=7,7$, 1,5 Гц, 1H), 7,96 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,96 (s, 3H), 7,78 (t, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,70 (dt, $J=7,9$, 1,5 Гц, 1H), 5,32 (d, $J=12,7$ Гц, 1H), 5,10 (dt, $J=35,9$, 7,2 Гц, 1H), 3,48 (t, $J=6,1$ Гц, 2H), 2,73 (s, 6H), 2,67 (s, 3H).

Пример 12.

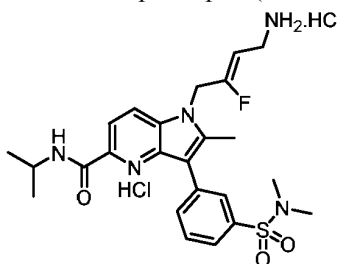
Следующие соединения получали согласно процедурам Е, F, P, Q, R, J, K, L, M, N и О.

(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(3-(N,N-диметилсульфамоил)фенил)-N,N,2-триметил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-5-карбоксамида дигидрохлорид (Соединение 44)



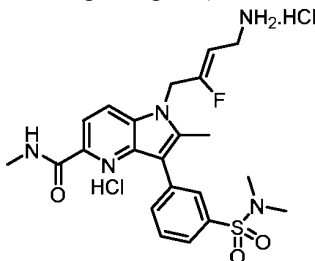
^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm: 8,18-8,10 (m, 2H), 8,03 (s, 3H), 7,97 (td, 1H), 7,77 (t, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,68 (dt, $J=7,8, 1,4$ Гц, 1H), 7,45 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 5,30 (d, $J=13,1$ Гц, 2H), 5,14 (dt, $J=35,8, 7,1$ Гц, 1H), 3,47 (d, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,05 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 2,68 (s, 6H), 2,67 (s, 3H).

(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(3-(N,N-диметилсульфамоил)фенил)-N-изопропил-2-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-5-карбоксамида дигидрохлорид (Соединение 45)



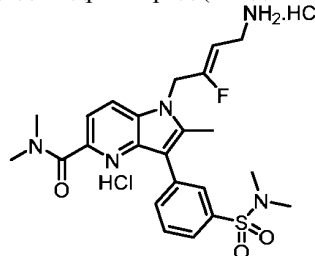
^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm: 8,42 (dd, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,19 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 8,01 (dt, $J=7,7, 1,5$ Гц, 1H), 7,95 (dd, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,79 (dd, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,71 (dt, $J=7,9, 1,5$ Гц, 1H), 5,33 (d, $J=13,0$ Гц, 1H), 5,12 (dt, $J=35,8, 7,2$ Гц, 1H), 4,21-4,08 (m, 1H), 3,54-3,38 (m, 2H), 2,71 (s, 6H), 2,70 (s, 2H), 1,21 (d, $J=6,6$ Гц, 6H).

(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(3-(N,N-диметилсульфамоил)фенил)-N,2-диметил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-5-карбоксамида дигидрохлорид (Соединение 46)



^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm: 8,24-7,97 (m, 6H), 7,93 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,79 (dd, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,71 (d, $J=7,6$ Гц, 2H), 5,31 (d, $J=13,0$ Гц, 2H), 5,14 (dt, $J=35,8, 7,0$ Гц, 1H), 3,47 (s, 2H), 2,84 (d, $J=4,6$ Гц, 3H), 2,72 (s, 6H), 2,67 (s, 3H).

(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(3-(N,N-диметилсульфамоил)фенил)-N,N,2-триметил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-5-карбоксамида дигидрохлорид (Соединение 53)

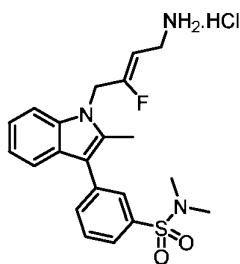


^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm: 8,17 (dd, $J=1,7$ Гц, 1H), 8,09 (s, 3H), 8,06 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,98 (dt, $J=7,7, 1,5$ Гц, 1H), 7,76 (dd, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,67 (dt, $J=8,0, 1,4$ Гц, 1H), 7,43 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 5,42 (dt, $J=14,4, 6,4$ Гц, 1H), 5,03 (d, $J=4,9$ Гц, 2H), 3,46-3,36 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 2,69 (s, 6H).

Пример 13.

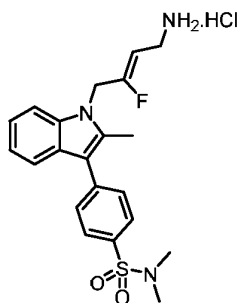
Следующие соединения получали согласно процедурам J, K, L и O.

(Z)-3-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-2-метил-1H-индол-3-ил)-N,N-диметилбензолсульфонамида гидрохлорид (Соединение 2).



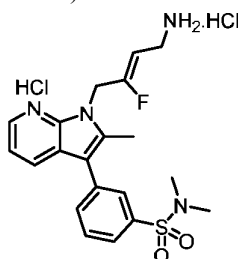
Белое твердое вещество; т.пл. 242-245°C; ^1H -ЯМР (300 МГц; d_6 -ДМСО) δ ppm: 2,52 (3H, s), 2,70 (6H, s), 3,47 (2H, br. d, J 7,1 Гц), 5,04 (1H, dt, J 36,0, 7,2 Гц), 5,19 (2H, d, J 12,3 Гц), 7,13 (1H, dt, J 7,0, 7,0, 1,0 Гц), 7,21 (1H, dt, J 6,9, 6,9, 1,1 Гц), 7,53 (1H, d, J 7,6 Гц), 7,61 (1H, d, J 8,0 Гц), 7,70 (1H, dd, J 7,2, 1,8 Гц), 7,73-7,76 (1H, m), 7,79 (1H, d, J 7,9 Гц), 7,83 (1H, dd, J 7,6, 1,7 Гц), 7,97 (2H, br. s).

(Z)-4-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-2-метил-1H-индол-3-ил)-N,N-диметилбензолсульфонамида гидрохлорид (Соединение 3).



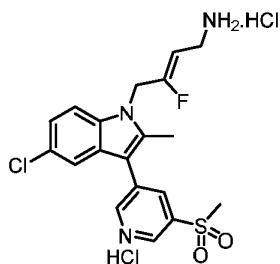
Стекловидное твердое вещество; т.пл. 145-150°C; ^1H -ЯМР (300 МГц; d_6 -ДМСО) δ ppm: 2,55 (3H, s), 2,68 (6H, s), 3,41-3,53 (2H, m), 5,06 (1H, dt, J 36,0, 7,3 Гц), 5,20 (2H, d, J 12,2 Гц), 7,13 (1H, dd, J 7,4, 7,4 Гц), 7,21 (1H, dd, J 7,4, 7,4 Гц), 7,61 (2H, кажущийся d, J 7,9 Гц), 7,74 (2H, d, J 8,4 Гц), 7,85 (2H, d, J 8,4 Гц), 8,04 (2H, br. s).

(Z)-3-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-2-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-N,N-диметилбензолсульфонамида дигидрохлорид (Соединение 4)



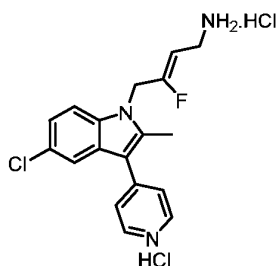
^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm: 8,31 (dd, J=4,7, 1,5 Гц, 1H), 8,11 (s, 3H), 7,87 (ddd, J=7,6, 1,6 Гц, 1H), 7,84-7,69 (m, 4H), 7,23 (dd, J=7,9, 4,7 Гц, 1H), 5,27 (d, J=11,2 Гц, 2H), 5,02 (dt, J=35,9, 7,3 Гц, 1H), 3,55-3,40 (m, 2H), 2,70 (s, 6H), 2,59 (s, 3H).

(Z)-4-(5-хлор-2-метил-3-(5-(метилсульфонил)пиридин-3-ил)-1H-индол-1-ил)-3-фторбут-2-ен-1-амин дигидрохлорид (Соединение 65)



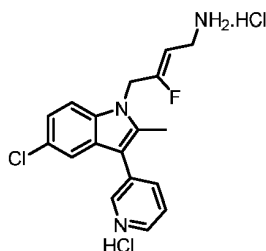
^1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ ppm: 9,25 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,86 (t, J=2,0 Гц, 1H), 7,69-7,65 (m, 1H), 7,58 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,28 (dd, J=8,7, 2,0 Гц, 1H), 5,20 (d, J=10,2 Гц, 2H), 5,03 (dt, J=34,2, 7,5 Гц, 1H), 3,65 (d, J=7,6 Гц, 3H), 3,42 (s, 3H), 2,63 (s, 3H).

(Z)-4-(5-хлор-2-метил-3-(пиридин-4-ил)-1H-индол-1-ил)-3-фторбут-2-ен-1-амин дигидрохлорид
(Соединение 76)



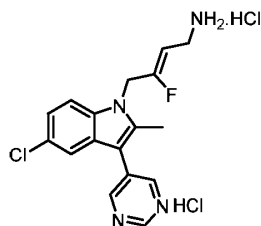
^1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ ppm: 8,80 (d, $J=7,0$ Гц, 2H), 8,20 (d, $J=7,0$ Гц, 2H), 7,86 (dd, $J=2,0$, 0,5 Гц, 1H), 7,65-7,60 (m, 1H), 7,34 (dd, $J=8,8$, 2,0 Гц, 1H), 5,24 (dd, $J=11,0$, 1,1 Гц, 3H), 5,11 (dt, $J=34,1$, 7,4 Гц, 1H), 3,65 (d, $J=7,4$ Гц, 2H), 2,75 (s, 3H).

(Z)-4-(5-хлор-2-метил-3-(пиридин-3-ил)-1H-индол-1-ил)-3-фторбут-2-ен-1-амин дигидрохлорид
(Соединение 77)



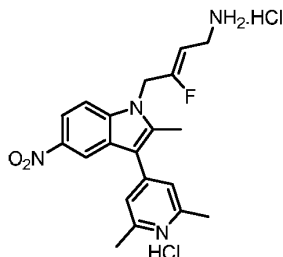
^1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ ppm: 8,99 (s, 1H), 8,81 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 8,74 (ddd, $J=8,2$, 2,1, 1,4 Гц, 1H), 8,20 (dd, $J=8,2$, 5,7 Гц, 1H), 7,67 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,56 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,29 (dd, $J=8,7$, 2,0 Гц, 1H), 5,19 (d, $J=10,9$ Гц, 1H), 5,05 (dt, $J=34,1$, 7,5 Гц, 1H), 3,65 (d, $J=7,4$ Гц, 2H), 2,62 (s, 3H).

(Z)-4-(5-хлор-2-метил-3-(пиримидин-5-ил)-1H-индол-1-ил)-3-фторбут-2-ен-1-амин дигидрохлорид
(Соединение 80)



^1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ ppm: 9,32 (s, 1H), 9,16 (s, 2H), 7,63 (dd, $J=2,0$, 0,5 Гц, 1H), 7,55 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,27 (dd, $J=8,7$, 2,0 Гц, 1H), 5,18 (d, $J=10,0$ Гц, 2H), 4,98 (dt, $J=34,1$, 7,5 Гц, 1H), 3,64 (d, $J=7,4$ Гц, 3H), 2,60 (s, 3H).

(Z)-4-(3-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-2-метил-5-нитро-1H-индол-1-ил)-3-фторбут-2-ен-1-амин дигидрохлорид (Соединение 101)

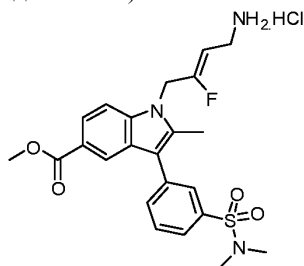


^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm: 8,58 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,18 (dd, $J=9,1$, 2,2 Гц, 1H), 8,10 (s, 3H), 7,94 (d, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,86 (s, 2H), 5,41 (d, $J=14,1$ Гц, 2H), 5,28 (dt, $J=36,0$, 7,2 Гц, 1H), 3,47 (d, $J=6,3$ Гц, 1H), 2,77 (s, 6H), 2,68 (s, 3H).

Пример 14.

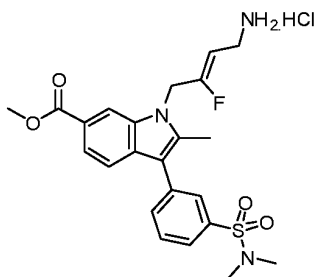
Следующие соединения получали согласно процедурам E, F, G, H, I, J, K, L и O.

Метил-(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(3-(N,N-диметилсульфамонил)фенил)-2-метил-1H-индол-5-карбоксилата гидрохлорид (Соединение 5).



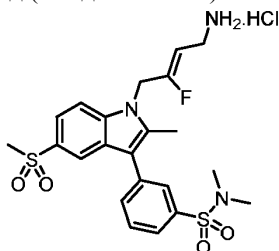
Беловатое твердое вещество; т.пл. 242-244°C; ^1H -ЯМР (300 МГц; d_6 -ДМСО) δ ppm: 2,55 (3H, s), 2,73 (6H, s), 3,48 (2H, br. d, J 6,5 Гц), 3,83 (3H, s), 5,09 (1H, dt, J 36,0, 7,1 Гц), 5,27 (2H, d, J 12,7 Гц), 7,71-7,87 (6H, m), 7,91 (2H, br. s), 8,20 (1H, d, J 1,3 Гц).

Метил-(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(3-(N,N-диметилсульфамонил)фенил)-2-метил-1H-индол-6-карбоксилата гидрохлорид (Соединение 7).



Белое твердое вещество; т.пл. 265-266°C; ^1H -ЯМР (300 МГц; Метанол- d_4) δ ppm: 2,59 (3H, s), 2,78 (6H, s), 3,64 (2H, br. d, J 7,6 Гц), 3,95 (3H, s), 4,87 (1H, dt, J 34,0, 7,5 Гц), 5,23 (2H, d, J 8,7 Гц), 7,61 (1H, d, J 8,3 Гц), 7,76-7,86 (5H, m), 8,22 (1H, d, J 0,9 Гц).

(Z)-3-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-2-метил-5-(метилсульфонил)-1H-индол-3-ил)-N,N-диметилбензолсульфонамида гидрохлорид (Соединение 97).

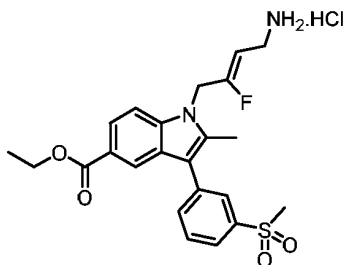


^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm: 8,07 (s, 3H), 8,06 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,93-7,80 (m, 3H), 7,80-7,71 (m, 3H), 5,33 (d, J=12,8 Гц, 2H), 5,14 (dt, J=36,0, 7,2 Гц, 1H), 3,48 (s, 2H), 3,18 (s, 3H), 2,72 (s, 6H), 2,57 (s, 3H).

Пример 15.

Следующее соединение было получено согласно процедурам F, G, H, I, J, K, L и O.

(Z)-этил-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-2-метил-3-(3-(метилсульфонил)фенил)-1H-индол-5-карбоксилата гидрохлорид (Соединение 17).

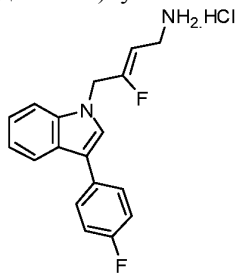


^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm: 8,17 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,99-7,91 (m, 2H), 7,88-7,79 (m, 3H), 7,72 (d, J=8,7 Гц, 1H), 5,27 (d, J=12,7 Гц, 2H), 5,10 (dt, J=35,9, 7,3 Гц, 1H), 4,30 (q, J=7,1 Гц, 2H), 3,54 - 3,45 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 1,31 (t, J=7,1 Гц, 3H).

Пример 16.

Следующее соединение было получено согласно процедурам K, L и O.

(Z)-3-фтор-4-(3-(4-фторфенил)-1H-индол-1-ил)бут-2-ен-1-амин гидрохлорид (Соединение 1).

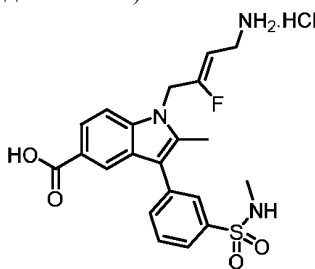


Бледно-коричневое твердое вещество; т.пл. 184-187°C; ¹H-ЯМР (300 МГц; Метанол-d₄) δ ppm: 3,62 (2H, br. d, J 7,5 Гц), 4,96 (1H, dt, J 33,8, 7,5 Гц), 5,10 (2H, dd, J 10,7, 0,8 Гц), 7,14-7,22 (3H, m), 7,28 (1H, ddd, J 8,3, 7,1, 1,1 Гц), 7,48 (1H, s), 7,51 (1H, d, J 8,2 Гц), 7,63-7,70 (2H, m), 7,85 (1H, ddd, J 8,0, 1,1, 0,9 Гц).

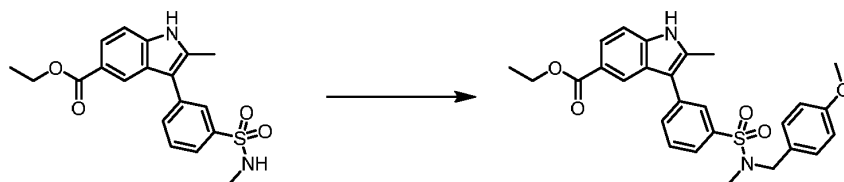
Пример 17.

Следующее соединение было получено согласно процедурам E, F, G, H, I, J, K, S, L, M и T.

(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-2-метил-3-(3-(N-метилсульфамоил)фенил)-1H-индол-5-карбоновой кислоты гидрохлорид (Соединение 18).

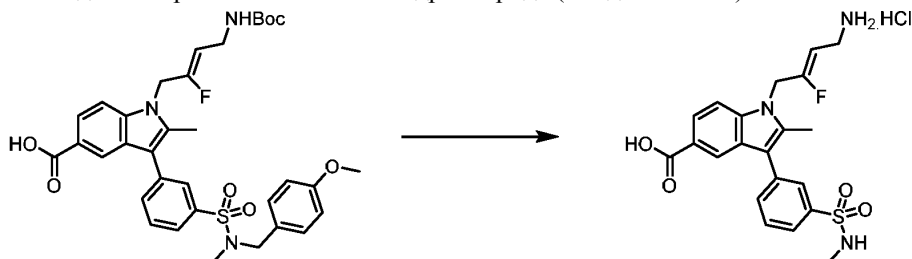


Процедура S: Получение этил-3-(3-(N-(4-метоксибензил)-N-метилсульфамоил)фенил)-2-метил-1H-индол-5-карбоксилата



К перемешиваемой суспензии этил-2-метил-3-(3-(N-метилсульфамоил)фенил)-1H-индол-5-карбоксилата (195 мг, 0,52 ммоль) и карбоната калия (73,0 мг, 0,53 ммоль) в ДМФА (1 мл) при кт добавляли 4-метоксибензилхлорид (81 мкл, 0,58 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 3 ч. Затем добавляли воду (10 мл) и продукт экстрагировали этилацетатом (10 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток, полученный таким образом, очищали на силикагеле (12 г), элюируя 35% этилацетатом в н-гексане, с получением этил-3-(3-(N-(4-метоксибензил)-N-метилсульфамоил)фенил)-2-метил-1H-индол-5-карбоксилата (105 мг, 41%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (300 МГц; CDCl₃) δ ppm: 1,37 (3H, t, J 7,1 Гц), 2,57 (3H, s), 2,70 (3H, s), 3,81 (3H, s), 4,20 (2H, s), 4,37 (2H, q, J 7,1 Гц), 6,88 (2H, d, J 8,7 Гц), 7,28 (2H, d, J 8,6 Гц), 7,39 (1H, d, J 8,5 Гц), 7,69 (1H, dd, J 7,7, 7,7 Гц), 7,78-7,84 (2H, m), 7,93-7,97 (2H, m), 8,26 (1H, br. s), 8,38 (1H, br. s).

Процедура T: Получение (Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-2-метил-3-(3-(N-метилсульфамоил)фенил)-1H-индол-5-карбоновой кислоты гидрохлорида (Соединение 18)



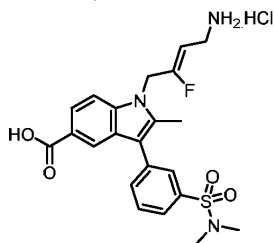
К перемешиваемому раствору (Z)-1-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(3-(N-(4-метоксибензил)-N-метилсульфамоил)фенил)-2-метил-1H-индол-5-карбоновой кислоты (95 мг, 0,15 ммоль) в CH₂Cl₂ (1 мл), добавляли трифторуксусную кислоту (1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при кт, затем концентрировали в вакууме. Добавляли этилацетат (2 мл) с последующим добавлением эфирной HCl (2 M, 1,00 мл) и полученную суспензию перемешивали в течение 5 мин с образованием мелкодисперсного белого осадка. Твердое вещество собирали и сушили с получением гидро-

хлорида (Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-2-метил-3-(3-(N-метилсульфамоил)фенил)-1H-индол-5-карбоновой кислоты (55 мг, 81%) в виде беловатого твердого вещества; т.пл. 275-278°C; ¹H-ЯМР (300 МГц; ДМСО-d₆) δ ppm: 2,54 (3H, s), 3,34 (3H, br. s), 3,43-3,54 (2H, m), 5,09 (1H, dt, J 36,0, 7,4 Гц), 5,26 (2H, d, J 12,4 Гц), 7,60 (1H, q, J 5,0 Гц), 7,70 (1H, d, J 8,7 Гц), 7,74-7,87 (5H, m), 7,95 (2H, br. s), 8,17 (1H, d, J 1,1 Гц).

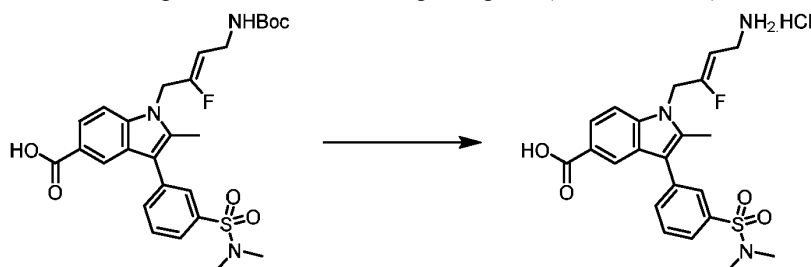
Пример 18.

Следующее соединение было получено согласно процедурам E, F, G, H, I, J, K, L, M и U.

(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(3-(N,N-диметилсульфамоил)фенил)-2-метил-1H-индол-5-карбоновой кислоты гидрохлорид (Соединение 8).



Процедура U: Получение (Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(3-(N,N-диметилсульфамоил)фенил)-2-метил-1H-индол-5-карбоновой кислоты гидрохлорида (Соединение 8)

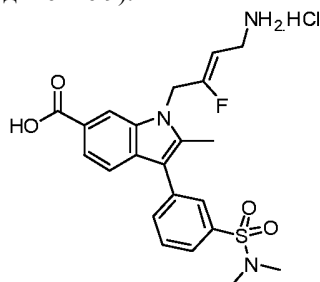


К перемешиваемому раствору (Z)-1-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(3-(N,N-диметилсульфамоил)фенил)-2-метил-1H-индол-5-карбоновой кислоты (200 мг, 0,37 ммоль) в CH₂Cl₂ (4 мл), добавляли трифторуксусную кислоту (1 мл). Полученную смесь перемешивали при кт в течение 1 ч затем концентрировали в вакууме. Твердое вещество, полученное таким образом, очищали на колонке с силикагелем C-18-с обращенной фазой (40 г), элюируя с градиентом 20-50% ацетонитрил в воде (+0,1% HCl) с получением (Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(3-(N,N-диметилсульфамоил)фенил)-2-метил-1H-индол-5-карбоновой кислоты гидрохлорида (102 мг, 58%) в виде беловатого твердого вещества; т.пл. 240-242°C; ¹H-ЯМР (300 МГц; d6-ДМСО) δ ppm: 2,55 (3H, s), 2,71 (6H, s), 3,49 (2H, br. d, J 7,0 Гц), 5,07 (1H, dt, J 35,9, 7,3 Гц), 5,26 (2H, d, J 12,8 Гц), 7,70 (1H, d, J 8,7 Гц), 7,73-7,87 (7H, m), 8,20 (1H, d, J 1,2 Гц).

Пример 19.

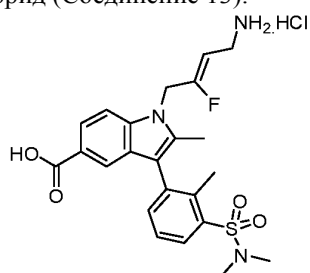
Следующие примеры получали согласно процедурам, указанным в примере 18.

(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(3-(N,N-диметилсульфамоил)фенил)-2-метил-1H-индол-6-карбоновой кислоты гидрохлорид (Соединение 9).



Белое твердое вещество; т.пл. 255-257°C; ¹H-ЯМР (300 МГц; ДМСО-d₆) δ ppm: 2,56 (3H, s), 2,70 (6H, s), 3,49 (2H, br. s), 5,02 (1H, dt, J 35,9, 7,3 Гц), 5,32 (2H, d, J 12,0 Гц), 7,58 (1H, d, J 8,3 Гц), 7,70-7,88 (5H, m), 7,94 (2H, br. s), 8,25 (1H, s), 12,67 (1H, s).

(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(3-(N,N-диметилсульфамоил)-2-метилфенил)-2-метил-1H-индол-5-карбоновой кислоты гидрохлорид (Соединение 13).

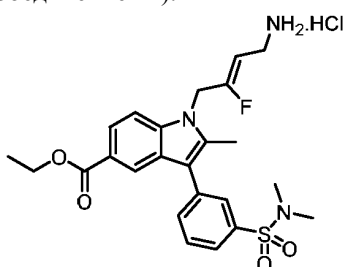


Бежевое твердое вещество; т.пл. 180-185°C; ^1H -ЯМР (300 МГц; ДМСО- d_6) δ ppm: 2,28 (3H, s), 2,33 (3H, s), 2,84 (6H, s), 3,44-3,55 (2H, m), 5,03 (1H, dt, J 35,9, 7,2 Гц), 5,23 (2H, d, J 11,7 Гц), 7,51-7,56 (2H, m), 7,67 (1H, d, J 8,7 Гц), 7,70 (1H, d, J 1,2 Гц), 7,79 (1H, dd, J 8,6, 1,5 Гц), 7,82-7,94 (4H, m), 12,50 (1H, br. s).

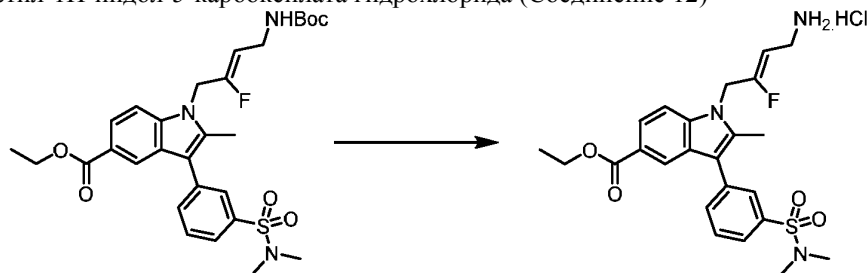
Пример 20.

Следующие соединения получали согласно процедурам E, F, G, H, I, J, K, L и V.

Этил-(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(3-(N,N-диметилсульфамоил)фенил)-2-метил-1H-индол-5-карбоксилата гидрохлорид (Соединение 12).

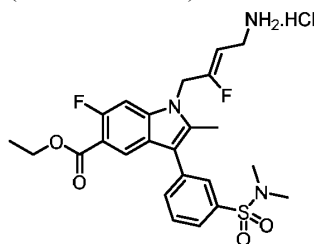


Процедура V: Получение этил-(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(3-(N,N-диметилсульфамоил)фенил)-2-метил-1H-индол-5-карбоксилата гидрохлорида (Соединение 12)



К перемешиваемому раствору этил-(Z)-1-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(3-(N,N-диметилсульфамоил)фенил)-2-метил-1H-индол-5-карбоксилата (510 мг, 0,89 ммоль) в этаноле (5 мл) добавляли HCl (2M в диэтиловом эфире, 20 мл, 40 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч при кт, затем концентрировали в вакууме. Добавляли диэтиловый эфир (25 мл) и полученную суспензию перемешивали в течение 5 мин с образованием мелкодисперсного беловатого осадка. Твердое вещество собирали и сушили с получением этил-(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(3-(N,N-диметилсульфамоил)фенил)-2-метил-1H-индол-5-карбоксилата гидрохлорида (403 мг, 89%) в виде беловатого твердого вещества; т.пл. 145-147°C; ^1H -ЯМР (300 МГц; Метанол- d_4) δ ppm: 1,38 (3H, t, J 7,1 Гц), 2,59 (3H, s), 2,81 (6H, s), 3,64 (2H, br. d, J 7,3 Гц), 4,36 (2H, q, J 7,1 Гц), 4,88 (1H, dt, J 33,8, 7,5 Гц), 5,19 (2H, d, J 8,8 Гц), 7,58 (1H, d, J 8,7 Гц), 7,78-7,83 (3H, m), 7,87 (1H, br. s), 7,94 (1H, dd, J 8,7, 1,6 Гц), 8,29 (1H, d, J 1,2 Гц).

(Z)-этил-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(3-(N,N-диметилсульфамоил)фенил)-6-фтор-2-метил-1H-индол-5-карбоксилата гидрохлорид (Соединение 22)

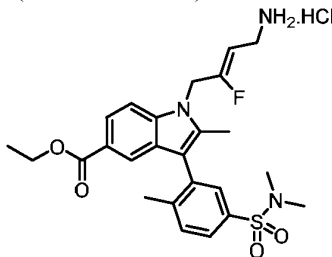


^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm: 8,05 (d, J=6,9 Гц, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,86-7,72 (m, 4H), 7,67 (d, J=12,2 Гц, 1H), 5,24 (d, J=13,0 Гц, 2H), 5,13 (dt, J=36,1, 7,4 Гц, 1H), 3,56-3,42 (m, 4H), 2,72 (s, 6H), 2,52 (s, 3H), 1,06 (t, J=7,0 Гц, 3H).

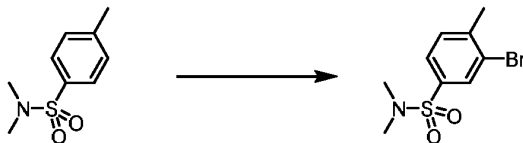
Пример 21.

Следующее соединение было получено согласно процедурам W, F, G, H, I, J, K, L и V.

Этил-(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(5-(N,N-диметилсульфамоил)-2-метилфенил)-2-метил-1H-индол-5-карбоксилата гидрохлорид (Соединение 19)

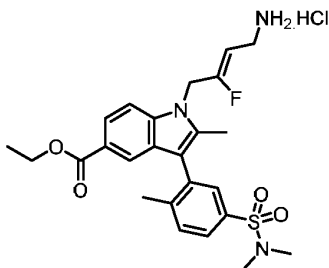


Процедура W: Получение 3-бром-N,N-диметилбензолкарбоксамида



К перемешиваемому раствору N,N,4-триметилбензолсульфонамида (1,00 г, 5,0 ммоль) в концентрированной серной кислоте (4,5 мл, 84 ммоль) при кт добавляли 1-бромпирролидин-2,5-дион (983 мг, 5,5 ммоль) и полученный раствор оставляли перемешиваться при кт в течение 3 ч. Реакционную смесь затем выливали в ледяную воду и полученный беловатый осадок фильтровали и сушили с получением 3-бром-N,N,4-триметил-бензолсульфонамида (1,36 г, 97%) в виде белого твердого вещества. ^1H -ЯМР (300 МГц; Метанол- d_4) δ ppm: 2,50 (3H, s), 2,70 (6H, s), 7,56 (1H, d, J 8,0 Гц), 7,67 (1H, dd, J 8,0, 1,8 Гц), 7,93 (1H, d, J 1,8 Гц).

Этил-(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(5-(N,N-диметилсульфамоил)-2-метилфенил)-2-метил-1H-индол-5-карбоксилата гидрохлорид (Соединение 19).

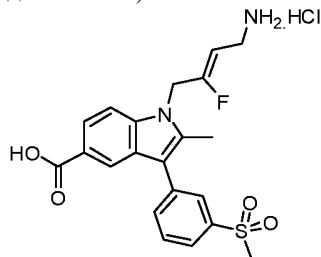


Беловатое твердое вещество; т.пл. 147-150°C; ^1H -ЯМР (300 МГц; ДМСО- d_6) δ ppm: 1,28 (3H, t, J 7,1 Гц), 2,22 (3H, s), 2,32 (3H, s), 2,68 (6H, s), 3,49 (2H, d, J 7,1 Гц), 4,26 (2H, q, J 7,1 Гц), 5,05 (1H, dt, J 35,5, 7,2 Гц), 5,25 (2H, d, J 12,0 Гц), 7,53 (1H, s), 7,70-7,83 (5H, m), 7,91 (2H, br. s).

Пример 22.

Следующее соединение было получено согласно процедурам F, G, H, I, J, K, L, M и U.

(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-2-метил-3-(3-(метилсульфонил)фенил)-1H-индол-5-карбоновой кислоты гидрохлорид (Соединение 14).

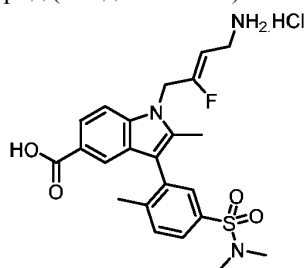


Беловатое твердое вещество; т.пл. 268-269°C; ^1H -ЯМР (300 МГц; Метанол- d_4) δ ppm: 2,58 (3H, s), 3,22 (3H, s), 3,64 (2H, br. d, J 7,3 Гц), 4,88 (1H, dt, J 34,0, 7,5 Гц), 5,19 (2H, d, J 8,8 Гц), 7,57 (1H, d, J 8,7 Гц), 7,82 (1H, dd, J 7,5, 7,5 Гц), 7,87 (1H, ddd, J 7,7, 1,5, 1,5 Гц), 7,95 (1H, dd, J 8,9, 1,6 Гц), 7,98 (1H, ddd, J 7,7, 1,5, 1,5 Гц), 8,03 (1H, s), 8,28 (1H, d, J 1,2 Гц).

Пример 23.

Следующее соединение было получено согласно процедурам W, F, G, H, I, J, K, L, M и U.

(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(5-(N,N-диметилсульфамоил)-2-метилфенил)-2-метил-1H-индол-5-карбоновой кислоты гидрохлорид (Соединение 20).

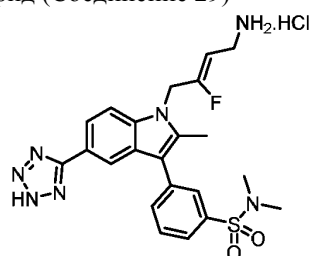


Беловатое твердое вещество; т.пл. 248-251°C; ¹H-ЯМР (300 МГц; ДМСО-d₆) δ ppm: 2,21 (3H, s), 2,33 (3H, s), 2,66 (3H, s), 3,45-3,55 (2H, m), 5,06 (1H, dt, J 35,9, 7,1 Гц), 5,24 (2H, d, J 12,2 Гц), 7,52 (1H, s), 7,67-7,82 (5H, m), 7,98 (2H, br. s), 12,47 (1H, br. s).

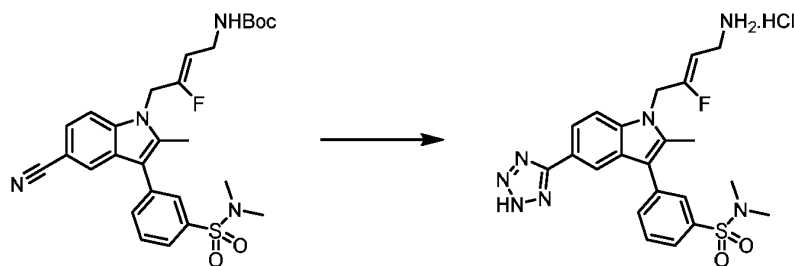
Пример 24.

Следующее соединение было получено согласно процедурам G, H, I, J, K, L, X и O.

(Z)-3-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-2-метил-5-(2H-тетразол-5-ил)-1H-индол-3-ил)-N,N-диметилбензолсульфонамид гидрохлорид (Соединение 29)



Процедура X: Получение (Z)-3-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-2-метил-5-(2H-тетразол-5-ил)-1H-индол-3-ил)-N,N-диметилбензолсульфонамида гидрохлорид (Соединение 29)

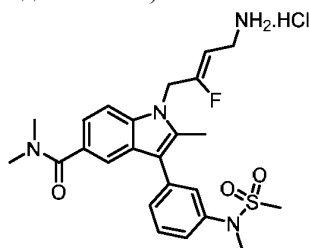


Перемешиваемый раствор трет-бутил-(Z)-4-(5-циано-3-(3-(N,N-диметилсульфамоил)фенил)-2-метил-1H-индол-1-ил)-3-фторбут-2-ен-1-ил)карбамата (120 мг, 0,23 ммоль), гидрохлорид триэтиламина (94,1 мг, 0,68 ммоль) и азид натрия (44,4 мг, 0,68 ммоль) в ДМФА (2 мл) в атмосфере N₂ нагревали при 100°C в течение 5 ч. Реакционную смесь разделяли между водн. HCl (2 М, 20 мл) и этилацетатом (20 мл). Органический слой промывали насыщ. водн. NaCl (20 мл), сушили над Na₂SO₄. Анализ ¹H-ЯМР неочищенного вещества показал только 10% конверсию. Неочищенный остаток разбавляли в толуоле (2 мл) и к нему добавляли гидрохлорид триэтиламина (94,1 мг, 0,68 ммоль) с последующим добавлением азид натрия (44,4 мг, 0,68 ммоль). Полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 12 ч. Реакционную смесь разделяли между водн. HCl (2 М, 20 мл) и этилацетатом (20 мл). Органический слой промывали насыщ. водн. NaCl (20 мл), сушили над Na₂SO₄. Неочищенное вещество очищали на силикагеле (абсорбировали на 1 г; всего 10 г силикагеля), элюируя 50% этилацетатом в гексане с последующим этилацетатом, с получением (Z)-3-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-2-метил-5-(2H-тетразол-5-ил)-1H-индол-3-ил)-N,N-диметилбензолсульфонамида гидрохлорида (14,0 мг, 11%). ¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄) δ ppm: 8,27 (dd, J=1,7, 0,6 Гц, 1H), 7,92 (dd, J=8,6, 1,7 Гц, 1H), 7,89-7,79 (m, 4H), 7,73 (d, J=8,6 Гц, 1H), 5,22 (d, J=9,4 Гц, 2H), 4,96 (dt, J=34,1, 7,3 Гц, 1H), 3,65 (d, J=7,4 Гц, 2H), 2,80 (s, 6H), 2,60 (s, 3H).

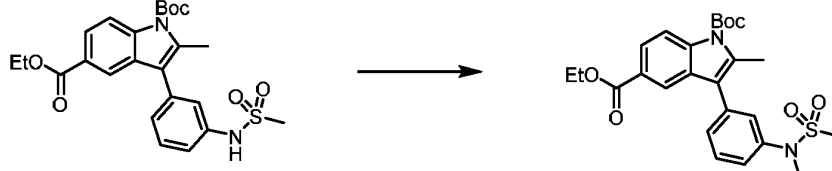
Пример 25.

Следующее соединение было получено согласно процедурам G, H, I, J, Y, K, L, M, N и O.

(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-N,N,2-триметил-3-(3-(N-метилметилсульфонамидо)фенил)-1H-индол-5-карбоксамида гидрохлорид (Соединение 39)

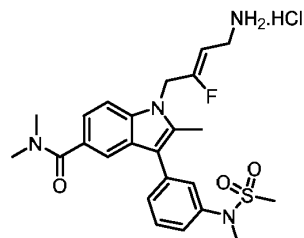


Процедура Y: Получение 1-(трет-бутил)-5-этил-2-метил-3-(3-(N-метилметилсульфонамидо)фенил)-1H-индол-1,5-дикарбоксилата



К перемешиваемому раствору 1-(трет-бутил)-5-этил-2-метил-3-(3-(метилсульфонамидо)фенил)-1H-индол-1,5-дикарбоксилата (150 мг, 0,32 ммоль) в ДМФА (3 мл) добавляли карбонат калия (65,8 мг, 0,48 ммоль) с последующим добавлением йодметана (30 мкл, 0,48 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при кт в течение ночи. Воду (20 мл) добавляли к реакционной смеси и полученное осажденное твердое вещество выделяли путем фильтрования. Твердое вещество растворяли в дихлорметане и затем сушили над MgSO_4 . После удаления растворителя в вакууме получали 1-(трет-бутил)-5-этил-2-метил-3-(3-(N-метилметилсульфонамидо)фенил)-1H-индол-1,5-дикарбоксилат (153 мг, 99%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ ppm: 8,23 (dd, $J=8,8$, 0,7 Гц, 1H), 8,17 (dd, $J=1,8$, 0,7 Гц, 1H), 8,01 (dd, $J=8,8$, 1,8 Гц, 1H), 7,55 (t, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,39-7,48 (m, 3H), 4,39 (q, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,41 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 1,74 (s, 9H), 1,40 (t, $J=7,1$ Гц, 3H).

(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-N,N,2-триметил-3-(3-(N-метилметилсульфонамидо)фенил)-1H-индол-5-карбоксамида гидрохлорид (Соединение 39)

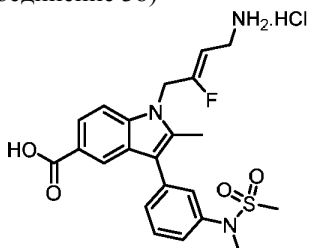


^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 8,20 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,80 (dd, $J=8,6$, 1,6 Гц, 1H), 7,67 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,59 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,49-7,40 (m, 3H), 5,23 (d, $J=12,6$ Гц, 2H), 5,06 (dt, $J=36,2$, 7,2 Гц, 1H), 3,49 (d, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,32 (d, $J=2,5$ Гц, 6H), 3,00 (s, 3H), 2,53 (s, 3H).

Пример 26.

Следующее соединение было получено согласно процедурам G, H, I, J, Y, K, L и O.

(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-2-метил-3-(3-(N-метилметилсульфонамидо)фенил)-1H-индол-5-карбоновой кислоты гидрохлорид (Соединение 38)

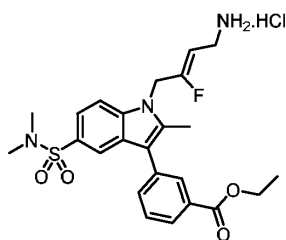


^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 8,20 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,80 (dd, $J=8,6$, 1,6 Гц, 1H), 7,67 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,59 (dd, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,50-7,40 (m, 3H), 5,23 (d, $J=12,6$ Гц, 2H), 5,06 (dt, $J=36,0$, 7,2 Гц, 1H), 3,49 (d, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,32 (s, 5H), 3,00 (s, 3H), 2,53 (s, 1H).

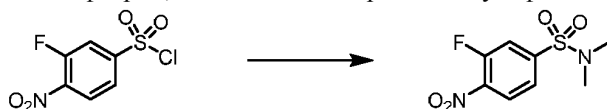
Пример 27.

Следующие соединения получали согласно процедурам Z, G, H, I, J, K, L и O.

Этил-(Z)-3-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-5-(N,N-диметилсульфамоил)-2-метил-1H-индол-3-ил)бензоата гидрохлорид (Соединение 33)

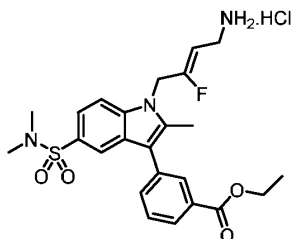


Процедура Z: Получение 3-фтор-N,N-диметил-4-нитробензолсульфонамида



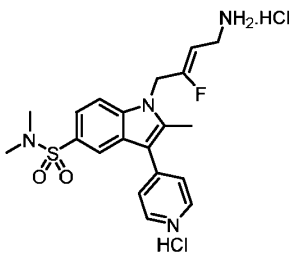
К перемешиваемому раствору гидрохлорида диметиламина (340 мг, 4,17 ммоль) в дихлорметане при 0°C добавляли триэтиламин (1,28 мл, 9,18 ммоль). После перемешивания в течении 2 мин 3-фтор-4-нитробензолсульфонилхлорид (1,00 г, 4,17 ммоль) добавляли одной порцией. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение дополнительных 20 мин. Реакционную смесь разделяли между дихлорметаном (30 мл) и водой (10 мл) и органический слой промывали насыщ. водн. NaCl, сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме с получением 3-фтор-N,N-диметил-4-нитробензолсульфонамида (1,02 г, 98%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ ppm: 8,23 (dd, J=8,7, 6,8 Гц, 1H), 7,77-7,69 (m, 2H), 2,83 (s, 6H), 1,57 (s, 3H).

Этил-(Z)-3-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-5-(N,N-диметилсульфамойл)-2-метил-1H-индол-3-ил)бензоата гидрохлорид (Соединение 33)



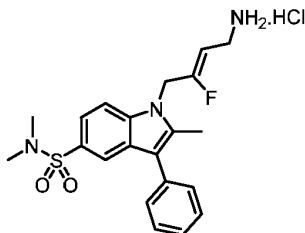
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 8,04 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,98 (dt, J=7,4, 1,6 Гц, 1H), 7,95 (s, 3H), 7,87 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,84 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,77 (dt, J=1,1, 1,7 Гц, 1H), 7,72 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,57 (dd, J=8,6, 1,8 Гц, 1H), 5,30 (d, J=13,0 Гц, 2H), 5,13 (dt, J=36,0, 7,3 Гц, 1H), 4,35 (q, J=7,1 Гц, 2H), 3,50 (d, J=8,6 Гц, 2H), 2,59 (s, 6H), 2,55 (s, 3H), 1,33 (t, J=7,1 Гц, 3H).

(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-N,N,2-триметил-3-(пиридин-4-ил)-1H-индол-5-сульфонамида дигидрохлорид (Соединение 81)



¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 8,93 (d, J=6,8 Гц, 2H), 8,18 (s, 3H), 8,11 (d, J=6,8 Гц, 1H), 8,05 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,98 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,65 (dd, J=8,7, 1,7 Гц, 1H), 5,37 (d, J=1,9 Гц, 2H), 5,31 (dt, J=35,2, 7,6 Гц, 1H), 3,53-3,42 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,62 (s, 6H).

(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-N,N,2-триметил-3-фенил-1H-индол-5-сульфонамид (Соединение 86)

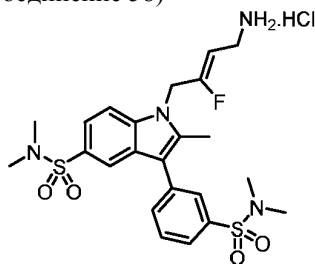


¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄) δ ppm: 7,95 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,70 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,61 (dd, J=8,6, 1,8 Гц, 1H), 7,57-7,50 (m, 2H), 7,50-7,44 (m, 2H), 7,43-7,36 (m, 1H), 5,21 (d, J=9,9 Гц, 1H), 4,91 (dt, J=35,3, 7,5 Гц, 1H), 3,64 (d, J=7,4 Гц, 2H), 2,65 (s, 6H), 2,57 (s, 3H).

Пример 28.

Следующее соединение было получено согласно процедурам E, F, Z, G, H, I, J, K, L и O.

(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(3-(N,N-диметилсульфамойл)фенил)-N,N,2-триметил-1H-индол-5-сульфонамида гидрохлорид (Соединение 58)

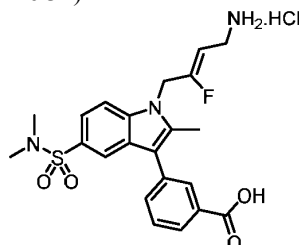


^1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ ppm: 7,99 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,83-7,79 (m, 3H), 7,74 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,65 (dd, $J=8,7, 1,7$ Гц, 1H), 5,24 (d, $J=9,7$ Гц, 2H), 4,94 (dt, $J=34,4, 7,3$ Гц, 1H), 3,65 (d, $J=7,4$ Гц, 2H), 2,80 (s, 6H), 2,67 (s, 6H), 2,62 (s, 3H).

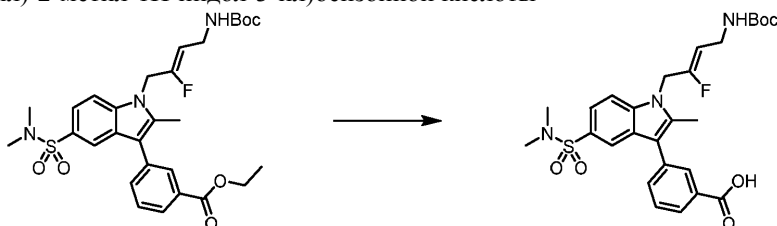
Пример 29.

Следующее соединение было получено согласно процедурам Z, G, H, I, J, K, L, AA и U.

(Z)-3-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-5-(N,N-диметилсульфамойл)-2-метил-1H-индол-3-ил)бензойной кислоты гидрохлорид (Соединение 34)

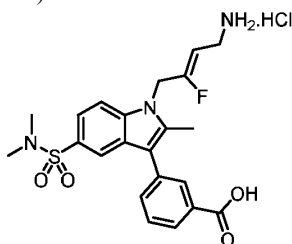


Процедура AA: Получение (Z)-3-(1-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-фторбут-2-ен-1-ил)-5-(N,N-диметилсульфамойл)-2-метил-1H-индол-3-ил)бензойной кислоты



В 25 мл круглодонную колбу добавляли этил-(Z)-3-(1-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-фторбут-2-ен-1-ил)-5-(N,N-диметилсульфамойл)-2-метил-1H-индол-3-ил)пропаноат (120 мг, 0,21 ммоль), с последующим добавлением MeOH (2 мл), ТГФ (2 мл) и водного KOH (10 мас.%, 2 мл). Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч. Реакционную смесь затем концентрировали в вакууме. К остатку добавляли вода (10 мл) и водную смесь подкисляли до pH=4,5 путем добавления 2М водн. HCl. Полученное белое твердое вещество собирали путем фильтрования и твердый "фильтрационный осадок" промывали водой (2 мл $\times$ 3). Твердое вещество повторно растворяли в этилацетате, и органические вещества сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением (Z)-3-(1-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-фторбут-2-ен-1-ил)-5-(N,N-диметилсульфамойл)-2-метил-1H-индол-3-ил)бензойной кислоты (110 мг, 96%) в виде бледно-желтой пены. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ ppm: 8,19 (t, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,12 (dt, $J=7,8, 1,5$ Гц, 1H), 8,04 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,73 (dt, $J=1,1, 1,5$ Гц, 1H), 7,67-7,58 (m, 2H), 7,44 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 4,88 (d, $J=10,5$ Гц, 2H), 3,83 (s, 2H), 2,71 (s, 6H), 2,54 (s, 3H), 1,43 (s, 9H).

(Z)-3-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-5-(N,N-диметилсульфамойл)-2-метил-1H-индол-3-ил)бензойной кислоты гидрохлорид (Соединение 34)



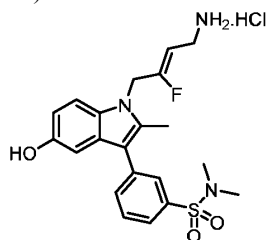
^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 13,08 (s, 1H), 8,02 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,96 (dt, $J=7,3, 1,7$ Гц, 1H), 7,93 (s, 3H), 7,87 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,84 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,74 (dt, $J=7,7, 1,7$ Гц, 1H), 7,70 (d, $J=7,5$ Гц, 1H),

7,56 (dd, $J=8,6$, 1,8 Гц, 1H), 5,30 (d, $J=12,8$ Гц, 2H), 5,12 (dt, $J=35,9$, 7,3 Гц, 1H), 3,49 (s, 2H), 2,58 (s, 6H), 2,55 (s, 3H).

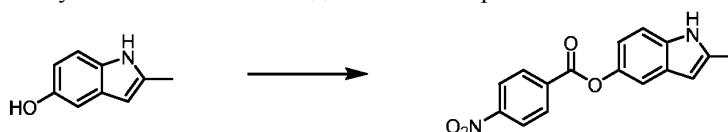
Пример 30.

Следующее соединение было получено согласно процедурам Z, G, H, I, J, K, L, AB и AC.

(Z)-3-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-5-гидрокси-2-метил-1H-индол-3-ил)-N,N-диметилбензолсульфонамида гидрохлорид (Соединение 37)

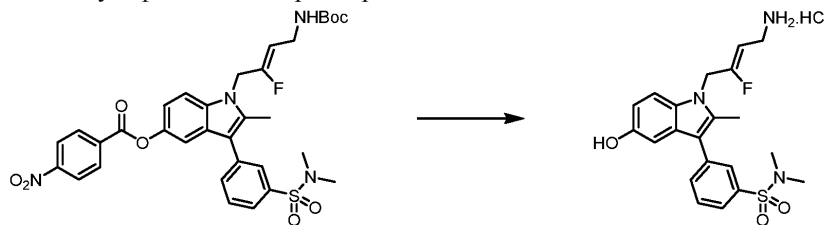


Процедура AB: Получение 2-метил-1H-индол-5-ил 4-нитробензоата



НАТУ (1,36 г, 3,60 ммоль) добавляли к раствору 4-нитробензойной кислоты (552 мг, 3,30 ммоль), 2-метил-1H-индол-5-ола (442 мг, 3,00 ммоль), триэтиламина (1,46 мл, 10,5 ммоль) в ДМФА (6 мл). Смесь перемешивали при кт в течение 2 ч и затем оставляли в течение ночи при комнатной температуре. Воду (60 мл) добавляли к реакционной смеси и суспензию перемешивали при кт в течение 10 мин. Желтое твердое вещество фильтровали и промывали водой (25 мл). Твердое вещество сушили в печи при 60°C в течение 1 ч с получением 2-метил-1H-индол-5-ил-4-нитробензоата (900 мг, 100%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ ppm: 8,43 (d, $J=9,1$ Гц, 2H), 8,37 (d, $J=9,1$ Гц, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,36 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,33 (dt, $J=8,7$, 0,7 Гц, 1H), 6,97 (dd, $J=8,6$, 2,3 Гц, 1H), 6,26 (dt, $J=2,2$, 1,0 Гц, 1H), 2,49 (d, $J=1,0$ Гц, 2H).

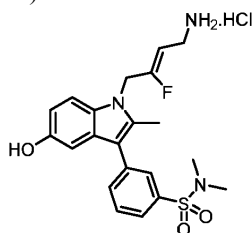
Процедура AC: Получение (Z)-3-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-5-гидрокси-2-метил-1H-индол-3-ил)-N,N-диметилбензолсульфонамида гидрохлорид



К перемешиваемому раствору (Z)-1-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(3-(N,N-диметилсульфамоил)фенил)-2-метил-1H-индол-5-ил-4-нитробензоата (50,0 мг, 0,08 ммоль) в метаноле (1 мл) при кт добавляли водный гидроксид натрия (2 М, 75 мкл, 0,15 ммоль). Полученную смесь перемешивали при кт в течение 1 ч.

Добавляли эфирную HCl (2,0 М, 4,00 мл, 8,00 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Метанол (2 мл) затем добавляли и осажденные органические вещества отфильтровывали. Фильтрат концентрировали снова в вакууме и к остатку добавляли этилацетат (3 мл). Остаток растирали и надосадочную жидкость декантировали. Это повторяли еще два раза, чтобы обеспечить полное удаление 4-нитробензойной кислоты. Твердое вещество выделяли и затем сушили в печи при 60°C в течение 2 ч с получением (Z)-3-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-5-гидрокси-2-метил-1H-индол-3-ил)-N,N-диметилбензолсульфонамида гидрохлорида (21,0 мг, 62%) в виде беловатого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 8,90 (s, 1H), 8,00 (s, 3H), 7,79-7,64 (m, 3H), 7,38 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 6,89 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 6,70 (dd, $J=8,7$, 2,3 Гц, 1H), 5,09 (d, $J=11,7$ Гц, 2H), 5,01 (dt, $J=37,1$, 7,2 Гц, 1H), 3,47 (s, 2H), 3,32 (s, 6H), 2,70 (s, 3H).

(Z)-3-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-5-гидрокси-2-метил-1H-индол-3-ил)-N,N-диметилбензолсульфонамида гидрохлорид (Соединение 37)

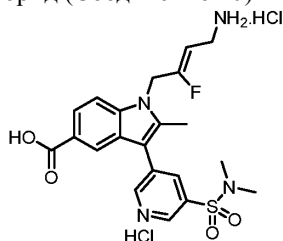


^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ ppm: 8,90 (s, 1H), 8,00 (s, 3H), 7,80-7,63 (m, 4H), 7,38 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 6,89 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 6,70 (dd, $J=8,7, 2,3$ Гц, 1H), 5,09 (d, $J=11,7$ Гц, 2H), 5,01 (dt, $J=34,5, 7,1$ Гц, 1H), 3,47 (s, 2H), 2,70 (s, 6H), 2,47 (s, 3H).

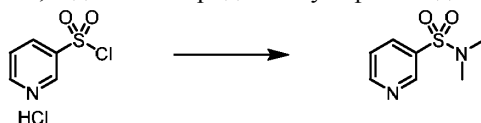
Пример 31.

Следующее соединение было получено согласно процедурам AD, AE, G, H, I, J, K, L, M и AF.

(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(5-(N,N-диметилсульфамоил)пиридин-3-ил)-2-метил-1H-индол-5-карбоновой кислоты дигидрохлорид (Соединение 40)

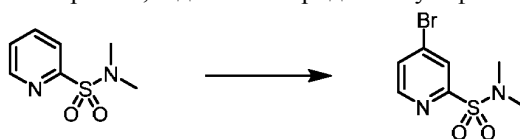


Процедура AD: Получение N,N-диметилпиридин-3-сульфонамида



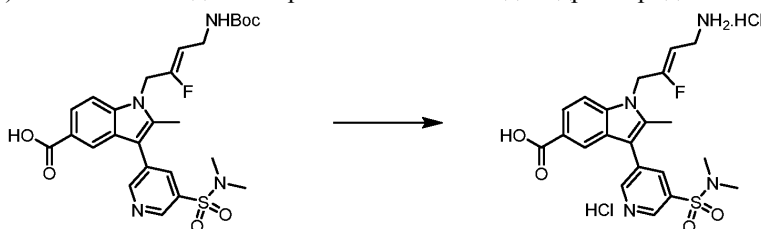
К перемешиваемой суспензии гидрохлорида пиридин-3-сульфонилхлорида (8,00 г, 37,4 ммоль) в ТГФ (80 мл) при 0°C добавляли раствор диметиламина (40 мас.% в воде; 25,0 мл, 187 ммоль) по каплям в течение 5 мин. Полученную гомогенную смесь оставляли перемешиваться при 0°C в течение 30 мин и затем при кт в течение дополнительных 1 ч. Реакционную смесь распределяли между водой (100 мл) и этилацетатом (70 мл) и водный слой экстрагировали дополнительным количеством этилацетата (50 мл). Объединенные органические вещества промывали насыщ. водн. NaCl (50 мл); сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением N,N-диметилпиридин-3-сульфонамида (6,01 г, 86%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ ppm: 9,02 (dd, $J=2,3, 0,9$ Гц, 1H), 8,85 (dd, $J=4,9, 1,7$ Гц, 1H), 8,09 (ddd, $J=8,0, 2,3, 1,7$ Гц, 1H), 7,52 (ddd, $J=8,0, 4,9, 0,9$ Гц, 1H), 2,78 (s, 6H).

Процедура AE: Получение 4-бром-N,N-диметилпиридин-2-сульфонамида



К перемешиваемой суспензии N,N-диметилпиридин-2-сульфонамида (920 мг, 4,94 ммоль) и ацетата натрия (1,22 г, 14,8 ммоль) в AcOH (10 мл) при кт добавляли молекулярный бром (506 мкл, 9,88 ммоль). Полученную смесь нагревали до 60°C и перемешивание продолжали в течение ночи. Реакционную смесь выливали в воду (100 мл) и затем твердый Na_2CO_3 добавляли до достижения нейтрального pH. Водную смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл $\times 3$) и объединенные органические вещества сушили над Na_2SO_4 и затем концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали на силикагеле, элюируя 50% этилацетатом в гексане, с последующим добавлением этилацетата с получением 4-бром-N,N-диметилпиридин-2-сульфонамида (520 мг, 37%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ ppm: 8,91 (dd, $J=5,5, 2,1$ Гц, 1H), 8,22 (dd, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,28 (s, 1H), 2,82 (s, 6H).

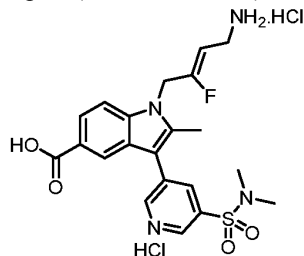
Процедура AF: Получение (Z)-1-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(5-(N,N-диметилсульфамоил)пиридин-3-ил)-2-метил-1H-индол-5-карбоновой кислоты дигидрохлорида



К перемешиваемому раствору (Z)-1-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(5-(N,N-диметилсульфамоил)пиридин-3-ил)-2-метил-1H-индол-5-карбоновой кислоты (30 мг, 0,05 ммоль) в дихлорметане (2 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (500 мкл, 0,05 ммоль). Полученную смесь перемешивали при кт в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и совместно выпаривали дихлорметаном (5 мл $\times 2$) с удалением следов трифторуксусной кислоты. К остатку добавляли ТГФ (10 мл) и к нему добавляли эфирную HCl (2,00 мл). Полученную смесь оставляли перемешиваться при кт в течение 15 мин. Реакционную смесь снова концентрировали в вакууме. К остатку добавляли этилацетат (5 мл), после чего беловатое твердое вещество выпало в осадок. Твердое вещество выделяли и сушили

под высоким вакуумом с получением (Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(5-(N,N-диметилсульфамойл)пиридин-3-ил)-2-метил-1H-индол-5-карбоновой кислоты дигидрохлорида (24,0 мг, 90%) в виде беловатого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ ppm: 9,11 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,35 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,99 (dd, $J=8,7$, 1,6 Гц, 1H), 7,64 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 5,24 (d, $J=10,0$ Гц, 2H), 5,01 (dt, $J=34,0$, 7,4 Гц, 1H), 3,65 (d, $J=7,3$ Гц, 2H), 2,92 (s, 6H), 2,65 (s, 3H).

(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(5-(N,N-диметилсульфамойл)пиридин-3-ил)-2-метил-1H-индол-5-карбоновой кислоты дигидрохлорид (Соединение 40)

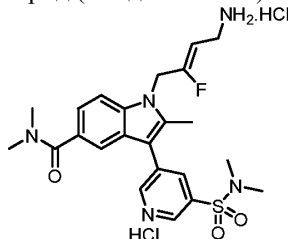


^1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ ppm: 9,11 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,35 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,99 (dd, $J=8,7$, 1,6 Гц, 1H), 7,64 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 5,24 (d, $J=10,0$ Гц, 2H), 5,01 (dt, $J=34,0$, 7,4 Гц, 1H), 3,65 (d, $J=7,3$ Гц, 2H), 2,92 (s, 6H), 2,65 (s, 3H).

Пример 32.

Следующее соединение было получено согласно процедурам AD, AE, G, H, I, J, K, L, M, N и O.

(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(5-(N,N-диметилсульфамойл)пиридин-3-ил)-N,N,2-триметил-1H-индол-5-карбоксамид дигидрохлорид (Соединение 41)

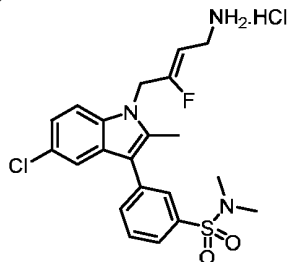


^1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ ppm: 9,22 (s, 2H), 8,60 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,65 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,39 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 5,22 (d, $J=10,4$ Гц, 2H), 5,06 (dt, $J=34,3$, 7,4 Гц, 1H), 3,64 (d, $J=6,6$ Гц, 2H), 3,10 (s, 6H), 2,90 (s, 6H), 2,64 (s, 3H).

Пример 33.

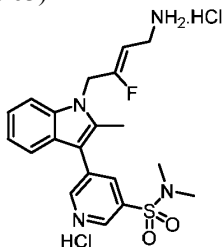
Следующие соединения получали согласно процедурам AD, AE, J, K, L и O.

(Z)-3-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-5-хлор-2-метил-1H-индол-3-ил)-N,N-диметилбензолсульфонамида гидрохлорид (Соединение 62)



^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm: 8,06 (s, 3H), 7,86-7,76 (m, 2H), 7,75-7,70 (m, 2H), 7,67 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,48 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,23 (dd, $J=8,7$, 2,0 Гц, 1H), 5,22 (d, $J=12,7$ Гц, 2H), 5,09 (dt, $J=36,0$, 7,3 Гц, 1H), 3,47 (d, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,70 (s, 6H), 2,52 (s, 3H).

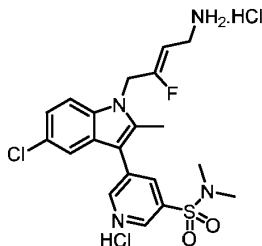
(Z)-5-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-2-метил-1H-индол-3-ил)-N,N-диметилпиридин-3-сульфонамида дигидрохлорид (Соединение 63)



^1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ ppm: 9,08 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,48 (dd, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,62 (dd, $J=7,8$, 1,2 Гц, 1H), 7,56 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,31 (ddd, $J=8,3$, 7,1, 1,2 Гц, 1H), 7,22 (ddd, $J=8,1$, 7,1, 1,1 Гц, 1H),

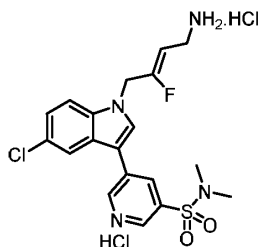
5,18 (d, J=9,2 Гц, 2H), 4,92 (dt, J=35,2, 7,4 Гц, 1H), 3,63 (d, J=7,5 Гц, 2H), 2,89 (s, 6H), 2,62 (s, 3H).

(Z)-5-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-5-хлор-2-метил-1H-индол-3-ил)-N,N-диметилпиридин-3-сульфонамида дигидрохлорид (Соединение 64)



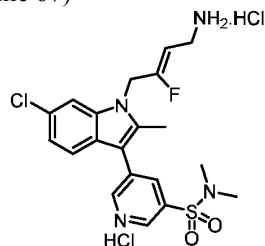
¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm: 9,02 (d, J=2,1 Гц, 1H), 8,89 (d, J=2,2 Гц, 1H), 8,19 (s, 3H), 8,10 (dd, J=2,1 Гц, 1H), 7,69 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,51 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,25 (dd, J=8,7, 2,0 Гц, 1H), 5,24 (d, J=12,9 Гц, 2H), 5,14 (dt, J=35,4, 7,6 Гц, 1H), 3,46 (t, J=6,4 Гц, 2H), 2,76 (s, 6H), 2,53 (s, 3H).

(Z)-5-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-5-хлор-1H-индол-3-ил)-N,N-диметилпиридин-3-сульфонамида дигидрохлорид (Соединение 66)



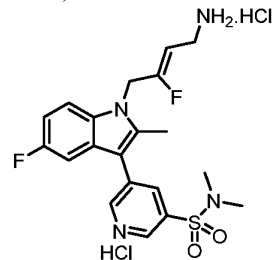
¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄) δ ppm: 9,27 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,66 (dd, J=2,0 Гц, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,93 (dd, J=2,0, 0,6 Гц, 1H), 7,65 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,37 (dd, J=8,8, 2,0 Гц, 1H), 5,22 (dt, J=35,2, 7,5 Гц, 1H), 5,21 (d, J=13,2 Гц, 2H), 3,66 (d, J=7,4 Гц, 2H), 2,90 (s, 6H).

(Z)-5-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-6-хлор-2-метил-1H-индол-3-ил)-N,N-диметилпиридин-3-сульфонамида дигидрохлорид (Соединение 67)



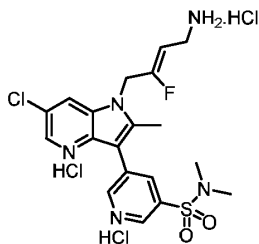
¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄) δ ppm: 9,18 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,68 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,66 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,61 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,22 (dd, J=8,5, 1,8 Гц, 1H), 5,19 (d, J=10,0 Гц, 2H), 5,04 (dt, J=34,1, 7,4 Гц, 1H), 3,65 (dd, J=7,1, 2,6 Гц, 2H), 2,92 (s, 6H), 2,63 (s, 3H).

(Z)-5-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-5-фтор-2-метил-1H-индол-3-ил)-N,N-диметилпиридин-3-сульфонамида дигидрохлорид (Соединение 71)



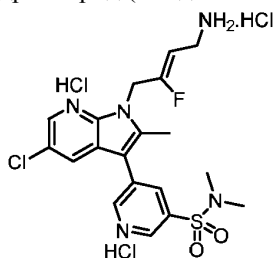
¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄) δ ppm: 9,16 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,65 (dd, J=1,9 Гц, 1H), 7,58 (dd, J=9,0, 4,3 Гц, 1H), 7,35 (dd, J=9,5, 2,4 Гц, 1H), 7,09 (dt, J=9,1, 2,5 Гц, 1H), 5,20 (d, J=10,7 Гц, 2H), 5,04 (dt, J=34,2, 7,4 Гц, 1H), 3,64 (d, J=7,5 Гц, 2H), 2,93 (s, 6H), 2,63 (s, 3H).

(Z)-5-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-6-хлор-2-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)-N,N-диметилпиридин-3-сульфонамида тригидрохлорид (Соединение 72)



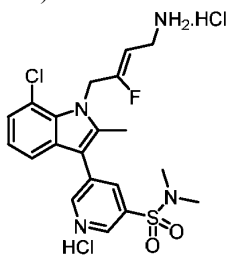
^1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ ppm: 9,36 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 5,45 (d, $J=11,2$ Гц, 2H), 5,41 (dt, $J=33,9$, 7,2 Гц, 1H), 3,69 (d, $J=6,6$ Гц, 2H), 2,93 (s, 6H), 2,74 (s, 3H).

(Z)-5-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-5-хлор-2-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-N,N-диметилпиридин-3-сульфонамида тригидрохлорид (Соединение 73)



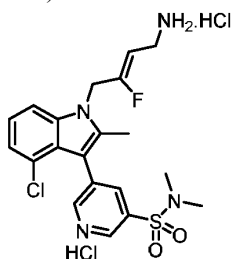
^1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ ppm: 9,14 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 9,10 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,55 (dd, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,32 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,07 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 5,29 (d, $J=10,7$ Гц, 2H), 5,06 (dt, $J=34,0$, 7,4 Гц, 1H), 3,64 (d, $J=7,4$ Гц, 2H), 2,90 (s, 6H), 2,67 (s, 3H).

(Z)-5-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-7-хлор-2-метил-1H-индол-3-ил)-N,N-диметилпиридин-3-сульфонамида дигидрохлорид (Соединение 74)



^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm: 8,96 (dd, $J=21,2$, 2,1 Гц, 1H), 8,10 (dd, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,48 (dd, $J=7,9$, 1,1 Гц, 1H), 7,27 (dd, $J=7,7$, 1,1 Гц, 1H), 7,14 (dd, $J=7,8$ Гц, 1H), 5,51 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 4,83 (dt, $J=36,2$, 7,3 Гц, 1H), 3,48 (t, $J=6,3$ Гц, 2H), 2,76 (s, 6H), 2,51 (s, 3H).

(Z)-5-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-4-хлор-2-метил-1H-индол-3-ил)-N,N-диметилпиридин-3-сульфонамида дигидрохлорид (Соединение 75)

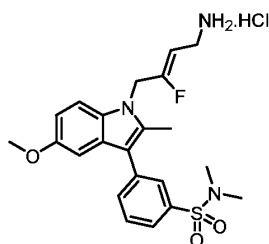


^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm: 8,91 (s, 1H), 8,89 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,06 (dd, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,66 (dd, $J=8,1$, 1,0 Гц, 1H), 7,20 (dd, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,13 (dd, $J=7,7$, 1,0 Гц, 1H), 5,25 (d, $J=12,2$ Гц, 2H), 5,07 (dt, $J=36,0$, 7,2 Гц, 1H), 3,47 (t, $J=6,3$ Гц, 2H), 2,73 (s, 6H), 2,36 (s, 3H).

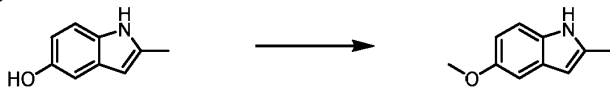
Пример 34.

Следующее соединение было получено согласно процедурам AG, J, K, L, M и O.

(Z)-3-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-5-метокси-2-метил-1H-индол-3-ил)-N,N-диметилбензол-сульфонамида гидрохлорид (Соединение 49)

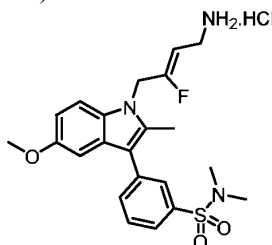


Процедура AG: Получение 5-метокси-2-метил-1H-индола



К суспензии 5-гидрокси-2-метилиндола (442 мг, 3,00 ммоль) и карбоната калия (517 мг, 3,74 ммоль) в ДМФА (2,5 мл) при кт добавляли йодметан (0,70 мл, 11,2 ммоль). Полученную смесь перемешивали при кт в течение ночи. Добавляли воду (25 мл) и водный NaOH (2 М, 5 мл) и смесь перемешивали в течение дополнительных 5 мин. Продукт экстрагировали этилацетатом (25 мл ×3) и объединенные органические вещества промывали водой (20 мл ×2) и соевым раствором (25 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением 5-метокси-2-метил-1H-индола (517 мг, 100%) в виде коричневого масла. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ ppm: 7,77 (s, 1H), 7,19 (dt, J=8,7, 0,7 Гц, 1H), 7,02 (d, J=2,5 Гц, 1H), 6,78 (dd, J=8,7, 2,5 Гц, 1H), 6,17 (dt, J=2,2, 1,0 Гц, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,44 (d, J=0,9 Гц, 3H).

(Z)-3-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-5-метокси-2-метил-1H-индол-3-ил)-N,N-диметилбензолсульфонамида гидрохлорид (Соединение 49)

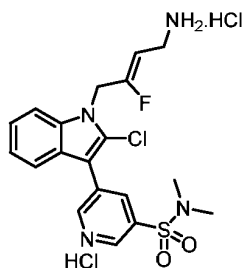


¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 7,96 (s, 3H), 7,82 (ddd, J=7,6, 1,7, 1,7, 1H), 7,79 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,75 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,69 (dt, J=7,2, 1,8 Гц, 1H), 7,51 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,00 (d, J=2,4 Гц, 1H), 6,85 (dd, J=8,9, 2,4 Гц, 1H), 5,14 (d, J=11,9 Гц, 2H), 5,00 (dt, J=35,9, 7,3 Гц, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,47 (d, J=7,2 Гц, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,71 (s, 6H).

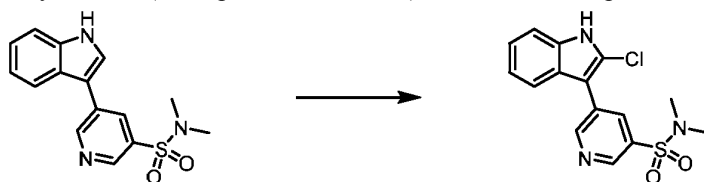
Пример 35.

Следующее соединение было получено согласно процедурам AD, AE, J, K, AH, L и O.

(Z)-5-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-2-хлор-1H-индол-3-ил)-N,N-диметилпиридин-3-сульфонамида дигидрохлорид (Соединение 96)



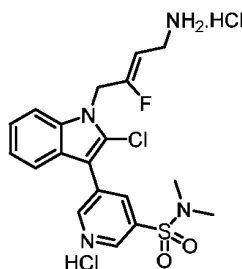
Процедура AH: Получение 5-(2-хлор-1H-индол-3-ил)-N,N-диметилпиридин-3-сульфонамида



К перемешиваемому раствору 5-(1H-индол-3-ил)-N,N-диметилпиридин-3-сульфонамида (141 мг, 0,47 ммоль) в ДМФА (5 мл) при 0°C добавляли N-хлорсукцинимид (68,7 мг, 0,51 ммоль). Перемешивали при 0°C в течение 30 мин и затем кт в течение 2 ч. Реакционную смесь разделяли между этилацетатом и водой. Органический слой промывали дополнительным количеством воды и соевым раствором, затем сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Очистку проводили с использованием картриджа 12 г RediSep, элюируя с градиентом 30-80% этилацетат в гексане, с получением указанного в заголовке соединения 5-(2-хлор-1H-индол-3-ил)-N,N-диметилпиридин-3-сульфонамида (62,0 мг, 39%) в виде белого

твёрдого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ ppm: 9,16 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,97 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,37 (dd, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,67 (ddd, $J=7,8, 1,5, 0,7$ Гц, 1H), 7,43 (ddd, $J=8,1, 1,3, 0,8$ Гц, 1H), 7,32 (dd, $J=8,3, 1,2$ Гц, 1H), 7,25 (ddd, $J=7,8, 7,1, 1,3$ Гц, 1H), 2,86 (s, 6H).

(Z)-5-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-2-хлор-1H-индол-3-ил)-N,N-диметилпиридин-3-сульфонамида дигидрохлорид (Соединение 96)

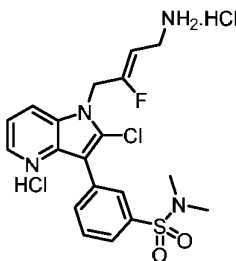


^1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ ppm: 9,26 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,70 (dd, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,75 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,66 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,42 (ddd, $J=8,3, 7,2, 1,1$ Гц, 1H), 7,33 (ddd, $J=8,1, 7,2, 1,0$ Гц, 1H), 5,29 (d, $J=11,1$ Гц, 2H), 5,13 (dt, $J=33,9, 7,4$ Гц, 1H), 3,71-3,61 (m, 2H), 2,90 (s, 6H).

Пример 36.

Следующее соединение было получено согласно процедурам E, F, J, K, AH, L и O.

(Z)-3-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-2-хлор-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)-N,N-диметилбензолсульфонамида дигидрохлорид (Соединение 99)

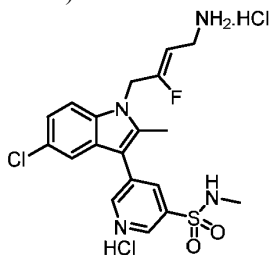


^1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ ppm: 8,88 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 8,64 (dd, $J=5,8, 1,0$ Гц, 1H), 8,09-8,05 (m, 1H), 8,03-7,95 (m, 2H), 7,93-7,84 (m, 2H), 5,53 (d, $J=14,2$ Гц, 2H), 5,49 (dt, $J=35,2, 7,4$ Гц, 1H), 3,69 (d, $J=7,3$ Гц, 2H), 2,78 (s, 6H).

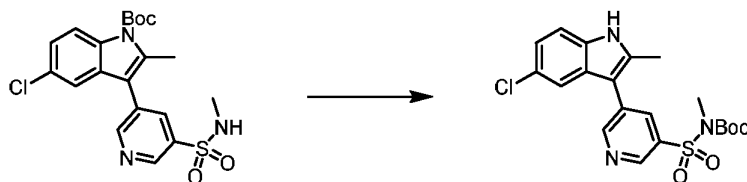
Пример 37.

Следующее соединение было получено согласно процедурам J, K, AI, L и O.

(Z)-5-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-5-хлор-2-метил-1H-индол-3-ил)-N-метилпиридин-3-сульфонамида дигидрохлорид (Соединение 70)



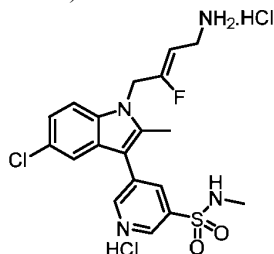
Процедура AI: Получение трет-бутил-((5-(5-хлор-2-метил-1H-индол-3-ил)пиридин-3-ил)сульфонил)(метил)карбамата



Трифторуксусную кислоту (3,00 мл, 0,39 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору трет-бутил-5-хлор-2-метил-3-(5-(N-метилсульфамидо)пиридин-3-ил)-1H-индол-1-карбоксилата (172 мг, 0,39 ммоль) в дихлорметане (3 мл) при кт. Смесь перемешивали при кт в течение 45 мин. Все летучие вещества затем удаляли в вакууме. К остатку добавляли насыщ. водн. NaHCO_3 (5 мл) и продукт экстрагировали этилацетатом (15 мл $\times 3$). Объединенные органические вещества сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество разбавляли в ДМФА (1,5 мл) и к нему добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (172 мг, 0,79 ммоль) и карбонат калия (109 мг, 0,79 ммоль). Полученную суспензию перемешивали при кт в течение 30 мин. После указанного времени ТСХ показала приблизительно 20-

30% конверсию. Добавляли триэтиламин (0,11 мл, 0,79 ммоль) и перемешивание продолжали в течение ночи при кт. Добавляли воду (10 мл) и продукт экстрагировали этилацетатом (10 мл ×3). Объединенные органические вещества сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали на силикагеле, элюируя 20 - 50% этилацетатом в гексане, с получением нечистого трет-бутил-((5-(5-хлор-2-метил-1H-индол-3-ил)пиридин-3-ил)сульфонил)(метил)карбамата (80,0 мг, 47%). Указанное вещество переносили на следующую стадию без дополнительной очистки.

(Z)-5-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-5-хлор-2-метил-1H-индол-3-ил)-N-метилпиридин-3-сульфонамида дигидрохлорид (Соединение 70)

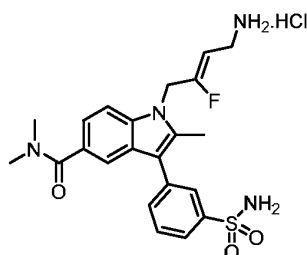


¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄) δ ppm: 9,04 (s, 2H), 8,54 (s, 1H), 7,61 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,55 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,27 (dd, J=8,8, 2,0 Гц, 1H), 5,18 (d, J=9,8 Гц, 2H), 4,96 (dt, J=34,4, 7,6 Гц, 1H), 3,64 (d, J=7,4 Гц, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,61 (s, 3H).

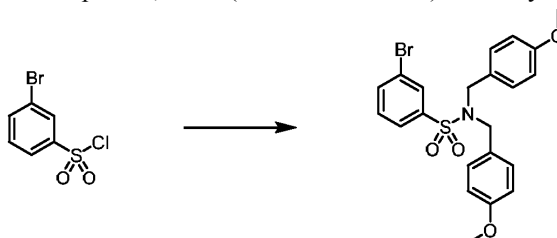
Пример 38.

Следующее соединение было получено согласно процедурам AJ, F, G, H, I, J, K, L, M, N и AK.

(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-N,N,2-триметил-3-(3-сульфамойлфенил)-1H-индол-5-карбоксамида гидрохлорид (Соединение 54)



Процедура AJ: Получение 3-бром-N,N-бис(4-метоксибензил)бензолсульфонамида



К перемешиваемому раствору бис(4-метоксибензил)амин (771 мг, 3,00 ммоль) и триэтиламина (0,72 мл, 3,00 ммоль) в ТГФ (10 мл) при 0°C порциями добавляли 3-бромбензолсульфонилхлорид (766 мг, 3,00 ммоль). Смесь перемешивали при кт в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и затем подкисляли до pH 2 с использованием водной 2 М HCl. Продукт экстрагировали в этилацетате (20 мл ×3). Объединенные органические вещества сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением 3-бром-N,N-бис(4-метоксибензил)бензолсульфонамида (1,24 г, 87%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ ppm: 7,86 (dd, J=1,8 Гц, 1H), 7,74 (ddd, J=7,9, 1,8, 1,0 Гц, 1H), 7,69 (ddd, J=8,0, 1,9, 1,0 Гц, 1H), 7,36 (dd, J=7,9 Гц, 1H), 7,03 (d, J=8,6 Гц, 4H), 6,80 (d, J=8,6 Гц, 4H), 3,81 (s, 6H).

Процедура AK: Получение (Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-N,N,2-триметил-3-(3-сульфамойлфенил)-1H-индол-5-карбоксамида гидрохлорида (Соединение 54)

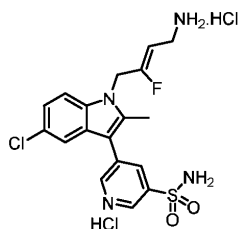


К перемешиваемому раствору трет-бутил-(Z)-4-(3-(3-(N,N-бис(4-метоксibenзил)сульфамойл)фенил)-5-(диметилкарбамоил)-2-метил-1H-индол-1-ил)-3-фторбут-2-ен-1-ил)карбамата (309 мг, 0,39 ммоль) в дихлорметане (5 мл) при кт добавляли ТФУ (5 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и затем этилацетат (5 мл) добавляли для растворения остатка. Добавляли эфирную HCl (2 М, 5 мл) и смесь перемешивали при кт в течение 5 мин. Реакционную смесь снова концентрировали в вакууме и затем добавляли этилацетат (10 мл). Твердое вещество растирали и затем выделяли сначала путем вращения в центрифуге с образованием таким образом твердого "фильтрационного осадка" и затем декантирования растворителя. Твердое вещество сушили в печи при 60°C в течение 3 ч. Твердое вещество очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (градиент элюирования: 10% ацетонитрил, затем 10-30% ацетонитрил за 20 мин). Объединенные фракции, содержащие требуемый продукт, концентрировали до объема приблизительно 5 мл. Водный раствор продукта переносили в 7 мл флакон и лиофилизировали с получением (Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-N,N,2-триметил-3-(3-сульфамойлфенил)-1H-индол-5-карбоксамида гидрохлорид (115 мг, 60%) в виде беловатого порошка. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm: 8,03 (s, 3H), 7,91 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,80 (dt, J=6,9, 2,0 Гц, 1H), 7,72 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,65 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,56 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,46 (s, 2H), 7,26 (dd, J=8,4, 1,5 Гц, 1H), 5,23 (d, J=12,3 Гц, 2H), 5,08 (dt, J=35,9, 7,2 Гц, 1H), 3,48 (dt, J=6,3 Гц, 3H), 2,97 (s, 6H), 2,53 (s, 3H).

Пример 39.

Следующее соединение было получено согласно процедурам AJ, F, J, K и АК.

(Z)-5-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-5-хлор-2-метил-1H-индол-3-ил)пиридин-3-сульфонамида дигидрохлорид (Соединение 83)

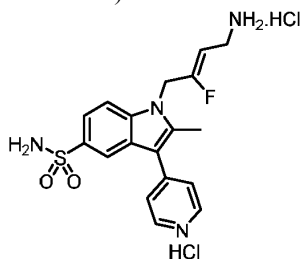


¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm: 8,94 (s, 2H), 8,24 (s, 1H), 8,04 (s, 3H), 7,74 (s, 2H), 7,69 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,55 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,25 (dd, J=8,7, 2,0 Гц, 1H), 5,24 (d, J=12,5 Гц, 2H), 5,08 (dt, J=36,0, 7,3 Гц, 1H), 3,47 (s, 2H), 2,53 (s, 3H).

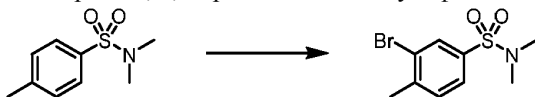
Пример 40.

Следующее соединение было получено согласно процедурам AL, F, J, K, L и O.

(Z)-3-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-5-хлор-7-фтор-2-метил-1H-индол-3-ил)-N,N,4-триметилбензолсульфонамида дигидрохлорид (Соединение 84)

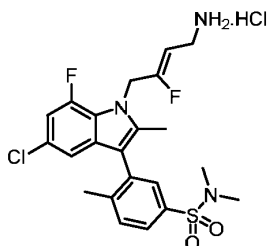


Процедура AL: Получение 3-бром-N,N,4-триметилбензолсульфонамида



К перемешиваемому раствору N,N,4-триметилбензолсульфонамида (1,00 г, 5,02 ммоль) в концентрированной серной кислоте (4,50 мл, 84,4 ммоль) при кт добавляли 1-бромпирролидин-2,5-дион (983 мг, 5,52 ммоль). Полученный раствор оставляли перемешиваться при кт в течение 3 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и полученный беловатый осадок фильтровали и промывали дополнительным количеством воды. Твердое вещество оставляли сушиться на воздухе, с получением 3-бром-N,N,4-триметилбензолсульфонамида (1,36 г, 97%). ¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄) δ ppm: 7,93 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,67 (dd, J=8,0, 1,9 Гц, 1H), 7,56 (d, J=8,1 Гц, 1H), 2,70 (s, 6H), 2,50 (s, 3H).

(Z)-3-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-5-хлор-7-фтор-2-метил-1H-индол-3-ил)-N,N,4-триметилбензолсульфонамида гидрохлорид (Соединение 84)

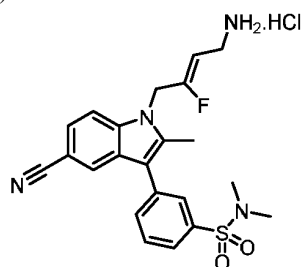


^1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ 7,76 (dd, $J=8,0$, 2,0 Гц, 1H), 7,66 (ddd, $J=8,1$, 0,6 Гц, 1H), 7,57 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,00 (dd, $J=12,3$, 1,8 Гц, 1H), 6,89 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 5,21 (dd, $J=9,8$, 2,7 Гц, 2H), 4,92 (dt, $J=35,4$, 7,5 Гц, 1H), 3,65 (dd, $J=7,4$, 1,6 Гц, 2H), 2,73 (s, 6H), 2,33 (s, 3H), 2,23 (s, 3H).

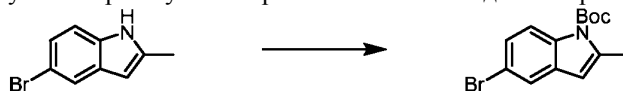
Пример 41.

Следующее соединение было получено согласно процедурам E, F, AM, AN, J, K, L и O.

(Z)-3-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-5-циано-2-метил-1H-индол-3-ил)-N,N-диметилбензолсульфонамида гидрохлорид (Соединение 51)

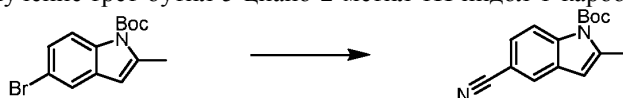


Процедура AM: Получение трет-бутил-5-бром-2-метил-1H-индол-1-карбоксилата



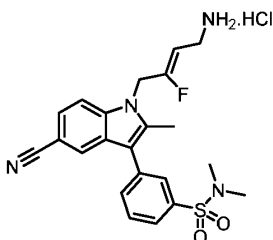
К перемешиваемому раствору 5-бром-2-метил-1H-индола (1,00 г, 4,76 ммоль) и ди-трет-бутилдикarbonата (2,08 г, 9,52 ммоль) в ДМФА (5 мл) при кт добавляли 4-(диметиламино)пиридин (0,58 г, 4,76 ммоль) тремя порциями в течение 10 мин. Затем полученную смесь перемешивали при кт в течение 30 мин. Воду (50 мл) медленно добавляли к смеси и продукт экстрагировали этилацетатом (20 мл $\times$ 3). Объединенные органические слои промывали насыщ. водн. NH_4Cl (20 мл) и соевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-5-бром-2-метил-1H-индол-1-карбоксилата (1,46 г, 99%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ ppm: 7,99 (dt, $J=8,9$, 0,7 Гц, 1H), 7,57 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,32 (dd, $J=8,9$, 2,0 Гц, 1H), 6,27 (s, 1H), 2,60 (d, $J=1,2$ Гц, 3H), 1,70 (s, 9H).

Процедура AN: Получение трет-бутил-5-циано-2-метил-1H-индол-1-карбоксилата



Перемешиваемый раствор трет-бутил-5-бром-2-метил-1H-индол-1-карбоксилата (250 мг, 0,81 ммоль) и цианида меди (361 мг, 4,03 ммоль) в ДМФА (2,0 мл) в атмосфере N_2 нагревали при 150°C в течение 4 ч. Реакционную смесь медленно выливали в этилацетат (30 мл) и затем добавляли воду (20 мл). Смесь обрабатывали ультразвуком в течение 2 мин и затем фильтровали через целитTM. Фильтрат переносили в делительную воронку и водный слой экстрагировали этилацетатом (20 мл $\times$ 2). Объединенные органические слои промывали насыщ. водн. NH_4Cl (20 мл $\times$ 2) и соевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-5-циано-2-метил-1H-индол-1-карбоксилата (146 мг, 0,93 ммоль, 100%) в виде коричневого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ ppm: 8,44 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,35 (s, 2H), 6,31 (s, 1H), 2,49 (d, $J=1,0$ Гц, 3H).

(Z)-3-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-5-циано-2-метил-1H-индол-3-ил)-N,N-диметилбензолсульфонамида гидрохлорид (Соединение 51)



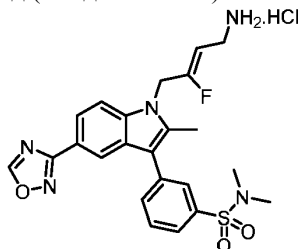
^1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ ppm: 7,87 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,80 (dq, $J=3,2$, 2,0, 1,4 Гц, 4H), 7,70 (d,

$J=8,5$ Гц, 1H), 7,52 (dd, $J=8,5$, 1,5 Гц, 1H), 5,21 (d, $J=10,3$ Гц, 2H), 5,01 (dt, $J=34,1$, 7,4 Гц, 1H), 3,70-3,60 (m, 2H), 2,78 (s, 6H), 2,59 (s, 3H).

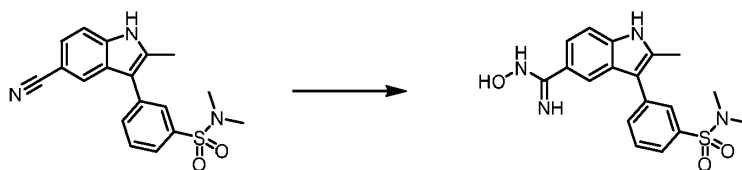
Пример 42.

Следующее соединение было получено согласно процедурам E, F, AM, AN, J, K, AO, AP, L и O.

(Z)-3-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-2-метил-5-(1,2,4-оксадиазол-3-ил)-1H-индол-3-ил)-N,N-диметилбензолсульфонамид гидрохлорид (Соединение 55)

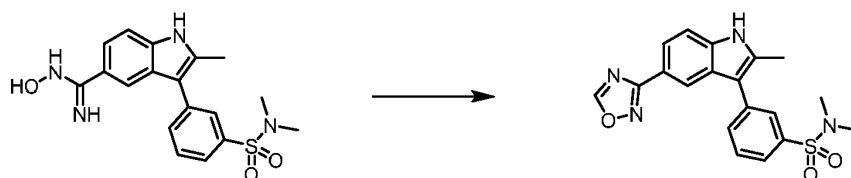


Процедура АО: Получение 3-(3-(N,N-диметилсульфамоил)фенил)-N-гидрокси-2-метил-1H-индол-5-карбоксимидамида



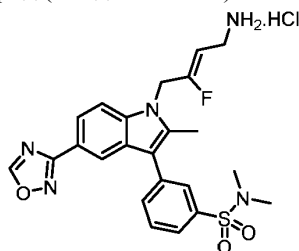
К перемешиваемому раствору 3-(5-циано-2-метил-1H-индол-3-ил)-N,N-диметилбензолсульфонамида (55,0 мг, 0,16 ммоль) в этаноле (2 мл) и ТГФ (2 мл) при кт добавляли гидроксилламин (45 мкл, 0,81 ммоль). Полученную смесь перемешивали при этой температуре в течение выходных дней. Анализ ТСХ показал приблизительно 50% конверсию. Добавляли дополнительное количество гидроксилламина (45 мкл, 0,81 ммоль) и смесь нагревали до 45°C в течение 2 дней. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением 3-(3-(N,N-диметилсульфамоил)фенил)-N-гидрокси-2-метил-1H-индол-5-карбоксимидамида (55,0 мг, 91%) в виде желтого твердого вещества. Указанное вещество переносили на следующую стадию без дополнительной очистки.

Процедура AP: Получение N,N-диметил-3-(2-метил-5-(1,2,4-оксадиазол-3-ил)-1H-индол-3-ил)бензолсульфонамида



К перемешиваемому раствору 3-(3-(N,N-диметилсульфамоил)фенил)-N-гидрокси-2-метил-1H-индол-5-карбоксимидамида (55,0 мг, 0,15 ммоль) и диэтоксиметоксиэтана (37 мкл, 0,22 ммоль) в ТГФ (1 мл) и ацетонитрила (1 мл) при 45°C добавляли трифторуксусную кислоту (0,6 мкл, 7,4 мкмоль). Полученную смесь перемешивали при 110°C в течение ночи. Смесь концентрировали в вакууме и сушили под высоким вакуумом с получением N,N-диметил-3-(2-метил-5-(1,2,4-оксадиазол-3-ил)-1H-индол-3-ил)бензолсульфонамида (39,0 мг, 69%) в виде желтого твердого вещества. Указанное вещество переносили на следующую стадию без дополнительной очистки.

(Z)-3-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-2-метил-5-(1,2,4-оксадиазол-3-ил)-1H-индол-3-ил)-N,N-диметилбензолсульфонамид гидрохлорид (Соединение 55)

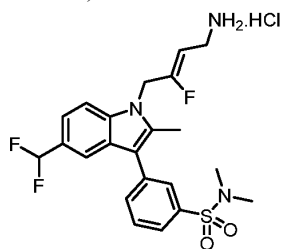


^1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ ppm: 9,21 (s, 1H), 8,36 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,00 (dd, $J=8,6$, 1,6 Гц, 1H), 7,93-7,88 (m, 1H), 7,87-7,76 (m, 3H), 7,66 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 5,20 (d, $J=8,7$ Гц, 2H), 4,80 (m, 1H), 3,64 (dd, $J=7,5$, 1,6 Гц, 2H), 2,83 (s, 6H), 2,60 (s, 3H).

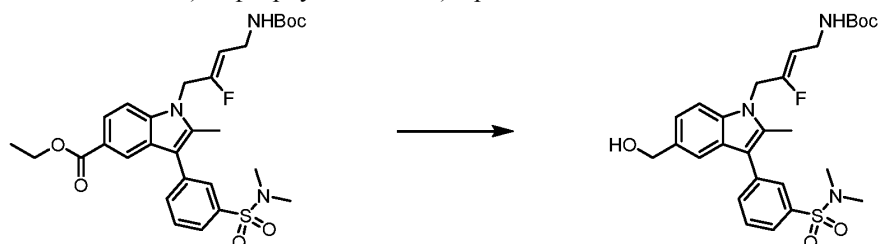
Пример 43.

Следующее соединение было получено согласно процедурам E, F, G, H, I, J, K, L, AQ, AR, AS и O.

(Z)-3-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-5-(дифторметил)-2-метил-1H-индол-3-ил)-N,N-диметилбензолсульфонамида гидрохлорид (Соединение 59)

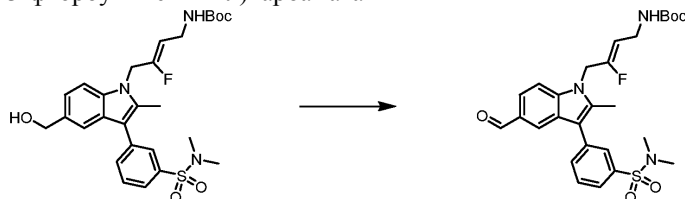


Процедура АО: Получение трет-бутил-(Z)-4-(3-(3-(N,N-диметилсульфамойл)фенил)-5-(гидроксиметил)-2-метил-1H-индол-1-ил)-3-фторбут-2-ен-1-ил)карбамата



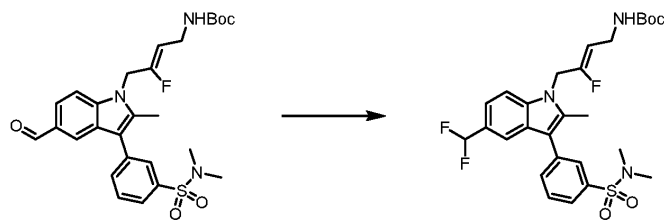
К перемешиваемому раствору этил-(Z)-1-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(3-(N,N-диметилсульфамойл)фенил)-2-метил-1H-индол-5-карбоксилата (500 мг, 0,88 ммоль) в сухом ТГФ (3 мл) при 0°C добавляли гидрид диизобутилалюминия (1,10 мл, 1,10 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 5 мин и затем при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления этилацетата (1 мл) с последующим перемешиванием в течение 10 мин. Добавляли водный NaOH (2 М, 20 мл) и перемешивание продолжали в течение дополнительных 2 мин. Продукт затем экстрагировали этилацетатом (20 мл × 4). Объединенные органические вещества промывали соевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением неочищенного трет-бутил-(Z)-4-(3-(3-(N,N-диметилсульфамойл)фенил)-5-(гидроксиметил)-2-метил-1H-индол-1-ил)-3-фторбут-2-ен-1-ил)карбамата (300 мг) в виде вязкого масла. Указанное вещество переносили на следующую стадию без очистки. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ ppm: 7,87 (dt, J=1,8, 0,6 Гц, 1H), 7,76-7,70 (m, 2H), 7,65 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,60 (dd, J=1,6, 0,8 Гц, 1H), 7,32 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,25 (dd, J=8,4, 1,6 Гц, 1H), 4,82 (d, J=9,5 Гц, 2H), 4,75 (s, 2H), 4,68-4,86 (m, 1H), 4,64 (s, 1H), 3,78 (s, 2H), 2,78 (s, 6H), 2,49 (s, 3H), 1,41 (s, 9H).

Процедура AR: Получение трет-бутил-(Z)-4-(3-(3-(N,N-диметилсульфамойл)фенил)-5-формил-2-метил-1H-индол-1-ил)-3-фторбут-2-ен-1-ил)карбамата



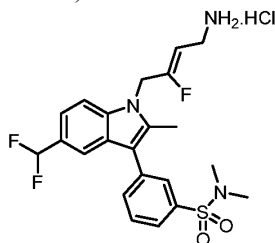
К перемешиваемому раствору неочищенного трет-бутил-(Z)-4-(3-(3-(N,N-диметилсульфамойл)фенил)-5-(гидроксиметил)-2-метил-1H-индол-1-ил)-3-фторбут-2-ен-1-ил)карбамата (300 мг) в дихлорметане (3 мл) добавляли периодинан типа Десс-Мартена (230 мг, 0,54 ммоль) одной партией. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 45 мин. Реакционную смесь гасили путем добавления IPA (0,3 мл) с последующим перемешиванием в течение 5 мин. Реакционную смесь абсорбировали непосредственно на силикагеле. Очистку проводили на силикагеле, элюируя 50% этилацетатом в гексане, с получением трет-бутил-(Z)-4-(3-(3-(N,N-диметилсульфамойл)фенил)-5-формил-2-метил-1H-индол-1-ил)-3-фторбут-2-ен-1-ил)карбамата (188 мг, 81%) в виде стеклообразной пены. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ ppm: 10,03 (s, 1H), 8,13 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,89 (dd, J=1,9 Гц, 1H), 7,74-7,84 (m, 3H), 7,71 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,45 (d, J=8,5 Гц, 1H), 4,88 (d, J=10,4 Гц, 2H), 4,79-4,95 (m, 1H), 4,60 (s, 1H), 3,83 (s, 2H), 2,82 (s, 6H), 2,54 (s, 3H), 1,43 (s, 9H).

Процедура AS: Получение трет-бутил-(Z)-4-(5-(дифторметил)-3-(3-(N,N-диметилсульфамойл)фенил)-2-метил-1H-индол-1-ил)-3-фторбут-2-ен-1-ил)карбамата



К перемешиваемому раствору трет-бутил-(Z)-4-(3-(3-(N,N-диметилсульфамойл)фенил)-5-формил-2-метил-1H-индол-1-ил)-3-фторбут-2-ен-1-ил)карбамата (90 мг, 0,17 ммоль) в CDCl_3 (ход реакции контролировали посредством ^1H -ЯМР) при кт добавляли трифторид диэтиламиносеры (0,20 мл, 1,51 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 30 ч. Анализ ^1H -ЯМР по истечении указанного времени показал примерно 60% конверсию. Реакционную смесь гасили путем добавления воды (5 мл) и продукт экстрагировали этилацетатом (10 мл $\times$ 3). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Очистку проводили с использованием обращенно-фазовой хроматографии, элюируя 20% ацетонитрил/вода, с последующим добавлением 50-70% ацетонитрил/вода за 25 мин, с получением трет-бутил-(Z)-4-(5-(дифторметил)-3-(3-(N,N-диметилсульфамойл)фенил)-2-метил-1H-индол-1-ил)-3-фторбут-2-ен-1-ил)карбамата (36,0 мг, 38%). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ ppm: 7,87 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,73-7,80 (m, 3H), 7,69 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,41 (s, 2H), 6,74 (t, $J=56,9$ Гц, 1H), 4,86 (d, $J=10,2$ Гц, 2H), 4,73-4,90 (m, 1H), 4,59 (s, 1H), 3,81 (s, 2H), 2,81 (s, 6H), 2,52 (s, 3H), 1,42 (s, 9H).

(Z)-3-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-5-(дифторметил)-2-метил-1H-индол-3-ил)-N,N-диметилбензолсульфонамида гидрохлорид (Соединение 59)

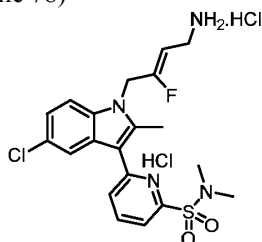


^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 7,99 (s, 3H), 7,88-7,70 (m, 6H), 7,41 (d, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,08 (t, $J=56,3$ Гц, 1H), 5,26 (d, $J=12,3$ Гц, 2H), 5,07 (dt, $J=35,9$, 7,2 Гц, 1H), 3,47 (d, $J=7,1$ Гц, 2H), 2,70 (s, 6H), 2,54 (s, 3H).

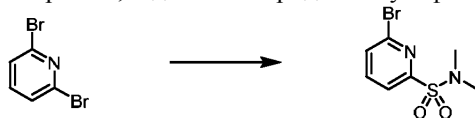
Пример 44.

Следующее соединение было получено согласно процедурам АТ, F, J, K, L и O.

(Z)-6-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-5-хлор-2-метил-1H-индол-3-ил)-N,N-диметилпиридин-2-сульфонамида дигидрохлорид (Соединение 78)



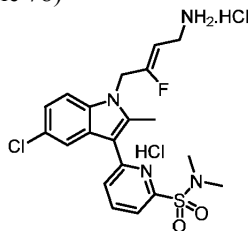
Процедура АТ: Получение 6-бром-N,N-диметилпиридин-2-сульфонамида



К перемешиваемому раствору 2,6-дибромпиридина (2,00 г, 8,44 ммоль) в ТГФ (5 мл) при 0°C в атмосфере N_2 добавляли хлорид изопропилмагния (5,07 мл, 10,1 ммоль). Полученную смесь перемешивали при кт в течение 1 ч и затем охлаждали до 0°C . К ней добавляли раствор сульфурилхлорида (1,30 мл, 16,0 ммоль) в гексане (60 мл). Полученную смесь нагревали до кт и перемешивание продолжали в течение дополнительного 1 ч. Реакционную смесь затем концентрировали в вакууме. После совместного выпаривания с гексаном (50 мл) реакционную смесь сушили под высоким вакуумом. Указанное вещество, полученное таким образом, повторно растворяли в ТГФ (5 мл) и затем добавляли по каплям к смеси диметилamina (5,34 мл, 105 ммоль) в ТГФ (25 мл) при 0°C . Полученную смесь перемешивали при указанной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и желтый остаток разделяли между этилацетатом (100 мл) и водой (30 мл). Затем органический слой сушили над Na_2SO_4 и затем концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали на силикагеле, элюируя 20% этилацетатом в гексане, с получением 6-бром-N,N-диметилпиридин-2-сульфонамида (1,10 г, 46%) в виде желтого

твёрдого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ ppm: 7,91 (dd, $J=7,5$, 1,0 Гц, 1H), 7,77 (dd, $J=8,0$, 7,5 Гц, 1H), 7,67 (dd, $J=7,9$, 1,0 Гц, 1H), 3,00 (s, 6H).

(Z)-6-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-5-хлор-2-метил-1H-индол-3-ил)-N,N-диметилпиридин-2-сульфонамида дигидрохлорид (Соединение 78)

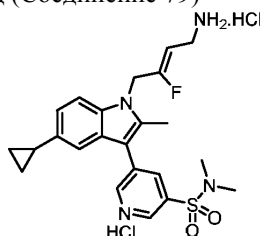


^1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ ppm: 8,12 (dd, $J=7,9$ Гц, 1H), 8,06 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,86 (dd, $J=7,9$, 0,9 Гц, 1H), 7,82 (dd, $J=7,6$, 0,9 Гц, 1H), 7,49 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,23 (dd, $J=8,7$, 2,1 Гц, 1H), 5,16 (d, $J=8,7$ Гц, 2H), 4,85 (dt, $J=35,3$, 7,5 Гц, 1H), 3,62 (d, $J=7,3$ Гц, 2H), 2,97 (s, 6H), 2,76 (s, 3H).

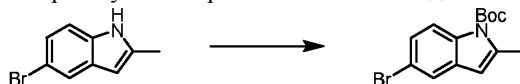
Пример 45.

Следующее соединение было получено согласно процедурам AD, AE, AU, AV, AW, J, K, L и O.

(Z)-5-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-5-циклопропил-2-метил-1H-индол-3-ил)-N,N-диметилпиридин-3-сульфонамида дигидрохлорид (Соединение 79)

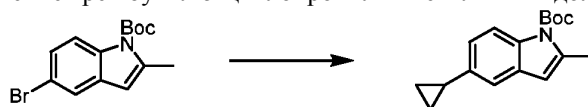


Процедура AU: Получение трет-бутил-5-бром-2-метил-1H-индол-1-карбоксилат



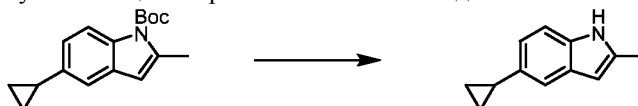
К перемешиваемому раствору 5-бром-2-метил-1H-индола (1,00 г, 4,76 ммоль) и 4-(диметиламино)пиридина (0,58 г, 4,76 ммоль) в CH_2Cl_2 (20 мл) при кт в атмосфере Ar добавляли ди-трет-бутилдикarbonат (1,56 г, 7,14 ммоль) в виде раствора в CH_2Cl_2 (5 мл). Полученную смесь оставляли перемешиваться при кт в течение 2 ч. Реакционную смесь разделяли между водной HCl (2 М, 50 мл) и CH_2Cl_2 (30 мл) и органический слой промывали насыщ. водн. NaCl (30 мл). После высушивания над Na_2SO_4 , органические вещества концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-5-бром-2-метил-1H-индол-1-карбоксилата (1,59 г, 100%) в виде твердого вещества соломенного цвета. Указанное вещество переносили на следующую стадию без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ ppm: 7,99 (dt, $J=8,9$, 0,6 Гц, 1H), 7,56 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,32 (dd, $J=8,9$, 2,0 Гц, 1H), 6,27 (s, 1H), 2,60 (d, $J=1,1$ Гц, 3H), 1,70 (s, 9H).

Процедура AV: Получение трет-бутил-5-циклопропил-2-метил-1H-индол-1-карбоксилата



К перемешиваемой суспензии трет-бутил-5-бром-2-метил-1H-индол-1-карбоксилата (620 мг, 2,00 ммоль), циклопропилбороновой кислоты (214 мг, 2,50 ммоль), трициклогексилфосфина (56,1 мг, 0,20 ммоль) и трехосновного фосфата калия (1,61 г, 7,00 ммоль) в толуоле (8 мл) и воде (0,4 мл) добавляли ацетат палладия (II) (44,9 мг, 0,20 ммоль). Полученную смесь нагревали при 100°C в течение 3 ч. После охлаждения до кт реакционную смесь фильтровали через целитTM, промывая этилацетатом. Фильтрат затем сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-5-циклопропил-2-метил-1H-индол-1-карбоксилата (563 мг, 100%) в виде желтого/оранжевого масла. Указанное вещество переносили на следующую стадию без очистки. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ ppm: 7,98 (dt, $J=8,6$, 0,8 Гц, 1H), 7,16 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 6,99 (dd, $J=8,6$, 1,9 Гц, 1H), 6,26 (s, 1H), 2,60 (d, $J=1,2$ Гц, 3H), 2,05-1,94 (m, 1H), 1,70 (s, 9H), 1,01-0,90 (m, 2H), 0,77-0,67 (m, 2H).

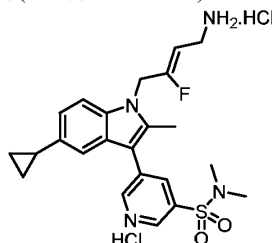
Процедура AW: Получение 5-циклопропил-2-метил-1H-индола



К перемешиваемому раствору трет-бутил-5-циклопропил-2-метил-1H-индол-1-карбоксилата (543 мг, 2,00 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл) при кт добавляли трифторуксусную кислоту (5,0 мл, 67,3 ммоль). Полу-

ченную смесь коричневого цвета оставляли перемешиваться при кт в течение 1 ч. Все летучие вещества удаляли в вакууме и остаток разделяли между этилацетатом (40 мл) и насыщ. водн. NaHCO_3 (40 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением 5-циклопропил-2-метил-1H-индола (343 мг, 100%) в виде коричневого масла. Указанное вещество переносили на следующую стадию и очистку проводили впоследствии. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ ppm: 7,78 (s, 1H), 7,29 (dd, $J=1,7, 0,8$ Гц, 1H), 7,18 (dt, $J=8,3, 0,9$ Гц, 1H), 6,94 (dd, $J=8,3, 1,7$ Гц, 1H), 6,18 (dq, $J=2,0, 1,0$ Гц, 1H), 2,43 (d, $J=1,0$ Гц, 3H), 2,09-1,98 (m, 1H), 1,01-0,92 (m, 2H), 0,79-0,69 (m, 2H).

(Z)-5-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-5-циклопропил-2-метил-1H-индол-3-ил)-N,N-диметил-пиридин-3-сульфонамида дигидрохлорид (Соединение 79)

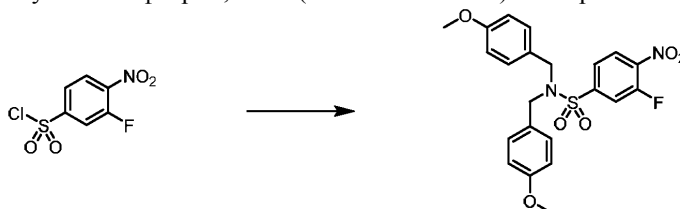


^1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ ppm: 9,05 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,45 (dd, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,43 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,33 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,06 (dd, $J=8,5, 1,6$ Гц, 1H), 5,13 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 4,86 (dt, $J=36,0, 7,6$ Гц, 1H), 3,62 (d, $J=7,4$ Гц, 2H), 2,90 (s, 6H), 2,59 (s, 3H), 2,07-1,96 (m, 1H), 1,00-0,91 (m, 2H), 0,70-0,61 (m, 2H).

Пример 46.

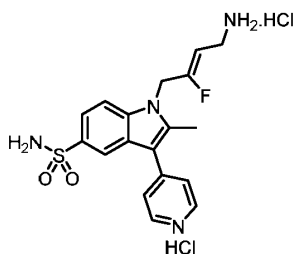
Следующие соединения получали согласно процедурам АХ, G, H, I, J, K, L и T.

Процедура АХ: Получение 3-фтор-N,N-бис(4-метоксибензил)-4-нитробензолсульфонамида



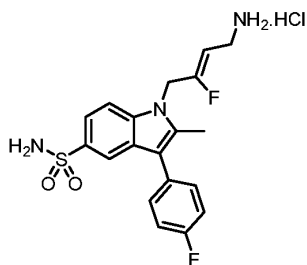
К перемешиваемому раствору бис(4-метоксибензил)амин (1,07 г, 4,17 ммоль) и триэтиламина (1,28 мл, 9,18 ммоль) в ТГФ при 0°C добавляли 3-фтор-4-нитробензолсульфонилхлорид (1,00 г, 4,17 ммоль) одной партией. Густую ярко-желтую суспензию перемешивали при 0°C в течение дополнительных 30 мин. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. К остатку добавляли водн. HCl (2 М, 10 мл) с последующим добавлением воды (100 мл). Полученную суспензию перемешивали при кт в течение 10 мин и твердое вещество, образованное таким образом, фильтровали и промывали водой. Твердое вещество затем сушили в печи при 60°C в течение 2 ч с получением 3-фтор-N,N-бис(4-метоксибензил)-4-нитробензолсульфонамида (1,50 г, 78%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ ppm: 8,09 (dd, $J=8,6, 6,9$ Гц, 1H), 7,63 (dt, $J=8,5, 1,4$ Гц, 1H), 7,56 (dd, $J=9,9, 1,9$ Гц, 1H), 7,06 (d, $J=8,6$ Гц, 4H), 6,82 (d, $J=8,6$ Гц, 4H), 4,34 (s, 4H), 3,81 (s, 6H).

(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-2-метил-3-(пиридин-4-ил)-1H-индол-5-сульфонамида дигидрохлорид (Соединение 84)



^1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ ppm: 8,86 (d, $J=7,0$ Гц, 2H), 8,41-8,36 (m, 1H), 8,25 (d, $J=7,0$ Гц, 2H), 7,90 (dd, $J=8,7, 1,7$ Гц, 1H), 7,80 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 5,32 (d, $J=11,4$ Гц, 2H), 5,17 (dt, $J=34,1, 7,4$ Гц, 1H), 3,66 (d, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,79 (s, 3H).

(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(4-фторфенил)-2-метил-1H-индол-5-сульфонамида гидрохлорид (Соединение 95)

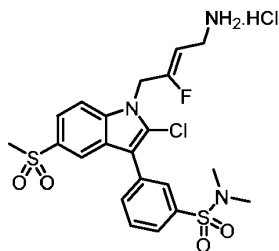


^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ ppm: 8,01 (s, 3H), 7,97 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,75 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,63 (dd, $J=8,7$, 1,8 Гц, 1H), 7,49 (dd, $J=8,6$, 5,7 Гц, 2H), 7,38 (dd, $J=8,9$ Гц, 2H), 7,16 (s, 2H), 5,25 (d, $J=12,2$ Гц, 2H), 5,05 (dt, $J=35,9$, 7,2 Гц, 1H), 3,47 (s, 2H), 3,34 (s, 3H).

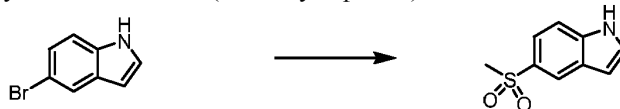
Пример 47.

Следующее соединение было получено согласно процедурам АУ, Е, F, G, H, I, J, K, АН, L и O.

(Z)-3-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-2-хлор-5-(метилсульфонил)-1Н-индол-3-ил)-N,N-диметилбензолсульфонамида гидрохлорид (Соединение 100)

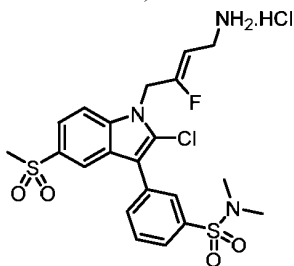


Процедура АУ: Получение 2-метил-5-(метилсульфонил)-1Н-индола



К перемешиваемому раствору 5-бром-1Н-индола (1,00 г, 5,10 ммоль), пирролидин-2-карбоксилату натрия (140 мг, 1,02 ммоль) в ДМСО (5 мл) в атмосфере Ar добавляли йодид меди (97,2 мг, 0,51 ммоль). Полученную смесь нагревали при 100°C в течение 22 ч. Реакционную смесь охлаждали до кт и разбавляли этилацетатом (50 мл) и соевым раствором/водой (1:1, 40 мл). После фильтрования двухфазной смеси через целитTM органический слой отделяли, промывали водой и соевым раствором; сушили над MgSO_4 и затем концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали с использованием 40 г картриджа Rediser, элюируя с градиентом 10-80% этилацетат в гексане, с получением указанного в заголовке соединения 5-(метилсульфонил)-1Н-индола (483 мг, 49%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ ppm: 8,62 (s, 1H), 8,32 (dt, $J=1,7$, 0,7 Гц, 1H), 7,76 (dd, $J=8,7$, 1,8 Гц, 1H), 7,55 (dt, $J=8,6$, 0,8 Гц, 1H), 7,40 (dd, $J=3,3$, 2,4 Гц, 1H), 6,73 (ddd, $J=3,1$, 2,0, 1,0 Гц, 1H), 3,11 (s, 3H).

(Z)-3-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-2-хлор-5-(метилсульфонил)-1Н-индол-3-ил)-N,N-диметилбензолсульфонамида гидрохлорид (Соединение 100)

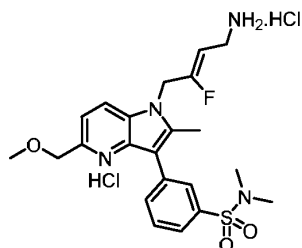


^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ ppm: 8,16 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 8,06 - 7,80 (m, 9H), 5,40 (d, $J=13,7$ Гц, 2H), 5,27 (dt, $J=35,9$, 7,3 Гц, 1H), 3,49 (s, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,71 (s, 6H).

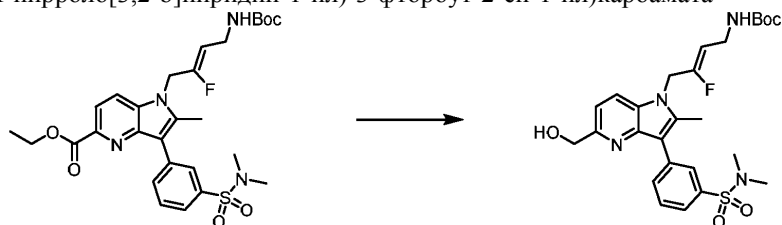
Пример 48.

Следующее соединение было получено согласно процедурам Е, F, J, K, L, АЗ, ААА и O.

(Z)-3-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-5-(метоксиметил)-2-метил-1Н-пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)-N,N-диметилбензолсульфонамида дигидрохлорид (Соединение 103)

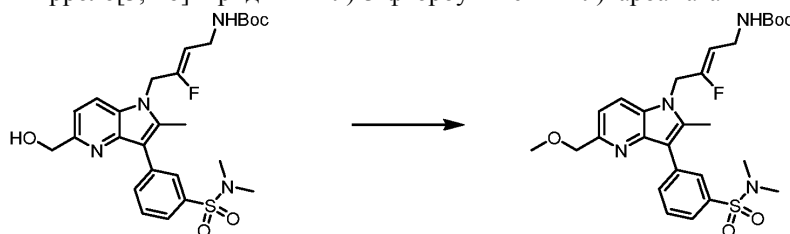


Процедура AZ: Получение трет-бутил-(Z)-4-(3-(3-(N,N-диметилсульфамойл)фенил)-5-(гидроксиметил)-2-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)-3-фторбут-2-ен-1-ил)карбамата



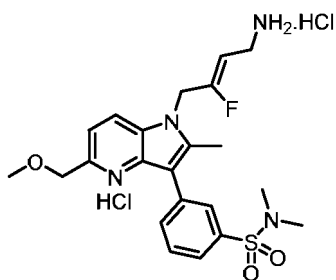
Гидрид диизобутилалюминия (1М в CH_2Cl_2 , 2,00 мл) добавляли к раствору этил-(Z)-1-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(3-(N,N-диметилсульфамойл)фенил)-2-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-5-карбоксилата (400 мг, 0,70 ммоль) в дихлорметане (5 мл) при 0°C. Ледяную баню затем удаляли и смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 30 мин. Анализ ТСХ по истечении указанного времени показал приблизительно 40-50% конверсию. Дополнительное количество гидрида диизобутилалюминия (1М в CH_2Cl_2 , 2,00 мл) добавляли при кт и реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 30 мин. Анализ ТСХ по истечении указанного времени показал приблизительно 80-90% конверсию. Добавляли дополнительное окончательное количество гидрида диизобутилалюминия (1М в CH_2Cl_2 , 1,00 мл) и перемешивание продолжали при кт в течение дополнительных в течение 1 ч. Добавляли метанол (2 мл) и затем реакционную смесь выливали на смесь водн. раствора NaOH (2М, 20 мл) и дихлорметана (20 мл). Водный слой экстрагировали дихлорметаном (20 мл $\times$ 2). Объединенные органические вещества промывали водн. NaOH (1М, 25 мл), соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-(Z)-4-(3-(3-(N,N-диметилсульфамойл)фенил)-5-(гидроксиметил)-2-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)-3-фторбут-2-ен-1-ил)карбамата (300 мг, 81%). Указанное вещество переносили на следующую стадию без очистки.

Процедура AAA: Получение трет-бутил-(Z)-4-(3-(3-(N,N-диметилсульфамойл)фенил)-5-(метоксиметил)-2-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)-3-фторбут-2-ен-1-ил)карбамата



Гидрид натрия (15,0 мг, 0,31 ммоль) добавляли одной партией к раствору трет-бутил-(Z)-4-(3-(3-(N,N-диметилсульфамойл)фенил)-5-(гидроксиметил)-2-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)-3-фторбут-2-ен-1-ил)карбамата (133 мг, 0,25 ммоль) в ДМФА (1,5 мл) в атмосфере азота при 0°C. Смесь перемешивали в течение 10 мин и затем йодметан (19 мкл, 0,31 ммоль) добавляли одной партией. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и продукт экстрагировали этилацетатом (15 мл $\times$ 3). Объединенные органические вещества промывали водой, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали с использованием combiflash с получением трет-бутил-(Z)-4-(3-(3-(N,N-диметилсульфамойл)фенил)-5-(метоксиметил)-2-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)-3-фторбут-2-ен-1-ил)карбамата (41,0 мг, 28%). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ ppm: 8,16 (dt, $J=1,8, 0,9$ Гц, 1H), 7,99 (dt, $J=7,6, 1,5$ Гц, 1H), 7,72 (ddd, $J=7,8, 1,9, 1,3$ Гц, 1H), 7,65 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,63 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,32 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,83 (d, $J=9,9$ Гц, 2H), 4,77-4,52 (m, 4H), 3,80 (s, 2H), 3,48 (s, 3H), 2,83 (s, 6H), 2,61 (s, 3H), 1,42 (s, 9H).

(Z)-3-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-5-(метоксиметил)-2-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)-N,N-диметилбензолсульфонамида дигидрохлорид (Соединение 103)

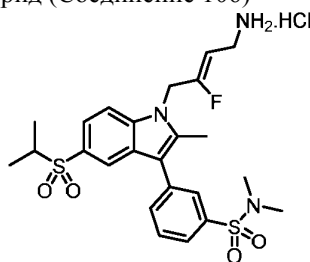


^1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ 8,74 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,00-7,82 (m, 4H), 7,76 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 5,43 (d, $J=13,2$ Гц, 3H), 5,39 (dt, $J=35,2, 7,3$ Гц, 1H), 4,81 (s, 2H), 3,68 (d, $J=7,3$ Гц, 2H), 3,51 (s, 3H), 2,78 (s, 6H), 2,64 (s, 3H).

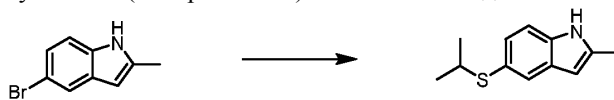
Пример 49.

Следующее соединение было получено согласно процедурам E, F, AAB, AAC, J, K, L и O.

(Z)-3-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-5-(изопропилсульфонил)-2-метил-1H-индол-3-ил)-N,N-диметилбензолсульфонамида гидрохлорид (Соединение 106)

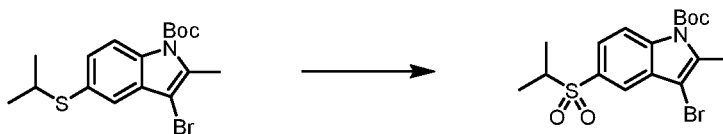


Процедура AAB: Получение 5-(изопропилтио)-2-метил-1H-индола



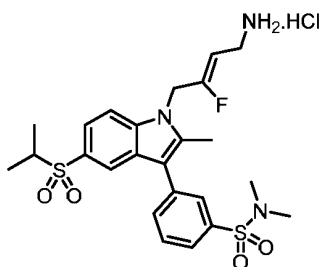
Перемешиваемый раствор 5-бром-2-метил-1H-индола (1,05 г, 5,00 ммоль), 2-пропантиолата натрия (589 мг, 6,00 ммоль), трет-бутоксид натрия (961 мг, 10,0 ммоль) и циклопентил(дифенил)фосфана железа (339 мг, 0,60 ммоль) в 1,4-диоксане дегазировали путем пропускания его через поток газообразного N_2 в течение 15 мин. Затем добавляли диацетоксипалладий (112 мг, 0,50 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 90°C в течение ночи. После охлаждения до кт реакционную смесь разбавляли этилацетатом и затем фильтровали через целитTM. Фильтрат промывали водой и соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество адсорбировали на силикагеле и очистку проводили с использованием 40 г картриджа Redisep, элюируя градиентом 0-20% этилацетата в гексане, с получением неочищенного 5-(изопропилтио)-2-метил-1H-индола (1,09 г, 71%). Указанное вещество переносили на следующую стадию без дополнительной очистки.

Процедура AAC: Получение трет-бутил-3-бром-5-(изопропилсульфонил)-2-метил-1H-индол-1-карбоксилата



К перемешиваемому раствору 5-(изопропилтио)-2-метил-1H-индола (300 мг, 0,39 ммоль) в ТГФ:MeOH (3 мл:3 мл) при 0°C добавляли раствор OxoneTM (0,96 г, 1,56 ммоль) в воде (5 мл). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, затем при кт в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в смесь воды (20 мл) и этилацетата (30 мл). Органический слой промывали соевым раствором, сушили над MgSO_4 и концентрировали в вакууме. Очистку проводили с использованием картриджа 12 г Redisep, элюируя с градиентом 0-30% этилацетата в гексане, с получением указанного в заголовке соединения, трет-бутил-3-бром-5-(изопропилсульфонил)-2-метил-1H-индол-1-карбоксилата (68,0 мг, 42%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ ppm: 8,31 (dd, $J=8,8, 0,6$ Гц, 1H), 8,03 (dd, $J=1,9, 0,6$ Гц, 1H), 7,80 (dd, $J=8,8, 1,9$ Гц, 1H), 3,25 (p, $J=6,9$ Гц, 1H), 2,69 (s, 3H), 1,72 (s, 9H), 1,32 (d, $J=6,9$ Гц, 6H).

(Z)-3-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-5-(изопропилсульфонил)-2-метил-1H-индол-3-ил)-N,N-диметилбензолсульфонамида гидрохлорид (Соединение 106)

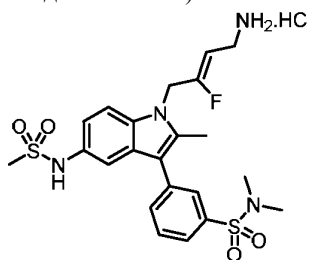


^1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ ppm: 8,07 (dd, $J=1,7, 0,6$ Гц, 1H), 7,89-7,85 (m, 1H), 7,81 (t, $J=1,3$ Гц, 3H), 7,77 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,71 (dd, $J=8,7, 1,7$ Гц, 1H), 5,25 (d, $J=9,9$ Гц, 2H), 4,98 (dt, $J=34,1, 7,5$ Гц, 1H), 3,65 (dd, $J=7,3, 1,5$ Гц, 2H), 3,33-3,26 (m, 1H), 2,80 (s, 6H), 2,62 (s, 3H), 1,25 (d, $J=6,8$ Гц, 6H).

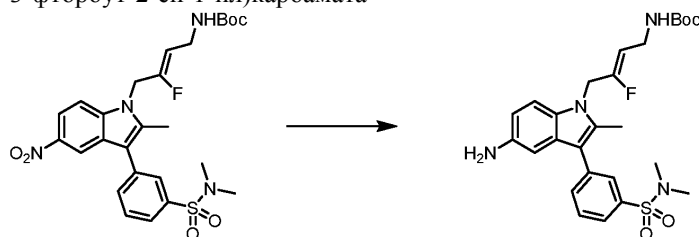
Пример 50.

Следующее соединение было получено согласно процедурам E, F, J, K, L, AAD, AAE и O.

(Z)-3-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-2-метил-5-(метилсульфонамидо)-1Н-индол-3-ил)-N,N-диметилбензолсульфонамида гидрохлорид (Соединение 104)

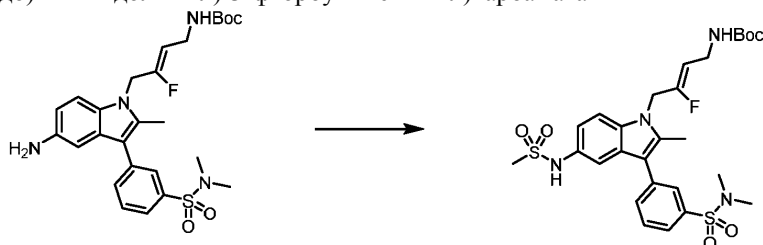


Процедура AAD: Получение трет-бутил-(Z)-4-(5-амино-3-(3-(N,N-диметилсульфамоил)фенил)-2-метил-1Н-индол-1-ил)-3-фторбут-2-ен-1-ил)карбамата



К интенсивно перемешиваемой суспензии трет-бутил-(Z)-4-(3-(3-(N,N-диметилсульфамоил)фенил)-2-метил-5-нитро-1Н-индол-1-ил)-3-фторбут-2-ен-1-ил)карбамата (270 мг, 0,49 ммоль) и цинка (порошок) (484 мг, 7,41 ммоль) в ТГФ (3 мл) при кт добавляли метанол (3 мл) с последующим добавлением хлорида аммония (396 мг, 7,41 ммоль). Полученную смесь оставляли перемешиваться при кт в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (20 мл) и затем фильтровали через слой целитаTM для удаления неорганических веществ. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-(Z)-4-(5-амино-3-(3-(N,N-диметилсульфамоил)фенил)-2-метил-1Н-индол-1-ил)-3-фторбут-2-ен-1-ил)карбамата (255 мг, 100%) в виде красного масла. Указанное вещество переносили на следующую стадию и очистку проводили впоследствии.

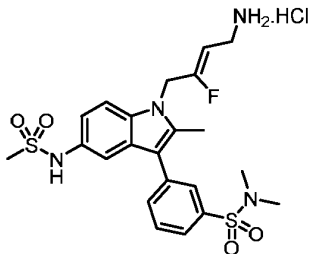
Процедура AAE: Получение трет-бутил-(Z)-4-(3-(3-(N,N-диметилсульфамоил)фенил)-2-метил-5-(метилсульфонамидо)-1Н-индол-1-ил)-3-фторбут-2-ен-1-ил)карбамата



К перемешиваемому раствору трет-бутил-(Z)-4-(5-амино-3-(3-(N,N-диметилсульфамоил)фенил)-2-метил-1Н-индол-1-ил)-3-фторбут-2-ен-1-ил)карбамата (255 мг, 0,49 ммоль) в CH_2Cl_2 (4 мл) при 0°C добавляли пиридин (0,06 мл, 0,74 ммоль) с последующим добавлением метансульфонилхлорида (0,04 мл, 0,54 ммоль). Полученный раствор нагревали до кт и перемешивание продолжали в течение 2 ч. Реакционную смесь разделяли между водн. HCl (1 М; 30 мл) и CH_2Cl_2 (30 мл). Органический слой промывали насыщ. водн. NaCl (20 мл), сушили над Na_2SO_4 и затем концентрировали в вакууме с получением красно/коричневого масла. Неочищенное вещество очищали на силикагеле элюируя 60% этилацетатом в гексане, с получением трет-бутил-(Z)-4-(3-(3-(N,N-диметилсульфамоил)фенил)-2-метил-5-(метилсульфона-

мидо)-1H-индол-1-ил)-3-фторбут-2-ен-1-ил)карбамата (150 мг, 51%) в виде оранжевого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ ppm: 7,87 (ddd, $J=1,8, 0,9$ Гц, 1H), 7,74 (ddd, $J=7,3, 1,8, 1,8$ Гц, 1H), 7,69 (ddd, $J=7,4, 1,7, 1,7$ Гц, 1H), 7,66 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,53 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,31 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,14 (dd, $J=8,6, 2,1$ Гц, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,82 (d, $J=10,2$ Гц, 2H), 4,64 (s, 1H), 3,81 (s, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,80 (s, 6H), 2,50 (s, 3H), 1,42 (s, 9H).

(Z)-3-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-2-метил-5-(метилсульфонамидо)-1H-индол-3-ил)-N,N-диметилбензолсульфонамида гидрохлорид (Соединение 104)

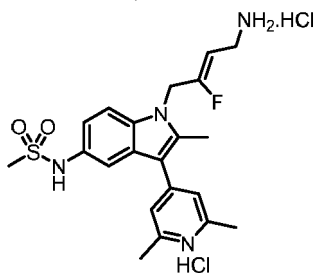


^1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ ppm: 7,85 (s, 1H), 7,81-7,73 (m, 3H), 7,52 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,50 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,16 (dd, $J=8,7, 2,1$ Гц, 1H), 5,13 (d, $J=8,7$ Гц, 2H), 4,91 (dt, $J=35,4, 7,6$ Гц, 1H), 3,63 (d, $J=7,5$ Гц, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,79 (s, 6H), 2,55 (s, 3H).

Пример 51.

Следующее соединение было получено согласно процедурам J, K, L, AAB, AAC и O.

(Z)-N-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-2-метил-1H-индол-5-ил)метансульфонамида дигидрохлорид (Соединение 102)

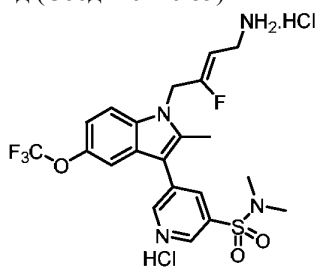


^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 9,53 (s, 1H), 8,16 (s, 3H), 7,75 (s, 2H), 7,72-7,63 (m, 2H), 7,19 (dd, $J=8,7, 2,0$ Гц, 1H), 5,33-5,11 (m, 3H), 2,92 (s, 3H), 2,76 (s, 6H), 2,65 (s, 3H).

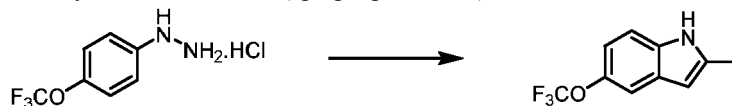
Пример 52

Следующее соединение было получено согласно процедурам AD, AE, AAF, Q, J, K, L и O.

(Z)-5-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-2-метил-5-(трифторметокси)-1H-индол-3-ил)-N,N-диметилпиридин-3-сульфонамида дигидрохлорид (Соединение 85)



Процедура AAF: Получение 2-метил-5-(трифторметокси)-1H-индола

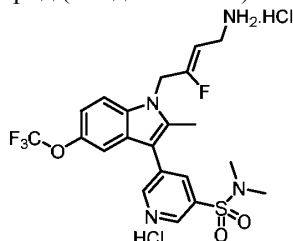


К перемешиваемой суспензии гидрохлорида 4-(трифторметокси)фенилгидразина (1,00 г, 4,37 ммоль) в трет-бутаноле (20 мл) при кт добавляли (фенилтио)пропанон (727 мг, 4,37 ммоль). Полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч.

После охлаждения до кт реакционную смесь разбавляли водой (70 мл) и затем переносили в делительную воронку. Водный слой экстрагировали этилацетатом (50 мл $\times 2$) и объединенные органические вещества промывали насыщ. водн. NaCl (50 мл); сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением темно-красного осадка. Указанный осадок разбавляли в трифторуксусной кислоте (20 мл) и к нему добавляли 2-сульфанилбензойную кислоту (1,35 г, 8,75 ммоль) с последующим добавлением (фенилтио)пропанона (727 мг, 4,37 ммоль). Полученную смесь оставляли перемешиваться при кт в течение 30 ч. Реакционную смесь затем выливали в воду (100 мл) и затем все вместе переносили в делительную во-

ронку. Водную смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл ×2) и объединенные органические вещества промывали водным NaOH (1М, 70 мл) и насыщ. водн. NaCl (50 мл); сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением темно-красного осадка. Неочищенное вещество очищали на силикагеле, элюируя 10% этилацетатом в гексане, с получением только неочищенного 2-метил-5-(трифторметокси)-1Н-индола. Указанное вещество переносили на следующую стадию, и очистку проводили впоследствии.

(Z)-5-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-2-метил-5-(трифторметокси)-1Н-индол-3-ил)-N,N-диметилпиридин-3-сульфонамида дигидрохлорид (Соединение 85)

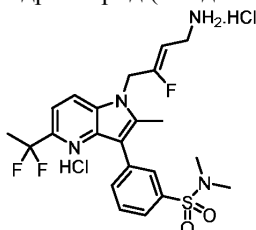


¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄) δ ppm: 9,08 (d, J=6,3 Гц, 2H), 8,51 (dd, J=2,0 Гц, 1H), 7,66 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,50 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,22 (d, J=8,8 Гц, 1H), 5,22 (d, J=9,9 Гц, 2H), 5,01 (dt, J=34,1, 7,4 Гц, 1H), 3,65 (d, J=7,4 Гц, 2H), 2,90 (s, 6H), 2,63 (s, 3H).

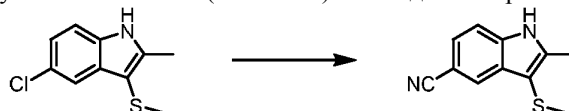
Пример 53.

Следующее соединение было получено согласно процедурам P, AAG, AAN, Q, J, AAI, K, L, и O.

(Z)-3-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-5-(1,1-дифторэтил)-2-метил-1Н-пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)-N,N-диметилбензолсульфонамида дигидрохлорид (Соединение 111)

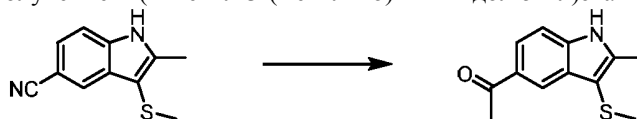


Процедура AAG: Получение 2-метил-3-(метилтио)-1Н-индол-5-карбонитрила



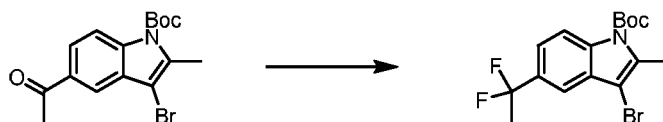
Перемешиваемый раствор 5-хлор-2-метил-3-(метилтио)-1Н-индола (1,00 г, 4,70 ммоль), Zn(CN)₂ (0,84 г, 7,10 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (543 мг, 0,47 ммоль) и NMP (10 мл) нагревали при 100°C в течение 1 ч в условиях MW. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали этилацетатом (50 мл ×3), промывали соевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением 2-метил-3-(метилтио)-1Н-индол-5-карбонитрила (0,70 г), который использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

Процедура AAN: Получение 1-(2-метил-3-(метилтио)-1Н-индол-5-ил)этан-1-она



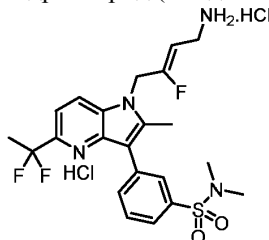
К перемешиваемому раствору 2-метил-3-(метилтио)-1Н-индол-5-карбонитрила (2,8 г, 13,8 ммоль) в сухом ТГФ (50 мл) в атмосфере азота по каплям добавляли бромид метилмагния (3 М в диэтиловом эфире, 13,8 мл, 41,4 ммоль) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при кт в течение ночи. Реакционную смесь выливали в водный NH₄Cl и перемешивание продолжали в течение 30 мин. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (100 мл ×3), и объединенные органические фазы сушили над Na₂SO₄, концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали на силикагеле, элюируя этилацетат/гексан (5:1), с получением 1-(2-метил-3-(метилтио)-1Н-индол-5-ил)этан-1-она (2,10 г, 69%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ ppm: 8,92 (s, 1H), 7,94-7,91 (m, 1H), 7,59-7,57 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,50 (s, 3H).

Процедура AAI: Получение трет-бутил-3-бром-5-(1,1-дифторэтил)-2-метил-1Н-индол-1-карбоксилата



К трет-бутил-5-ацетил-3-бром-2-метил-1H-индол-1-карбоксилату (1,30 г, 3,68 ммоль) добавляли чистый DAST (30 мл) и смесь нагревали при 50°C в течение ночи. После охлаждения до кт реакцию смесь гасили холодным нас. NaHCO_3 , и pH доводили до >8. Водную смесь экстрагировали дихлорметаном (50 мл $\times 2$), и объединенные органические вещества сушили над Na_2SO_4 и выпаривали в вакууме. Неочищенное вещество очищали на силикагеле, элюируя этилацетатом/гексаном (20:1) с последующим добавлением этилацетата/гексана (10:1), с получением трет-бутил-3-бром-5-(1,1-дифторэтил)-2-метил-1H-индол-1-карбоксилата (0,90 г, 65% выход) в виде беловатого твердого вещества. ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ ppm: 8,42-8,39 (m, 1H), 7,62-7,59 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,19-2,06 (m, 3H), 1,70 (s, 9H).

(Z)-3-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-5-(1,1-дифторэтил)-2-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)-N,N-диметилбензолсульфонамида дигидрохлорид (Соединение 111)

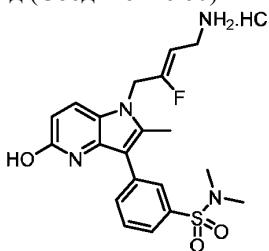


^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ ppm: 8,25 (dd, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,23 (s, 3H), 8,20 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 8,00 (dt, $J=7,8$, 1,5 Гц, 1H), 7,77 (dd, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,68 (dt, $J=7,9$, 1,4 Гц, 1H), 7,55 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 5,32 (d, $J=12,7$ Гц, 2H), 5,14 (dt, $J=36,1$, 7,2 Гц, 1H), 3,45 (t, $J=6,4$ Гц, 2H), 2,70 (s, 6H), 2,69 (s, 3H), 2,04 (t, $J=18,8$ Гц, 3H).

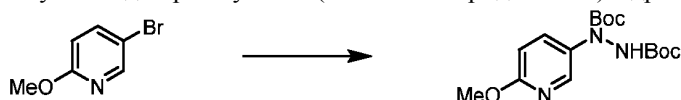
Пример 54.

Следующее соединение было получено согласно процедурам AAJ, AAK, AAL, AAM, AAN и AAO.

(Z)-3-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-5-гидрокси-2-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)-N,N-диметилбензолсульфонамида гидрохлорид (Соединение 60)

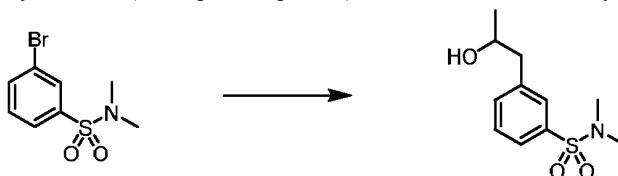


Процедура AAJ: Получение ди-трет-бутил-1-(6-метокси-пиридин-3-ил)гидразин-1,2-дикарбоксилата



К перемешиваемому раствору 5-бром-2-метокси-пиридина (564 мг, 3,00 ммоль) в ТГФ (4 мл) при -40°C в атмосфере азота по каплям добавляли н-бутиллитий (2,06 мл, 3,30 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 10 мин при указанной температуре перед добавлением раствора трет-бутил-(NE)-N-трет-бутоксикарбонилиминокарбамата (760 мг, 3,30 ммоль) в ТГФ (4 мл) по каплям. Реакционную смесь затем оставляли медленно нагреваться до кт и затем выливали в ледяную воду. Продукт экстрагировали этилацетатом (20 мл $\times 2$). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Очистку проводили с использованием 40 г картриджа Redisep, элюируя с градиентом 10-30% этилацетата в гексане, с получением указанного в заголовке соединения ди-трет-бутил-1-(6-метокси-пиридин-3-ил)гидразин-1,2-дикарбоксилата (490 мг, 43%) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ ppm: 9,65 (s, 1H), 8,09 (d, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,62 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 6,81 (dd, $J=8,9$, 0,7 Гц, 1H), 3,84 (d, $J=2,2$ Гц, 3H), 1,41 (s, 18H).

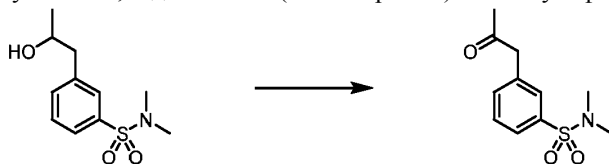
Процедура AAK: Получение 3-(2-гидроксипропил)-N,N-диметилбензолсульфонамида



К перемешиваемому раствору 3-бром-N,N-диметилбензолсульфонамида (500 мг, 1,89 ммоль) в ТГФ (9 мл) при -78°C по каплям добавляли н-бутиллитий (1,04 мл, 2,08 ммоль). Смесь перемешивали при указанной температуре в течение 15 мин. Добавляли 2-метилоксиран (332 мкл, 4,73 ммоль), с последующим добавлением диэтилового эфира трехфтористого бора (234 мкл, 1,89 ммоль). Полученную смесь пере-

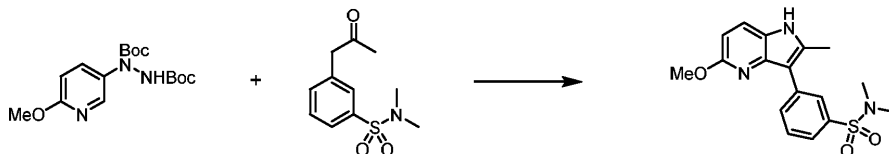
мешивали при -78°C в течение дополнительных 20 мин и затем медленно нагревали до кт. Насыщенный водный NH_4Cl (20 мл) добавляли и смесь перемешивали при кт в течение 5 мин. Продукт экстрагировали этилацетатом и органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии с использованием 40 г C_{18} колонки, элюируя 40-60% ацетонитрил/вода за 30 мин с получением неочищенного 3-(2-гидроксипропил)- N,N -диметилбензолсульфонамида (200 мг, 29%) в виде желтого масла. Указанное вещество переносили на следующую стадию без дополнительной очистки.

Процедура AAL: Получение N,N -диметил-3-(2-оксопропил)бензолсульфонамида



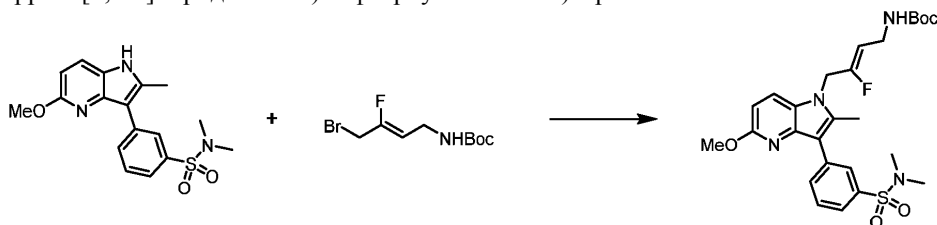
К перемешиваемому раствору 3-(2-гидроксипропил)- N,N -диметил-бензолсульфонамида (967 мг, 3,97 ммоль) в дихлорметане (40 мл) в атмосфере азота при 0°C тремя порциями добавляли периодинан Десса-Мартина (2,02 г, 4,77 ммоль). Полученную смесь перемешивали при указанной температуре в течение 1,5 ч. Реакционную смесь выливали в смесь 10% насыщ. водн. тиосульфата натрия (60 мл) и насыщ. водн. бикарбоната натрия (1:1) и смесь перемешивали в течение 5 мин при кт. Продукт экстрагировали дихлорметаном и объединенные органические вещества сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением N,N -диметил-3-(2-оксопропил)бензолсульфонамида (790 мг, 82%) в виде белого твердого вещества. Указанное вещество переносили на следующую стадию без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ ppm: 7,71 (dt, $J=7,7$, 1,6 Гц, 1H), 7,63 (dt, $J=1,9$, 0,9 Гц, 1H), 7,53 (dd, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,44 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 3,84 (s, 2H), 2,74 (s, 6H), 2,25 (s, 3H).

Процедура AAM: Получение 3-(5-метокси-2-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)- N,N -диметилбензолсульфонамида



Перемешиваемую суспензию ди-трет-бутил-1-(6-метоксипиридин-3-ил)гидразин-1,2-дикарбоксилата (307 мг, 0,90 ммоль) и N,N -диметил-3-(2-оксопропил)бензолсульфонамида (240 мг, 1,00 ммоль) в 4% водной серной кислоте (2 мл) осторожно нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до кт и добавляли воду (15 мл) и водн. HCl (1 М, 10 мл). Весь непрореагировавший кетон экстрагировали диэтиловым эфиром (25 мл $\times 3$) и отбрасывали. Водный слой затем нейтрализовали добавлением насыщ. водн. NaHCO_3 . Требуемый продукт экстрагировали этилацетатом (25 мл $\times 2$) и объединенные органические вещества промывали водой и соевым раствором. После высушивания над Na_2SO_4 , растворитель удаляли в вакууме с получением 3-(5-метокси-2-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)- N,N -диметилбензолсульфонамида (173 мг, 50%) в виде оранжевого масла. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ ppm: 8,43 (dt, $J=1,9$, 0,9 Гц, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,06 (dt, $J=7,4$, 1,6 Гц, 1H), 7,67 (dt, $J=7,8$, 1,6 Гц, 1H), 7,62 (dd, $J=7,5$, 0,6 Гц, 1H), 7,53 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 6,60 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 3,99 (s, 3H), 2,80 (s, 6H), 2,63 (s, 3H).

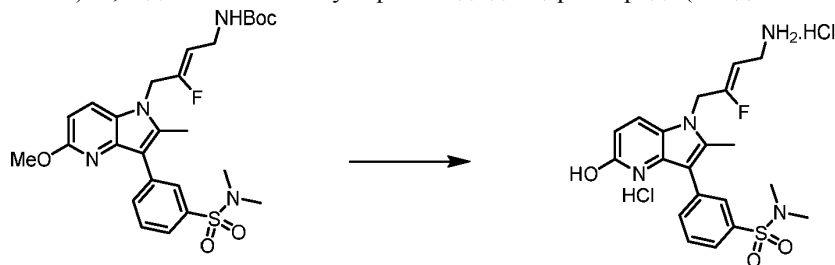
Процедура AAN: Получение трет-бутил-(Z)-(4-(3-(N,N -диметилсульфамойл)фенил)-5-метокси-2-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)-3-фторбут-2-ен-1-ил)карбамата



К перемешиваемому раствору 3-(5-метокси-2-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)- N,N -диметилбензолсульфонамида (50 мг, 0,14 ммоль) и трет-бутил-(Z)-(4-бром-3-фторбут-2-ен-1-ил)карбамата (58,2 мг, 0,22 ммоль) в ДМСО (2,0 мл) при кт добавляли гидроксид калия (16,2 мг, 0,23 ммоль). Полученную смесь перемешивали при кт в течение 2 ч. Анализ ВЭЖХ по истечении указанного времени показал приблизительно 50% конверсию. Добавляли дополнительное количество трет-бутил-N-[(Z)-4-бром-3-фторбут-2-енил]карбамата (58,2 мг, 0,22 ммоль) и гидроксида калия (16,2 мг, 0,23 ммоль) и перемешивание продолжали в течение дополнительного 1 ч. Реакционную смесь выливали в смесь солевого раствора и воды и продукт экстрагировали этилацетатом (30 мл). Органический слой промывали дополнительным количеством воды и соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме.

Очистку проводили с использованием 12 г колонки C-18, элюируя с градиентом 20-70% MeCN в воде (+0,1% HCl), с получением трет-бутил-(Z)-4-(3-(3-(N,N-диметилсульфамойл)фенил)-5-метокси-2-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)-3-фторбут-2-ен-1-ил)карбамата (55 мг, 71%) в виде коричневой пены. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ ppm: 8,30 (dt, $J=1,8, 0,6$ Гц, 1H), 7,98 (dt, $J=7,5, 1,6$ Гц, 1H), 7,70 (dt, $J=7,9, 1,4$ Гц, 1H), 7,64 (ddd, $J=7,6, 7,6, 0,5$ Гц, 1H), 7,54 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,65 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,80 (d, $J=9,2$ Гц, 3H), 4,66-4,83 (m, 1H), 4,57 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,81 (s, 2H), 2,80 (s, 6H), 2,60 (s, 3H), 1,43 (s, 9H).

Процедура ААО: Получение (Z)-3-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-5-метокси-2-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)-N,N-диметилбензолсульфонамида дигидрохлорида (Соединение 60)

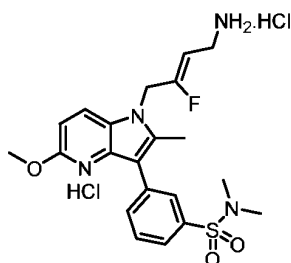


К перемешиваемому раствору трет-бутил-(Z)-4-(3-(3-(N,N-диметилсульфамойл)фенил)-5-метокси-2-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)-3-фторбут-2-ен-1-ил)карбамата (55,0 мг, 0,10 ммоль) в дихлорметане (4 мл) в атмосфере азота при -10°C (ледяная баня) добавляли трибромид бора (39 мкл, 0,41 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и затем кт в течение ночи. Реакционную смесь затем выливали в ледяной насыщ. NaHCO_3 (20 мл). Продукт экстрагировали дихлорметаном (30 мл) и органический слой промывали соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Очистку проводили с использованием 12 г колонки C-18, элюируя с градиентом 30-65% MeCN в воде (+0,1% HCl), с получением указанного в заголовке соединения (Z)-3-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-5-метокси-2-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)-N,N-диметилбензолсульфонамида дигидрохлорида (3,9 мг, 9%) в виде желтой пленки. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 8,19-8,03 (m, 5H), 7,88-7,79 (m, 1H), 7,78-7,67 (m, 2H), 6,58 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 5,20 (d, $J=13,3$ Гц, 2H), 5,05-5,26 (m, 1H), 3,53-3,41 (m, 1H), 2,68 (s, 6H), 2,44 (s, 3H).

Пример 55.

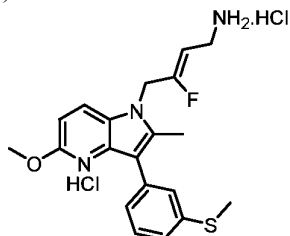
Следующие соединения получали согласно процедурам ААJ, ААК, ААL, ААМ, ААН и О.

(Z)-3-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-5-метокси-2-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)-N,N-диметилбензолсульфонамида дигидрохлорид (Соединение 61)



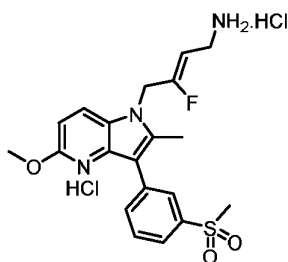
^1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ ppm: 8,45 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,89-7,83 (m, 2H), 7,79 (dd, $J=9,0, 6,0$ Гц, 1H), 7,09 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 5,29 (d, $J=12,0$ Гц, 2H), 5,19 (dt, $J=34,2, 7,4$ Гц, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,67 (d, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,77 (s, 6H), 2,60 (s, 3H).

(Z)-3-фтор-4-(5-метокси-2-метил-3-(3-(метилтио)фенил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)бут-2-ен-1-амина дигидрохлорид (Соединение 68)



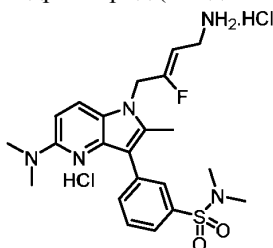
^1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ ppm: 8,73 (d, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,50 (ddd, $J=8,0, 7,4, 0,5$ Гц, 1H), 7,39 (ddd, $J=7,9, 1,9, 1,1$ Гц, 1H), 7,34 (dq, $J=2,3, 1,2$ Гц, 1H), 7,25 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,23 (ddd, $J=8,1, 1,6, 1,2$ Гц, 1H), 7,21 (dd, $J=1,6, 1,2$ Гц, 1H), 5,39-5,32 (m, 2H), 5,35 (dt, $J=34,9, 7,4$ Гц, 1H), 4,22 (s, 3H), 3,73-3,64 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,58 (s, 3H).

(Z)-3-фтор-4-(5-метокси-2-метил-3-(3-(метилсульфонил)фенил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)бут-2-ен-1-амина дигидрохлорид (Соединение 69)



^1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ ppm: 8,68 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 8,14-8,04 (m, 2H), 7,90-7,80 (m, 2H), 7,25 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 5,36 (d, $J=12,5$ Гц, 2H), 5,31 (dt, $J=35,4$, 7,5 Гц, 1H), 4,21 (s, 3H), 3,72-3,64 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,59 (s, 3H).

(Z)-3-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-5-(диметиламино)-2-метил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-3-ил)-N,N-диметилбензолсульфонамида дигидрохлорид (Соединение 105)

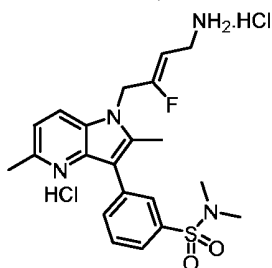


^1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ ppm: 8,34 (d, $J=9,4$ Гц, 1H), 7,92-7,78 (m, 4H), 6,96 (d, $J=9,4$ Гц, 1H), 5,27 (dt, $J=35,2$, 7,4 Гц, 1H), 3,68 (d, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,32 (s, 6H), 2,78 (s, 6H), 2,54 (s, 3H).

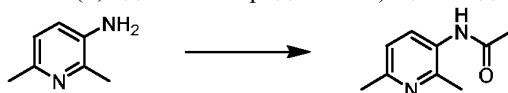
Пример 56.

Следующее соединение было получено согласно процедурам Е, F, ААР, ААQ, J, K, L и O.

(Z)-3-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-2,5-диметил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-3-ил)-N,N-диметилбензолсульфонамида дигидрохлорид (Соединение 107)

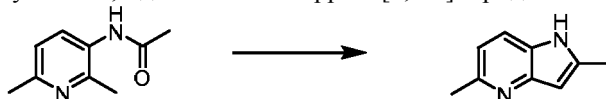


Процедура ААР: Получение N-(2,6-диметилпиридин-3-ил)ацетамида



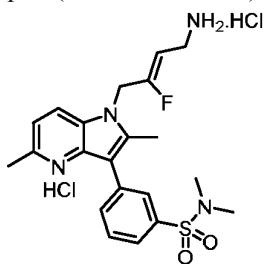
К перемешиваемому раствору 2,6-диметилпиридин-3-амина (25,0 г, 205 ммоль) в дихлорметане (200 мл) добавляли Ac_2O (27,0 мл, 258 ммоль) с последующим добавлением триэтиламина (35,1 мл, 226 ммоль) и смесь перемешивали при кт в течение 2 ч. Реакционную смесь затем концентрировали в вакууме. К остатку добавляли водный карбонат натрия и затем водную смесь экстрагировали дихлорметаном (200 мл $\times 6$), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением N-(2,6-диметилпиридин-3-ил)ацетамида (20,0 г, 60% выход), который использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

Процедура ААQ: Получение 2,5-диметил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридина



Перемешиваемый раствор чистого N-(2,6-диметилпиридин-3-ил)ацетамида (2,5 г, 15 ммоль) и этилата натрия (2,50 г, 37,0 ммоль) нагревали до 320°C в атмосфере N_2 в течение 15 мин. После охлаждения до кт добавляли воду (20 мл) и водную смесь экстрагировали дихлорметаном (25 мл $\times 6$), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. В общей сложности 15 партий неочищенного вещества очищали на силикагеле, элюируя этилацетатом/гексаном (1:5), с последующим добавлением этилацетата (1:2) с получением 2,5-диметил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридина (10,0 г, 30% выход) в виде белого твердого вещества. ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ ppm: 9,24 (bs, 1H), 7,44-7,42 (m, 1H), 6,89-6,86 (m, 1H), 6,32 (s, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,44 (s, 3H).

(Z)-3-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-2,5-диметил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)-N,N-диметилбензолсульфонамида дигидрохлорид (Соединение 107)

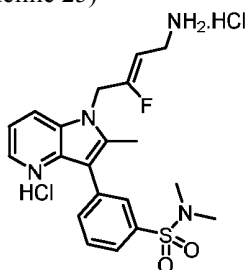


^1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ ppm: 8,66 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,99-7,93 (m, 1H), 7,93-7,83 (m, 3H), 7,58 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 5,38 (dt, $J=35,3$, 7,3 Гц, 1H), 3,68 (d, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,78 (s, 6H), 2,62 (s, 3H).

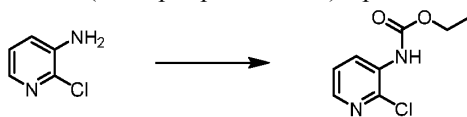
Пример 57.

Следующее соединение было получено согласно процедурам E, F, AAR, AAS, AAT, J, K, L и O.

(Z)-3-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-2-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)-N,N-диметилбензолсульфонамида дигидрохлорид (Соединение 25)

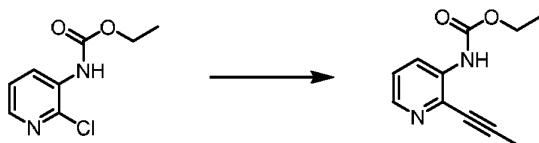


Процедура AAR: Получение этил-(2-хлорпиридин-3-ил)карбамата



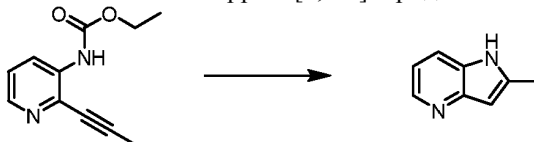
К перемешиваемому раствору 2-хлорпиридин-3-амина (5,00 г, 39,0 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл) при 10°C добавляли водный раствор гидроксида натрия (1 М, 78,0 мл, 78,0 ммоль). К указанной реакционной смеси добавляли этилхлорформиат (6,50 мл, 67,5 ммоль) и реакционную смесь нагревали до кт. Перемешивание продолжали в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли в воде (100 мл), экстрагировали этилацетатом (100 мл $\times$ 3), промывали соевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением желтого масла. Неочищенное вещество очищали на силикагеле, элюируя этилацетатом в гексане (1:10), с получением этил-(2-хлорпиридин-3-ил)карбамата (4,42 г, 71%) в виде белого твердого вещества.

Процедура AAS: Получение этил-(2-(проп-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)карбамата



К перемешиваемой суспензии хлорида лития (2,04 г, 48,30 ммоль) в 1,4-диоксане (100 мл) добавляли этил-(2-хлорпиридин-3-ил)карбамат (3,96 г, 19,7 ммоль), трибутил(проп-1-инил)олово (19,7 мл, 19,7 ммоль) и $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (288 мг, 0,40 ммоль). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи. После охлаждения до кт, реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали этилацетатом (100 мл $\times$ 3), промывали насыщ. водн. NaHCO_3 (50 мл $\times$ 3), с последующим добавлением солевого раствора (50 мл $\times$ 3), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. В результате очистки на силикагеле, элюируя 10-60% этилацетатом в гексане, получали этил-(2-(проп-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)карбамат (2,52 г, 63%) в виде коричневого масла.

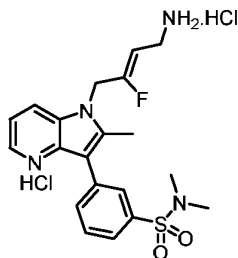
Процедура AAT: Получение 2-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридина



К перемешиваемому раствору этил-(2-(проп-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)карбамата (2,40 г, 11,76 ммоль) в абсолютном этаноле (5 мл) добавляли твердый гидроксид натрия (2,40 г, 35,3 ммоль). Реакци-

онную смесь затем нагревали при 80°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли водой, экстрагировали дихлорметаном (50 мл ×3), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали на силикагеле, элюируя смесью дихлорметан/MeOH=20/1), с получением 2-метил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридина (1,09 г, 70%) в виде коричневого твердого вещества.

(Z)-3-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-2-метил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-3-ил)-N,N-диметилбензолсульфонамида дигидрохлорид (Соединение 25)

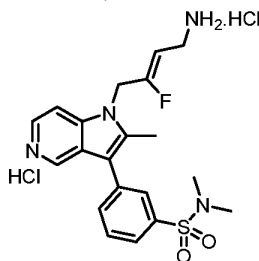


¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄) δ ppm 8,22 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,90 (dd, J=8,7, 1,7 Гц, 1H), 7,53 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,48 (dd, J=8,8, 5,4 Гц, 2H), 7,26 (dd, J=8,8 Гц, 2H), 5,20-5,09 (m, 2H), 4,85 (dt, J=34,1, 7,5 Гц, 1H), 4,36 (q, J=7,1 Гц, 2H), 3,67-3,57 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 1,39 (t, J=7,1 Гц, 3H).

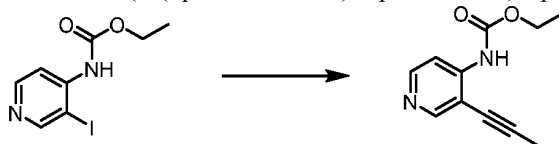
Пример 58.

Следующее соединение было получено согласно процедурам E, F, AAR, AAU, AAT, J, K, L и O.

(Z)-3-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-2-метил-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-3-ил)-N,N-диметилбензолсульфонамида дигидрохлорид (Соединение 26)

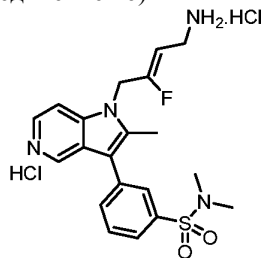


Процедура AAU: Получение этил-(3-(проп-1-ин-1-ил)пиридин-4-ил)карбамата



К перемешиваемому раствору этил-(3-йодпиридин-4-ил)карбамата (7,98 г, 24,9 ммоль), пропина в гексанах (3%, 150 г, 112,5 ммоль), триэтиламина (60 мл, 430 ммоль), PdCl₂(PPh₃)₂ (877 мг, 1,25 ммоль) в ДМФА (15 мл) в герметизируемой пробирке добавляли CuI (472 мг, 2,49 ммоль). Пробирку герметизировали и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли этилацетат (200 мл) и насыщ. водн. NH₄Cl (100 мл), фазы разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (100 мл ×3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали на силикагеле, элюируя этилацетатом/гексаном (1:10), с получением этил-(3-(проп-1-ин-1-ил)пиридин-4-ил)карбамата (3,01 г, 59%) в виде коричневого твердого вещества.

(Z)-3-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-2-метил-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-3-ил)-N,N-диметилбензолсульфонамида дигидрохлорид (Соединение 26)

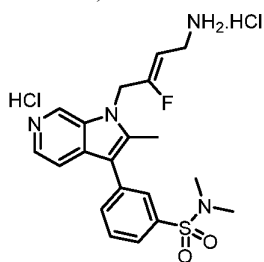


¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm: 9,07 (s, 1H), 8,60 (d, J=6,7 Гц, 1H), 8,30 (d, J=6,7 Гц, 1H), 8,15 (s, 3H), 8,00-7,93 (m, 1H), 7,91-7,79 (m, 3H), 5,51 (d, J=15,4 Гц, 2H), 5,39 (dt, J=36,0, 7,4 Гц, 1H), 3,55-3,44 (m, 2H), 2,71 (s, 6H), 2,64 (s, 3H).

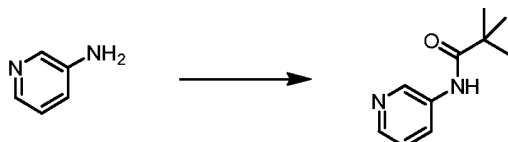
Пример 59.

Следующее соединение было получено согласно процедурам E, F, AAV, AAW, AAX, AAR, AAU, AAT, J, K, L и O.

(Z)-3-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-2-метил-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)-N,N-диметилбензолсульфонамида дигидрохлорид (Соединение 32)

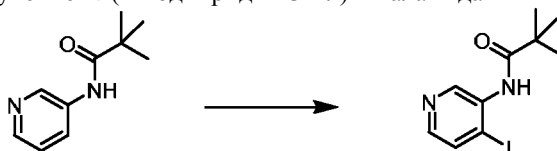


Процедура AAV: Получение N-(пиридин-3-ил)пиваламида



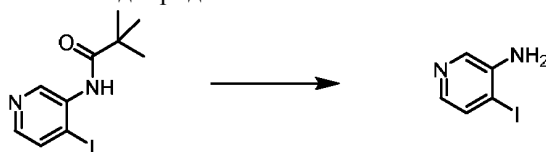
К перемешиваемому раствору пиридин-3-амина (20,0 г, 212 ммоль) в ТГФ (100 мл) медленно добавляли раствор пивалоилхлорида (26,0 мл, 212 ммоль) в ТГФ (50 мл), с последующим добавлением Et_3N (44,0 мл, 319 ммоль). Полученную смесь оставляли перемешиваться при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат выпаривали в вакууме с получением указанного в заголовке N-(пиридин-3-ил)пиваламида (32,0 г, 85%) в виде белого твердого вещества.

Процедура AAW: Получение N-(4-йодпиридин-3-ил)пиваламида



Перемешиваемый раствор N-(пиридин-3-ил)пиваламида (20 г, 112 ммоль) в ТГФ/ Et_2O (200 мл: 500 мл) охлаждали до -78°C . Затем по каплям добавляли TMEDA (42,0 мл, 280 ммоль) и трет-бутил лития (1,6 М в гексане, 176 мл, 280 ммоль). Смесь перемешивали в течение 15 минут и затем нагревали до -10°C . Перемешивание продолжали при указанной температуре в течение дополнительных 2 ч. Реакционную смесь снова охлаждали до -78°C и раствор йода (71,2 г, 280 ммоль) в ТГФ (200 мл) добавляли по каплям. Полученную суспензию перемешивали при -78°C в течение 2 ч. Смесь нагревали до 0°C и гасили насыщенным водным раствором тиосульфата натрия (1 л). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали дихлорметаном (500 мл $\times 3$). Объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали на силикагеле, элюируя этилацетатом/гексаном (1:10), с получением N-(4-йодпиридин-3-ил)пиваламида (13,1 г, 38%) в виде желтого твердого вещества.

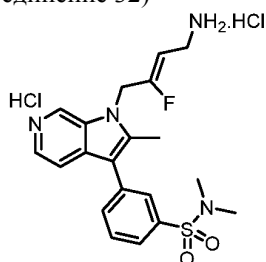
Процедура AAX: Получение 4-йодпиридин-3-амина



Перемешиваемый раствор N-(4-йодпиридин-3-ил)пиваламида (13,1 г, 44,0 ммоль) и 24% мас./мас. серной кислоты в воде (400 мл) нагревали до 100°C в течение 4 ч.

Смесь оставляли охлаждаться до кт и затем осторожно pH доводили до 7-8 с помощью 4N NaOH. Насыщенный бикарбонат натрия добавляли к смеси и продукт экстрагировали в дихлорметан (200 мл $\times 3$). Органические слои объединяли, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением 4-йодпиридин-3-амина (8,80 г, 92%).

(Z)-3-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-2-метил-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)-N,N-диметилбензолсульфонамида дигидрохлорид (Соединение 32)

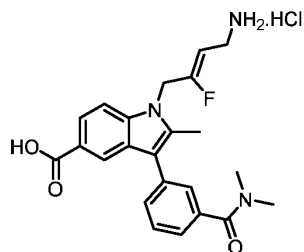


^1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ ppm: 9,37 (s, 1H), 8,34 (d, $J=6,4$ Гц, 1H), 8,02 (d, $J=6,4$ Гц, 1H), 7,96-7,82 (m, 4H), 5,50 (d, $J=13,6$ Гц, 2H), 5,39 (dt, $J=35,4$, 7,3 Гц, 1H), 3,69 (d, $J=7,3$ Гц, 2H), 2,79 (s, 6H), 2,76 (s, 3H).

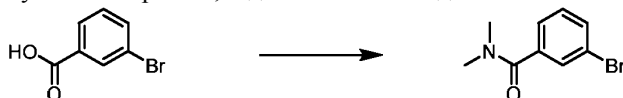
Пример 60.

Следующее соединение было получено согласно процедурам ААУ, F, G, H, I, J, K, L, M и U.

(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(3-(диметилкарбамоил)фенил)-2-метил-1H-индол-5-карбоновой кислоты гидрохлорид (Соединение 16)

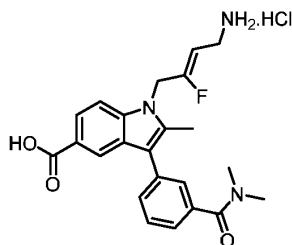


Процедура ААУ: Получение 3-бром-N,N-диметилбензамида



К перемешиваемому раствору гидрохлорида диметиламина (612 мг, 7,50 ммоль) в ДМФА (10 мл) при кт добавляли и триэтиламин (3,48 мл, 25,0 ммоль). После перемешивания в течение 10 мин добавляли 3-бромбензойную кислоту (1,00 г, 5,00 ммоль), с последующим добавлением НАТУ (2,28 г, 6,00 ммоль). Полученную смесь перемешивали при кт в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в вода (100 мл) и полученную суспензию перемешивали в течение 5 мин. Водную смесь экстрагировали этилацетатом (60 мл). Органические вещества затем промывали водн. HCl (1 М, 30 мл), насыщ. водн. NH_4Cl (30 мл) и соевым раствором (30 мл), сушили над MgSO_4 и затем концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения 3-бром-N,N-диметилбензамида (960 мг, 84%) в виде оранжевого масла. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ ppm: 7,36 (ddd, $J=7,6$, 1,4 Гц, 1H), 7,53-7,59 (m, 2H), 7,30 (ddd, $J=7,6$, 7,6, 0,7 Гц, 1H), 3,12 (s, 3H), 3,00 (s, 3H).

(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(3-(диметилкарбамоил)фенил)-2-метил-1H-индол-5-карбоновой кислоты гидрохлорид (Соединение 16)

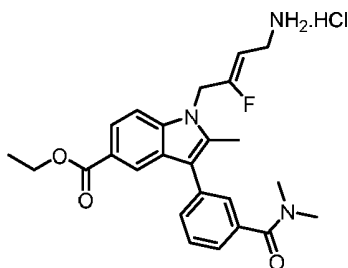


^1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ ppm: 8,29 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,92 (dd, $J=8,6$, 1,6 Гц, 1H), 7,67-7,57 (m, 2H), 7,57-7,49 (m, 2H), 7,44 (ddd, $J=6,5$, 2,4, 1,7 Гц, 1H), 5,16 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 4,84 (dt, $J=35,4$, 7,5 Гц, 1H), 3,63 (dd, $J=7,7$, 1,5 Гц, 2H), 3,15 (d, $J=5,4$ Гц, 6H), 2,56 (s, 3H).

Пример 61.

Следующее соединение было получено согласно процедурам ААУ, F, G, H, I, J, K, L и O.

(Z)-этил-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(3-(диметилкарбамоил)фенил)-2-метил-1H-индол-5-карбоксилата гидрохлорид (Соединение 15)

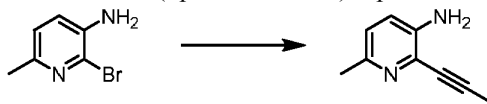


^1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ ppm: 8,26 (dd, $J=1,6$, 0,6 Гц, 1H), 7,92 (dd, $J=8,7$, 1,6 Гц, 1H), 7,67-7,48 (m, 4H), 7,45 (dt, $J=7,0$, 1,8 Гц, 1H), 5,22-5,12 (m, 2H), 4,87 (dt, $J=35,2$, 7,5 Гц, 1H), 4,36 (q, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,68-3,58 (m, 2H), 3,15 (d, $J=3,9$ Гц, 6H), 2,56 (s, 3H), 1,39 (t, $J=7,1$ Гц, 3H).

Пример 62.

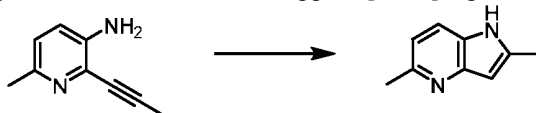
Следующие соединения получали согласно процедурам ААЗ, АААА, F, K, L и O.

Процедура AAZ: Получение 6-метил-2-(проп-1-ин-1-ил)пиридин-3-амина



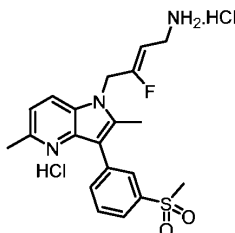
В 500 мл 3-горлую круглодонную колбу, продутую в инертной атмосфере азота, помещали 2-бром-6-метилпиридин-3-амин (25,0 г, 134 ммоль), ацетонитрил (100 мл), триэтиламин (100 мл), йодид меди (I) (1,30 г, 6,83 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (1,40 г, 1,99 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при 80°C продолжением барботирования пропинового газа. Твердые вещества фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали на силикагеле, элюируя этилацетатом/петролейным эфиром (1:3) с получением 6-метил-2-(проп-1-ин-1-ил)пиридин-3-амина (18,0 г, 92%) в виде желтого твердого вещества. (300 МГц, DMSO-d_6) δ ppm: 6,96 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,88 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 5,16 (brs, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,08 (s, 3H).

Процедура AAAA: Получение 2,5-диметил-1H-пирроло[3,2-b]пиридина



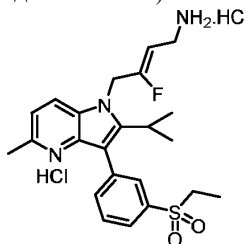
В 500 мл 3-горлую круглодонную колбу помещали раствор 6-метил-2-(проп-1-ин-1-ил)пиридин-3-амина (18,0 г, 123 ммоль) в ДМФА (300 мл). К нему порциями добавляли KO^tBu (28,0 г, 250 ммоль при 0°C). Полученный раствор затем перемешивали при кт в течение 3 ч. Реакционную смесь затем гасили путем добавления воды/льда (1,0 л). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (200 мл $\times 6$), и объединенные вещества промывали солевым раствором (1,0 L $\times 2$). Органические вещества сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением 2,5-диметил-1H-пирроло[3,2-b]пиридина (16,0 г, 89%) в виде желтого твердого вещества. (300 МГц, DMSO-d_6) δ ppm: 10,96 (brs, 1H), 7,50-7,42 (m, 1H), 6,84 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,14 (s, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,40 (s, 3H).

(Z)-4-(2,5-диметил-3-(3-(метилсульфонил)фенил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)-3-фторбут-2-ен-1-амина дигидрохлорид (Соединение 112)



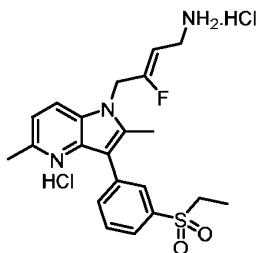
^1H -ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ ppm: 8,69 (s, 1H), 8,13 (d, $J=7,1$ Гц, 2H), 7,90 (s, 2H), 7,58 (s, 1H), 5,42 (d, $J=11,8$ Гц, 2H), 5,36-5,27 (m, 1H), 3,75-3,60 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,63 (s, 3H).

(Z)-4-(3-(3-(этилсульфонил)фенил)-2-изопропил-5-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)-3-фторбут-2-ен-1-амина дигидрохлорид (Соединение 113)



^1H -ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ ppm: 8,79 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 8,47 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 8,23-8,10 (m, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,90 (d, $J=4,4$ Гц, 2H), 7,77 (dd, $J=8,3, 5,9$ Гц, 1H), 5,52 (d, $J=11,7$ Гц, 2H), 5,33 (dt, $J=34,0, 7,4$ Гц, 1H), 3,69 (d, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,57 (p, $J=14,5, 7,2$ Гц, 1H), 3,33 (q, $J=9,0$ Гц, 2H), 1,35-1,23 (m, 9H).

(Z)-4-(3-(3-(этилсульфонил)фенил)-2,5-диметил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)-3-фторбут-2-ен-1-амина дигидрохлорид (Соединение 114)

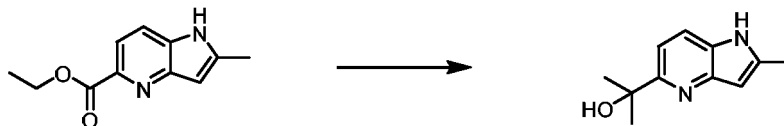


^1H -ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ ppm: 8,67 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 8,18-7,99 (m, 2H), 7,97-7,83 (m, 2H), 7,58 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 5,49-5,22 (m, 3H), 3,68 (d, $J=7,3$ Гц, 2H), 3,35 (q, $J=6,7$ Гц, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 1,32 (t, $J=7,4$ Гц, 3H).

Пример 63.

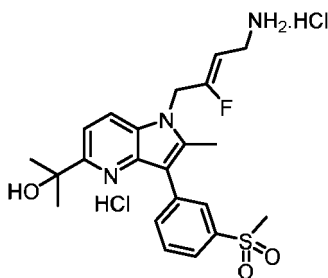
Следующие соединения получали согласно процедурам АААВ, F, K, L и O.

Процедура АААВ: Получение 2-(2-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-5-ил)пропан-2-ола



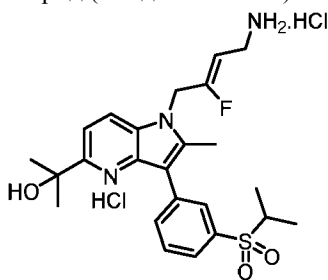
К перемешиваемому раствору этил-2-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-5-карбоксилата (1,23 г, 6,00 ммоль) в ТГФ (20 мл) при кт добавляли бромид метилмагния (3 М в ТГФ, 10,0 мл, 30,0 ммоль) в течение 5 мин. Смесь перемешивали при кт в течение 30 мин. Добавляли дополнительное количество бромида метилмагния (3 М в ТГФ, 6,00 мл, 18,0 ммоль), перемешивание продолжали в течение 30 мин при кт и затем с обратным холодильником в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления насыщ. водн. NH_4Cl (45 мл). Продукт экстрагировали этилацетатом (40 мл $\times 3$). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали на силикагеле с использованием хроматографической системы Revelaris с получением 2-(2-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-5-ил)пропан-2-ола (730 мг, 64%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ ppm: 7,99 (s, 1H), 7,58 (dd, $J=8,4$, 0,9 Гц, 1H), 7,10 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,42 (dq, $J=2,2$, 1,1 Гц, 1H), 5,68 (s, 1H), 2,53 (d, $J=0,9$ Гц, 3H), 1,59 (d, $J=2,2$ Гц, 6H).

(Z)-2-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-2-метил-3-(3-(метилсульфонил)фенил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-5-ил)пропан-2-ола дигидрохлорид (Соединение 116)



^1H -ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ ppm: 8,78 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 8,18-8,07 (m, 2H), 7,94 (dt, $J=7,7$, 1,7 Гц, 1H), 7,92-7,86 (m, 1H), 7,82 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 5,45 (d, $J=13,2$ Гц, 2H), 5,36 (dt, $J=34,3$, 7,0 Гц, 1H), 3,69 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 1,72 (s, 6H).

(Z)-2-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(3-(изопропилсульфонил)фенил)-2-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-5-ил)пропан-2-ола дигидрохлорид (Соединение 117)

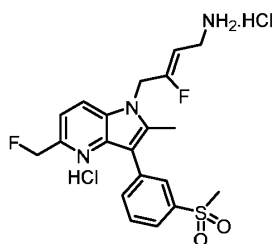


^1H -ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ ppm: 8,74 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 8,09-8,02 (m, 2H), 7,97-7,87 (m, 2H), 7,81 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 5,57-5,22 (m, 3H), 3,68 (d, $J=7,3$ Гц, 2H), 3,46 (p, $J=6,8$ Гц, 1H), 2,69 (s, 3H), 1,72 (s, 6H), 1,36 (d, $J=6,8$ Гц, 6H).

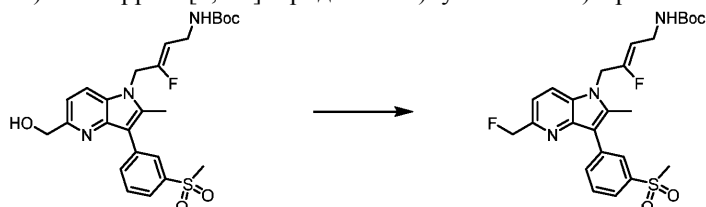
Пример 64.

Следующее соединение было получено согласно процедурам ААЗ, АААА, F, K, AQ, АААС, L и O.

(Z)-3-фтор-4-(5-(фторметил)-2-метил-3-(3-(метилсульфонил)фенил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)бут-2-ен-1-амин дигидрохлорид (Соединение 115)

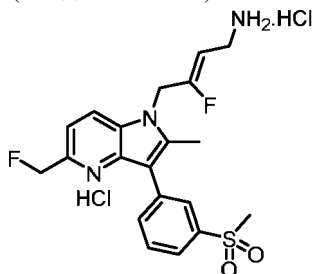


Процедура АААС: Получение трет-бутил-(Z)-(3-фтор-4-(5-(фторметил)-2-метил-3-(3-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-1-ил)бут-2-ен-1-ил)карбамата



Раствор трет-бутил-(Z)-(3-фтор-4-(5-(гидроксиметил)-2-метил-3-(3-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-1-ил)бут-2-ен-1-ил)карбамата (160 мг, 0,32 ммоль) в CH_2Cl_2 (4 мл) охлаждали до -10°C в атмосфере аргона. Трифторид диэтиламиносеры (0,05 мл, 0,36 ммоль) добавляли одной партией. Реакционную смесь оставляли нагреваться до кт и перемешивание продолжали в течение ночи. Добавляли воду (10 мл) и смесь перемешивали при кт в течение 5 мин. Органический слой отделяли. Водный слой экстрагировали CH_2Cl_2 (5 мл $\times 3$). Объединенные органические вещества сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. В результате очистки на силикагеле с использованием CombiFlashTM, получали трет-бутил-(Z)-(3-фтор-4-(5-(фторметил)-2-метил-3-(3-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-1-ил)бут-2-ен-1-ил)карбамат (35 мг, 22%) в виде белой пены. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ ppm: 8,23 (t, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,04 (dt, $J=7,9$, 1,3 Гц, 1H), 7,84 (ddd, $J=7,9$, 1,9, 1,1 Гц, 1H), 7,6 7,60 (m, 2H), 7,30 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 5,27 (dd, $J=29,9$, 12,1 Гц, 2H), 4,84 (d, $J=10,8$ Гц, 2H), 4,70-4,92 (m, 3H), 3,80 (t, $J=5,1$ Гц, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 1,42 (s, 9H).

трет-Бутил-(Z)-(3-фтор-4-(5-(фторметил)-2-метил-3-(3-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-1-ил)бут-2-ен-1-ил)карбамат (Соединение 115)



^1H -ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ 8,73 (s, 1H), 8,20-8,07 (m, 2H), 7,95-7,84 (m, 2H), 7,82 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 5,74 (d, $J=46,8$ Гц, 2H), 5,57-5,17 (m, 3H), 3,69 (d, $J=7,4$ Гц, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,67 (s, 3H).

Пример 65. Способ определения способности соединений по изобретению ингибировать LOX и LOXL1-4 из разных источников.

Лизилоксидаза (LOX) представляет собой внеклеточный медь-зависимый фермент, который окисляет остатки пептидиллизина и гидроксизина в коллаген и остатки лизина в эластин с получением пептидил-альфа-аминоадипиновых-дельта-полуальдегидов. Указанная каталитическая реакция может быть необратимо ингибирована β -аминопропионитрилом (BAPN), который связывается с активным центром LOX (Tang S.S., Trackman P.C. and Kagan H.M., Reaction of aortic lysyl oxidase with beta-aminopropionitrile. J Biol Chem 1983; 258: 4331-4338). Существуют пять членов семейства LOX; это LOX, LOXL1, LOXL2, LOXL3 и LOXL4. Члены семейства LOX и LOXL могут быть приобретены в виде рекомбинантных активных белков из коммерческих источников или извлечены из тканей животных, таких как бычья аорта, сухожилия, кожа свиньи; или получены из клеточных культур. Ингибирующее действие соединений согласно настоящему изобретению было протестировано в отношении заданного препарата LOX-LOXL с использованием высокопроизводительного колориметрического метода со связыванием (Holt A. and Palcic M., A peroxidase-coupled continuous absorbance plate-reader assay for flavin monooxidases, copper-containing amine oxidases and related enzymes. Nat. Protoc. 2006; 1: 2498-2505). Указанный анализ был разработан с использованием формата с 384 лунками или 96 лунками. Вкратце, в каждую лунку стандартного 384-луночного планшета для анализа добавляют 25 мкл разведения любого из изоферментов и ортологов в 1,2 М мочевины, 50 мМ буфере на основе бората натрия (pH 8,2) в присутствии 1 мкМ мофегилина и 0,5 мМ паргилина (для ингибирования SSAO и MAO-B и MAO-A, соответ-

венно). Тестируемые соединения растворяли в ДМСО и исследовали с использованием кривой концентрация-эффект (CRC) с 11 точками данных, как правило, в микромолярном или наномолярном диапазоне после инкубации с ферментом в течение 30 мин при 37°C. Затем в соответствующие лунки добавляли 25 мкл реакционной смеси, содержащей путресцин в концентрации в два раза больше концентрации K_m (Sigma Aldrich, например 20 мМ для LOX или 10 мМ для LOXL2 и LOXL3), 120 мкМ Amplex Red (Sigma Aldrich) и 1,5 ед/мл пероксидазы из хрена (Sigma Aldrich), полученной в 1,2 М мочевины, 50 мМ буфера на основе бората натрия (pH 8,2). Указанные выше объемы были удвоены в случае 96 лунок. Флуоресценцию (RFU) считывали каждые 2,5 мин в течение 30 мин при диапазоне температур от 37 до 45°C, возбуждение при 565 нм и эмиссию при 590 (Optima, BMG labtech). Наклон кинетической кривой для каждой лунки рассчитывали с использованием программного обеспечения для анализа данных MARS (BMG labtech), и это значение использовалось для вывода значения IC_{50} (Dotmatics). Способность соединений согласно изобретению ингибировать активность аминоксидазы LOX и других членов семейства показана в табл. 2.

Таблица 2. Ингибирующие активности в отношении LOX и LOXL2
примеров соединений по изобретению

Соединение	IC_{50} в отношении активности бычьей LOX (наномолярная)	IC_{50} в отношении активности LOXL2 человека (наномолярная)
BAPN	>1000	<1000
1	>300	<300
2	>300	<300
3	>300	<300
4	>300	<300
5	>300	<300
6	>300	<300
7	>300	<300
8	>300	<300
9	>300	<300
10	>300	<300

037302

11	>300	<300
12	>300	<300
13	>300	<300
14	>300	<300
15	>300	<300
16	>300	<300
17	>300	<300
18	>300	<300
19	>300	<300
20	>300	<300
21	>300	<300
22	>300	<300
23	>300	<300
24	>300	<300
25	>300	<300
26	>300	<300
27	>300	<300
28	>300	<300
29	>300	<300
30	>300	<300
31	>300	<300
32	>300	<300
33	>300	<300
34	>300	<300
35	>300	<300
36	>300	<300
37	>300	<300
38	>300	<300
39	>300	<300
40	>300	<300
41	>300	<300
42	>300	<300
43	>300	<300
44	>300	<300
45	>300	<300

037302

46	>300	<300
47	>300	<300
48	>300	<300
49	>300	<300
50	>300	<300
51	>300	<300
52	>300	<300
53	>300	<300
54	>300	<300
55	>300	<300
56	>300	<300
57	>300	<300
58	>300	<300
59	>300	<300
60	>300	<300
61	>300	<300
62	>300	<300
63	>300	<300
64	>300	<300
65	>300	<300
66	>300	<300
67	>300	<300
68	>300	<300
69	>300	<300
70	>300	<300
71	>300	<300
72	>300	<300
73	>300	<300
74	>300	<300
75	>300	<300
76	>300	<300
77	>300	<300
78	>300	<300
79	>300	<300
80	>300	<300

81	>300	<300
82	>300	<300
83	>300	<300
84	>300	<300
85	>300	<300
86	>300	<300
87	>300	<300
88	>300	<300
89	>300	<300
90	>300	<300
91	>300	<300
92	>300	<300
93	>300	<300
94	>300	<300
95	>300	<300
96	>300	<300
97	>300	<300
98	>300	<300
99	>300	<300
100	>300	<300
101	>300	<300
102	>300	<300
103	>300	<300
104	>300	<300
105	>300	<300
106	>300	<300
107	>300	<300
108	>300	<300
109	>300	<300
110	>300	<300
111	>300	<300
112	>300	<300
113	>300	<300
114	>300	<300
115	>300	<300
116	>300	<300
117	>300	<300

Пример 66. Способ определения способности соединений формулы I ингибировать рекомбинантную SSAO/VAP-1 человека.

Активность рекомбинантной аминоксидазы SSAO/VAP-1 человека определяли с использованием

колориметрического метода со связыванием, как описано для моноаминоксидазы, медь-содержащих аминоксидаз и связанных ферментов (Holt A. and Palcic M., A peroxidase-coupled continuous absorbance plate-reader assay for flavin monoamine oxidases, copper-containing amine oxidases and related enzymes. Nat Protoc 2006; 1: 2498-2505). Вкратце, клонированная матрица кДНК, соответствующая остаткам 34-763 SSAO/VAP-1 человека и включающая сигнальную последовательность Ig каппа (κ) мыши, N-концевую flag-метку и сайт расщепления вируса гравировки табака (TEV), была встроена в вектор экспрессии млекопитающих (pLO-CMV) от Geneart AG. Этот вектор, содержащий остатки SSAO/VAP-1 человека, трансфицировали в Лес 8, клеточную линию CHO-K1, мутантную по гликозилированию. Клон, стабильно экспрессирующий SSAO/VAP-1 человека, выделяли и культивировали в больших масштабах. Активную SSAO/VAP-1 человека очищали и выделяли с использованием иммуноаффинной хроматографии. Ее использовали в качестве агента, обеспечивающего активность SSAO/VAP-1. Высокопроизводительный колориметрический анализ был разработан для применения с использованием формата с 96 лунками или 384 лунками. Вкратце, в стандартный 96-луночный планшет в каждую лунку добавляли 50 мкл очищенного SSAO/VAP-1 человека (0,25 мкг/мл) в 0,1 М буфере на основе фосфата натрия (pH 7,4). Тестируемые соединения растворяли в ДМСО и исследовали с построением кривой концентрация-эффект (CRC) с 4-11 точками данных, как правило, в микромолярном или наномолярном диапазоне, после инкубации с SSAO/VAP-1 человека в течение 30 мин при 37°C. После 30-минутной инкубации в соответствующую лунку добавляли 50 мкл реакционной смеси, содержащей 600 мкМ бензиламина (Sigma Aldrich), 120 мкМ Amplex Red (Sigma Aldrich) и 1,5 ед/мл пероксидазы хрена (Sigma Aldrich), приготовленной в 0,1 М буфере на основе фосфата натрия (pH 7,4). Единицы флуоресценции (RFU) измеряли каждые 2,5 мин в течение 30 мин при 37°C при длине волны возбуждения 565 нм и эмиссии 590 (Optima, BMG labtech). Наклон кинетической кривой для каждой лунки рассчитывали с использованием программного обеспечения для анализа данных MARS (BMG labtech) и указанное значение использовали для расчета значения IC_{50} (Dotmatics). Способность соединений формулы I ингибировать SSAO/VAP-1 показана в табл. 3.

Пример 67. Способ определения способности соединений формулы I ингибировать рекомбинантную MAO-B человека.

Специфичность соединений настоящего изобретения тестировали путем определения их способности ингибировать активность MAO-B *in vitro*. В качестве источника активности ферментов MAO-B использовали рекомбинантную MAO-B человека (0,06 мг/мл, Sigma Aldrich). Анализ проводили аналогично примеру SSAO/VAP-1 человека (пример 66), за исключением того, что использовали бензиламинный субстрат при 100 мкМ. Способность соединений формулы I ингибировать MAO-B показана в табл. 3.

Таблица 3. Селективность соединений формулы I в отношении LOX и LOXL2 по сравнению с SSAO/VAP-1 и MAO-B

Соединение	IC ₅₀ в отношении активности SSAO/VAP-1 (микромолярная)	IC ₅₀ в отношении активности MAO-B (микромолярная)
BAPN	>3	>3
1	>3	>3
2	>3	>3
3	>3	>3
4	>3	>3
5	>3	>3
6	>3	>3
7	>3	>3
8	>3	>3
9	>3	>3
10	>3	>3

11	>3	>3
12	>3	>3
13	>3	>3
14	>3	>3
15	>3	>3
16	>3	>3
17	>3	>3
18	>3	>3
19	>3	>3
20	>3	>3
21	>3	>3
22	>3	>3
23	>3	>3
24	>3	>3
25	>3	>3
26	>3	>3
27	>3	>3
28	>3	>3
29	>3	>3
30	>3	>3
31	>3	>3
32	>3	>3
33	>3	>3
34	>3	>3
35	>3	>3
36	>3	>3
37	>3	>3
38	>3	>3
39	>3	>3
40	>3	>3
41	>3	>3
42	>3	>3
43	>3	>3
44	>3	>3
45	>3	>3

46	>3	>3
47	>3	>3
48	>3	>3
49	>3	>3
50	>3	>3
51	>3	>3
52	>3	>3
53	>3	>3
54	>3	>3
55	>3	>3
56	>3	>3
57	>3	>3
58	>3	>3
59	>3	>3
60	>3	>3
61	>3	>3
62	>3	>3
63	>3	>3
64	>3	>3
65	>3	>3
66	>3	>3
67	>3	>3
68	>3	>3
69	>3	>3
70	>3	>3
71	>3	>3
72	>3	>3
73	>3	>3
74	>3	>3
75	>3	>3
76	>3	>3
77	>3	>3
78	>3	>3
79	>3	>3
80	>3	>3

81	>3	>3
82	>3	>3
83	>3	>3
84	>3	>3
85	>3	>3
86	>3	>3
87	>3	>3
88	>3	>3
89	>3	>3
90	>3	>3
91	>3	>3
92	>3	>3
93	>3	>3
94	>3	>3
95	>3	>3
96	>3	>3
97	>3	>3
98	>3	>3
99	>3	>3
100	>3	>3
101	>3	>3
102	>3	>3
103	>3	>3
104	>3	>3
105	>3	>3
106	>3	>3
107	>3	>3
108	>3	>3
109	>3	>3
110	>3	>3
111	>3	>3
112	>3	>3
113	nt	nt
114	nt	nt
115	nt	nt
116	nt	nt
117	nt	nt

Ферменты LOX и LOXL1-4 являются членами большого семейства флавин-зависимых и медь-зависимых аминоксидаз, которые включают SSAO/VAP-1 и моноаминоксидазу-В (MAO-B). Соединения согласно настоящему изобретению селективно ингибируют члены семейства ферментов LOX по сравне-

нию с SSAO/VAP-1, MAO-B и других членов семейства аминоксидаз. Примеры величины селективности можно увидеть в табл. 3.

Пример 68. Ингибирование фиброза печени, вызванного CCl_4

Анализ использования ингибиторов LOXL2 для лечения воспалительных/фиброзных заболеваний проводится с использованием модели фиброза печени, индуцированного CCl_4 . Травмы печени часто сопровождаются полной паренхиматозной регенерацией из-за регенеративной активности гепатоцитов. Непрерывное повреждение печени из-за введения CCl_4 приводит к накоплению внеклеточного матрикса, сопровождаемому рецидивирующим некрозом гепатоцитов, воспалением и регенеративными процессами, вызывая фиброз печени и, следовательно, цирроз печени (см. Natsume, M., et al., Attenuated liver fibrosis and depressed serum albumin levels in carbon tetrachloride-treated IL-6-deficient mice. *J. Leukoc. Biol.* 1999, 66, 601-608 also See Yao, Q.Y., et al. Inhibition by curcumin of multiple sites of the transforming growth factor-beta1 signalling pathway ameliorates the progression of liver fibrosis induced by carbon tetrachloride in rats. *BMC Complement Altern Med.* 2012 Sep 16;12(1):156.).

Крысам перорально вводили CCl_4 в концентрации 0,25 мкл/г в оливковом масле 3 раза в неделю в течение 6 недель. Соединение 25 давали при 0,1-100 мг/кг в течение всего периода экспериментальной процедуры или только через 3 недели после введения CCl_4 , а затем на протяжении всего исследования. По сравнению с группой, обработанной носителем, которая демонстрировала увеличение фиброза в печени, введение соединения 25 демонстрирует снижение до 50%, как показано красным окрашиванием печени Сириуса с количественной оценкой (см. фиг. 1). Кроме того, у мышей, обработанных соединением 25, наблюдалось статистически значимое снижение коллагена в печени с ингибированием >30% коллагена в анализе гидроксипролина.

Пример 69. Ингибирование фиброза легких, вызванного блеомицином.

Фиброз легких, вызванный блеомицином у грызунов, является широко распространенной экспериментальной моделью для определения антифибротической активности терапевтических агентов.

Фиброз индуцируется интраназальным введением сульфата блеомицина в дозе 0,05 ед/мышь в общем объеме 50 мкл PBS (см. Corbel, M., et al Inhibition of bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice by the matrix metalloproteinase inhibitor batimastat *J Pathol.* 2001 Apr; 193(4):538-45). Соединение 12 давали при 0,1-100 мг/кг в течение всего периода экспериментальной процедуры или через 7 дней после введения блеомицина, а затем на протяжении всего исследования.

Фиксированные в формалине части легких, окрашенные гематоксилином и эозином, оценивали в отношении фиброза в соответствии со шкалой, изложенной Ashcroft et al. (Simple method of estimating severity of pulmonary fibrosis on a numerical scale *J Clin Pathol* 1988; 41:467-470). Введение блеомицина увеличивает показатель Ашкрофта, при этом 15 мг/кг соединения 12 значительно уменьшает данный показатель в легких (см. фиг. 2).

Пример 70. Ингибирование диабетической нефропатии, вызванной стрептозотоцином.

Индукцированная стрептозотоцином (STZ) диабетическая нефропатия обычно используется для создания моделей диабета 1 типа у грызунов, у которых развивается повреждение почек вследствие повреждения клеток поджелудочной железы, сходного с диабетической нефропатией человека.

Данная модель может быть установлена для исследования антифибротических эффектов соединений в отношении развития фиброза почек.

Диабет индуцируется у мышей нокаутных по eNOS с фоном C57BL/6 путем внутрибрюшинной инъекции STZ (55 мг/кг в 0,1 М цитратном буфере) у мышей в возрасте 6-9 недель (см. Huang C et al, Blockade of KCa3.1 ameliorates renal fibrosis through a TGF- β 1/Smad pathway in diabetic mice. *Diabetes*, 2013 62(8):2923-2934).

Уровень сахара в крови (BSL) определяли из крови хвостовой вены. Мыши с $\text{BSL} > 16$ ммоль/л через две недели после инъекции STZ считаются диабетическими. Лечение соединением 12 проводили в течение 24 недель после постановки диагноза диабета в дозировке 0,1-100 мг/кг. По сравнению с группой, обработанной носителем, которая демонстрировала увеличение фиброза и снижение функции почек, введение соединения 12 приводит к уменьшению фиброза до 50% (окрашивание трихромом по Массону с выражением экспрессией коллагена и повреждением клубочков) (см. фиг. 3А-3С) и значительному улучшению функции почек, о чем свидетельствует количественное соотношение альбумин/креатинин (см. фиг. 4).

Пример 71. Ингибирование фиброза, вызванного инфарктом миокарда.

Перевязка сонной артерии является широко принятой экспериментальной моделью для индуцирования сердечного фиброза и определения антифибротической активности терапевтических агентов.

У мышей грудная клетка открывается посредством левой торакотомии. Левую коронарную артерию идентифицируют визуально с помощью стереомикроскопа, а нить 7-0 размещают вокруг артерии на 1-2 мм ниже левого предсердия. Перманентная окклюзия левой коронарной артерии является результатом перевязки нитью. Ишемия миокарда была подтверждена бледностью цвета сердца и подъемом сегмента ST. (см. Parajuli et al. Phosphatase PTEN is critically involved in post-myocardial infarction remodeling through the Akt/interleukin-10 signaling pathway *Basic Res Cardiol* (2012) 107:248).

Мыши были подвергнуты фиктивной хирургической процедуре или хирургической процедуре по

перевязке сонной артерии. Через 24 ч после операции у мышей выполняли эхокардиографию. Мышей обрабатывали соединением 25 в дозировке 0,1-100 мг/кг один раз в день в течение 21 (через 7 дней после перевязки сонной артерии) или 28 дней или физиологическим раствором в качестве средства для контроля через пероральный зонд. В конце эксперимента эхокардиографию повторяли для оценки функции левого желудочка и ремоделирования. Затем мышей подвергали эвтаназии для сбора сердца. Каждое сердце фотографировали и фиксировали 10% формалином. Сердца были разделены для окрашивания трихромом по Массону для измерения фиброза (см. фиг. 5).

Пример 72. Фиброз печени, вызванный стрептозотоцином и диетой с высоким содержанием жиров.

Фиброз печени, вызванный диетой с высоким содержанием жиров и углеводов, является наиболее распространенной причиной дисфункции печени и, в конечном счете, печеночной недостаточности. NASH индуцируют у самцов мышей одной подкожной инъекцией 200 мкг раствора стрептозотоцина через 2 дня после рождения и кормления диетой с высоким содержанием жира после 4-недельного возраста (модель STAM™). Модель STAM™ демонстрирует прогрессию NASH, которая похожа на болезнь у людей: мыши STAM™ проявляют NASH через 8 недель, который прогрессирует до фиброза через 12 недель (K. Saito et al. Characterization of hepatic lipid profiles in a mouse model with nonalcoholic steatohepatitis and subsequent fibrosis Sci Rep. 2015 Aug 20; 5:12466).

Соединение 112, которое представляет собой ингибитор LOXL2, вводили ежедневно посредством перорального желудочного зонда в дозировках от 10 до 30 мг/кг через 8 недель после применения стрептозотоцина. Мышей умерщвляли после того, как было установлено развитие NASH и образцы цельной крови были взяты посредством сердечной пункции. Образцы печени собирали и промывали холодным физиологическим раствором. Измеряли вес печени. Левые боковые, правые и хвостовые доли печени были заморожены в жидком азоте и их хранили при -80°C. Для окрашивания HE части вырезали из парафиновых блоков ткани печени, предварительно зафиксированных в растворе Буэна, и окрашивали раствором гематоксилина и эозина Лилли-Майера. Показатель активности NAFLD (NAS) был рассчитан в соответствии с критериями Клейнера (Kleiner DE. et al., Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology, 2005;41:1313). Чтобы визуализировать отложение коллагена, фиксированные части печени, фиксированные в растворе Буэна, окрашивали с использованием красного раствора пикро-сириуса и количество определяли площадь фиброза (см. фиг. 6).

Пример 73. Снижение образования поперечных связей коллагена в *in vitro* модели фибробластических очагов при IPF.

Легочная ткань пациентов с идиопатическим легочным фиброзом (IPF) характеризуется плотными скоплениями миофибробластов и внеклеточного матрикса (ECM), которые называются "фибробластические очаги". Используя новую модель фибробластических очагов *in vitro* (Jones et al., AJRCCM 191, 2015: A4912), было исследовано образование опосредуемых лизилоксидаз (LOX) коллагеновых поперечных сшивок и действие неселективного ингибитора LOX β-аминопропионитрила (BAPN), а также селективных ингибиторов лизилоксидазаподобного-2 (LOXL2).

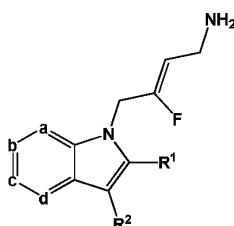
Культуры первичных фибробластов выращивали из клинических диагностических биопсий фиброзного легкого и хранили в жидком азоте. Затем фибробласты из подтвержденных случаев IPF были размножены и высеяны на мембраны трансвелл в оптимизированных условиях для осаждения зрелого коллагенового матрикса в присутствии BAPN или LOXL2-селективного ингибитора (соединение 112). После стимуляции с трансформирующим фактором роста β₁ (TGF-β₁) образовались многоклеточные очаги, которые были гистохимически похожи по организации на фибробластические очаги *in vivo*. Очаги культивировали еще 6 недель в присутствии TGF-β₁ и ингибиторов. Затем культуры собирали и замораживали в жидком азоте.

Для количественной оценки поперечных связей коллагена (Robins Biochem Soc Trans 2007; 35(5): 849-852; Saito et al Anal. Biochem. 1997; 253: 26-32; Sims, Avery & Bailey Methods in Molecular Biology 2000; vol 139: 11-26) культуры обрабатывали боргидридом калия для стабилизации восстанавливаемых незрелых перекрестных связей и гидролизировали в 6N HCl при 100°C в течение 16 ч. Общее содержание коллагена оценивали с помощью анализа гидроксипролина. Незрелые поперечные связи оценивали с помощью ЖХ/МС/МС и зрелые пиридинолиновые поперечные связи с помощью ИФА. Данные по поперечным связям выражены в виде молей поперечной связи на моль коллагена.

Количество незрелых и зрелых поперечных связей коллагена, опосредованных семейством LOX, увеличилось в течение 6 недель продолжительности модели. Как BAPN, так и LOXL2-селективный ингибитор (соединение 112) уменьшали образование поперечных связей зависимым от концентрации образом (см. фиг. 7a и 7b).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I



Формула I

или его стереоизомер, или фармацевтически приемлемая соль;

где a представляет собой N или CR³;

b представляет собой N или CR⁴;

c представляет собой N или CR⁵;

d представляет собой N или CR⁶;

и от 0 до 1 a, b, c и d представляют собой N;

R¹ выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и C₁₋₆алкила; где каждый C₁₋₆алкил представляет собой прямой или разветвленный алкил;

R² выбран из группы, состоящей из фенила, бензодиоксила, пиридинила и пиримидинила; где каждый R² необязательно замещен одним или более R¹²;

R³ выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, -C(O)OR⁸ и -C(O)NR⁹R¹⁰;

R⁴ выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, -C(O)OR⁸ и -C(O)NR⁹R¹⁰;

R⁵ выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксила, C₁₋₆алкила, C₃₋₇циклоалкила, -OO-C₁₋₆алкила, -CN, -NO₂, -NR⁹R¹⁰, -C(O)OR⁸, -C(O)NR⁹R¹⁰, -S(O₂)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O₂)R¹¹, -S(O₂)R¹¹, тетразола и оксадиазола; где каждый C₁₋₆алкил представляет собой прямой или разветвленный алкил; и где каждый C₁₋₆алкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, -OH и -O-C₁₋₃алкила;

R⁶ выбран из группы, состоящей из водорода и галогена;

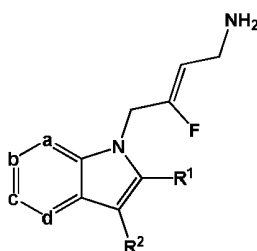
R⁸ выбран из группы, состоящей из водорода и C₁₋₆алкила;

R⁹ и R¹⁰ независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C₁₋₆алкила; где каждый C₁₋₆алкил представляет собой прямой или разветвленный алкил;

R¹¹ представляет собой C₁₋₆алкил; где каждый C₁₋₆алкил представляет собой прямой или разветвленный алкил; и где каждый C₁₋₆алкил необязательно замещен одним или более галогенами; и

R¹² выбран из группы, состоящей из галогена, C₁₋₆алкила, -O-C₁₋₆алкила, -S-C₁₋₆алкила, -C(O)OR⁸, -C(O)NR⁹R¹⁰, -S(O₂)NR⁹R¹⁰ и -S(O₂)R¹¹; где каждый C₁₋₆алкил представляет собой прямой или разветвленный алкил; и где каждый C₁₋₆алкил необязательно замещен одним или более галогенами.

2. Соединение по п.1 формулы I



Формула I

или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль;

где a представляет собой CR³, b представляет собой CR⁴, c представляет собой CR⁵ и d представляет собой CR⁶; или

a представляет собой CR³, b представляет собой CR⁴, c представляет собой CR⁵ и d представляет собой N; или

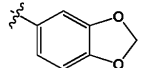
a представляет собой CR³, b представляет собой CR⁴, c представляет собой N и d представляет собой CR⁶; или

a представляет собой CR³, b представляет собой N, c представляет собой CR⁵ и d представляет собой CR⁶; или

a представляет собой N, b представляет собой CR⁴, c представляет собой CR⁵ и d представляет со-

бой CR⁶;

R¹ выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и C₁₋₃алкила; где каждый C₁₋₃алкил представляет собой прямой или разветвленный алкил;

R² выбран из группы, состоящей из фенила , 1,3-бензодиоксила , 2-пиридинила , 3-пиридинила , 4-пиридинила  и 5-пиримидинила ; где каждый R² является незамещенным или замещен одним или более R¹²;

R³ выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C(O)OH и C(O)N(CH₃)₂;

R⁴ выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C(O)OH, C(O)OCH₃, C(O)NH₂ и C(O)N(CH₃)₂;

R⁵ выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксила, C₁₋₄алкила, циклопропила, -O-C₁₋₄алкила, -CN, -NO₂, -NR⁹R¹⁰, -C(O)OR⁸, -C(O)NR⁹R¹⁰, -S(O₂)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O₂)R¹¹, -S(O₂)R¹, тетразола и оксадиазола; где каждый C₁₋₄алкил представляет собой прямой или разветвленный алкил; и где каждый C₁₋₄алкил является незамещенным или замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, -OH и -O-C₁₋₃алкила;

R⁶ выбран из группы, состоящей из водорода и хлора;

R⁸ выбран из группы, состоящей из водорода, метила и этила;

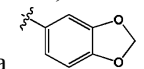
R⁹ и R¹⁰ независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C₁₋₄алкила; где каждый C₁₋₄алкил представляет собой прямой или разветвленный алкил;

R¹¹ представляет собой C₁₋₃алкил; где каждый C₁₋₃алкил представляет собой прямой или разветвленный алкил; и где каждый C₁₋₃алкил является незамещенным или замещен одним или более галогенами; и

R¹² выбран из группы, состоящей из галогена, C₁₋₄алкила, -O-C₁₋₄алкила, -C(O)OR⁸, -C(O)NR⁹R¹⁰, -S(O₂)NR⁹R¹⁰, -SCH₃ и -S(O₂)R¹¹; где каждый C₁₋₄алкил представляет собой прямой или разветвленный алкил; и где каждый C₁₋₄алкил является незамещенным или замещен одним или более галогенами.

3. Соединение по п.1 или 2 формулы I,

где R¹ выбран из группы, состоящей из водорода, хлора, метила и изопропила;

R² выбран из группы, состоящей из фенила , 1,3-бензодиоксила , 2-пиридинила , 3-пиридинила , 4-пиридинила  и 5-пиримидинила ; где каждый R² является незамещенным или замещен одним или более R¹²;

R³ выбран из группы, состоящей из водорода, фтора, хлора, C(O)OH и C(O)N(CH₃)₂;

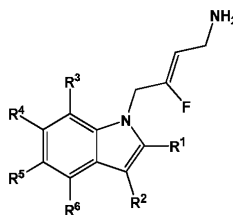
R⁴ выбран из группы, состоящей из водорода, фтора, хлора, C(O)OH, C(O)OCH₃, C(O)NH₂ и C(O)N(CH₃)₂;

R⁵ выбран из группы, состоящей из водорода, фтора, хлора, гидроксила, -CH₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CF₂CH₃, циклопропила, -C(CH₃)₂OH, -CH₂OCH₃, -OCH₃, -OCF₃, -CN, -NO₂, -N(CH₃)₂, -C(O)OH, -C(O)OCH₃, -C(O)O-этила, -C(O)N(CH₃)₂, -C(O)NHCH₃, -C(O)M¹-изопропила, -C(O)MCH₃-изопропила, -C(O)M¹-третбутила, -S(O₂)N(CH₃)₂, -S(O₂)NH₂, -NHS(O₂)CH₃, -S(O₂)CH₃, -S(O₂)-изопропила, тетразола и оксадиазола;

R⁶ выбран из группы, состоящей из водорода и хлора; и

R¹² выбран из группы, состоящей из фтора, хлора, -CH₃, -третбутила, CF₃, -O-CH₃, -C(O)OH, -C(O)O-этила, -C(O)N(CH₃)₂, -S(O₂)N(CH₃)₂, S(O₂)NHCH₃, -S(O₂)NH₂, -SCH₃, -S(O₂)CH₃, -S(O₂)-этила, -S(O₂)-изопропила и -S(O₂)CF₃.

4. Соединение по п.1 формулы Ia



Формула Ia

или его фармацевтически приемлемая соль;

где R¹ выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и C₁₋₆алкила;

R² выбран из группы, состоящей из фенила, бензодиоксила, пиридинила и пиримидинила; где каждый R² необязательно замещен одним или более R¹²;

R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, $-C(O)OR^8$ и $-C(O)NR^9R^{10}$;
 R^4 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, $-C(O)OR^8$ и $-C(O)NR^9R^{10}$;
 R^5 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксила, C_{1-6} алкила, C_{3-7} циклоалкила, $-O-C_{1-6}$ алкила, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-S(O_2)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O_2)R^{11}$, $-S(O_2)R^{11}$, тетразола и оксадиазола; где каждый C_{1-6} алкил представляет собой прямой или разветвленный алкил; и где каждый C_{1-6} алкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена и $-OH$;

R^6 выбран из группы, состоящей из водорода и галогена;

R^8 выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} алкила;

R^9 и R^{10} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} алкила; где каждый C_{1-6} алкил представляет собой прямой или разветвленный алкил;

R^{11} представляет собой C_{1-6} алкил; где каждый C_{1-6} алкил представляет собой прямой или разветвленный алкил; и где каждый C_{1-6} алкил необязательно замещен одним или более галогенами; и

R^{12} выбран из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила, $-O-C_{1-6}$ алкила, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-S(O_2)NR^9R^{10}$ и $-S(O_2)R^{11}$; где каждый C_{1-6} алкил представляет собой прямой или разветвленный алкил; и где каждый C_{1-6} алкил необязательно замещен одним или более галогенами.

5. Соединение по п.4 формулы Ia,

где R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, хлора и метила;

R^2 выбран из группы, состоящей из фенила, 1,3-бензодиоксила, 2-пиридинила, 3-пиридинила, 4-пиридинила и 5-пиримидинила; где каждый R^2 является незамещенным или замещен одним или более R^{12} ;

R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, хлора, фтора, $C(O)OH$ и $C(O)N(CH_3)_2$;

R^4 выбран из группы, состоящей из водорода, хлора, фтора, $C(O)OH$, $C(O)OCH_3$, $C(O)NH_2$ и $C(O)N(CH_3)_2$;

R^5 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксила, C_{1-4} алкила, циклопропила, $-O-C_{1-4}$ алкила, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-S(O_2)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O_2)R^{11}$, $-S(O_2)R^{11}$, тетразола и оксадиазола; где каждый C_{1-4} алкил представляет собой прямой или разветвленный алкил; и где каждый C_{1-4} алкил является незамещенным или замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена и $-OH$;

R^6 выбран из группы, состоящей из водорода и хлора;

R^8 выбран из группы, состоящей из водорода, метила и этила;

R^9 и R^{10} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила; где каждый C_{1-4} алкил представляет собой прямой или разветвленный алкил;

R^{11} представляет собой C_{1-3} алкил; где каждый C_{1-3} алкил представляет собой прямой или разветвленный алкил; и где каждый C_{1-3} алкил является незамещенным или замещен одним или более галогенами; и

R^{12} выбран из группы, состоящей из галогена, C_{1-4} алкила, $-O-C_{1-4}$ алкила, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-S(O_2)NR^9R^{10}$ и $-S(O_2)R^{11}$; где каждый C_{1-4} алкил представляет собой прямой или разветвленный алкил; и где каждый C_{1-4} алкил является незамещенным или замещен одним или более галогенами.

6. Соединение по п.4 или 5 формулы Ia,

где R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, хлора и метила;

R^2 выбран из группы, состоящей из фенила, 1,3-бензодиоксила, 2-пиридинила, 3-пиридинила, 4-пиридинила и 5-пиримидинила; где каждый R^2 является незамещенным или замещен одним или более R^{12} ;

R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, хлора, фтора, $C(O)OH$ и $C(O)N(CH_3)_2$;

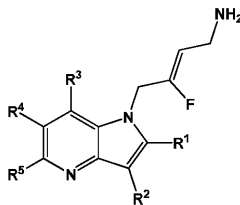
R^4 выбран из группы, состоящей из водорода, хлора, фтора, $C(O)OH$, $C(O)OCH_3$, $C(O)NH_2$ и $C(O)N(CH_3)_2$;

R^5 выбран из группы, состоящей из водорода, фтора, хлора, гидроксила, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CF_2CH_3$, циклопропила, $-C(CH_3)_2OH$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)O$ -этила, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)NH$ -изопропила, $-C(O)NCH_3$ -изопропила, $-C(O)NH$ -третбутила, $-S(O_2)N(CH_3)_2$, $-S(O_2)NH_2$, $-NHS(O_2)CH_3$, $-S(O_2)CH_3$, $-S(O_2)$ -изопропила, тетразола и оксадиазола;

R^6 выбран из группы, состоящей из водорода и хлора; и

R^{12} выбран из группы, состоящей из фтора, хлора, $-CH_3$, $-третбутила$, CF_3 , $-O-CH_3$, $-C(O)OH$, $-C(O)O$ -этила, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-S(O_2)N(CH_3)_2$, $S(O_2)NHCH_3$, $-S(O_2)NH_2$, $-S(O_2)CH_3$, $-S(O_2)$ -этила, $-S(O_2)$ -изопропила и $-S(O_2)CF_3$.

7. Соединение по п.1 формулы Ib



Формула Ib

или его фармацевтически приемлемая соль;

где R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и C_{1-6} алкила; где каждый C_{1-6} алкил представляет собой прямой или разветвленный алкил;

R^2 представляет собой фенил, замещенный одним или более R^{12} ;

R^3 представляет собой водород;

R^4 выбран из группы, состоящей из водорода и галогена;

R^5 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксильной, C_{1-6} алкильной, $O-C_{1-6}$ алкильной, $-NR^9R^{10}$, $-C(O)OR^8$ и $-C(O)NR^9R^{10}$; где каждый C_{1-6} алкил представляет собой прямой или разветвленный алкил; и где каждый C_{1-6} алкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, $-OH$ и $-O-C_{1-3}$ алкила;

R^8 выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} алкила;

R^9 и R^{10} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} алкила; где каждый C_{1-6} алкил представляет собой прямой или разветвленный алкил;

R^{11} представляет собой C_{1-6} алкил; где каждый C_{1-6} алкил представляет собой прямой или разветвленный алкил; и

R^{12} выбран из группы, состоящей из $-S-C_{1-6}$ алкила, $-S(O_2)NR^9R^{10}$ и $-S(O_2)R^{11}$.

8. Соединение по п.7 формулы Ib,

где R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, хлора, метила и изопропила;

R^2 представляет собой фенил, замещенный одним или более R^{12} ;

R^3 представляет собой водород;

R^4 выбран из группы, состоящей из водорода, фтора и хлора;

R^5 выбран из группы, состоящей из водорода, фтора, гидроксильной, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CF_2CH_3$, $-C(CH_3)_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-OCH_3$, $-C(O)OH$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)O$ -этила, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-C(O)NHCH_3$ и $-C(O)NH$ -изопропила; и

R^{12} выбран из группы, состоящей из $-SCH_3$, $-S(O_2)N(CH_3)_2$, $-S(O_2)NH_2$, $-S(O_2)CH_3$, $-S(O_2)$ -этила и $-S(O_2)$ -изопропила.

9. Соединение по п.7 или 8 формулы Ib,

где R^1 представляет собой метил;

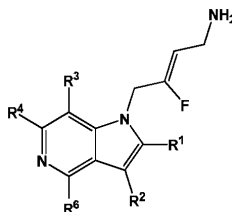
R^2 представляет собой фенил, замещенный $-S(O_2)CH_3$;

R^3 представляет собой водород;

R^4 представляет собой водород; и

R^5 представляет собой метил.

10. Соединение по п.1 формулы Ic



Формула Ic

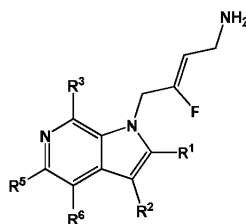
или его фармацевтически приемлемая соль;

где R^1 представляет собой C_{1-6} алкил;

R^2 представляет собой фенил, замещенный одним R^{12} ; и

каждый из R^3 , R^4 и R^6 представляет собой водород.

11. Соединение по п.1 формулы Id



Формула Id

или его фармацевтически приемлемая соль;

где R^1 представляет собой C_{1-6} алкил;

R^2 представляет собой фенил или 3-пиридинил; где каждый R^2 необязательно замещен одним R^{12} ;



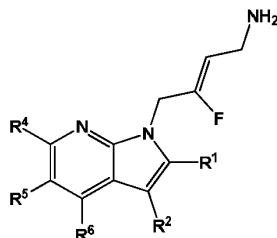
каждый из R^3 и R^6 представляет собой водород;

R^5 представляет собой водород или галоген;

R^9 и R^{10} независимо представляют собой C_{1-6} алкил; и

R^{12} представляет собой $-S(O_2)NR^9R^{10}$.

12. Соединение по п.1 формулы Ie



Формула Ie

или его фармацевтически приемлемая соль;

где R^1 представляет собой C_{1-6} алкил;

R^2 представляет собой фенил, замещенный одним R^{12} ;

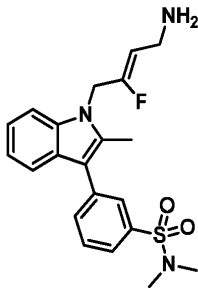
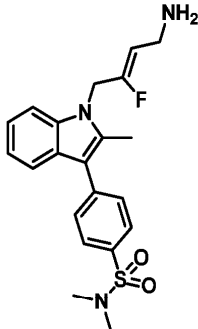
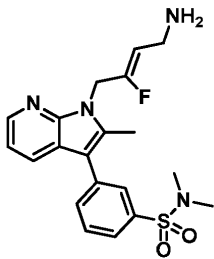
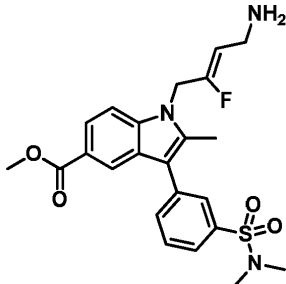
каждый из R^4 , R^5 и R^6 представляет собой водород;

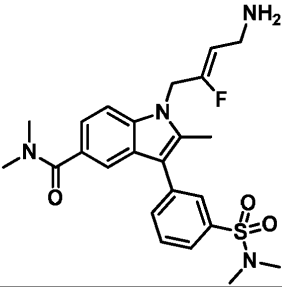
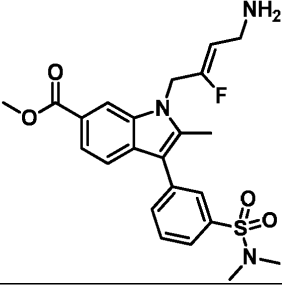
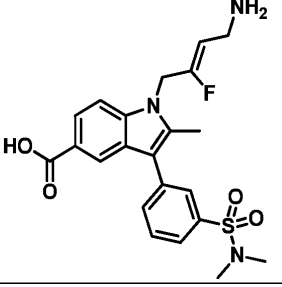
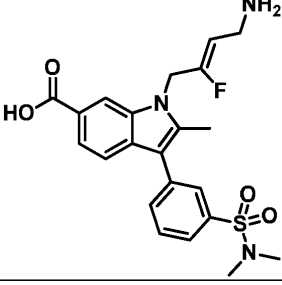
R^9 и R^{10} независимо представляют собой C_{1-6} алкил; и

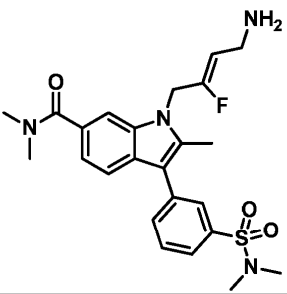
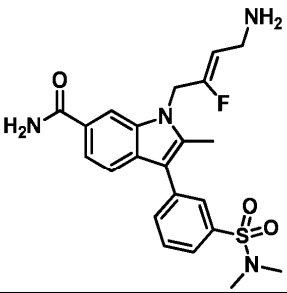
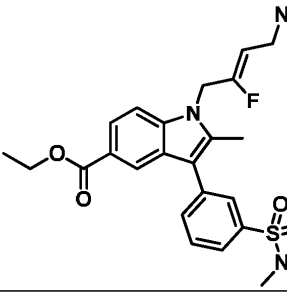
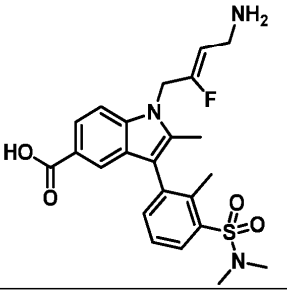
R^{12} представляет собой $-S(O_2)NR^9R^{10}$.

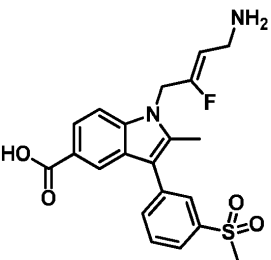
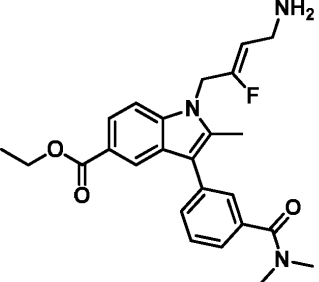
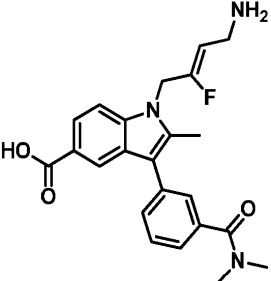
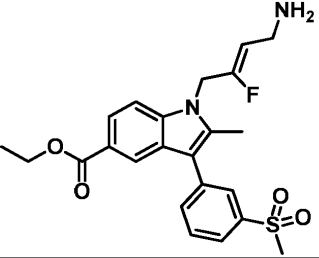
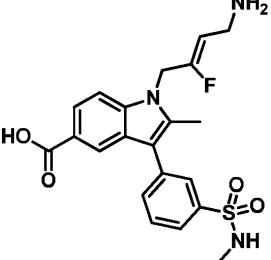
13. Соединение по п.1, выбранное из группы, состоящей из:

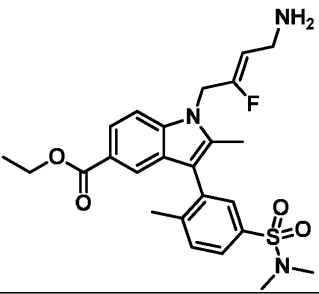
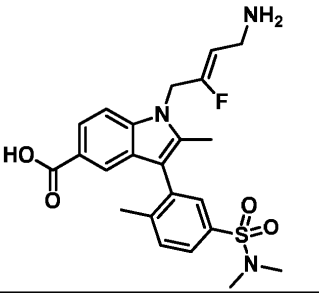
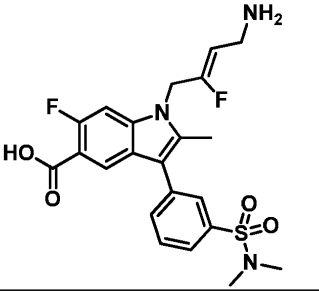
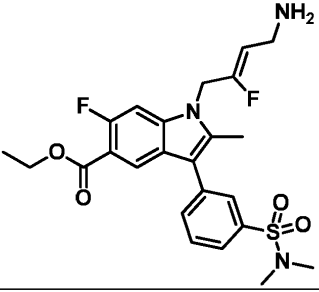
1		(Z)-3-фтор-4-(3-(4-фторфенил)-1H-индол-1-ил)бут-2-ен-1-амин
---	--	---

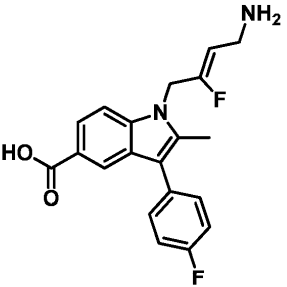
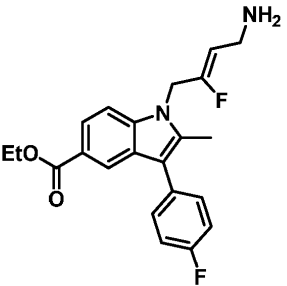
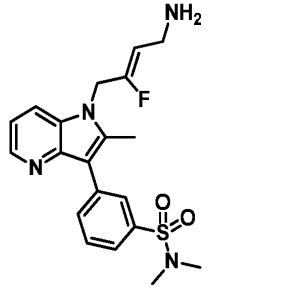
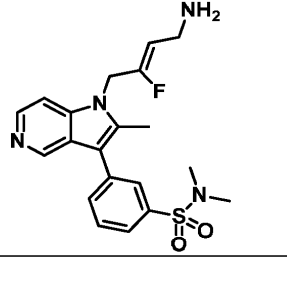
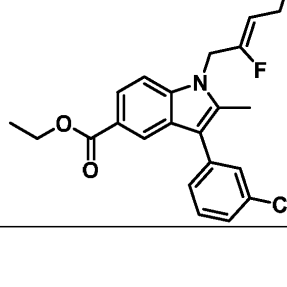
2		(Z)-3-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-2-метил-1 <i>H</i> -индол-3-ил)- <i>N,N</i> -диметилбензолсульфонамид
3		(Z)-4-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-2-метил-1 <i>H</i> -индол-3-ил)- <i>N,N</i> -диметилбензолсульфонамид
4		(Z)-3-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-2-метил-1 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>b</i>]пиридин-3-ил)- <i>N,N</i> -диметилбензолсульфонамид
5		(Z)-метил-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(3-(<i>N,N</i> -диметилсульфамоил)фенил)-2-метил-1 <i>H</i> -индол-5-карбоксилат

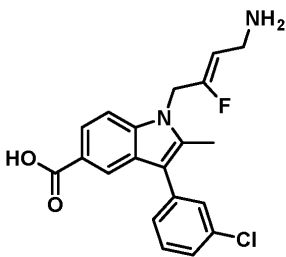
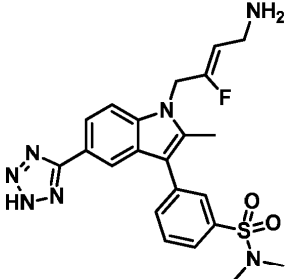
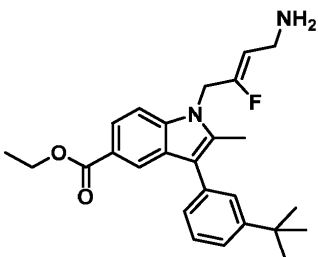
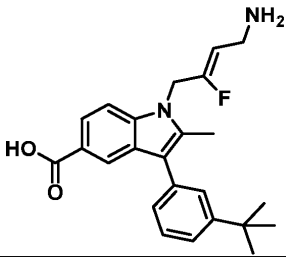
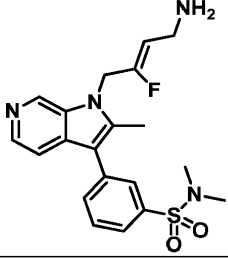
6		(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(3-(<i>N,N</i> -диметилсульфамоил)фенил)- <i>N,N</i> ,2-триметил-1 <i>H</i> -индол-5-карбоксамид
7		(Z)-метил-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(3-(<i>N,N</i> -диметилсульфамоил)фенил)-2-метил-1 <i>H</i> -индол-6-карбоксилат
8		(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(3-(<i>N,N</i> -диметилсульфамоил)фенил)-2-метил-1 <i>H</i> -индол-5-карбоновая кислота
9		(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(3-(<i>N,N</i> -диметилсульфамоил)фенил)-2-метил-1 <i>H</i> -индол-6-карбоновая кислота

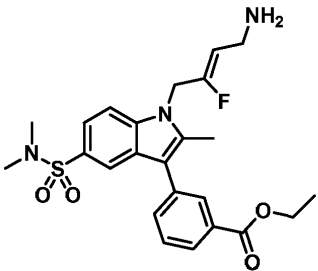
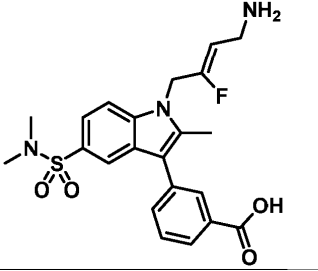
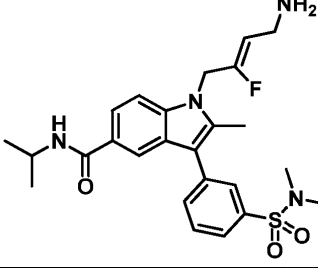
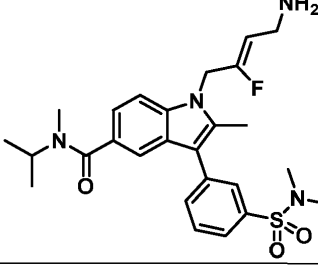
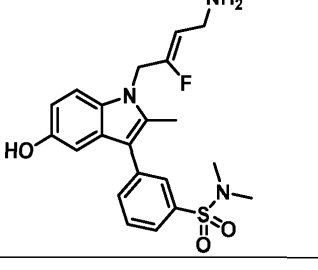
10		(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(3-(<i>N,N</i> -диметилсульфамоил)фенил)- <i>N,N</i> ,2-триметил-1 <i>H</i> -индол-6-карбоксамид
11		(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(3-(<i>N,N</i> -диметилсульфамоил)фенил)-2-метил-1 <i>H</i> -индол-6-карбоксамид
12		(Z)-этил-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(3-(<i>N,N</i> -диметилсульфамоил)фенил)-2-метил-1 <i>H</i> -индол-5-карбоксилат
13		(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(3-(<i>N,N</i> -диметилсульфамоил)-2-метилфенил)-2-метил-1 <i>H</i> -индол-5-карбоновая кислота

14		(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-2-метил-3-(3-(метилсульфонил)фенил)-1 <i>H</i> -индол-5-карбоновая кислота
15		(Z)-этил-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(3-(диметилкарбамоил)фенил)-2-метил-1 <i>H</i> -индол-5-карбоксилат
16		(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(3-(диметилкарбамоил)фенил)-2-метил-1 <i>H</i> -индол-5-карбоновая кислота
17		(Z)-этил-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-2-метил-3-(3-(метилсульфонил)фенил)-1 <i>H</i> -индол-5-карбоксилат
18		(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-2-метил-3-(3-(N-метилсульфамоил)фенил)-1 <i>H</i> -индол-5-карбоновая кислота

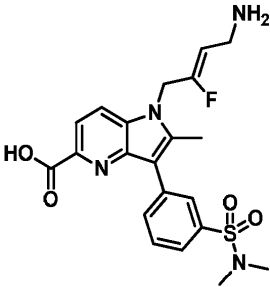
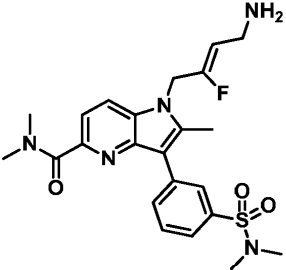
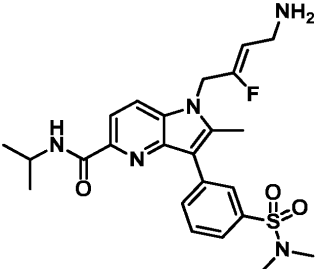
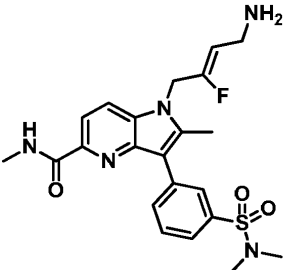
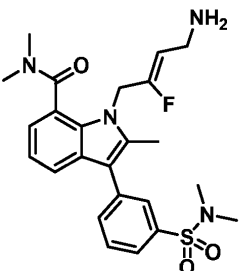
19		(Z)-этил-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(5-(<i>N,N</i> -диметилсульфамоил)-2-метилфенил)-2-метил-1 <i>H</i> -индол-5-карбоксилат
20		(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(5-(<i>N,N</i> -диметилсульфамоил)-2-метилфенил)-2-метил-1 <i>H</i> -индол-5-карбоновая кислота
21		(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(3-(<i>N,N</i> -диметилсульфамоил)фенил)-6-фтор-2-метил-1 <i>H</i> -индол-5-карбоновая кислота
22		(Z)-этил-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(3-(<i>N,N</i> -диметилсульфамоил)фенил)-6-фтор-2-метил-1 <i>H</i> -индол-5-карбоксилат

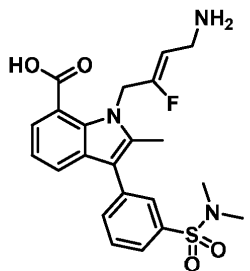
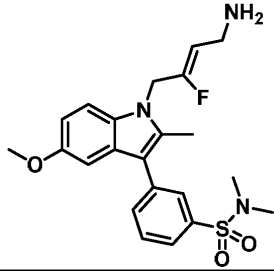
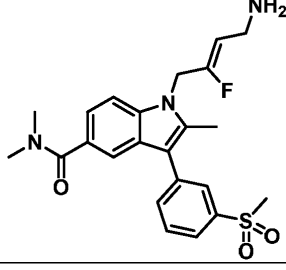
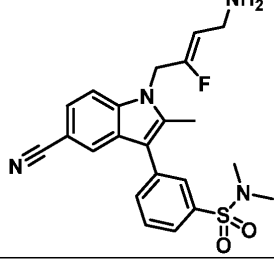
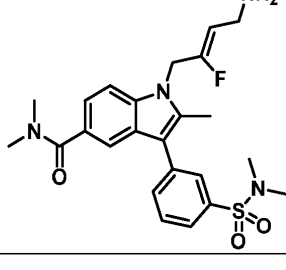
23		(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(4-фторфенил)-2-метил-1 <i>H</i> -индол-5-карбоновая кислота
24		этил-(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(4-фторфенил)-2-метил-1 <i>H</i> -индол-5-карбоксилат
25		(Z)-3-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-2-метил-1 <i>H</i> -пирроло[3,2- <i>b</i>]пиридин-3-ил)- <i>N,N</i> -диметилбензолсульфонамид
26		(Z)-3-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-2-метил-1 <i>H</i> -пирроло[3,2- <i>c</i>]пиридин-3-ил)- <i>N,N</i> -диметилбензолсульфонамид
27		этил-(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(3-хлорфенил)-2-метил-1 <i>H</i> -индол-5-карбоксилат

28		(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(3-хлорфенил)-2-метил-1 <i>H</i> -индол-5-карбоновая кислота
29		(Z)-3-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-2-метил-5-(2 <i>H</i> -тетразол-5-ил)-1 <i>H</i> -индол-3-ил)- <i>N,N</i> -диметилбензолсульфонамид
30		этил-(<i>Z</i>)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(3-(трет-бутил)фенил)-2-метил-1 <i>H</i> -индол-5-карбоксилат
31		(<i>Z</i>)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(3-(трет-бутил)фенил)-2-метил-1 <i>H</i> -индол-5-карбоновая кислота
32		(<i>Z</i>)-3-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-2-метил-1 <i>H</i> -пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)- <i>N,N</i> -диметилбензолсульфонамид

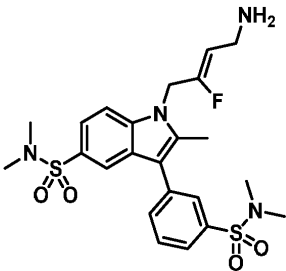
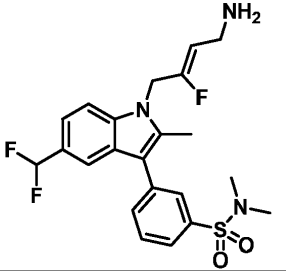
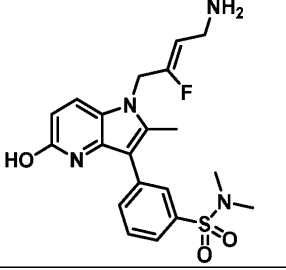
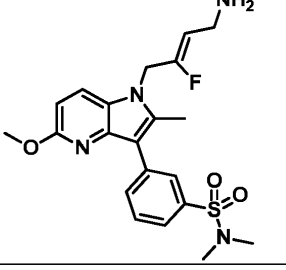
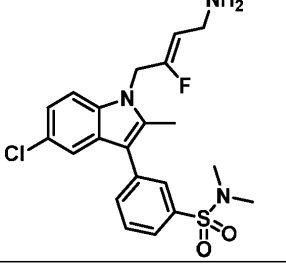
33		этил-(<i>Z</i>)-3-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-5-(<i>N,N</i> -диметилсульфамоил)-2-метил-1 <i>H</i> -индол-3-ил)бензоат
34		(<i>Z</i>)-3-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-5-(<i>N,N</i> -диметилсульфамоил)-2-метил-1 <i>H</i> -индол-3-ил)бензойная кислота
35		(<i>Z</i>)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(3-(<i>N,N</i> -диметилсульфамоил)фенил)- <i>N</i> -изопропил-2-метил-1 <i>H</i> -индол-5-карбоксамид
36		(<i>Z</i>)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(3-(<i>N,N</i> -диметилсульфамоил)фенил)- <i>N</i> -изопропил- <i>N</i> ,2-диметил-1 <i>H</i> -индол-5-карбоксамид
37		(<i>Z</i>)-3-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-5-гидрокси-2-метил-1 <i>H</i> -индол-3-ил)- <i>N,N</i> -диметилбензолсульфонамид

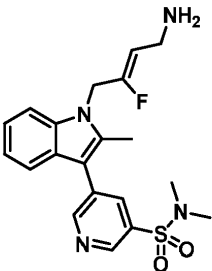
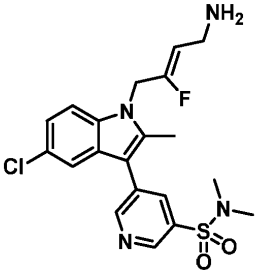
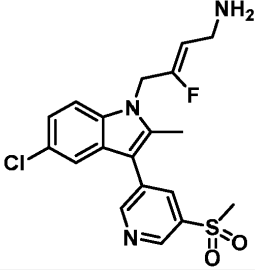
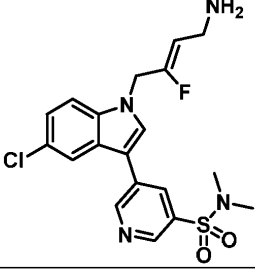
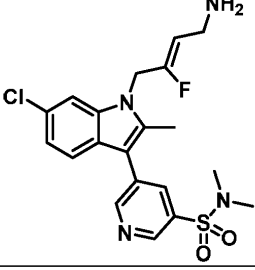
38		(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-2-метил-3-(3-(<i>N</i> -метилметилсульфонамидо)фенил)-1 <i>H</i> -индол-5-карбоновая кислота
39		(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)- <i>N,N</i> ,2-триметил-3-(3-(<i>N</i> -метилметилсульфонамидо)фенил)-1 <i>H</i> -индол-5-карбоксамид
40		(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(5-(<i>N,N</i> -диметилсульфамоил)пиридин-3-ил)-2-метил-1 <i>H</i> -индол-5-карбоновая кислота
41		(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(5-(<i>N,N</i> -диметилсульфамоил)пиридин-3-ил)- <i>N,N</i> ,2-триметил-1 <i>H</i> -индол-5-карбоксамид
42		(Z)-этил-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(3-(<i>N,N</i> -диметилсульфамоил)фенил)-2-метил-1 <i>H</i> -пирроло[3,2- <i>b</i>]пиридин-5-карбоксилат

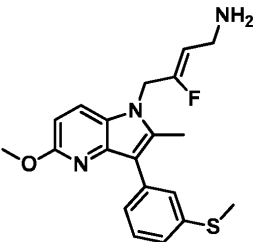
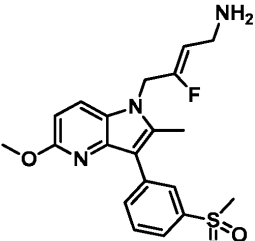
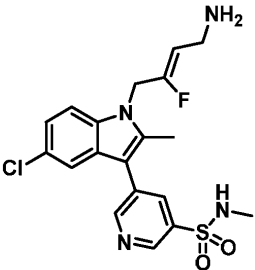
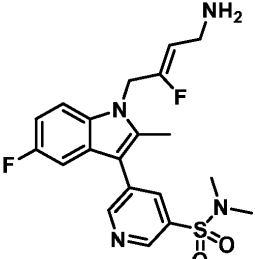
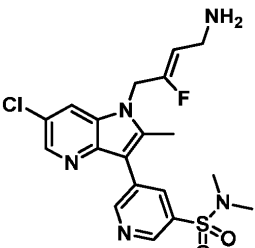
43		(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(3-(<i>N,N</i> -диметилсульфамоил)фенил)-2-метил-1 <i>H</i> -пирроло[3,2- <i>b</i>]пиридин-5-карбоновая кислота
44		(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(3-(<i>N,N</i> -диметилсульфамоил)фенил)- <i>N,N</i> ,2-триметил-1 <i>H</i> -пирроло[3,2- <i>b</i>]пиридин-5-карбоксамид
45		(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(3-(<i>N,N</i> -диметилсульфамоил)фенил)- <i>N</i> -изопропил-2-метил-1 <i>H</i> -пирроло[3,2- <i>b</i>]пиридин-5-карбоксамид
46		(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(3-(<i>N,N</i> -диметилсульфамоил)фенил)- <i>N</i> ,2-диметил-1 <i>H</i> -пирроло[3,2- <i>b</i>]пиридин-5-карбоксамид
47		(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(3-(<i>N,N</i> -диметилсульфамоил)фенил)- <i>N,N</i> ,2-триметил-1 <i>H</i> -индол-7-карбоксамид

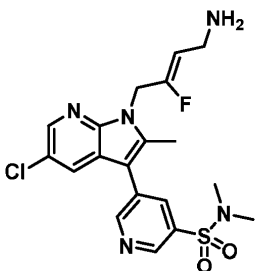
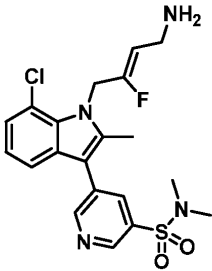
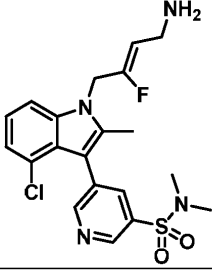
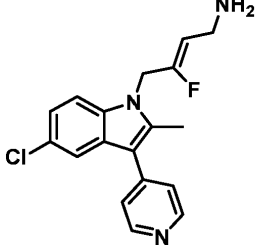
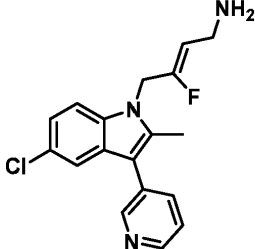
48		(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(3-(<i>N,N</i> -диметилсульфамонил)фенил)-2-метил-1 <i>H</i> -индол-7-карбоновая кислота
49		(Z)-3-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-5-метокси-2-метил-1 <i>H</i> -индол-3-ил)- <i>N,N</i> -диметилбензолсульфонамид
50		(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)- <i>N,N</i> ,2-триметил-3-(3-(метилсульфонил)фенил)-1 <i>H</i> -индол-5-карбоксамид
51		(Z)-3-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-5-циано-2-метил-1 <i>H</i> -индол-3-ил)- <i>N,N</i> -диметилбензолсульфонамид
52		(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(3-(<i>N,N</i> -диметилсульфамонил)фенил)- <i>N,N</i> ,2-триметил-1 <i>H</i> -индол-5-карбоксамид

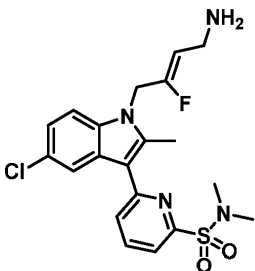
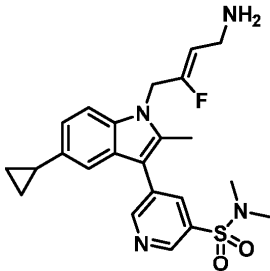
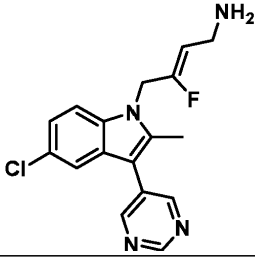
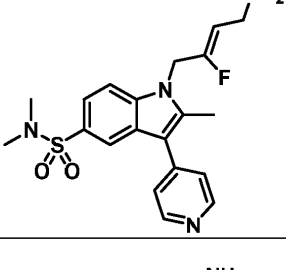
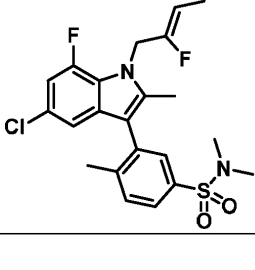
53		(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(3-(<i>N,N</i> -диметилсульфамоил)фенил)- <i>N,N</i> ,2-триметил-1 <i>H</i> -пирроло[3,2- <i>b</i>]пиридин-5-карбоксамид
54		(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)- <i>N,N</i> ,2-триметил-3-(3-сульфамоилфенил)-1 <i>H</i> -индол-5-карбоксамид
55		(Z)-3-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-2-метил-5-(1,2,4-оксадиазол-3-ил)-1 <i>H</i> -индол-3-ил)- <i>N,N</i> -диметилбензолсульфонамид
56		(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)- <i>N,N</i> ,2-триметил-3-(3-(трифторметил)фенил)-1 <i>H</i> -индол-5-карбоксамид
57		(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)- <i>N,N</i> ,2-триметил-3-(3-((трифторметил)сульфонил)фенил)-1 <i>H</i> -индол-5-карбоксамид

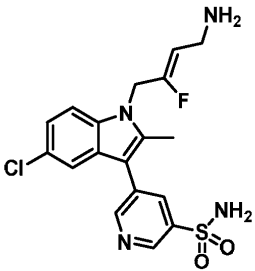
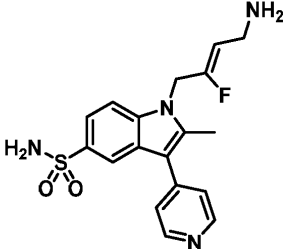
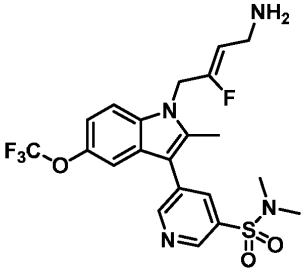
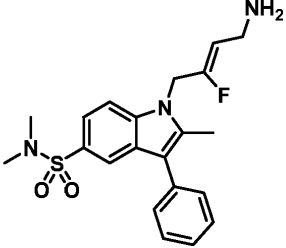
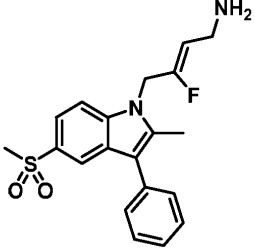
58		(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(3-(<i>N,N</i> -диметилсульфамоил)фенил)- <i>N,N</i> ,2-триметил-1 <i>H</i> -индол-5-сульфонамид
59		(Z)-3-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-5-(дифторметил)-2-метил-1 <i>H</i> -индол-3-ил)- <i>N,N</i> -диметилбензол-сульфонамид
60		(Z)-3-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-5-гидрокси-2-метил-1 <i>H</i> -пирроло[3,2- <i>b</i>]пиридин-3-ил)- <i>N,N</i> -диметилбензолсульфонамид
61		(Z)-3-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-5-метокси-2-метил-1 <i>H</i> -пирроло[3,2- <i>b</i>]пиридин-3-ил)- <i>N,N</i> -диметилбензолсульфонамид
62		(Z)-3-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-5-хлор-2-метил-1 <i>H</i> -индол-3-ил)- <i>N,N</i> -диметилбензолсульфонамид

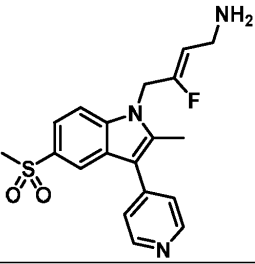
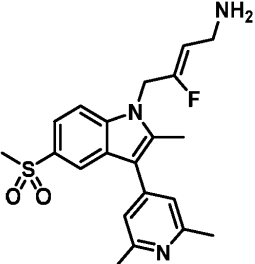
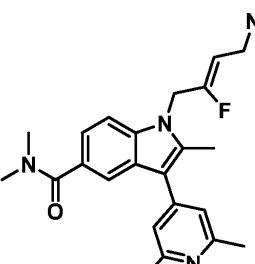
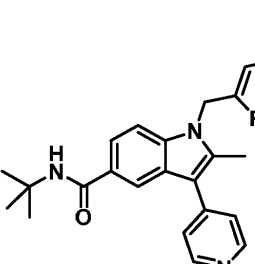
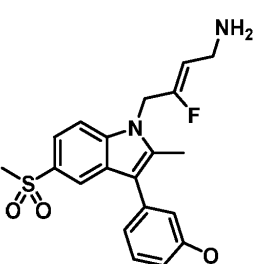
63		(Z)-5-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-2-метил-1 <i>H</i> -индол-3-ил)- <i>N,N</i> -диметилпиридин-3-сульфонамид
64		(Z)-5-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-5-хлор-2-метил-1 <i>H</i> -индол-3-ил)- <i>N,N</i> -диметилпиридин-3-сульфонамид
65		(Z)-4-(5-хлор-2-метил-3-(5-(метилсульфонил)пиридин-3-ил)-1 <i>H</i> -индол-1-ил)-3-фторбут-2-ен-1-амин
66		(Z)-5-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-5-хлор-1 <i>H</i> -индол-3-ил)- <i>N,N</i> -диметилпиридин-3-сульфонамид
67		(Z)-5-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-6-хлор-2-метил-1 <i>H</i> -индол-3-ил)- <i>N,N</i> -диметилпиридин-3-сульфонамид

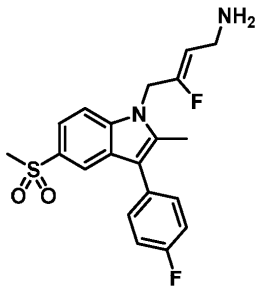
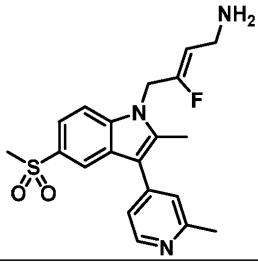
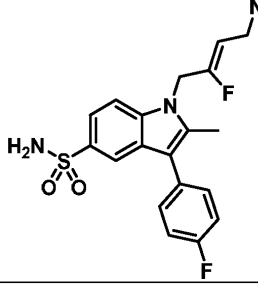
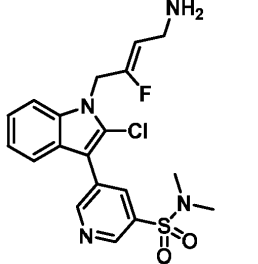
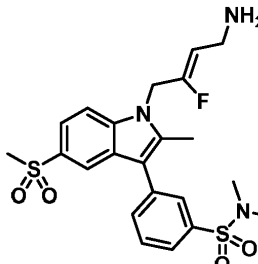
68		(Z)-3-фтор-4-(5-метокси-2-метил-3-(3-(метилтио)фенил)-1 <i>H</i> -пирроло[3,2- <i>b</i>]пиридин-1-ил)бут-2-ен-1-амин
69		(Z)-3-фтор-4-(5-метокси-2-метил-3-(3-(метилсульфонил)фенил)-1 <i>H</i> -пирроло[3,2- <i>b</i>]пиридин-1-ил)бут-2-ен-1-амин
70		(Z)-5-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-5-хлор-2-метил-1 <i>H</i> -индол-3-ил)- <i>N</i> -метилпиридин-3-сульфонамид
71		(Z)-5-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-5-фтор-2-метил-1 <i>H</i> -индол-3-ил)- <i>N,N</i> -диметилпиридин-3-сульфонамид
72		(Z)-5-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-6-хлор-2-метил-1 <i>H</i> -пирроло[3,2- <i>b</i>]пиридин-3-ил)- <i>N,N</i> -диметилпиридин-3-сульфонамид

73		(Z)-5-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-5-хлор-2-метил-1 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>b</i>]пиридин-3-ил)- <i>N,N</i> -диметилпиридин-3-сульфонамид
74		(Z)-5-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-7-хлор-2-метил-1 <i>H</i> -индол-3-ил)- <i>N,N</i> -диметилпиридин-3-сульфонамид
75		(Z)-5-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-4-хлор-2-метил-1 <i>H</i> -индол-3-ил)- <i>N,N</i> -диметилпиридин-3-сульфонамид
76		(Z)-4-(5-хлор-2-метил-3-(пиридин-4-ил)-1 <i>H</i> -индол-1-ил)-3-фторбут-2-ен-1-амин
77		(Z)-4-(5-хлор-2-метил-3-(пиридин-3-ил)-1 <i>H</i> -индол-1-ил)-3-фторбут-2-ен-1-амин

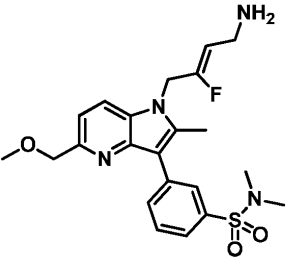
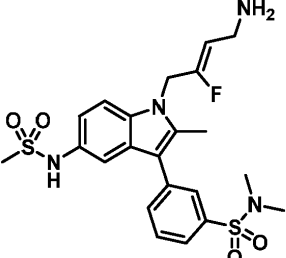
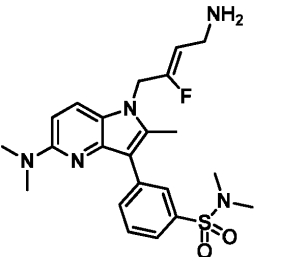
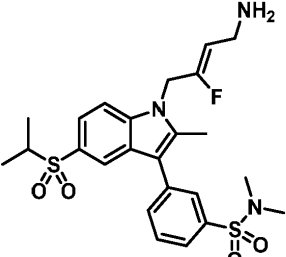
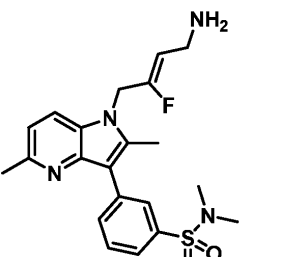
78		(Z)-6-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-5-хлор-2-метил-1 <i>H</i> -индол-3-ил)- <i>N,N</i> -диметилпиридин-2-сульфонамид
79		(Z)-5-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-5-циклопропил-2-метил-1 <i>H</i> -индол-3-ил)- <i>N,N</i> -диметилпиридин-3-сульфонамид
80		(Z)-4-(5-хлор-2-метил-3-(пиримидин-5-ил)-1 <i>H</i> -индол-1-ил)-3-фторбут-2-ен-1-амин
81		(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)- <i>N,N</i> ,2-триметил-3-(пиридин-4-ил)-1 <i>H</i> -индол-5-сульфонамид
82		(Z)-3-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-5-хлор-7-фтор-2-метил-1 <i>H</i> -индол-3-ил)- <i>N,N</i> ,4-триметилбензолсульфонамид

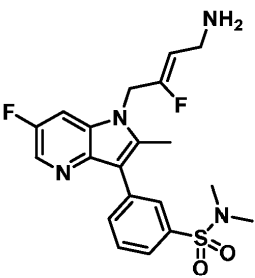
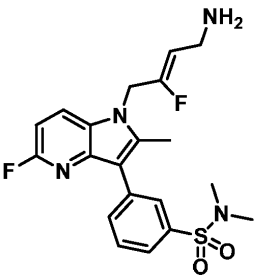
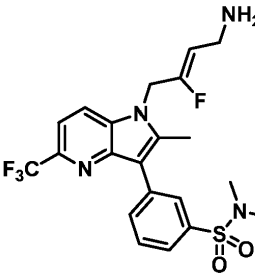
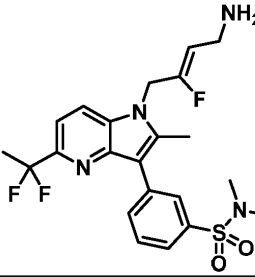
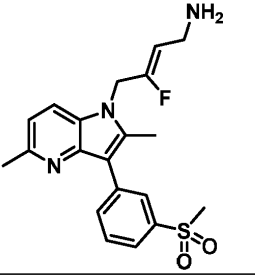
83		(Z)-5-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-5-хлор-2-метил-1 <i>H</i> -индол-3-ил)пиридин-3-сульфонамид
84		(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-2-метил-3-(пиридин-4-ил)-1 <i>H</i> -индол-5-сульфонамид
85		(Z)-5-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-2-метил-5-(трифторметокси)-1 <i>H</i> -индол-3-ил)- <i>N,N</i> -диметилпиридин-3-сульфонамид
86		(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)- <i>N,N</i> ,2-триметил-3-фенил-1 <i>H</i> -индол-5-сульфонамид
87		(Z)-3-фтор-4-(2-метил-5-(метилсульфонил)-3-фенил-1 <i>H</i> -индол-1-ил)бут-2-ен-1-амин

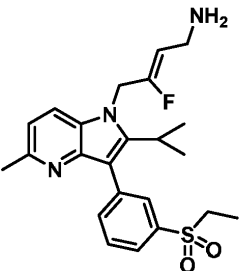
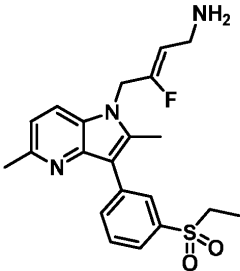
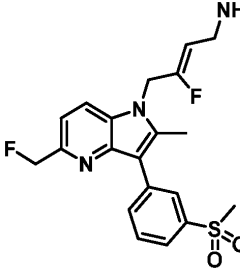
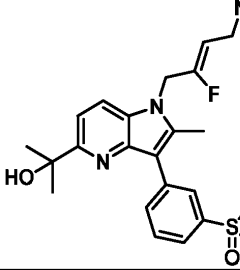
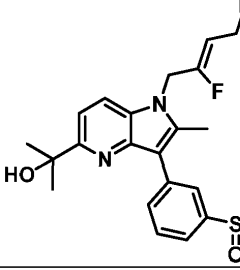
88		(Z)-3-фтор-4-(2-метил-5-(метилсульфонил)-3-(пиридин-4-ил)-1 <i>H</i> -индол-1-ил)бут-2-ен-1-амин
89		(Z)-4-(3-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-2-метил-5-(метилсульфонил)-1 <i>H</i> -индол-1-ил)-3-фторбут-2-ен-1-амин
90		(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(2,6-диметилпиридин-4-ил)- <i>N,N</i> ,2-триметил-1 <i>H</i> -индол-5-карбоксамид
91		(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)- <i>N</i> -(трет-бутил)-2-метил-3-(пиридин-4-ил)-1 <i>H</i> -индол-5-карбоксамид
92		(Z)-4-(3-(бензо[<i>d</i>][1,3]диоксол-5-ил)-2-метил-5-(метилсульфонил)-1 <i>H</i> -индол-1-ил)-3-фторбут-2-ен-1-амин

93		(Z)-3-фтор-4-(3-(4-фторфенил)-2-метил-5-(метилсульфонил)-1 <i>H</i> -индол-1-ил)бут-2-ен-1-амин
94		(Z)-3-фтор-4-(2-метил-3-(2-метилпиридин-4-ил)-5-(метилсульфонил)-1 <i>H</i> -индол-1-ил)бут-2-ен-1-амин
95		(Z)-1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(4-фторфенил)-2-метил-1 <i>H</i> -индол-5-сульфонамид
96		(Z)-5-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-2-хлор-1 <i>H</i> -индол-3-ил)- <i>N,N</i> -диметилпиридин-3-сульфонамид
97		(Z)-3-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-2-метил-5-(метилсульфонил)-1 <i>H</i> -индол-3-ил)- <i>N,N</i> -диметилбензолсульфонамид

98		(Z)-3-фтор-4-(3-(2-метоксипиридин-4-ил)-2-метил-5-(метилсульфонил)-1 <i>H</i> -индол-1-ил)бут-2-ен-1-амин
99		(Z)-3-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-2-хлор-1 <i>H</i> -пирроло[3,2- <i>b</i>]пиридин-3-ил)- <i>N,N</i> -диметилбензолсульфонамид
100		(Z)-3-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-2-хлор-5-(метилсульфонил)-1 <i>H</i> -индол-3-ил)- <i>N,N</i> -диметилбензолсульфонамид
101		(Z)-4-(3-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-2-метил-5-нитро-1 <i>H</i> -индол-1-ил)-3-фторбут-2-ен-1-амин
102		(Z)- <i>N</i> -(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-2-метил-1 <i>H</i> -индол-5-ил)метансульфонамид

103		(Z)-3-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-5-(метоксиметил)-2-метил-1 <i>H</i> -пирроло[3,2- <i>b</i>]пиридин-3-ил)- <i>N,N</i> -диметилбензолсульфонамид
104		(Z)-3-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-2-метил-5-(метилсульфонамидо)-1 <i>H</i> -индол-3-ил)- <i>N,N</i> -диметилбензолсульфонамид
105		(Z)-3-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-5-(диметиламино)-2-метил-1 <i>H</i> -пирроло[3,2- <i>b</i>]пиридин-3-ил)- <i>N,N</i> -диметилбензолсульфонамид
106		(Z)-3-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-5-(изопропилсульфонил)-2-метил-1 <i>H</i> -индол-3-ил)- <i>N,N</i> -диметилбензолсульфонамид
107		(Z)-3-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-2,5-диметил-1 <i>H</i> -пирроло[3,2- <i>b</i>]пиридин-3-ил)- <i>N,N</i> -диметилбензолсульфонамид

108		(Z)-3-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-6-фтор-2-метил-1 <i>H</i> -пирроло[3,2- <i>b</i>]пиридин-3-ил)- <i>N,N</i> -диметилбензолсульфонамид
109		(Z)-3-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-5-фтор-2-метил-1 <i>H</i> -пирроло[3,2- <i>b</i>]пиридин-3-ил)- <i>N,N</i> -диметилбензолсульфонамид
110		(Z)-3-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-2-метил-5-(трифторметил)-1 <i>H</i> -пирроло[3,2- <i>b</i>]пиридин-3-ил)- <i>N,N</i> -диметилбензолсульфонамид
111		(Z)-3-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-5-(1,1-дифторэтил)-2-метил-1 <i>H</i> -пирроло[3,2- <i>b</i>]пиридин-3-ил)- <i>N,N</i> -диметилбензолсульфонамид
112		(Z)-4-(2,5-диметил-3-(3-(метилсульфонил)фенил)-1 <i>H</i> -пирроло[3,2- <i>b</i>]пиридин-1-ил)-3-фторбут-2-ен-1-амин

113		(Z)-4-(3-(3-(этилсульфонил)фенил)-2-изопропил-5-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)-3-фторбут-2-ен-1-амин
114		(Z)-4-(3-(3-(этилсульфонил)фенил)-2,5-диметил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)-3-фторбут-2-ен-1-амин
115		(Z)-3-фтор-4-(5-(фторметил)-2-метил-3-(3-(метилсульфонил)фенил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)бут-2-ен-1-амин
116		(Z)-2-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-2-метил-3-(3-(метилсульфонил)фенил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-5-ил)пропан-2-ол
117		(Z)-2-(1-(4-амино-2-фторбут-2-ен-1-ил)-3-(3-(изопропилсульфонил)фенил)-2-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-5-ил)пропан-2-ол

или его фармацевтически приемлемая соль.

14. Фармацевтическая композиция для ингибирования аминоксидазной активности любой из LOX, LOXL1, LOXL2, LOXL3 или LOXL4, содержащая соединение по любому из пп.1-13 или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель или разбавитель.

15. Способ ингибирования аминоксидазной активности любой из LOX, LOXL1, LOXL2, LOXL3 или LOXL4 у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества соединения по любому из пп.1-13 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п.14.

16. Способ лечения состояния, связанного с любым из белков LOX, LOXL1, LOXL2, LOXL3 или LOXL4, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-13 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтиче-

ской композиции по п.14.

17. Способ по п.16, отличающийся тем, что состояние представляет собой расстройство печени.

18. Способ по п.17, отличающийся тем, что расстройство печени выбрано из группы, состоящей из атрезии желчевыводящих путей, холестатического заболевания печени, хронического заболевания печени, неалкогольного стеатогепатита (NASH), неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), жировой болезни печени, связанной с расстройствами, такими как гепатит или метаболический синдром; инфекции гепатита С, алкогольной болезни печени, первичного билиарного цирроза (PBC), первичного склерозирующего холангита (PSC), повреждения печени вследствие прогрессирующего фиброза, фиброза печени и цирроза печени.

19. Способ по п.16, отличающийся тем, что состояние представляет собой расстройство почек.

20. Способ по п.19, отличающийся тем, что расстройство почек выбрано из группы, состоящей из фиброза почек, почечного фиброза, острой почечной недостаточности, хронической болезни почек, диабетической нефропатии, гломерулосклероза, везикулоуретерального рефлюкса, тубулоинтерстициального фиброза почек и гломерулонефрита.

21. Способ по п.16, отличающийся тем, что состояние представляет собой сердечно-сосудистое заболевание.

22. Способ по п.21, отличающийся тем, что сердечно-сосудистое заболевание выбрано из группы, состоящей из атеросклероза, артериосклероза, гиперхолестеринемии и гиперлипидемии.

23. Способ по п.16, отличающийся тем, что состояние представляет собой фиброз.

24. Способ по п.23, отличающийся тем, что фиброз выбран из группы, состоящей из фиброза печени, фиброза легких, фиброза почек, фиброза миокарда, кистозного фиброза, идиопатического легочного фиброза, индуцированного радиацией фиброза, глазного фиброза, болезни Пейрони и склеродермии, или связан с респираторным заболеванием, аномальным заживлением и восстановлением ран, послеоперационными действиями, остановкой сердца и всеми состояниями, при которых избыточное или аберрантное отложение фиброзного материала связано с заболеванием, включая болезнь Крона и воспалительное заболевание кишечника.

25. Способ по п.16, отличающийся тем, что состояние представляет собой рак.

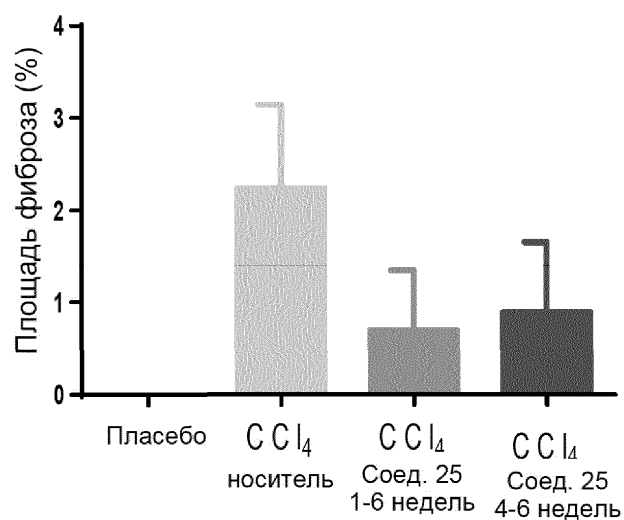
26. Способ по п.25, отличающийся тем, что рак выбран из группы, состоящей из рака легких; рака молочной железы; колоректального рака; рака анального канала; рака поджелудочной железы; рака предстательной железы; карциномы яичника; карциномы печени и желчных протоков; карциномы пищевода; неходжкинской лимфомы; карциномы мочевого пузыря; карциномы матки; глиомы, глиобластомы, медуллобластомы и других опухолей головного мозга; миелофиброза, рака почки; рака головы и шеи; рака желудка; множественной миеломы; рака яичек; опухоли зародышевых клеток; нейроэндокринной опухоли; рака шейки матки; рака полости рта, карциноидов желудочно-кишечного тракта, груди и других органов; перстневидно-клеточного рака; мезенхимальных опухолей, включая саркому, фибросаркому, гемангиому, ангиоматоз, гемангиоперицитому, псевдоангиоматозную стромальную гиперплазию, миофибробластому, фиброматоз, воспалительную миофибробластическую опухоль, липому, ангиолипому, зернистоклеточную опухоль, нейрофибромому, шванному, ангиосаркому, липосаркому, рабдомиосаркому, остеосаркому, лейомиому или лейомисаркому.

27. Способ по п.16, отличающийся тем, что состояние представляет собой ангиогенез.

28. Способ по любому из пп.16-27, дополнительно включающий введение второго терапевтического агента.

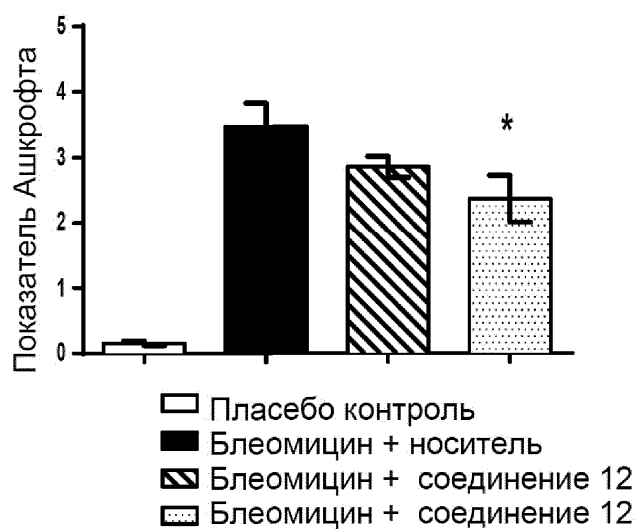
29. Способ по п.28, отличающийся тем, что второй терапевтический агент выбран из группы, состоящей из противоракового средства, противовоспалительного агента, антигипертензивного агента, противомышечного агента, антиангиогенного агента и иммуносупрессивного агента.

30. Применение соединения по любому из пп.1-13 или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения состояния, связанного с любым из белков LOX, LOXL1, LOXL2, LOXL3 или LOXL4.

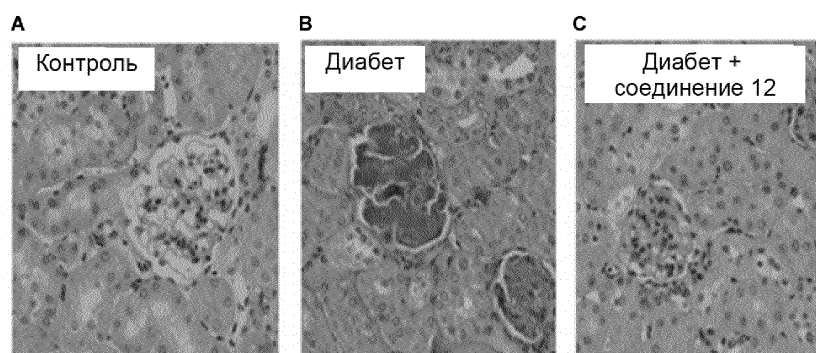


Фиг. 1

Повреждение легких, вызванное блеомицином

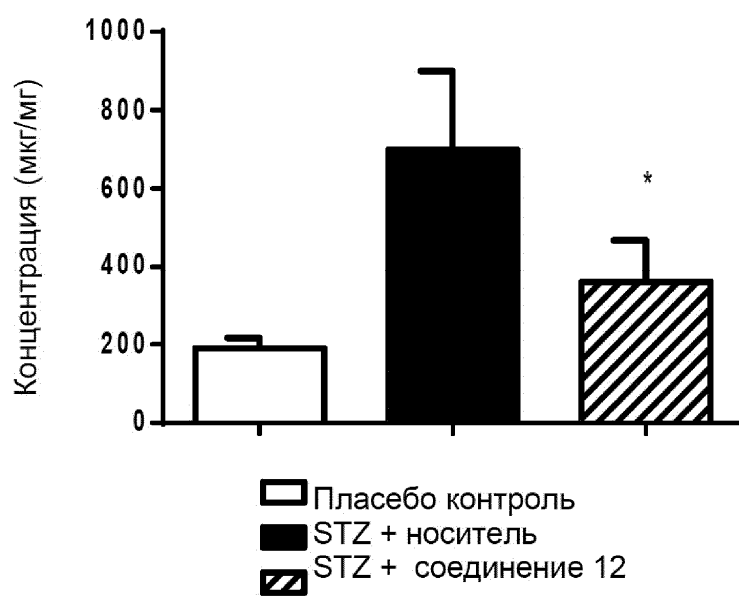


Фиг. 2

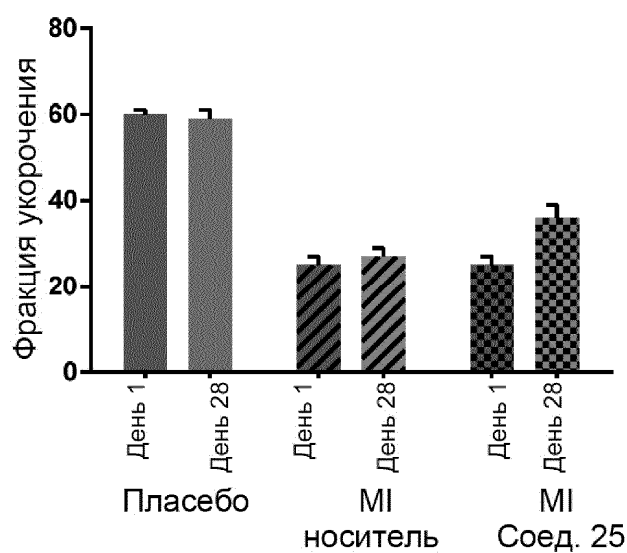


Фиг. 3

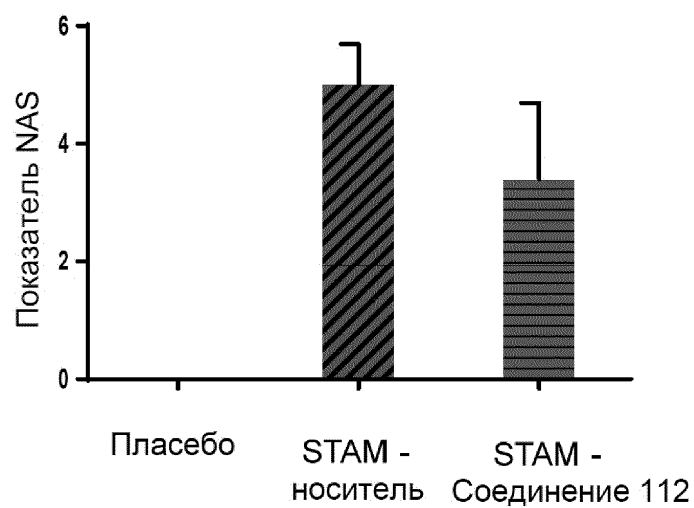
Соотношение альбумина/креатинина



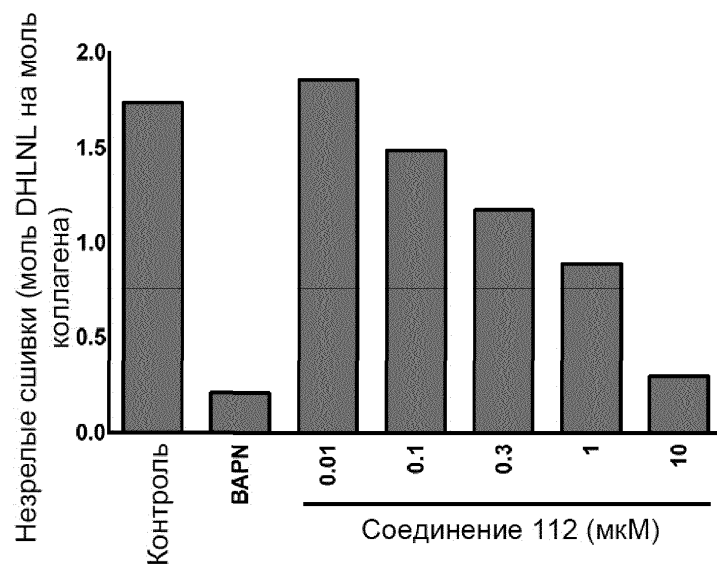
Фиг. 4



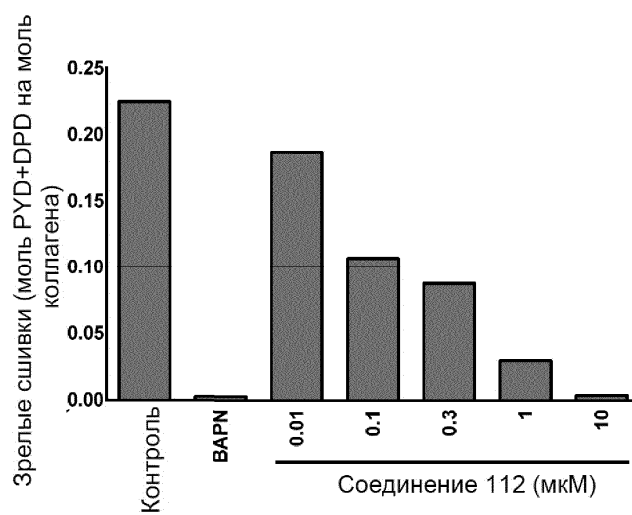
Фиг. 5



Фиг. 6



Фиг. 7a



Фиг. 7b

