

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202191164** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2022.01.24

(51) Int. Cl. **C07D 217/02** (2006.01)
C07D 217/24 (2006.01)
C07D 405/06 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2019.11.06

(54) **ИНГИБИТОРЫ ROCK-КИНАЗЫ**

(31) **62/756,202**

(32) **2018.11.06**

(33) **US**

(86) **PCT/US2019/059992**

(87) **WO 2020/097158 2020.05.14**

(71) Заявитель:
СЕРВЕЛЛО ТЕРАПЬЮТИКС, ЛЛК
(US)

(72) Изобретатель:

Ли Мэтью Рэндольф, Варано Энтони
Джозеф (US)

(74) Представитель:

Хмара М.В. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к соединениям, ингибирующим активность ROCK. В частности, настоящее изобретение относится к соединениям, фармацевтическим композициям и способам применения, таким как способы ингибирования активности ROCK и способы лечения, например, синдрома кавернозной мальформации головного мозга (CCM) и сердечно-сосудистых заболеваний с применением соединений и фармацевтических композиций согласно настоящему изобретению.

202191164

A1

A1

202191164

ИНГИБИТОРЫ ROCK-КИНАЗЫ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

5 [1] Настоящее изобретение относится к соединениям, которые являются ингибиторами Rho-ассоциированных протеинкиназ (ROCK). В частности, настоящее изобретение относится к соединениям, которые селективно ингибируют активность ROCK, фармацевтическим композициям, содержащим указанные соединения, и способам их применения.

10

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[2] ROCK представляет собой важнейший эффектор RhoA, участвующий в регуляции множества клеточных сигнальных путей посредством фосфорилирования множества субстратов, включая легкую цепь миозина (myosin light chain, MLC), LIM-киназу, MYPT1 и CPI-17. Субстраты ROCK участвуют в сократимости гладких мышц, проницаемости сосудов, организации актиновых филаментов, клеточной адгезии, миграции клеток, контроле роста и цитокинезе. Прямое участие ROCK в сократимости гладких мышц является результатом повышенного фосфорилирования как MLC, что увеличивает сократительную способность при фосфорилировании, так и MLC-фосфатазы, которая ингибируется при фосфорилировании, тем самым дополнительно усиливая активацию ROCK фосфорилирования MLC и, таким образом, приводит к увеличению сократимости гладких мышц.

25 [3] Согласно литературным данным предполагается наличие связи между активностью ROCK и многочисленными сердечно-сосудистыми заболеваниями, связанными с вазотонической дисфункцией, включая гипертензию, атеросклероз, ишемический инсульт, коронароспазм, спазм сосудов головного мозга, стенокардию, эректильную дисфункцию и почечные заболевания, а также связи с другой гиперреактивностью гладких мышц, например, глаукомой и астмой.

[4] Синдром кавернозной мальформации головного мозга (cerebral cavernous malformation, CCM) представляет собой заболевание, связанное с дефектными эндотелиальными соединениями, преимущественно в головном мозге, предрасполагающее пациентов к пожизненному риску судорог, геморрагического инсульта и других неврологических нарушений. Кавернозные мальформации

35

головного мозга (CCMs) представляют собой сосудистые мальформации, чаще всего встречающиеся в центральной нервной системе, например, в стволе головного мозга и спинном мозге, которые могут возникать в спорадических или аутосомно-доминантных наследственных формах, последние из которых локализуются в трех локусах, KRIT-1/CCM1, MGC4607/OSM/CCM2 и PDCD10/CCM3 (например, см. Glading et al., (2007) J. Cell Biol. 179: 247-254).

[5] Каждый из белков CCM1, CCM2 и CCM3 взаимодействует с рядом белков, включая Rap1, RhoA-GTPазу. Rap1 играет роль в регуляции актинового цитоскелета, стимулируя образование актиновых волокон. Инактивирующие мутации в CCM1, CCM2 или CCM3 достаточны для того, чтобы вызвать сосудистые поражения CCM путем ингибирования образования сосулоподобных трубок эндотелиальных клеток и инвазии внеклеточного матрикса, что приводит к ослаблению соединений между клетками и увеличению утечки из кровеносных сосудов. Потеря экспрессии белков CCM1, -2 или -3 вызывает заметную сверхэкспрессию и повышенную активацию Rap1. Повышенная активация Rap1 связана с повышенным Rho-киназозависимым (ROCK) фосфорилированием, а нокаун короткой шпилечной РНК ROCK спасает эндотелиальные клетки от патологии CCM (например, см. Borikova et al., (2010) J. Biol. Chem. 285: 11760-11764).

[6] К сожалению, возможности лечения пациентов с CCM ограничены, и в США нет одобренных препаратов для лечения CCM. Гидрохлорид фасудила, производное изохинолинсульфонамида, является мощным ингибитором ROCK, который был одобрен за пределами США для лечения спазма сосудов головного мозга после субарахноидального кровоизлияния и симптомов церебральной ишемии. Фасудил использовался врачами не по назначению для лечения CCM, предположительно путем ингибирования активности киназы ROCK; однако Фасудил, который демонстрирует низкую селективность по сравнению с другими киназами семейства AGC, также проявляет ряд серьезных токсических побочных эффектов и недостатков, включая обязательное краткосрочное лечение, низкую пероральную биодоступность, клеточную токсичность и колебания артериального давления (например, см. Xin et al., (2015) BioSci Rep.35: 1-13).

[7] Существует серьезная неудовлетворенная медицинская потребность в лечении пациентов с CCM и, в более широком смысле, многих других заболеваний, связанных с повышенной сократимостью гладких мышц, таких как

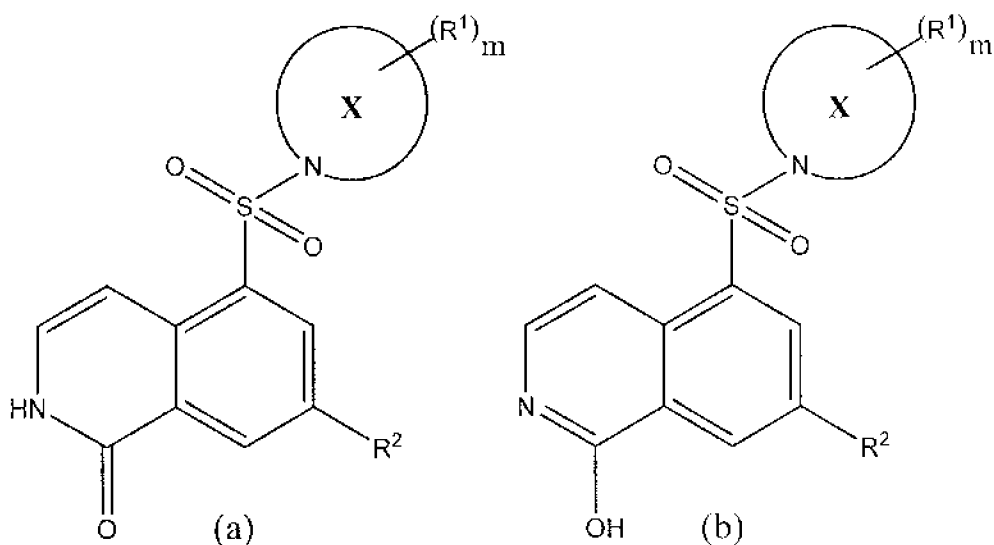
сердечно-сосудистые заболевания, с преобладающими данными, указывающими на селективные ингибиторы киназы ROCK как вероятный источник фармакологического терапевтического вмешательства. В связи с этим существует необходимость в разработке новых ингибиторов киназы ROCK, которые имеют улучшенное время
 5 лечения, улучшенную биодоступность при пероральном применении, уменьшенную токсичность в отношении клеток и уменьшенную нецелевую активность, особенно в отношении представителей киназ семейства AGC.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

10

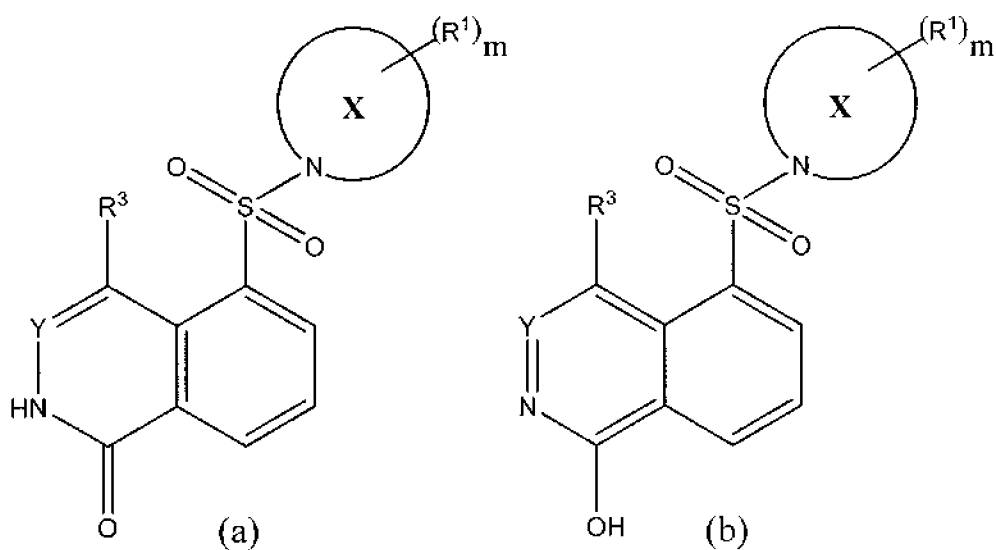
[8] Авторы настоящего изобретения выявили необходимость разработки новых ингибиторов киназы ROCK, которые демонстрируют улучшенную клеточную активность, селективность киназа, эффективность, стабильность и безопасность. Соединения и композиции согласно настоящему изобретению успешно
 15 преодолевают один или более из этих недостатков, обеспечивая мощные, селективные и активные при пероральном применении ингибиторы ROCK.

[9] В одном аспекте настоящего изобретения предложены соединения, которые ингибируют активность ROCK-киназы. В конкретных вариантах реализации указанные соединения представлены формулой (Ia), формулой (Ib), формулой (IIa)
 20 или формулой (IIb):



Формула (I)

25



Формула (II)

[10] или их фармацевтически приемлемая соль:

5

[11] где:

[12] X представляет собой частично насыщенный азасодержащий гетероарил;

10

[13] Y представляет собой N или CH;

[14] каждый R^1 представляет собой циано, гидроксил, гидроксиалкил, галоген, галогеналкил, алкокси, Q- C_1 - C_3 алкил, $-N(R^4)_2$, $-NR^4C(O)C_1-C_3$ алкил или циклоалкил;

15

[15] Q представляет собой связь, O или N;

[16] каждый R^2 представляет собой водород или галоген;

[17] каждый R^3 представляет собой водород, галоген или C_1-C_3 алкил;

20

[18] каждый R^4 представляет собой водород или C_1-C_3 алкил; и

[19] m равен 0, 1, 2 или 3.

[20] В другом аспекте настоящего изобретения предложены фармацевтические композиции, содержащие терапевтически эффективное количество соединения формулы (Ia), формулы (Ib), формулы (IIa) или формулы (IIb) и фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, соли, сольваты, носители и/или разбавители.

[21] В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения сердечно-сосудистого заболевания, связанного с повышенной вазотонией, включающему введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (Ia), формулы (Ib), формулы (IIa) или формулы (IIb) или фармацевтической композиции, содержащей такое соединение, пациенту, нуждающемуся в этом. В одном варианте реализации указанное сердечно-сосудистое заболевание представляет собой гипертензию, атеросклероз, ишемический инсульт, коронароспазм, спазм сосудов головного мозга, стенокардию и эректильную дисфункцию.

[22] В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения заболеваний, включающих повышенную сократимость несосудистых гладких мышц, причем указанный способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (Ia), формулы (Ib), формулы (IIa) или формулы (IIb) или фармацевтической композиции, содержащей такое соединение, пациенту, нуждающемуся в этом. В одном варианте реализации указанное заболевание включает астму и глаукому с повышенной сократимостью несосудистых гладких мышц.

[23] В еще одном аспекте настоящего изобретения предложены способы ингибирования активности ROCK в клетке, включающие приведение указанной клетки в контакт с соединением формулы (Ia), формулы (Ib), формулы (IIa) или формулы (IIb). Также предложены способы лечения ССМ у пациента, включающие введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (Ia), формулы (Ib), формулы (IIa) или формулы (IIb) или фармацевтической композиции, содержащей такое соединение, пациенту, нуждающемуся в этом.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[24] Настоящее изобретение относится к ингибиторам ROCK-киназы. В частности, настоящее изобретение относится к соединениям, которые селективно ингибируют активность ROCK-киназы, фармацевтическим композициям, содержащим терапевтически эффективное количество указанных соединений, и способам их применения, таким как способы лечения синдрома кавернозной мальформации головного мозга (CCM) и сердечно-сосудистых заболеваний.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

10 [25] Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в области, к которой принадлежит настоящее изобретение. Все патенты, заявки на патенты и публикации, упомянутые в настоящем документе, включены посредством ссылки в той степени, в которой они согласуются с
15 настоящим раскрытием. Термины и диапазоны имеют свое общее определение, если явно не определено иное.

[26] Для простоты химические фрагменты определяются и упоминаются в основном как одновалентные химические фрагменты (например, алкил, арил и т.д.).
20 Тем не менее, такие термины также могут использоваться для обозначения соответствующих поливалентных фрагментов при соответствующих структурных обстоятельствах, понятных специалистам в данной области. Подразумевается, что все атомы имеют нормальное для них число валентностей для образования связи (т.е. 4 для углерода, 3 для N, 2 для O и 2, 4 или 6 для S, в зависимости от степени окисления S).
25

[27] Используемый в настоящем документе термин «ROCK-киназа» относится к члену семейства Rho-ассоциированных протеинкиназ («ROCK»), включая киназы ROCK1 и ROCK2.

30

[28] Используемый в настоящем документе термин «ингибитор ROCK» относится к соединениям согласно настоящему изобретению, которые представлены формулами (I) или (II), как описано в настоящем документе. Указанные соединения способны отрицательно модулировать или ингибировать ферментативную активность
35 ROCK-киназы целиком или частично.

[29] Используемый в настоящем документе термин «алкил» относится к алифатическим группам с прямой и разветвленной цепью, содержащим от 1 до 12 атомов углерода. По существу, «алкил» включает группы C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁ и C₁₂. Примеры алкильных групп включают, без ограничения, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил и гексил.

[30] Термин «циано» относится к -CN.

[31] Используемый в настоящем документе термин «циклоалкил» означает насыщенную и частично ненасыщенную циклическую углеводородную группу, содержащую от 3 до 12 атомов углерода. По существу, «циклоалкил» включает циклические углеводородные группы C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁ и C₁₂. Примеры циклоалкильных групп включают, без ограничения, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогексенил, циклогептил и циклооктил.

15

[32] Используемый в настоящем документе термин «гетероарил» относится к группе, содержащей от 5 до 14 кольцевых атомов, предпочтительно 5, 6, 10, 13 или 14 кольцевых атомов; содержащей 6, 10 или 14 π-электронов, совместно используемых в циклическом массиве; и содержащей, помимо атомов углерода, от одного до трех гетероатомов, каждый из которых независимо представляет собой N, O или S. «Гетероарил» также включает конденсированные полициклические (например, бициклические) кольцевые системы, в которых одно или более конденсированных колец являются неароматическими, при условии, что по меньшей мере одно кольцо является ароматическим и по меньшей мере одно кольцо содержит кольцевой атом N, O или S.

25

[33] Примеры гетероарильных групп включают акридинил, азоцинил, бензимидазолил, бензофуранил, бензо[d]оксазол-2(3H)-он, 2H-бензо[b][1,4]оксазин-3(4H)-он, бензотиофуранил, бензотиофенил, бензоксазолил, бензтиазолил, бензтриазолил, бензтетразолил, бензизоксазолил, бензизотиазолил, бензимидазолинил, карбазолил, 4aH-карбазолил, карболинил, хроманил, хроменил, циннолинил, фуранил, фуразанил, имидазолинил, имидазолил, 1H-индазолил, индоленил, индолинил, индолизинил, индолил, 3H-индолил, изобензофуранил, изохроманил, изоиндазолил, изоиндолинил, изоиндолил, изохинолинил, изотиазолил, изоксазолил, нафтиридилил, октагидроизохинолинил, оксадиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил,

35

1,3,4-оксадиазолил, оксазолидинил, оксазолил, оксазолидинил, пиримидинил, фенантридинил, фенантролинил, феназинил, фенотиазинил, феноксатиинил, феноксазинил, фталазинил, пиперонил, птеридинил, пуринил, пиранил, пиразинил, пиразолидинил, пиразолинил, пиразолил, пиридазинил, пиридооксазол, пиридоимидазол, пиридоиазол, пиридинил, пиридил, пиримидинил, пирролинил, 2Н-пирролил, пирролил, хиназолинил, хинолинил, 4Н-хинолизинил, хиноксалинил, хинуклидинил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидрохинолинил, тетразолил, 6Н-1,2,5-тиадиазинил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,2,5-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил, тиантренил, тиазолил, тиенил, тиенотиазолил, тиенооксазолил, тиеноимидазолил, тиофенил, триазинил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, 1,2,5-триазолил, 1,3,4-триазолил и ксантенил.

[34] Термин «азасодержащий гетероарил» относится к гетероарильной группе, которая содержит атом азота вместо атома углерода в моноциклической, бициклической, полициклической или конденсированной группе, содержащей от 5 до 14 кольцевых атомов, предпочтительно 5, 6, 10, 13 или 14 кольцевых атомов; содержащей 6, 10 или 14 π-электронов, совместно используемых в циклическом массиве. «Азасодержащий гетероарил» также включает конденсированные полициклические (например, бициклические) кольцевые системы, в которых одно или несколько конденсированных колец являются неароматическими, при условии, что по меньшей мере одно кольцо является ароматическим и по меньшей мере одно кольцо содержит N.

[35] Примеры азасодержащих гетероарильных групп включают, но не ограничиваются ими, индолизинил, индолил, изоиндолил, 3Н-индолил, индолинил, индазолил, 1Н-индазолил, бензимидазолил, бензтиазолил, пуринил, 4Н-хинолизинил, хинолинил, изохинолинил, циннолинил, фталазинил, хиназолинил, хиноксалинил, 1,8-нафтиридинил, птеридинил, хинуклидинил, карбазолил, акридинил, феназимил, фенотиазинил, феноксазинил, 2Н-пирролил, пирролил, 2-пирролинил, 3-пирролинил, оксазолил, тиазолил, имидазолил, 2-имидазолинил, пиразолил, 2-пиразолинил, изоксазолил, изотиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,3-триазолил, 1,3,4-тиадиазолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил и 1,3,5-триазинил.

[36] Термин «галогеналкил» относится к алкильной цепи, в которой один или несколько атомов водорода замещены галогеном. Примерами галогеналкилов являются трифторметил, дифторметил, фторхлорметил и фторметил.

5 [37] Используемый в настоящем документе термин «галоген» или «галоген» относится к хлору, бром, фтору или йоду.

[38] Термин «гидроксил» относится к -ОН.

10 [39] Термин «гидроксиалкил» относится к -алкил-ОН.

[40] Используемый в настоящем документе термин «эффективное количество» соединения представляет собой количество, которое является достаточным для отрицательной модуляции или ингибирования активности ROCK-киназы.

15

[41] Используемый в настоящем документе термин «терапевтически эффективное количество» соединения представляет собой количество, которое является достаточным для облегчения или некоторого уменьшения симптома или остановки или обращения вспять прогрессирования состояния, например, ССМ, или отрицательной модуляции или ингибирования активности ROCK-киназы. Такое количество можно вводить в виде единичной дозы или можно вводить в соответствии с режимом, в котором оно является эффективным.

20

[42] Используемый в настоящем документе термин «лечение» означает любой способ, с помощью которого симптомы или патология состояния, расстройства или заболевания у пациента улучшаются или иным образом благоприятно изменяются.

25

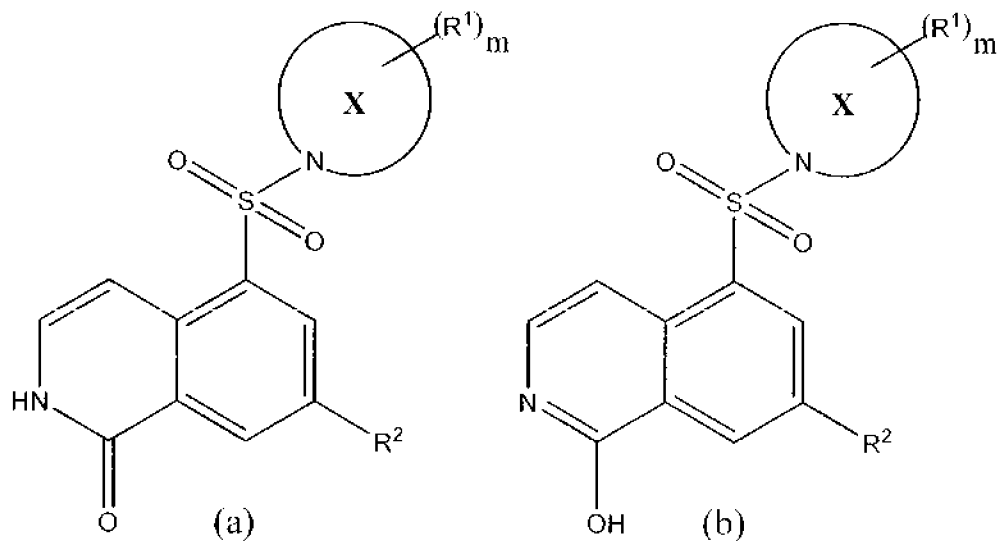
[43] В контексте настоящего документа улучшение симптомов конкретного расстройства путем введения определенного соединения или фармацевтической композиции относится к любому уменьшению, будь то постоянное или временное, продолжительное или преходящее, которое может быть соотнесено или связано с введением указанной композиции.

30

СОЕДИНЕНИЯ

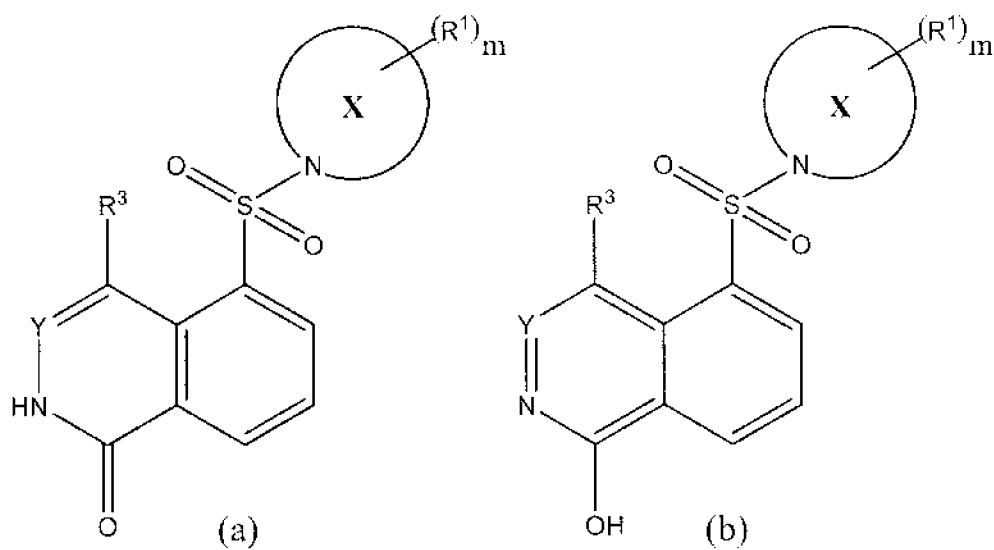
35

[44] В одном аспекте настоящего изобретения предложены соединения, представленные формулой (Ia), формулой (Ib), формулой (IIa) или формулой (IIb):



Формула (I)

5



Формула (II)

10 [45] или их фармацевтически приемлемая соль:

[46] где:

[47] X представляет собой частично насыщенный азасодержащий гетероарил;

[48] Y представляет собой N или CH;

5 [49] каждый R^1 представляет собой циано, гидроксил, гидроксиалкил, галоген, галогеналкил, алкокси, Q- C_1 - C_3 алкил, $-N(R^4)_2$, $-NR^4C(O)C_1-C_3$ алкил или циклоалкил;

[50] Q представляет собой связь, O или N;

[51] каждый R^2 представляет собой водород или галоген;

10

[52] каждый R^3 представляет собой водород, галоген или C_1-C_3 алкил;

[53] каждый R^4 представляет собой водород или C_1-C_3 алкил; и

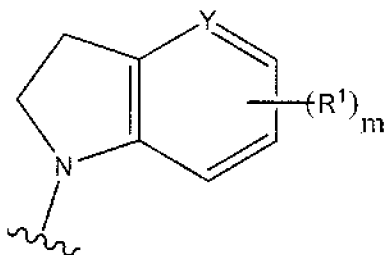
15

[54] m равен 0, 1, 2 или 3.

[55] В одном аспекте настоящего изобретения X представляет собой азасодержащий гетероарил, выбранный из индолизинила, индолила, изоиндолила, 3Н-индолила, индолинила, индазолила, 1Н-индазолила, бензимидазолила, бензтиазолила, пуринила, 4Н-хинолизинила, хинолинила, изохинолинила, циннолинила, фталазинила, хиназолинила, хиноксалинила, 1,8-нафтиридинила, птеридинила, хинуклидинила, карбазолила, акридинила, феназимила, фенотиазинила, феноксазинила, 2Н-пирролила, пирролила, 2-пирролинила, 3-пирролинила, оксазолила, тиазолила, имидазолила, 2-имидазолинила, пиразолила, 2-пиразолинила, изоксазолила, изотиазолила, 1,2,3-оксадиазолила, 1,2,3-триазолила, 1,3,4-тиадиазолила, пиридила, пиридазинила, пиримидинила и 1,3,5-триазинила. В одном варианте реализации X представляет собой R^1 -замещенный индолин-1-ил.

30

[56] В одном варианте реализации X представляет собой:



[57] где m , Y и R^1 такие, как определено в настоящем документе.

5 [58] В одном варианте реализации m равен единице, и R^1 представляет собой циано, гидроксил, гидроксилалкил, галоген, галогеналкил, алкокси, $Q-C_1-C_3$ алкил, $-N(R^4)_2$, $-NR^4C(O)C_1-C_3$ алкил или циклоалкил.

[59] В одном варианте реализации R^1 представляет собой циано. В одном варианте реализации R^1 представляет собой гидроксил. В одном варианте реализации R^1 представляет собой галоген. В одном варианте реализации галоген представляет собой хлор или фтор. В одном варианте реализации R^1 представляет собой галогеналкил. В одном варианте реализации галогеналкил представляет собой трифторметил. В одном варианте реализации R^1 представляет собой $Q-C_1-C_3$ алкил.

10 В одном варианте реализации Q представляет собой связь, и C_1-C_3 алкил представляет собой метил, этил или изопропил. В одном варианте реализации R^1 представляет собой $Q-C_1-C_3$ алкил, где Q представляет собой O , и C_1-C_3 алкил представляет собой метил, этил или изопропил. В одном варианте реализации R^1 представляет собой $Q-C_1-C_3$ алкил, где Q представляет собой N , и C_1-C_3 алкил

15 представляет собой метил, этил или изопропил. В одном варианте реализации R^1 представляет собой гидроксилалкил, где гидроксилалкил представляет собой гидроксиметил. В одном варианте реализации R^1 представляет собой алкокси. В одном варианте реализации указанный алкокси представляет собой метокси. В одном варианте реализации R^1 представляет собой $-N(R^4)_2$. В одном варианте реализации каждая группа R^4 представляет собой водород. В одном варианте реализации каждая группа R^4 представляет собой C_1-C_3 алкил. В одном варианте реализации R^1 представляет собой $-NR^4C(O)C_1-C_3$ алкил. В одном варианте реализации группа R^4 представляет собой водород, и C_1-C_3 алкил представляет собой метил. В одном варианте реализации R^1 представляет собой циклоалкил, где

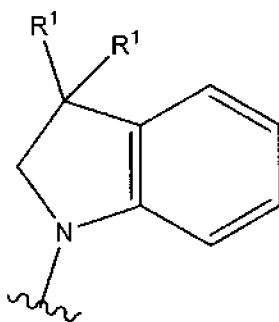
20

25

30 указанный циклоалкил представляет собой циклопропил.

[60] В одном варианте реализации m равен двум, и каждый R^1 независимо представляет собой циано, гидроксил, гидроксиалкил, галоген, галогеналкил, алкокси, $Q-C_1-C_3$ алкил, $-N(R^4)_2$, $-NR^4C(O)C_1-C_3$ алкил или циклоалкил. В некоторых вариантах реализации каждый R^1 представляет собой галоген. В одном варианте реализации один R^1 представляет собой циано, а другой R^1 представляет собой гидроксил, гидроксиалкил, галоген, галогеналкил, алкокси, $Q-C_1-C_3$ алкил, $-N(R^4)_2$, $-NR^4C(O)C_1-C_3$ алкил или циклоалкил.

[61] В одном варианте реализации X представляет собой:

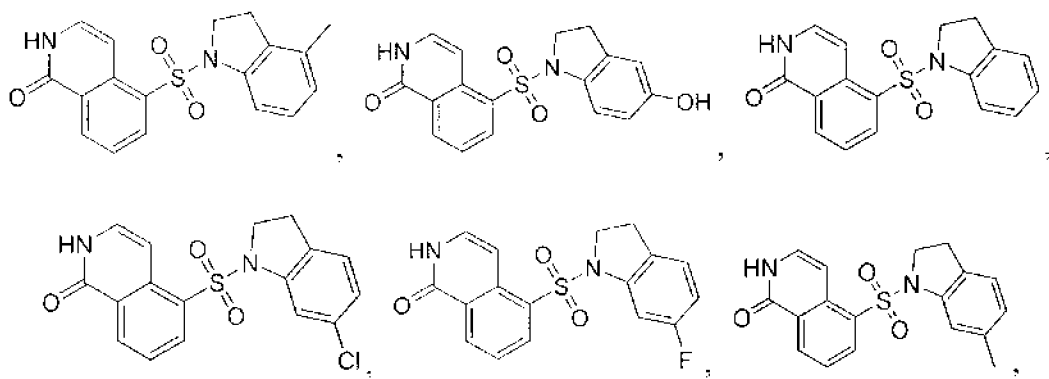


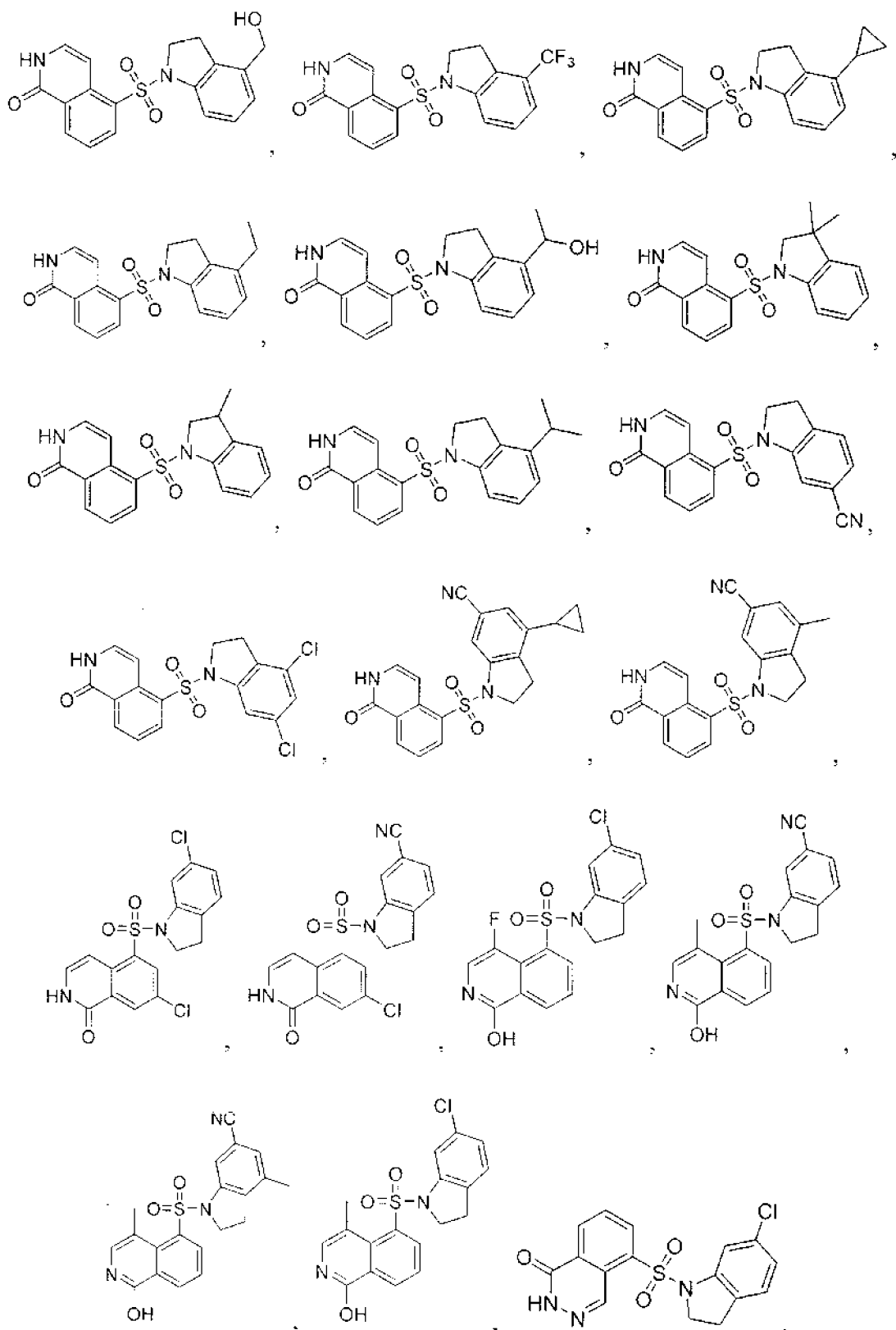
[62] где каждый R^1 представляет собой водород или метил. В одном варианте реализации каждый R^1 представляет собой метил.

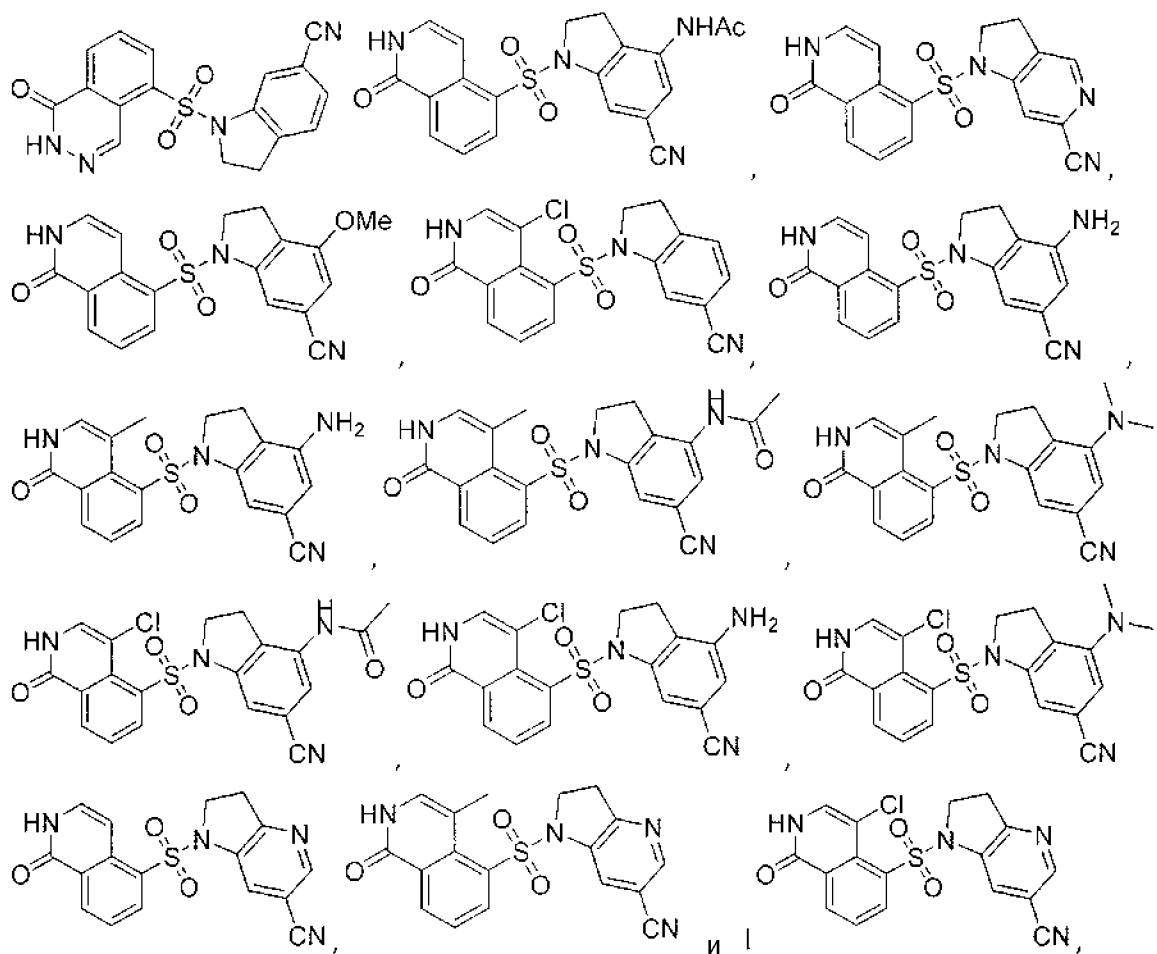
[63] В одном варианте реализации R^2 представляет собой галоген. В некоторых вариантах реализации галоген представляет собой хлор.

[64] В одном варианте реализации R^3 представляет собой галоген или C_1-C_3 алкил. В некоторых вариантах реализации указанный галоген представляет собой фтор. В других вариантах реализации R^3 представляет собой C_1-C_3 алкил, где C_1-C_3 алкил представляет собой метил.

[65] В некоторых вариантах реализации соединения формулы (Ia), формулы (Ib), формулы (IIa) или формулы (IIb) представляют собой:







[66] и фармацевтически приемлемые соли вышеуказанных соединений.

5 [67] Указанные соединения формулы (Ia), формулы (Ib), формулы (IIa) или формулы (IIb) могут быть включены в фармацевтические композиции.

[68] Раскрытые в настоящем документе соединения включают все фармацевтически приемлемые изотопно-меченые соединения, в которых один или
 10 несколько атомов соединений, раскрытых в настоящем документе, замещены атомами, имеющими тот же атомный номер и атомную массу или массовое число, отличное от обычно встречающейся в природе атомной массы или массового числа. Примеры изотопов, которые могут быть включены в раскрытые в настоящем документе соединения, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода,
 15 фосфора, серы, фтора, хлора и йода, такие как ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I и ^{125}I . Такие радиоактивно меченые соединения могут быть полезны для помощи в определении или измерении эффективности указанных

соединений, например, посредством определения характеристики аффинности связывания и кинетики связывания с ROCK и других способов действия. Некоторые соединения согласно настоящему раскрытию, когда они помечены радиоактивными изотопами, такими как тритий, ^3H и углерод-14, ^{14}C , также могут быть полезны для

5 определения характеристики распределения лекарственного средства и тканевой экспрессии ROCK in vivo.

[69] Когда они помечены более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, ^2H , соединения, раскрытые в настоящем документе, могут проявлять терапевтические

10 преимущества, такие как более высокая метаболическая стабильность, приводящая к более длительным периодам полувыведения in vivo, что, в свою очередь, может снизить требования к терапевтической дозировке.

[70] Для лучшей характеристики занятости рецептора субстрата или экспрессии

15 ткани в живых образцах статически или продольно, замена атомов соединений, описанных в настоящем документе, изотопами, излучающими позитроны, такими как ^{11}C , ^{14}F , ^{15}O и ^{13}N , может позволить включить исследования при помощи позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ).

[71] Меченые изотопами соединения, описанные в настоящем документе, могут

20 быть получены обычными способами, известными специалистам в данной области техники, или способами, аналогичными тем, которые описаны в соответствующих примерах и схемах, с использованием соответствующего меченого изотопами реагента вместо немеченого реагента, использованного до этого.

[72] Некоторые из описанных в настоящем документе соединений могут

25 существовать в виде стереоизомеров. Раскрытые в настоящем документе соединения включают все стереоизомеры как в виде чистых индивидуальных стереоизомерных препаратов, так и в виде препаратов, обогащенных каждым из них,

30 и как рацемические смеси таких стереоизомеров, так и индивидуальные диастереомеры и энантиомеры, которые могут быть разделены способами, известными специалистам в данной области. Кроме того, раскрытые в настоящем документе соединения включают все индивидуальные таутомерные состояния

35 указанных соединений и их смесей.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ

[73] В другом аспекте настоящего изобретения предложены фармацевтические композиции, содержащие ингибитор ROCK-киназы согласно настоящему изобретению и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или разбавитель. Соединения согласно настоящему изобретению могут быть составлены любым способом, хорошо известным в данной области, и могут быть приготовлены для введения любым путем, включая, без ограничения, парентеральный, пероральный, сублингвальный, трансдермальный, местный, подкожный, интраназальный, интратрахеальный или интаректальный. В конкретных вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению вводят внутривенно в условиях больницы. В некоторых других конкретных вариантах реализации введение предпочтительно может осуществляться пероральным путем.

[74] Характеристики используемого носителя будут зависеть от пути введения. В контексте настоящего документа термин «фармацевтически приемлемый» означает нетоксичный материал, который совместим с биологической системой, такой как клетка, культура клеток, ткань или организм, и который не влияет на эффективность биологической активности активного ингредиента(-ов). Таким образом, композиции согласно настоящему изобретению могут содержать, помимо ингибитора, разбавители, наполнители, соли, буферы, стабилизаторы, солюбилизаторы и другие материалы, хорошо известные в данной области. Приготовление фармацевтически приемлемых составов описано, например, в Remington's Pharmaceutical Sciences, 18-е издание, ред. А. Дженнаро, Mack Publishing Co., Истон, Пенсильвания, 1990.

[75] В контексте настоящего документа термин «фармацевтически приемлемые соли» относится к солям, которые сохраняют желаемую биологическую активность определенных выше соединений и проявляют минимальные или нулевые нежелательные токсикологические эффекты. Примеры таких солей включают, но не ограничиваются ими, соли присоединения кислот, образованные с неорганическими кислотами (например, соляная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, фосфорная кислота, азотная кислота и т.п.), и соли, образованные с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, винная кислота, янтарная кислота, яблочная кислота, аскорбиновая кислота, бензойная кислота, дубильная кислота, памовая кислота, альгиновая кислота, полиглутаминовая кислота, нафталинсульфоновая кислота,

нафталиндисульфоновая кислота и полигалактуронозная кислота. Соединения также можно вводить в виде фармацевтически приемлемых четвертичных солей, известных специалистам в данной области, которые, в частности, включают соль четвертичного аммония формулы $-NR^+Z^-$, где R представляет собой водород, алкил или бензил, и Z представляет собой противоион, включая хлорид, бромид, йодид, -O-алкил, толуолсульфонат, метилсульфонат, сульфонат, фосфат или карбоксилат (такой как бензоат, сукцинат, ацетат, гликолят, малеат, малат, цитрат, тартрат, аскорбат, бензоат, циннамоат, манделоат, бензилоат и дифенилацетат).

- 10 [76] Активное соединение включают в фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель в количестве, достаточном для доставки пациенту терапевтически эффективного количества без вызывания серьезных токсических эффектов у пациента, подвергающегося лечению. Доза активного соединения для всех вышеупомянутых состояний находится в диапазоне от примерно 0,01 до 300 мг/кг, 15 предпочтительно от 0,1 до 100 мг/кг в сутки, в более общем случае от 0,5 до примерно 25 мг на килограмм массы тела реципиента в сутки. Типичная дозировка для местного применения будет составлять 0,01-3% масс./масс. в подходящем носителе. Диапазон эффективных доз фармацевтически приемлемых производных может быть рассчитан на основе массы исходного соединения, которое необходимо доставить. 20 Если производное проявляет активность само по себе, эффективную дозу можно оценить, как указано выше, с использованием массы производного или другими способами, известными специалистам в данной области.

- [77] Фармацевтические композиции, содержащие соединения согласно 25 настоящему изобретению, можно использовать в описанных в настоящем документе способах.

СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ

- 30 [78] В еще одном аспекте настоящего изобретения обеспечены способы ингибирования активности ROCK в клетке, включающие приведение клетки, в которой требуется ингибирование активности ROCK, в контакт с терапевтически эффективным количеством соединения формулы (Ia), формулы (Ib), формулы (IIa) или формулы (IIb), их фармацевтически приемлемых солей или фармацевтических 35 композиций, содержащих соединение или его фармацевтически приемлемую соль.

[79] Предложенные в настоящем документе композиции и способы считаются особенно полезными для ингибирования активности ROCK в клетке. В одном варианте реализации клетку, в которой требуется ингибирование активности ROCK, приводят в контакт с эффективным количеством соединения формулы (Ia), формулы (Ib), формулы (IIa) или формулы (IIb) для отрицательной модуляции активности ROCK-киназы. В других вариантах реализации можно применять терапевтически эффективное количество фармацевтически приемлемой соли или фармацевтических композиций, содержащих соединение формулы (Ia), формулы (Ib), формулы (IIa) или формулы (IIb). В конкретных вариантах реализации приведение клетки в контакт с эффективным количеством или терапевтически эффективным количеством соединения формулы (Ia), формулы (Ib), формулы (IIa) или формулы (IIb) происходит *in vivo*. В конкретных вариантах реализации приведение клетки в контакт с эффективным количеством или терапевтически эффективным количеством соединения формулы (Ia), формулы (Ib), формулы (IIa) или формулы (IIb) происходит *in vitro*. В одном варианте реализации терапевтически эффективное количество соединения формулы (Ia), формулы (Ib), формулы (IIa) или формулы (IIb) составляет от примерно 0,01 до 300 мг/кг в сутки. В одном варианте реализации терапевтически эффективное количество соединения формулы (Ia), формулы (Ib), формулы (IIa) или формулы (IIb) составляет от примерно 0,1 до 100 мг/кг в сутки.

[80] В одном варианте реализации соединение формулы (Ia), формулы (Ib), формулы (IIa) или формулы (IIb) предпочтительно ингибирует активность киназы ROCK2 по сравнению с киназой ROCK1. В другом варианте реализации соединение формулы (Ia), формулы (Ib), формулы (IIa) или формулы (IIb) ингибирует активность киназы ROCK2 и киназы ROCK1 в аналогичной степени. В одном варианте реализации терапевтически эффективное количество соединения формулы (Ia), формулы (Ib), формулы (IIa) или формулы (IIb) составляет от примерно 0,01 до 300 мг/кг в сутки. В одном варианте реализации терапевтически эффективное количество соединения формулы (Ia), формулы (Ib), формулы (IIa) или формулы (IIb) составляет от примерно 0,1 до 100 мг/кг в сутки.

[81] В одном варианте реализации предложены способы лечения пациента с синдромом кавернозной мальформации головного мозга (CCM), включающие введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (Ia), формулы (Ib), формулы (IIa) или формулы (IIb) или его

фармацевтически приемлемой соли, отдельно или в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем, вспомогательным веществом или разбавителями.

5 [82] В другом варианте реализации предложены способы лечения сердечно-сосудистого заболевания, связанного с повышенной вазотонией, включающие введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (Ia), формулы (Ib), формулы (IIa) или формулы (IIb) или его фармацевтической композиции. В одном варианте реализации 10 указанное сердечно-сосудистое заболевание представляет собой гипертензию, атеросклероз, ишемический инсульт, коронароспазм, спазм сосудов головного мозга, стенокардию и эректильную дисфункцию.

15 [83] В одном из вариантов реализации предложены способы лечения заболеваний, связанных с повышенной сократимостью несосудистых гладких мышц, включающие введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (Ia), формулы (Ib), формулы (IIa) или формулы (IIb) или его фармацевтической композиции пациенту, нуждающемуся в этом. В одном варианте 20 реализации указанное заболевание включает астму и глаукому с повышенной сократимостью несосудистых гладких мышц.

20

[84] Путем отрицательной модуляции активности ROCK, особенно в случаях, когда клетки сверхэкспрессируют фермент ROCK, или аутосомно-доминантных мутаций, активирующих фермент ROCK, указанные способы разработаны для модуляции активности ROCK, в некоторых вариантах реализации, для ингибирования 25 образования новых ССМ и/или уменьшения или устранения существующих ССМ у пациентов, подвергающихся лечению, или лечения конкретных сердечно-сосудистых заболеваний или заболеваний, включающих повышенную сократимость несосудистых гладких мышц. Клетки/пациента могут приводить в контакт с единичной дозой или несколькими дозами в соответствии с конкретной схемой лечения для 30 достижения желаемой отрицательной модуляции ROCK. Например, размер и количество ССМ можно отслеживать при помощи хорошо известных методов, включая КТ-сканирование или МРТ-сканирование, для оценки эффективности лечения, и дозировки могут быть соответственно скорректированы лечащим врачом.

35 [85] Концентрация и путь введения пациенту могут варьировать в зависимости от тяжести заболевания. Соединения, их фармацевтически приемлемые соли и

фармацевтические композиции, содержащие такие соединения и соли, также можно вводить совместно с другими соединениями или применять в сочетании с другими видами лечения, такими как хирургическое вмешательство, либо в качестве вспомогательного лекарственного средства до операции или после операции.

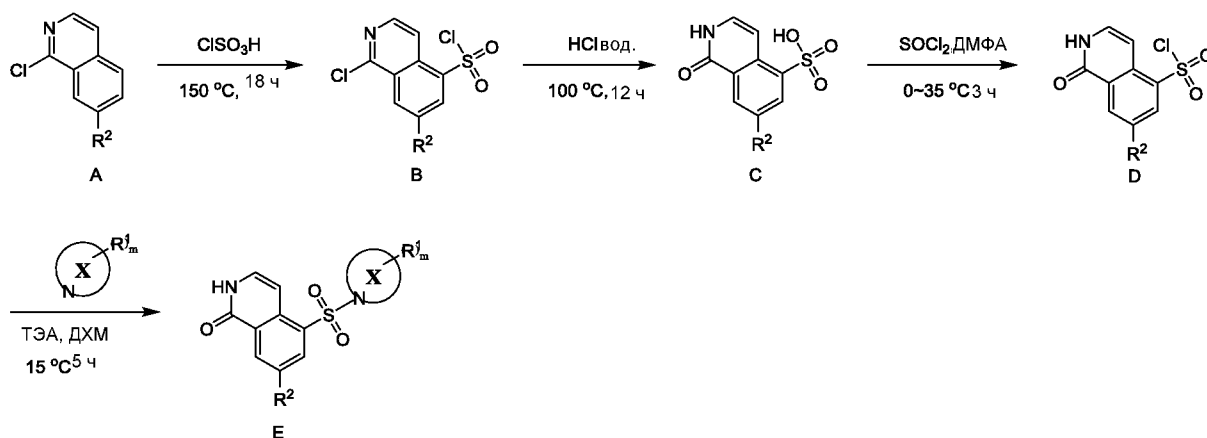
- 5 Степень ингибирования ROCK-киназы можно отслеживать у пациента с использованием хорошо известных методов анализа, включая методы, описанные в Примере А, для оценки эффективности лечения, наряду с другими методами визуализации черепа и инструментами, такими как КТ-сканирование, МРТ, рентгеновские снимки и т.д., и дозировки могут быть соответственно
- 10 скорректированы лечащим врачом.

СХЕМЫ РЕАКЦИЙ И ПРИМЕРЫ

- [86] Соединения согласно настоящему изобретению могут быть получены с использованием коммерчески доступных реагентов с использованием способов синтеза и схем реакций, описанных в настоящем документе, или с использованием других реагентов и традиционных методов, хорошо известных специалистам в данной области.

- 20 [87] Например, соединения согласно настоящему изобретению могут быть получены в соответствии с общими реакционными схемами I и II.

Схема I



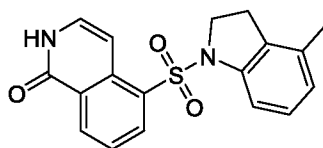
25

затем подвергают воздействию CuCl_2 и SO_2 с получением сульфонилхлорида Е. Добавление R^1 -замещенного азосодержащего гетероарила Х обычно протекает в основных условиях с использованием подходящего основания, такого как ТЭА, в растворителе, таком как ДХМ, с получением соединения F. Реакция с m-CPBA позволяет получить N-оксид G. Обработка N-оксида G уксусным ангидридом при нагревании позволяет получить ацетат, который подвергается спонтанной 2,3-сигматропной перегруппировке. Снятие защиты с ацетата позволяет получить 1-оксосоединение Н.

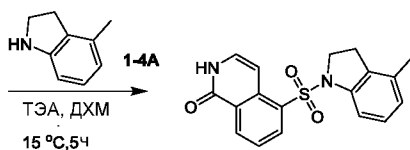
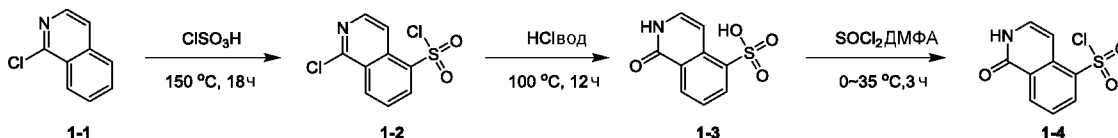
- 10 [90] Приведенные далее Примеры предназначены для иллюстрации дополнительных определенных вариантов реализации настоящего изобретения и не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения.

ПРИМЕР 1

15



5-((4-Метилиндолин-1-ил)сульфонил)изохинолин-1(2H)-он



ПРИМЕР 1

- 20 [91] Соединение 1-2: Раствор 1-хлоризохинолина (5 г, 30,5 ммоль) в хлоросерной кислоте (50 мл, 750,9 ммоль) перемешивали при 150°C в течение 12 часов в атмосфере N_2 . Реакционную смесь гасили добавлением льда, а затем разбавляли H_2O (300 мл) и экстрагировали ДХМ (100 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (300 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением осадка. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир:этилацетат = от 0:1 до 10:1). Соединение 1-2,

1-хлоризохинолин-5-сульфонилхлорид (19,1 г, 72,9 ммоль, выход 47,7%), получали в виде твердого желтого вещества.

5 [92] Соединение 1-3: К раствору 1-хлоризохинолин-5-сульфонилхлорида (2,5 г, 9,54 ммоль) в водн. растворе HCl (30 мл, 9 н., 276,9 ммоль) перемешивали при 100°C в течение 12 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая осадок. Неочищенный продукт, Соединение 1-3, 1-гидроксиизохинолин-5-сульфовую кислоту (2,8 г, неочищенное), получали в виде
10 твердого желтого вещества и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[93] Соединение 1-4: К раствору 1-гидроксиизохинолин-5-сульфоновой кислоты (0,8 г, 3,55 ммоль) в SOCl₂ (40 мл) добавляли ДМФА (273 мкл, 3,55 ммоль) при 0°C, и смесь перемешивали при 15°C в течение 30 мин в атмосфере N₂. Затем смесь
15 перемешивали при 35°C в течение 2,5 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь разбавляли H₂O (100 мл) и экстрагировали ДХМ (200 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением осадка. Неочищенный продукт, Соединение 1-4,
20 1-гидроксиизохинолин-5-сульфонилхлорид (0,3 г, 1,23 ммоль, выход 34,6%), получали в виде твердого желтого вещества. Соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

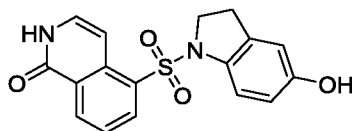
ПРИМЕР 1: К раствору 1-гидроксиизохинолин-5-сульфонилхлорида (150 мг, 615,6
25 мкмоль) в ДХМ (10 мл) добавляли ТЭА (128,5 мкл, 923,4 мкмоль) и 4-метилендолин (90,1 мг, 677,1 мкмоль). Смесь перемешивали при 15°C в течение 5 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь разбавляли H₂O (60 мл) и экстрагировали ДХМ (200 мл x 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (80 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при
30 пониженном давлении с получением осадка. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир:этилацетат = от 10:1 до 1:1).

ПРИМЕР 1, 5-(4-метилендолин-1-ил)сульфонил-2Н-изохинолин-1-он (90 мг, 252
35 мкмоль, выход 41,1%), получали в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС: [M+1] 340,09.

[94] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 11,65 (широкий, 1H), 8,48 (d, $J = 8$ Гц, 1H), 8,26 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,59 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,34 (t, $J = 6$ Гц, 1H), 7,20 ~ 7,02 (m, 3H), 6,81 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 4,04 (t, $J = 8,0$ Гц, 2H), 2,89 (t, $J = 8$ Гц, 2H), 2,11 (s, 3H).

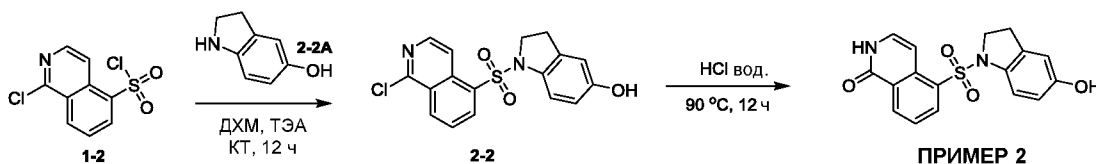
5

ПРИМЕР 2



5-((5-Гидроксииндолин-1-ил)сульфонил)изохинолин-1(2H)-он

10



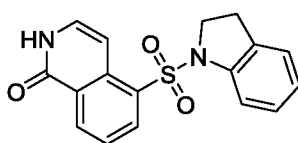
Соединение 2-2: К раствору 1-хлоризохинолин-5-сульфонилхлорида (0,4 г, 1,53 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли ТЭА (318 мкл, 2,29 ммоль) и индолин-5-ол (226,9 мг, 1,68 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая осадок. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир:этилацетат = от 10:1 до 1:1). Соединение 2-2, 1-[(1-хлор-5-изохинолил)сульфонил]индолин-5-ол (350 мг, 970,0 мкмоль, выход 63,6%), получали в виде твердого желтого вещества.

[95] ПРИМЕР 2: Раствор 1-[(1-хлор-5-изохинолил)сульфонил]индолин-5-ола (330 мг, 914,6 мкмоль) в HCl (10 мл, 9 н.) перемешивали при 90°C в течение 12 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора NaHCO_3 до $\text{pH} = 7$, а затем разбавляли H_2O (30 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением осадка. Осадок очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (колонок: Waters Xbridge Prep O BD C18 150 мм x 40 мм x 10 мкм; подвижная фаза: [А, вода (10 мМ NH_4HCO_3) -В, ACN]; В%: 25% - 55%, 11 мин). ПРИМЕР 2, 5-(5-гидроксииндолин-1-ил)сульфонил-2H-изохинолин-1-он (6 мг, 17,1

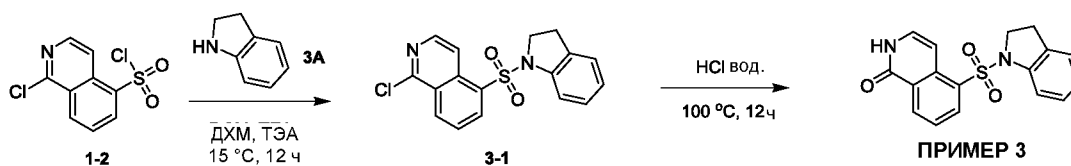
мкмоль, выход 1,87%), получали в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС: [M+1] 342,07.

[96] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 10,16 (широкий, 1H), 8,73 (d, J = 8 Гц, 1H), 8,20 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,56 ~ 7,44 (m, 2H), 7,38 ~ 7,30 (m, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,43 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 6,35 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 3,54 (t, J = 8,4 Гц, 2H), 2,93 (d, J = 8,4 Гц, 2H). Произошел обмен одним протоном.

ПРИМЕР 3



5-(Индолин-1-илсульфонил)изохинолин-1(2H)-он



[97] Соединение 3-1: К раствору 1-хлоризохинолин-5-сульфонилхлорида (0,3 г, 1,14 ммоль) в ДХМ (8 мл) добавляли ТЭА (238,9 мкл, 1,72 ммоль) и индолин (109,1 мг, 915,6 мкмоль). Смесь перемешивали при 15°C в течение 12 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь разбавляли H_2O (60 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением осадка. Неочищенный продукт, Соединение 3-1, 1-хлор-5-индолин-1-илсульфонилизохинолин (0,2 г, неочищенный), получали в виде твердого желтого вещества. Соединение 3-1 использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

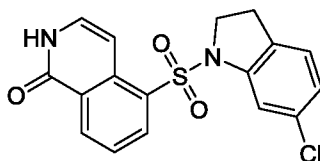
[98] ПРИМЕР 3: Смесь 1-хлор-5-индолин-1-илсульфонилизохинолина (0,2 г, 580,02 мкмоль, 1 экв.) в водн. растворе HCl (5 мл, 12M) перемешивали при 100°C в течение 12 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь гасили добавлением ледяной воды (15 мл) при 0°C, а затем к смеси добавляли NaHCO_3 для доведения pH до 8 и фильтровали.

Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая осадок. Осадок распределяли между H₂O (60 мл) и ДХМ (100 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением осадка. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир:этилацетат = от 10:1 до 0:1). ПРИМЕР 3, 5-индон-1-илсульфонил-2Н-изохинолин-1-он (40 мг, 117,5 мкмоль, выход 20,2%), получали в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС: [M+1] 326,07.

10 [99] ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD): δ 8,58 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 8,34 (d, J = 8 Гц, 1H), 7,61 (t, J = 8 Гц, 1H), 7,47 (d, J = 8 Гц, 1H), 7,38 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,25 ~ 7,10 (m, 3H), 7,00 (t, J = 8 Гц, 1H), 4,03 (t, J = 8 Гц, 2H), 2,85 (t, J = 8,4 Гц, 2H). Произошел обмен одним протоном.

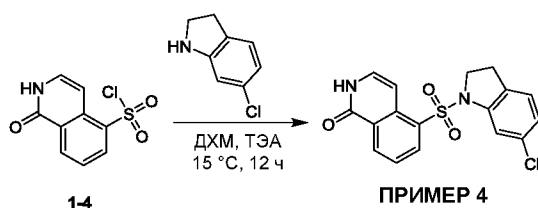
15

ПРИМЕР 4



5 -((6-Хлориндолин-1-ил)сульфонил)изохинолин-1(2H)-он

20



[100] ПРИМЕР 4: К раствору 1-гидроксиизохинолин-5-сульфонилхлорида (100,0 мг, 410,4 мкмоль) в ДХМ (5 мл) добавляли ТЭА (85,7 мкл, 615,6 мкмоль) и 6-хлориндолин (56,7 мг, 369,4 мкмоль). Смесь перемешивали при 15 °С в течение 12 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь разбавляли H₂O (50 мл) и экстрагировали ДХМ (150 мл x 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением осадка. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (SiO₂, Петролейный эфир:этилацетат = от 8:1 до 0:1).

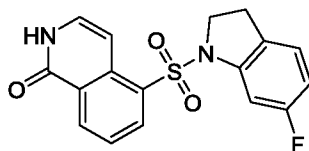
30

Получали 40 мг ПРИМЕРА 4, 5-(6-хлориндолин-1-ил)сульфонил-2Н-изохинолин-1-она, в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС: [M+1] 360,03.

- 5 [101] ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD): δ 8,60 (d, J = 8 Гц, 1H), 8,35 (d, J = 8 Гц, 1H), 7,63 (t, J = 8 Гц, 1H), 7,45 (d, J = 2 Гц, 1H), 7,37 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,26 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,10 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,02 ~ 6,96 (m, 1H), 4,03 (t, J = 8,4 Гц, 2H), 2,87 (t, J = 8,4 Гц, 2H).
Произошел обмен одним протоном.

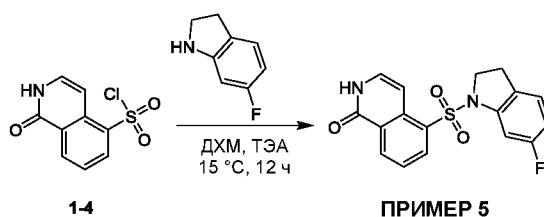
10

ПРИМЕР 5



5-((6-Фториндолин-1-ил)сульфонил)изохинолин-1(2H)-он

15

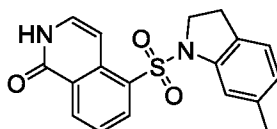


- [102] ПРИМЕР 5: К раствору 1-гидроксиизохинолин-5-сульфонилхлорида (150,0 мг, 615,6 мкмоль) в ДХМ (5 мл) добавляли 6-фториндолин (75,9 мг, 554,0 мкмоль) и ТЭА (128,5 мкл, 923,3 мкмоль). Смесь перемешивали при 15°C в течение 12 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь разбавляли H_2O (30 мл) и экстрагировали ДХМ (100 мл x 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением осадка. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир: этилацетат = от 10:1 до 0:1). ПРИМЕР 5, 5-(6-фториндолин-1-ил)сульфонил-2Н-изохинолин-1-он (80 мг, 204,3 мкмоль, выход 33,2%), получали в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС: [M+1] 344,06.

[103] ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD): δ 8,59 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 8,36 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,62 (t, $J = 8$ Гц, 1H), 7,38 (d, $J = 8$ Гц, 1H), 7,26 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,22 ~ 7,17 (m, 1H), 7,12 ~ 7,06 (m, 1H), 6,75 ~ 6,66 (m, 1H), 4,03 (t, $J = 8,4$ Гц, 2H), 2,87 (t, $J = 8,4$ Гц, 2H).
Произошел обмен одним протоном.

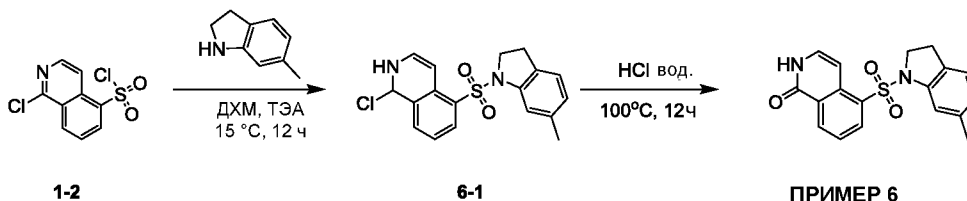
5

ПРИМЕР 6



10

5-((6-Метилиндолин-1-ил)сульфонил)изохинолин-1(2H)-он



15

[104] Соединение 6-1: К раствору 1-хлоризохинолин-5-сульфонилхлорида (0,3 г, 1,14 ммоль) в ДХМ (8 мл) добавляли ТЭА (239 мкл, 1,72 ммоль) и 6-метилиндолин (121 мг, 916 мкмоль). Смесь перемешивали при 15°C в течение 12 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь разбавляли H_2O (60 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением осадка. Неочищенный продукт, соединение 6-1, 1-хлор-5-((6-метилиндолин-1-ил)сульфонилоизохинолин (0,2 г, неочищенный), получали в виде твердого желтого вещества. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

20

25

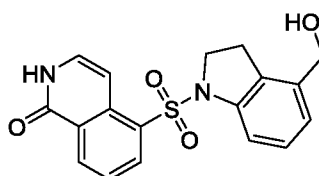
[105] ПРИМЕР 6: Смесь 1-хлор-5-((6-метилиндолин-1-ил)сульфонилоизохинолина (0,2 г, 557 мкмоль) в водн. растворе HCl (5 мл, 12 М) дегазировали и продували N_2 3 раза, а затем смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь гасили добавлением ледяной воды (15 мл) при 0°C, а затем к смеси добавляли NaHCO_3 для доведения pH до 8 и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая осадок. Реакционную смесь разбавляли H_2O (60 мл) и экстрагировали ДХМ (100 мл x 3). Объединенные

30

органические слои промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением осадка. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир: этилацетат = от 10:1 до 0:1). ПРИМЕР 6, 5-(6-метилиндолин-1-ил)сульфонил-2Н-изохинолин-1-он (40 мг, 107,4 мкмоль, выход 19,2%), получали в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС: $[\text{M}+1]$ 340,09.

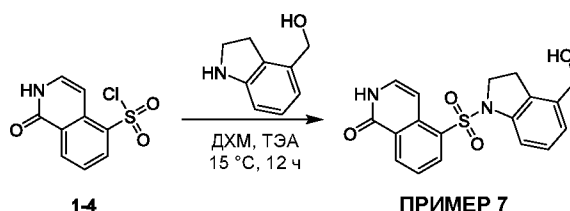
[106] ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD): δ 8,57 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 8,32 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,59 (t, J = 8 Гц, 1H), 7,38 (d, J = 8 Гц, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,22 (d, J = 8 Гц, 1H), 6,99 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,82 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 4,01 (t, J = 8 Гц 2H), 2,79 (t, J = 8 Гц 2H), 2,31 (s, 3H).
10 Произшел обмен одним протоном.

ПРИМЕР 7



15

5 ((4-(Гидроксиметил)индолин-1-ил)сульфонил)изохинолин-1(2H)-он



20

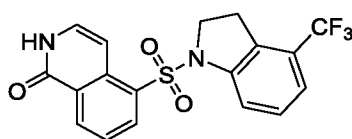
[107] ПРИМЕР 7: К раствору 1-оксо-2Н-изохинолин-5-сульфонилхлорида (0,3 г, 1,23 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли ТЭА (257,0 мкл, 1,85 ммоль) и индолин-4-илметанол (202,0 мг, 1,35 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь разбавляли H_2O (15 мл) и экстрагировали ДХМ (5 мл x 3).
25 Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (15 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением осадка. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир:этилацетат = от 1:0 до 0:1).
ПРИМЕР 7, 5-[4-(гидроксиметил)индолин-1-ил]сульфонил-2Н-изохинолин-1-он (35

мг, 91,59 мкмоль, выход 7,44%), получали в виде твердого вещества черно-коричневого цвета. ЖХ-МС: [M+1] 356,08.

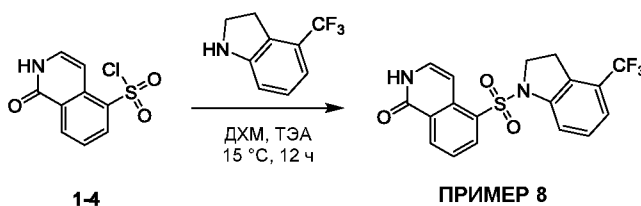
5 [108] ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD): δ 8,56 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,34 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,58 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,50 (d, J = 8 Гц, 2H), 7,22 (d, J = 8 Гц, 1H), 7,17 (t, J = 8 Гц, 1H), 7,04 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,06 (t, J = 8,4 Гц, 2H), 2,91 (t, J = 8,4 Гц, 2H). Произошел обмен двух протонов.

ПРИМЕР 8

10



5 -((4-(Трифторметил)индолин-1-ил)сульфонил)изохинолин-1(2H)-он



15

ПРИМЕР 8: К раствору 1-гидроксиизохинолин-5-сульфонилхлорида (150 мг, 615 мкмоль) в ДХМ (5 мл) добавляли ТЭА (128,5 мкл, 923,3 мкмоль) и 4-(трифторметил)индолин (103,6 мг, 554,0 мкмоль). Смесь перемешивали при 15°C в течение 12 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь разбавляли H₂O (30 мл) и экстрагировали ДХМ (75 мл x 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением осадка. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир: этилацетат = от 10:1 до 0:1).

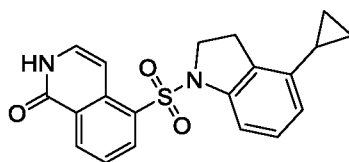
25

ПРИМЕР 8, 5-[4-(трифторметил)индолин-1-ил]сульфонил-2H-изохинолин-1-он (20 мг, 44,2 мкмоль, выход 7,18%), получали в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС: [M+1] 394,06.

[109] ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD): δ 8,60 (d, $J = 8$ Гц, 1H), 8,38 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,70 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,63 (t, $J = 8$ Гц, 1H), 7,40 ~ 7,20 (m, 4H), 4,10 (t, $J = 8,4$ Гц, 2H), 3,05 (t, $J = 8,4$ Гц, 2H). Произошел обмен одним протоном.

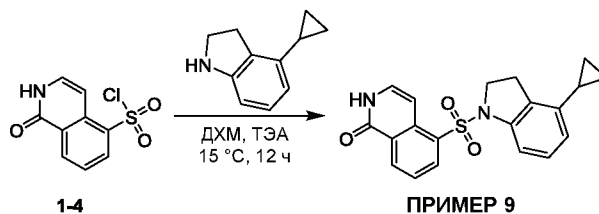
5

ПРИМЕР 9



5-((4-Циклопропилиндолин-1-ил)сульфонил)изохинолин-1(2H)-он

10

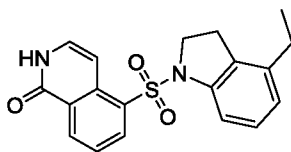


[110] ПРИМЕР 9: К раствору 1-гидроксиизохинолин-5-сульфонилхлорида (150 мг, 615,5 мкмоль) в ДХМ (5 мл) добавляли ТЭА (128,5 мкл, 923,3 мкмоль) и 4-циклопропилиндолин (88,2 мг, 554,0 мкмоль). Смесь перемешивали при 15 °С в течение 12 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь разбавляли H_2O (40 мл) и экстрагировали ДХМ (100 мл x 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением осадка. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир:этилацетат = от 10:1 до 0:1). ПРИМЕР 9, 5-(4-циклопропилиндолин-1-ил)сульфонил-2H-изохинолин-1-он (25 мг, 57,8 мкмоль, выход 9,39%), получали в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС: $[\text{M}+1]$ 366,10.

[111] ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD): δ 8,57 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 8,33 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,59 (t, $J = 8$ Гц, 1H), 7,33 (d, $J = 8$ Гц, 1H), 7,26 (d, $J = 8$ Гц, 1H), 7,19 (d, $J = 8$ Гц, 1H), 7,07 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,56 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 4,05 (t, $J = 8,4$ Гц, 1H), 2,93 (t, $J = 8,4$ Гц, 2H), 1,73 ~ 1,67 (m, 1H), 0,88 ~ 0,86 (m, 2H), 0,57 ~ 0,55 (m, 2H).

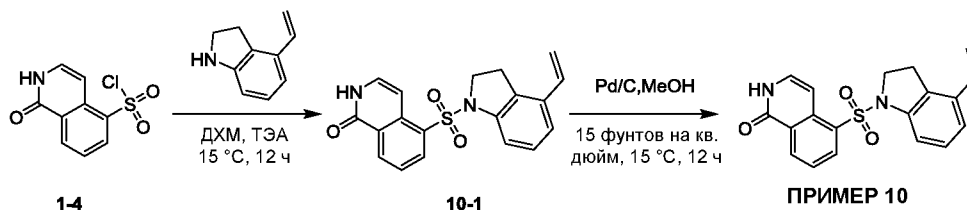
30

ПРИМЕР 10



5-((4-этилиндолин-1-ил)сульфонил)изохинолин-1(2H)-он

5



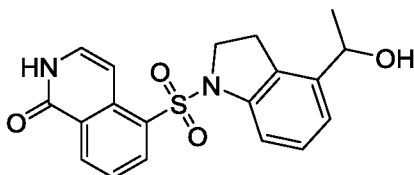
[112] Соединение 10-1: К раствору 1-гидроксиизохинолин-5-сульфонилхлорида (150 мг, 615,5 мкмоль) в ДХМ (5 мл) добавляли ТЭА (128,5 мкл, 923,3 мкмоль) и 4-винилиндолин (98,3 мг, 677,1 мкмоль). Смесь перемешивали при 15°C в течение 12 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь разбавляли H₂O (20 мл) и экстрагировали ДХМ (80 мл x 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением осадка. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир: этилацетат = от 10:1 до 0:1). Соединение 10-1, 5-(4-винилиндолин-1-ил)сульфонил-2H-изохинолин-1-он (50 мг, 141,8 мкмоль, выход 23,05%), получали в виде твердого желтого вещества.

[113] ПРИМЕР 10: Смесь 5-(4-винилиндолин-1-ил)сульфонил-2H-изохинолин-1-она (50 мг, 141,8 мкмоль), Pd/C (5 мг, 10 мас.%) в MeOH (5 мл) дегазировали и продували H₂ 3 раза, а затем смесь перемешивали при 15°C в течение 12 часов в атмосфере H₂ (15 фунтов/ кв. дюйм (1,034 Бар)). Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир:этилацетат = от 5:1 до 0:1). Осадок очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150 мм x 50 мм x 10 мкм; подвижная фаза: [А, вода (10 мМ NH₄HCO₃) -В, ACN]; В%: 30% -60%, 12 мин). ПРИМЕР 10, 5-(4-этилиндолин-1-ил)сульфонил-2H-изохинолин-1-он (14 мг, 39,4 мкмоль, выход 27,7%), получали в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС: [M+1] 354,10.

[114] ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD): δ 8,58 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 8,34 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,60 (t, J = 8 Гц, 1H), 7,32 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 7,18 (d, J = 4,0 Гц, 1H), 7,13 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 6,88 (d, J = 4 Гц, 1H), 4,03 (t, J = 8,4 Гц, 2H), 2,76 (t, J = 8,4 Гц, 2H), 2,50 ~ 2,44 (m, 2H), 1,06 (t, J = 7,6 Гц, 3H). Произошел обмен одним протоном.

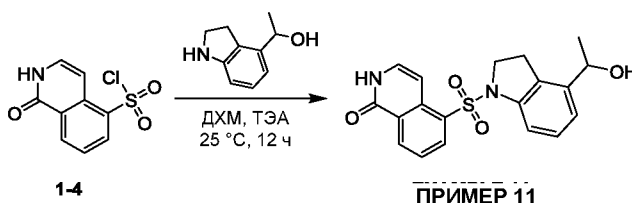
5

ПРИМЕР 11



10

5-((4-(1-Гидроксиэтил)индолин-1-ил)сульфонил)изохинолин-1(2H)-он



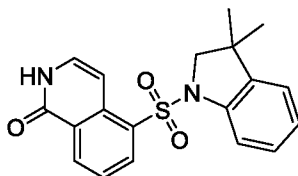
[115] ПРИМЕР 11: К раствору 1-оксо-2H-изохинолин-5-сульфонилхлорида (244,2 мг, 1,00 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли ТЭА (209,3 мкл, 1,50 ммоль) и 1-индолин-4-илетанол (180 мг, 1,10 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь разбавляли H_2O (60 мл) и экстрагировали ДХМ (150 мл x 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением осадка. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир: этилацетат = от 10:1 до 0:1). Осадок очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150 мм x 25 мм x 5 мкм; подвижная фаза: [А, вода (10 мМ NH_4HCO_3) -В, ACN]; В%: 10%-40%, 10 мин). ПРИМЕР 11, 5-[4-(1-гидроксиэтил)индолин-1-ил]сульфонил-2H-изохинолин-1-он (40 мг), получали в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС: $[\text{M}+1]$ 370,10.

[116] ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD): δ 8,57 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 8,35 (d, J = 8 Гц, 1H), 7,59 (t, J = 8 Гц, 1H), 7,38 (d, J = 8, 1H), 7,34 (d, J = 8 Гц, 1H), 7,21-7,15 (m, 2H), 7,11 (d, J = 7,6

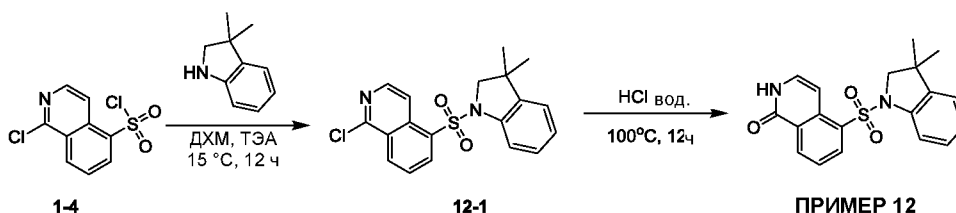
Гц, 1H), 4,88-4,71 (m, 1H), 4,07-4,01 (m, 2H), 2,89-2,80 (m, 2H), 1,26 (d, J = 6,4 Гц, 3H).
 Произошел обмен двух протонов.

ПРИМЕР 12

5



5-((3,3-Диметилиндолин-1-ил)сульфонил)изохинолин-1(2H)-он



10 [117] Соединение 12-1: К раствору 1-хлоризохинолин-5-сульфонилхлорида (0,3 г, 1,14 ммоль) в ДХМ (8 мл) добавляли ТЭА (238,9 мкл, 1,72 ммоль) и 3,3-диметилиндолин (134,8 мг, 915,6 мкмоль). Смесь перемешивали при 15°C в течение 12 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь разбавляли H₂O (60 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл x3). Объединенные органические слои промывали насыщенный соевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением осадка. Неочищенный продукт, Соединение 12-1, 1-хлор-5-(3,3-диметилиндолин-1-ил)сульфонилоизохинолин (0,2 г, неочищенный), получали в виде твердого желтого вещества. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

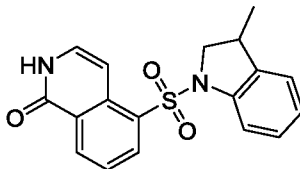
15 [118] ПРИМЕР 12: Смесь 1-хлор-5-(3,3-диметилиндолин-1-ил)сульфонилоизохинолина (0,2 г, 536,3 мкмоль) в водн. растворе HCl (5 мл, 12 M) дегазировали и продували N₂ 3 раза, а затем смесь перемешивали при 100°C в течение 12 часов в атмосфере N₂. Реакционную смесь гасили добавлением ледяной воды (15 мл) при 0°C, а затем к смеси добавляли NaHCO₃ для доведения pH до 8, фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением осадка. Осадок разбавляли H₂O (60 мл) и экстрагировали ДХМ (100 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенный соевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄,

фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением осадка. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир:этилацетат = от 10:1 до 0:1). ПРИМЕР 12, 5-((3,3-диметилиндолин-1-ил)сульфонил)-2Н-изохинолин-1-он (12 мг, 31,5 мкмоль, выход 5,88%), получали в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС: [M+1] 354,10.

[119] ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD): δ 8,58, (d, J = 8 Гц, 1H), 8,42 (d, J = 8 Гц, 1H), 7,62 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,48 (d, J = 8 Гц, 1H), 7,43 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,23 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,18 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,11 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,02 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 3,73 (s, 2H), 1,08 (s, 6H).

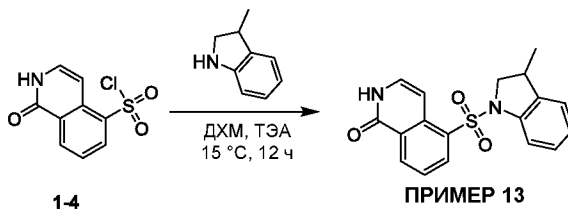
10 Произшел обмен одним протоном.

ПРИМЕР 13



15

5-((3-Метилиндолин-1-ил)сульфонил)изохинолин-1(2Н)-он



20 [120] ПРИМЕР 13: К раствору 1-гидроксиизохинолин-5-сульфонилхлорида (100 мг, 410,4 мкмоль) в ДХМ (5 мл) добавляли ТЭА (85,6 мкл, 615,6 мкмоль) и 3-метилиндолин (55,7 мг, 328,3 мкмоль). Смесь перемешивали при 15°C в течение 12 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь разбавляли H₂O (50 мл) и экстрагировали ДХМ (150 мл x 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением осадка. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир:этилацетат = от 10:1 до 0:1). Получали 70 мг ПРИМЕРА 13, 5-((3-метилиндолин-1-ил)сульфонил)-2Н-изохинолин-1-она, в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС: [M+1] 340,09.

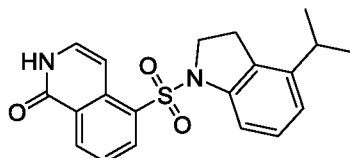
25

30

[121] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 11,67 (s, 1H), 8,49 (d, $J = 8$ Гц, 1H), 8,30 (d, $J = 8$ Гц, 1H), 7,61 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,31 ~ 7,30 (m, 2H), 7,20 ~ 7,13 (m, 3H), 7,01 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 4,19 (t, $J = 9,2$ Гц, 1H), 3,57- 3,53 (m, 1H), 3,29 ~ 3,24 (m, 1H), 1,05 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H).

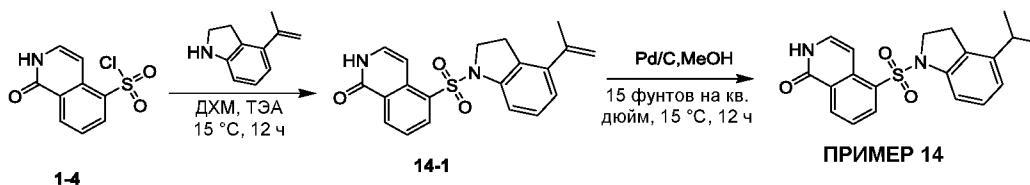
5

ПРИМЕР 14



10

5-((4-Изопропилиндолин-1-ил)сульфонил)изохинолин-1(2H)-он



[122] Соединение 14-1: К раствору 1-гидроксиизохинолин-5-сульфонилхлорида (83,4 мг, 342,6 мкмоль) в ДХМ (5 мл) добавляли ТЭА (71,5 мкл, 513,8 мкмоль) и 4-изопропенилиндолин (60 мг, 376,82 мкмоль). Смесь перемешивали при 15°C в течение 12 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь разбавляли H_2O (10 мл) и экстрагировали ДХМ (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением осадка. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир:этилацетат = от 10:1 до 1:1). Соединение 14-1, 5-(4-изопропенилиндолин-1-ил)сульфонил-2H-изохинолин-1-он (50 мг, 136,4 мкмоль, выход 39,8%), получали в виде твердого желтого вещества.

15

20

25

30

[123] ПРИМЕР 14: К раствору 5-(4-изопропенилиндолин-1-ил)сульфонил-2H-изохинолин-1-она (50 мг, 136,45 мкмоль, 1 экв.) в MeOH (5 мл) добавляли Pd/C (5 мг, чистота 10%) в атмосфере H_2 . Смесь перемешивали при 15°C в течение 12 часов под давлением 15 фунтов на квадратный дюйм (1,034 Бар). Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир:этилацетат = от 5:1 до 0:1). Осадок очищали при помощи

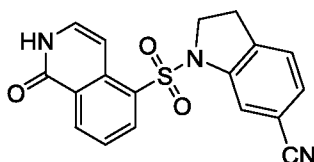
препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150 мм x 50 мм x 10 мкм; подвижная фаза: [А, вода (10 мМ NH₄HCO₃) -В, АСN]; В%: 30% -60%, 12 мин). ПРИМЕР 14, 5-(4-изопропилиндолин-1-ил)сульфонил-2Н-изохинолин-1-он (8 мг, 21,50 мкмоль, выход 15,7%), получали в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС: [M+1] 368,12.

5

[124] ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD): δ 8,57 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,34 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 7,59 (t, J = 8 Гц, 1H), 7,32-7,26. (m, 2H), 7,15 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 6,95 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 4,00 (t, J = 8 Гц, 2H), 2,81 ~ 2,71 (m, 3H), 1,10 (d, J = 6,8 Гц, 6H). Произошел обмен одним протоном.

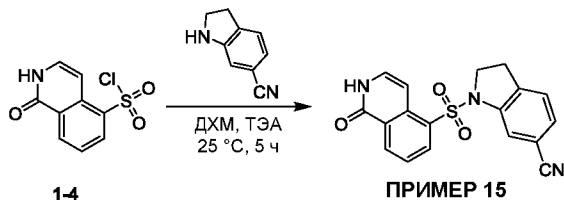
10

ПРИМЕР 15



15

1-((1-Оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)сульфонил)индолин-6-карбонитрил



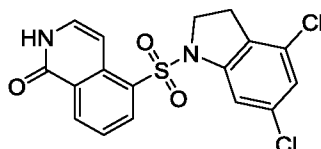
[125] ПРИМЕР 15: К раствору 1-гидроксиизохинолин-5-сульфонилхлорида (202,8 мг, 832,3 мкмоль) в ДХМ (5 мл) добавляли ТЭА (173,8 мкл, 1,25 ммоль) и индолин-6-карбонитрил (120 мг, 832,3 мкмоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 5 часов в атмосфере N₂. Реакционную смесь гасили добавлением H₂O (40 мл), затем реакционную смесь экстрагировали ДХМ (100 мл x 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором 50 (мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением осадка. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир: этилацетат = от 10:1 до 0:1). ПРИМЕР 15, 1-[(1-оксо-2Н-изохинолин-5-ил)сульфонил]индолин-6-карбонитрил (80 мг, 215,8 мкмоль, выход 25,9%), получали в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС: [M+1] 351,07.

30

[126] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 11,68 (s, 1H), 8,51 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 8,37 (d, $J = 6,4$ Гц, 1H), 7,64 (t, $J = 8$ Гц, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,47-7,40 (m, 3H), 7,11 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,06 (t, $J = 8$ Гц, 2H), 3,07 (t, $J = 8,0$ Гц, 2H).

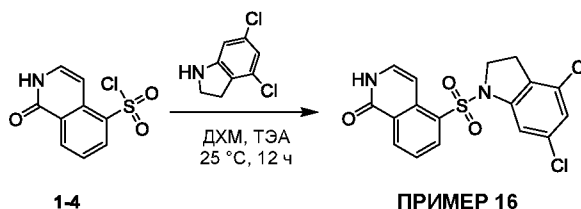
5

ПРИМЕР 16



10

5-((4,6-Дихлориндолин-1-ил)сульфонил)изохинолин-1(2H)-он



15

[127] ПРИМЕР 16: К раствору 1-оксо-2H-изохинолин-5-сульфонилхлорида (176,6 мг, 725,1 мкмоль) в ДХМ (3 мл) добавляли ТЭА (151,3 мкл, 1,09 ммоль) и 4,6-дихлориндолин (150 мг, 797,6 мкмоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь разбавляли H_2O (60 мл) и экстрагировали ДХМ (150 мл x 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением осадка. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир: этилацетат = от 10:1 до 0:1). Осадок очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge Prep OBD C18 150 мм x 40 мм x 10 мкм; подвижная фаза: [А, вода (10 мМ NH_4HCO_3) -В, АСН]; В%: 35% - 55%, 11 мин). ПРИМЕР 16, 5-(4,6-дихлоиндолин-1-ил)сульфонилизохинолин-1-ол (60 мг, 150,5 мкмоль, выход 20,7%), получали в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС: $[\text{M}+1]$ 393,99.

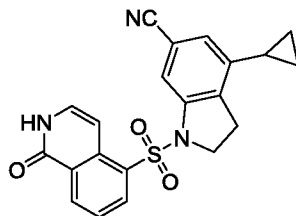
20

25

30

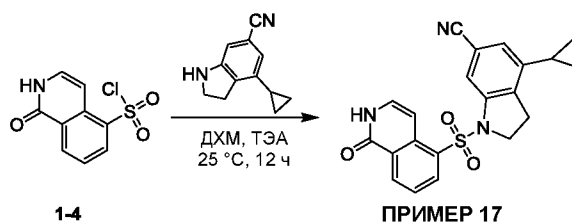
[128] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 8,53 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 8,31 (d, $J = 8$ Гц, 2H), 7,67 (t, $J = 8$ Гц, 1H), 7,39. (d, $J = 7,6$ Гц, 1H) 7,23 (d, $J = 8,8$ Гц, 2H), 7,10 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 4,09 (t, $J = 8,4$ Гц, 2H), 3,03 (t, $J = 8,4$ Гц, 2H).

ПРИМЕР 17



5

4-Циклопропил-1-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)сульфонил)индолин-6-карбонитрил



10

[129] ПРИМЕР 17: К раствору 1-оксо-2H-изохинолин-5-сульфонилхлорида (50 мг, 205,2 мкмоль) в ДХМ (5 мл) добавляли ТЭА (85,6 мкл, 615,6 мкмоль) и 4-циклопропилиндолин-6-карбонитрил (37,8 мг, 205,2 мкмоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь разбавляли H₂O (15 мл) и экстрагировали ДХМ (80 мл x 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением осадка. Осадок очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (колонка: Xtimate C18 150 мм x 25 мм x 5 мкм; подвижная фаза: [А, вода (10 мМ NH₄HCO₃) -В, АСN]; В%: 50% -80%, 10 мин).

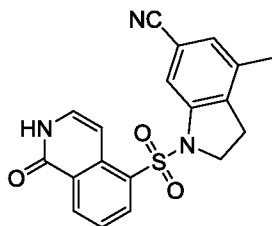
ПРИМЕР 17, 4-циклопропил-1-[(1-гидрокси-5-изохинолил)сульфонил]индолин-6-карбонитрил (19 мг, 47,5 мкмоль, выход 23,1%), получали в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС: [M+1] 391,10.

20

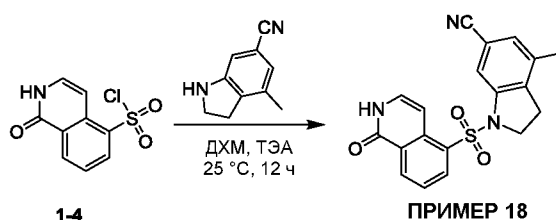
25

[130] ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD): δ 8,62 (d, J = 8 Гц, 1H), 8,39 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 7,65 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,35 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,27 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,09 (t, J = 8,4 Гц, 2H), 3,07 (t, J = 8,4 Гц, 2H), 1,79 ~ 1,77 (m, 1H), 0,98 ~ 0,95 (m, 2H), 0,68-0,66 (m, 2H). Произошел обмен одним протоном.

ПРИМЕР 18



5 4-Метил-1-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)сульфонил)индолин-6-карбонитрил

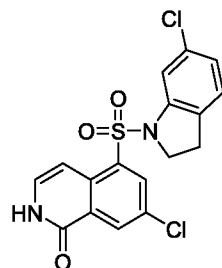


[131] ПРИМЕР 18: К раствору 1-оксо-2H-изохинолин-5-сульфонилхлорида (100 мг, 410,4 мкмоль) в ДХМ (5 мл) добавляли ТЭА (65,9 мкл, 474,0 мкмоль) и 4-метилиндолин-6-карбонитрил (50 мг, 316,0 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь разбавляли H₂O (20 мл) и экстрагировали ДХМ (100 мл x 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением осадка. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир:этилацетат = от 1:0 до 0:1). Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир: этилацетат = от 1:0 до 4:5).

ПРИМЕР 18,
1-[(1-гидрокси-5-изохинолил)сульфонил]-4-метилиндолин-6-карбонитрил (8 мг, 19,9 мкмоль, выход 6,30%), получали в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС: [M+1] 365,08.

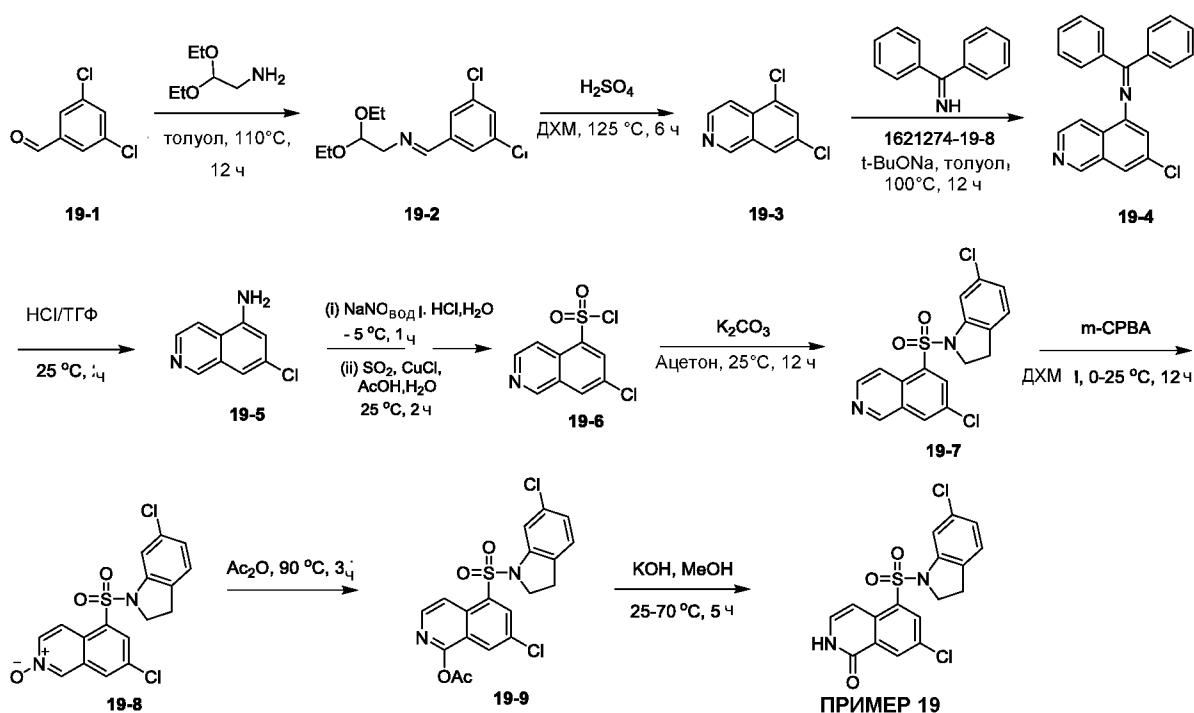
[132] ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD): δ 8,61 (d, J = 8 Гц, 1H), 8,38 (d, J = 8 Гц, 1H), 7,64 (t, J = 8 Гц, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,37 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,28 (d, J = 8 Гц, 1H), 7,21 (s, 1H), 4,07 (t, J = 8,4 Гц, 2H), 2,96 (t, J = 8,4 Гц, 2H), 2,20 (s, 3H). Произошел обмен одним протоном.

ПРИМЕР 19



7-Хлор-5-((6-хлориндолин-1-ил)сульфонил)изохинолин-1(2H)-он

5



10 **[133]** Соединение 19-2: Смесь 3,5-дихлорбензальдегида (25 г, 142,8 ммоль),
 2,2-диэтоксизетанамина (83,08 мл, 571,3 ммоль) в толуоле (200 мл) дегазировали и
 продували N_2 3 раза, а затем смесь перемешивали при $110^\circ C$ в течение 12 часов в
 атмосфере N_2 . Реакционную смесь разбавляли H_2O (500 мл) и экстрагировали EtOAc
 (900 мл x 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым
 15 раствором (200 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и
 концентрировали при пониженном давлении с получением осадка. Неочищенный
 продукт, соединение 19-2, (E)-1-(3,5-дихлорфенил)-N-(2,2-диэтоксиэтил)метанимин
 (35 г, неочищенный), получали в виде твердого желтого вещества. Неочищенный
 продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[134] Соединение 19-3: К раствору H_2SO_4 (500 мл) по каплям добавляли (Е)-1-(3,5-дихлорфенил)-N-(2,2-диэтоксиэтил)метанимин (30 г, 103,3 ммоль) в ДХМ (100 мл) при 125°C . Полученную смесь перемешивали при 125°C в течение 6 часов в атмосфере N_2 . Реакционную смесь гасили добавлением ледяной воды (200 мл) при 0°C , а затем к смеси добавляли водный NaOH (200 мл), чтобы довести pH до 8. Его экстрагировали EtOAc (1000 мл \times 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (200 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением осадка. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир:этилацетат = от 20:1 до 5:1).

Соединение 19-3, 5,7-дихлоризохинолин (8 г, 40,3 ммоль, выход 39,0%), получали в виде твердого желтого вещества.

[135] Соединение 19-4: Смесь 5,7-дихлоризохинолина (100 мг, 504,9 мкмоль), дифенилметанимина (137,2 мг, 757,3 мкмоль), (5-дифенилфосфанил-9,9-диметилксантен-4-ил)дифенилфосфана, метансульфоната, [2-[2-(метиламино)фенил]фенил]палладия (485,9 мг, 504,9 мкмоль), $t\text{-BuONa}$ (2 М, 1,26 мл) в толуоле (10 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза, а затем смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь разбавляли H_2O (20 мл) и экстрагировали ДХМ (80 мл \times 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением осадка. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир:этилацетат = от 20:1 до 1:1).

Соединение 19-4, N-(7-хлор-5-изохинолил)-1,1-дифенилметанимин (40 мг, 116,6 мкмоль, выход 11,5%), получали в виде твердого желтого вещества.

[136] Соединение 19-5: К раствору N-(7-хлор-5-изохинолил)-1,1-дифенилметанимина (0,3 г, 875,0 мкмоль) в ТГФ (10 мл) добавляли HCl (3 М, 525,0 мкл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь гасили добавлением ледяной воды (10 мл) при 0°C , а затем к смеси добавляли водн. NaOH (10 мл), чтобы довести pH до 8. Реакционную смесь разбавляли H_2O (10 мл) и экстрагировали ДХМ (50 мл \times 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при

пониженном давлении с получением осадка. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир:этилацетат = от 5:1 до 1:1). Соединение 19-5, 7-хлоризохинолин-5-амин (0,1 г, 559,8 мкмоль, выход 63,9%), получали в виде твердого желтого вещества.

5

[137] Соединение 19-6: К раствору 7-хлоризохинолин-5-амина (0,1 г, 559 мкмоль) в HCl (5 мл) добавляли NaNO_2 (38,6 мг, 559,8 мкмоль) и H_2O (1 мл) при -5°C . Смесь перемешивали при -5°C в течение 1 ч. Затем его переносили одной порцией в раствор AcOH (5 мл) с CuCl (13,8 мг, 139,9 мкмоль) в H_2O (1 мл), который был насыщен барботируемым SO_2 . Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая осадок. Осадок растворяли в воде (20 мл) и ДХМ и экстрагировали ДХМ (80 мл x 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением осадка. Неочищенный продукт, соединение 19-6, 7-хлоризохинолин-5-сульфонилхлорид (0,2 г, неочищенный), получали в виде твердого желтого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[138] Соединение 19-7: К раствору 7-хлоризохинолин-5-сульфонилхлорида (0,2 г, 763,0 мкмоль) в ацетоне (10 мл) добавляли K_2CO_3 (158,1 мг, 1,14 ммоль) и 6-хлориндолин (128,9 мг, 839,3 мкмоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь разбавляли H_2O (20 мл) и экстрагировали ДХМ (80 мл x 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением осадка. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир:этилацетат = от 1:0 до 1:1). Соединение 19-7, 7-хлор-5-(6-хлориндолин-1-ил)сульфонилизохинолин (80 мг, 210,9 мкмоль, выход 27,6%), получали в виде твердого желтого вещества.

30

[139] Соединение 19-8: Смесь 7-хлор-5-(6-хлориндолин-1-ил)сульфонилизохинолина (80 мг, 210,9 мкмоль), *m*-CPBA (65,7 мг, 316,4 мкмоль) в ДХМ (5 мл) охлаждали до 0°C , и затем смесь перемешивали при 25°C в течение 12 часов в атмосфере N_2 . Реакционную смесь разбавляли H_2O (15 мл) и экстрагировали ДХМ (25 мл x 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором 10 мл, сушили над безводным Na_2SO_4 ,

35

фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением осадка. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир:EtOAc = 10:1 до ДХМ:MeOH = 10:1). Соединение 19-8, 7-хлор-5-(6-хлориндолин-1-ил)сульфонил-2-оксидоизохинолин-2-ий (50 мг, 126,5 мкмоль, выход 59,9%), получали в виде твердого желтого вещества.

[140] Соединение 19-9: Смесь 7-хлор-5-(6-хлориндолин-1-ил)сульфонил-2-оксидоизохинолин-2-ия (50 мг, 126,5 мкмоль) в Ac_2O (3 мл) нагревали до 90°C , а затем смесь перемешивали при 90°C в течение 3 часов в атмосфере N_2 . Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая осадок. Неочищенный продукт [7-хлор-5-(6-хлориндолин-1-ил)сульфонил-1-изохинолил]ацетат (40 мг, неочищенный) получали в виде твердого коричневого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

15

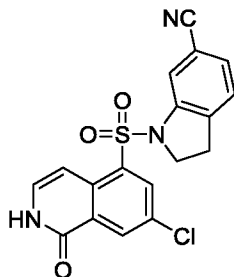
[141] ПРИМЕР 19: Смесь [7-хлор-5-(6-хлориндолин-1-ил)сульфонил-1-изохинолил]ацетата (40 мг, 91,4 мкмоль) и KOH (7,70 мг, 137,2 мкмоль) в MeOH (5 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза, а затем смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов в атмосфере N_2 . Затем смесь перемешивали при 70°C в течение 3 часов в атмосфере N_2 . Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая осадок. Осадок очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (колонка: Xtimate C18 150 мм x 25 мм x 5 мкм; подвижная фаза: [A, вода (10 mM NH_4HCO_3) -B, ACN]; B%: 50% -70%, 10 мин). ПРИМЕР 19, 7-хлор-5-(6-хлориндолин-1-ил)сульфонил-2H-изохинолин-1-он (18 мг, 45,0 мкмоль, выход 49,2%), получали в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС: [M+1] 393,99.

20

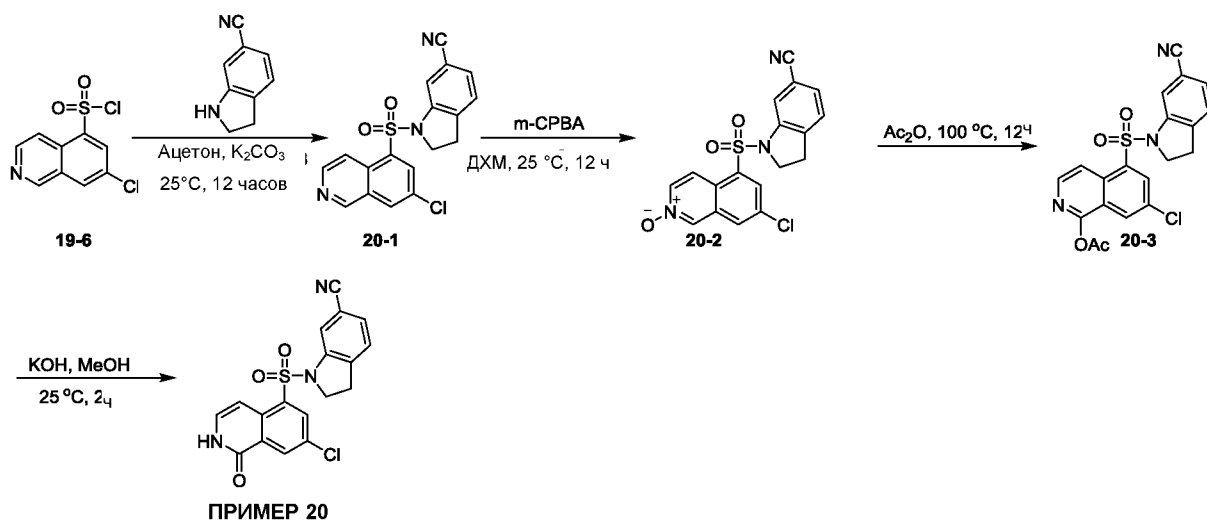
[142] ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,43 (d, J = 4,4 Гц, 1H), 8,21 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,38 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,33 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,23 (d, J = 8 Гц, 1H), 7,08 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 4,05 (t, J = 8,4 Гц, 2H), 2,95 (t, J = 8,4 Гц, 2H). Произошел обмен одним протоном.

30

ПРИМЕР 20



1-((7-Хлор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)сульфонил)индолин-6-карбонитрил



5

[143] Соединение 20-1: К раствору 7-хлоризохинолин-5-сульфонилхлорида (0,1 г, 381,5 мкмоль) в ацетоне (8 мл) добавляли K_2CO_3 (79,0 мг, 572,2 мкмоль) и индолин-6-карбонитрил (60,5 мг, 419,6 мкмоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь разбавляли H_2O (20 мл) и экстрагировали ДХМ (80 мл x 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением осадка. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир:этилацетат - от 10:1 до 0:1). Соединение 20-1, 1-[(7-хлор-5-изохинолил)сульфонил]индолин-6-карбонитрил (30 мг, 81,1 мкмоль, выход 21,2%), получали в виде твердого желтого вещества.

20 [144] Соединение 20-2: Смесь 1-[(7-хлор-5-изохинолил)сульфонил]индолин-6-карбонитрила (30 мг, 81,1 мкмоль), m-CPBA (26,2 мг, 121,6 мкмоль) в ДХМ (5 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза, а

затем смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь разбавляли H₂O (15 мл) и экстрагировали ДХМ (50 мл x 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением осадка. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир:этилацетат = 5:1 до ДХМ:MeOH = 10:1). Соединение 20-2, 1-(7-хлор-2-оксидоизохинолин-2-ий-5-ил)сульфонилиндолин-6-карбонитрил (30 мг), получали в виде твердого желтого вещества.

10 **[145]** Соединение 20-3: Смесь 1-(7-хлор-2-оксидоизохинолин-2-ий-5-ил)сульфонилиндолин-6-карбонитрила (30 мг, 77,7 мкмоль) в Ac₂O (3 мл) дегазировали и продували N₂ 3 раза, а затем смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая осадок. Неочищенный продукт, 15 Соединение 20-3, [7-хлор-5-(6-цианоиндолин-1-ил)сульфонил-1-изохинолил]ацетат (20 мг, неочищенный), получали в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

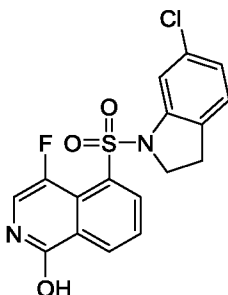
[146] ПРИМЕР 20: Смесь [7-хлор-5-(6-цианоиндолин-1-ил)сульфонил-1-изохинолил]ацетата (20 мг, 46,7 мкмоль) и КОН (5,25 мг, 93,4 мкмоль) в MeOH (5 мл) дегазировали и продували N₂ 3 20 раза, а затем смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов в атмосфере N₂. Реакционную смесь разбавляли H₂O (10 мл) и экстрагировали ДХМ (50 мл x 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (10 25 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением осадка. Осадок очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (колонок: HUAPO C8 Extreme BDS 150 мм x 30 мм x 5 мкм; подвижная фаза: [А, Вт (10 мМ NH₄HCO₃) -В, ACN]; В%: 45% -55%, 10 мин).

30 ПРИМЕР 20, 1-[(7-хлор-1-оксо-2H-изохинолин-5-ил)сульфонил]индолин-6-карбонитрил (2 мг, 4,7 мкмоль, выход 10,2%), получали в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС: [M+1] 385,03.

[147] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 8,44 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 8,32 (d, $J = 2$ Гц, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,52 (d, $J = 1,2$ Гц, 1H), 7,45 ~ 7,36 (m, 2H), 7,04 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 4,07 (t, $J = 8,4$ Гц, 2H), 3,07 (t, $J = 8,4$ Гц, 2H). Произошел обмен одним протоном.

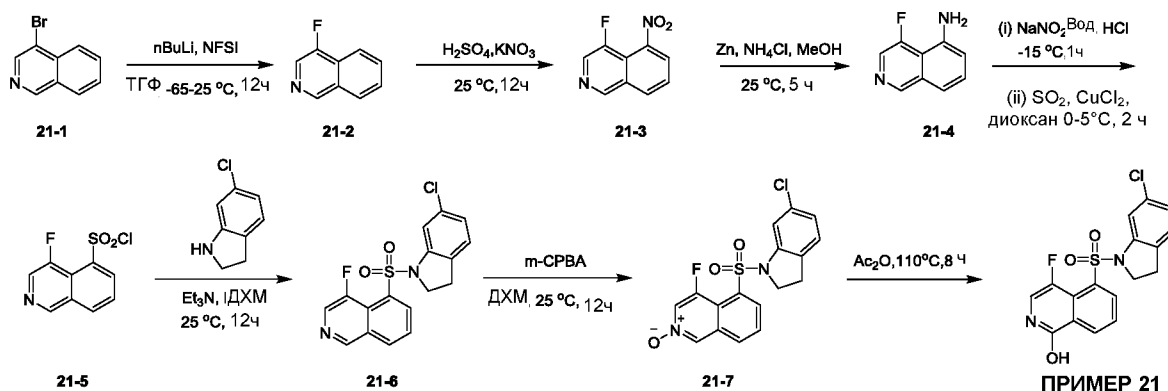
5

ПРИМЕР 21



5-((6-Хлориндолин-1-ил)сульфонил)-4-фторизохинолин-1-ол

10



[148] Соединение 21-2: К раствору $n\text{-BuLi}$ (2,5 М, 201,8 мл) в ТГФ (100 мл) добавляли раствор 4-бромизохинолина (30 г, 144,1 ммоль) в ТГФ (100 мл) при -65°C . Смесь перемешивали при -65°C в течение 30 минут. Раствор N-(бензолсульфонил)-N-фторбензолсульфонамида (100,0 г, 317,2 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляли при -65°C . Смесь перемешивали при -65°C в течение 1 ч. Затем смесь перемешивали при 25°C в течение 10,5 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь разбавляли H_2O (500 мл) и экстрагировали EtOAc (1500 мл x 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением осадка. Неочищенный продукт, соединение 21-2,4-фторизохинолин (30

г, неочищенный), получали в виде коричневого масла. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[149] Соединение 21-3: К раствору 4-фторизохинолина (8 г, 54,3 ммоль) в H_2SO_4 (50 мл) добавляли KNO_3 (6,05 г, 59,8 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь гасили добавлением ледяной воды (100 мл) при -15°C , а затем к смеси добавляли водный NaOH (50 мл), чтобы довести pH до 8. Его фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением осадка. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир:этилацетат = от 10:1 до 1:1). Соединение 21-3,4-фтор-5-нитроизохинолин (5 г, 26,0 ммоль, выход 47,8%) получали в виде твердого желтого вещества.

[150] Соединение 21-4: Смесь 4-фтор-5-нитроизохинолина (5 г, 26,0 ммоль), NH_4Cl (11,1 г, 208,1 ммоль), Zn (13,6 г, 208,1 ммоль) в ТГФ (20 мл) и H_2O (10 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза, а затем смесь перемешивали при 25°C в течение 5 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир:этилацетат = от 10:1 до 1:1). Соединение 21-4, 4-фторизохинолин-5-амин (3 г, 18,5 ммоль, выход 71,1%), получали в виде твердого желтого вещества.

[151] Соединение 21-5: К раствору 4-фторизохинолин-5-амин (3 г, 18,5 ммоль) в HCl (10 мл) добавляли NaNO_3 (1,57 г, 18,5 ммоль) и H_2O (2 мл) при -15°C . Смесь перемешивали при -15°C в течение 1 ч в атмосфере N_2 . Затем ее переносили в раствор AcOH (10 мл) с CuCl (457,8 мг, 4,62 ммоль) и H_2O (2 мл), который был насыщен барботируемым SO_2 . Смесь перемешивали при -5°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая осадок. Неочищенный продукт, Соединение 21-5, 4-фторизохинолин-5-сульфонилхлорид (1,1 г, неочищенный), получали в виде твердого желтого вещества, и его использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[152] Соединение 21-6: Смесь 4-фторизохинолин-5-сульфонилхлорида (0,5 г, 2,04 ммоль), 6-хлориндолина (250,1 мг, 1,63 ммоль), ТЭА (424,9 мкл, 3,05 ммоль) в ДХМ (10 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза, а затем смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь разбавляли H_2O (30 мл) и

экстрагировали ДХМ (100 мл x 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением осадка. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир этилацетат = от 10:1 до 1:1). Соединение 21-6, 5-(6-хлориндолин-1-ил)сульфонил-4-фторизохинолин (0,2 г, 551,2 мкмоль), получали в виде твердого желтого вещества.

[153] Соединение 21-7: Смесь
 10 5-(6-хлориндолин-1-ил)сульфонил-4-фторизохинолина (0,2 г, 551 мкмоль), m-CPBA (142,6 мг, 826,9 мкмоль) в ДХМ (10 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза, а затем смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь разбавляли H_2O (20 мл) и экстрагировали ДХМ (100 мл x 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили над
 15 безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением осадка. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир:этилацетат = 5:1 до ДХМ: MeOH = 10:1). Соединение 21-7, 5-(6-хлориндолин-1-ил)сульфонил-4-фтор-2-оксидоизохинолин-2-ий (70 мг, 184 мкмоль, выход 33,5%), получали в виде твердого белого вещества.

20

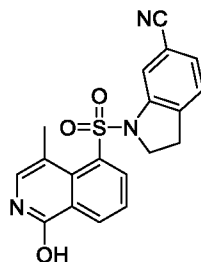
[154] ПРИМЕР 21: Смесь
 5-(6-хлориндолин-1-ил)сульфонил-4-фтор-2-оксидоизохинолин-2-ия (70 мг, 184,7 мкмоль) в Ac_2O (10 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза, а затем смесь перемешивали при 110°C в течение 8 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь
 25 разбавляли H_2O (20 мл) и экстрагировали ДХМ (80 мл x 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением осадка. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир: этилацетат = от 10:1 до 0:1). Осадок очищали при помощи
 30 препаративной ВЭЖХ (колонок: HUAPO C8 Extreme BDS 150 мм x 30 мм x 5 мкм; подвижная фаза: [A, вода (10 мМ $\text{NH}_4 \text{HCO}_3$) -B, ACN]; B%: 35% -55%, 10 мин). ПРИМЕР 21, 5-(6-хлориндолин-1-ил)сульфонил-4-фторизохинолин-1-ол (5 мг, 12,2 мкмоль, выход 6,61%), получали в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС: [M+1] 378,81.

35

[155] ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD): δ 9,10 (s, 1H), 8,74 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 8,23 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,97 (d, $J = 6,8$ Гц., 1H), 7,81 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,35 (d, $J = 8$ Гц, 1H), 7,12 ~ 7,15 (m, 1H), 4,16 (t, $J = 8,8$ Гц, 2H), 3,23 (t, $J = 8,4$ Гц, 2H). Произошел обмен одним протоном.

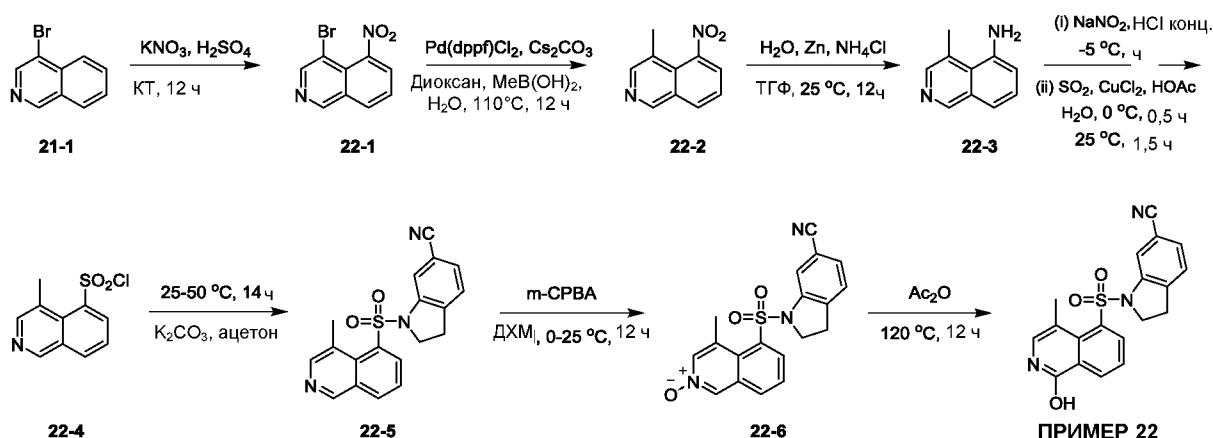
5

ПРИМЕР 22



10

1-((1-Гидрокси-4-метилизохинолин-5-ил)сульфонил)индолин-6-карбонитрил



15

[156] Соединение 22-1: К смеси KNO_3 (21,3 г, 211,4 ммоль) в H_2SO_4 (600 мл) добавляли 4-бромизохинолин (40 г, 192,2 ммоль) при 0°C , а затем смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь гасили добавлением ледяной воды (3000 мл), а затем к смеси добавляли $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, чтобы довести pH до 8. Смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением осадка. Осадок промывали MeOH (500 мл), а затем фильтровали. Твердое вещество растворяли в EtOAc (500 мл) и H_2O (1000 мл). Органический слой концентрировали при пониженном давлении, получая осадок.

20

Соединение 22-1, 4-бром-5-нитроизохинолин (75 г, 296,3 ммоль, выход 77,0%), получали в виде твердого желтого вещества.

[157] Соединение 22-2: К смеси 4-бром-5-нитроизохинолина (55 г, 217,3 ммоль) в диоксане (500 мл) и H₂O (50 мл) добавляли метилбороновую кислоту (26,02 г, 434,6 ммоль), Cs₂CO₃ (141,6 г, 434,6 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (15,90 г, 21,73 ммоль) одной порцией. Смесь нагревали до 110°C и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали. Фильтрат разбавляли H₂O (1,2 л) и экстрагировали EtOAc (800 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (1,2 л), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением осадка. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир:этилацетат = от 1:0 до 3:1). Соединение 22-2, 4-метил-5-нитроизохинолин (36 г, 191,3 ммоль, выход 88,0%), получали в виде твердого желтого вещества.

[158] Соединение 22-3: К раствору 4-метил-5-нитроизохинолина (33 г, 175,3 ммоль) в ТГФ (500 мл) и H₂O (250 мл) добавляли Zn (91,7 г, 1,40 моль) и NH₄Cl (75,0 г, 1,40 моль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая осадок. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир:этилацетат = от 1:0 до 0:1). Соединение 22-3, 4-метилизохинолин-5-амин (20 г, 113,8 ммоль, выход 64,8%), получали в виде твердого желтого вещества.

[159] Соединение 22-4: Раствор 1: К смеси 4-метилизохинолин-5-амина (3 г, 18,9 ммоль) в HCl (30 мл) добавляли NaNO₂ (1,31 г, 18,9 ммоль) и H₂O (6 мл) одной порцией при -5°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при -5°C в течение 1 ч. Раствор 2: SO₂ барботировали в раствор CuCl (469,3 мг, 4,74 ммоль) в HOAc (30 мл) и H₂O (6 мл) при 0°C в течение 30 минут. Два раствора смешивали и перемешивали при 25°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Осадок разбавляли H₂O (300 мл) и экстрагировали ДХМ (200 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (300 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением осадка. Соединение 22-4, 4-метилизохинолин-5-сульфонилхлорид (2 г, неочищенный), получали в виде твердого желтого вещества и использовали напрямую без очистки.

[160] Соединение 22-5: К раствору 4-метилизохинолин-5-сульфонилхлорида (2 г, 8,27 ммоль) в ацетоне (30 мл) добавляли K₂CO₃ (3,43 г, 24,8 ммоль) и

индолин-6-карбонитрил (1,19 г, 8,27 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли H₂O (200 мл) и экстрагировали ДХМ (200 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением осадка. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир:этилацетат = от 1:0 до 0:1). Соединение 22-5, 1-[(4-метил-5-изохинолил)сульфонил]индолин-6-карбонитрил (1,1 г, 2,52 ммоль, выход 30,4%), получали в виде твердого желтого вещества.

10

[161] Соединение 22-6: К раствору 1-[(4-метил-5-изохинолил)сульфонил]индолин-6-карбонитрила (1,1 г, 3,15 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли m-CPBA (1,44 г, 6,93 ммоль) при 0°C. Смесь нагревали до 25°C и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь очищали непосредственно с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир:этилацетат = 1:0, этилацетат: EtOH = 1:1). Соединение 22-6, 1-(4-метил-2-оксидоизохинолин-2-ий-5-ил)сульфонилиндолин-6-карбонитрил (1 г, 2,54 ммоль, выход 80,7%), получали в виде твердого желтого вещества.

15

20

[162] ПРИМЕР 22: Смесь 1-(4-метил-2-оксидоизохинолин-2-ий-5-ил)сульфонилиндолин-6-карбонитрила (1 г, 2,74 ммоль) в Ac₂O (20 мл) нагревали до 120°C и перемешивали 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Осадок растворяли в ДМФА (20 мл) и фильтровали. Фильтрат очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (колонок: Waters Xbridge Prep OBD C18 150 мм x 40 мм x 10 мкм; подвижная фаза: [А, вода (10 мМ NH₄HCO₃) -В, АСN]; В%: 20% -50%, 11 мин) и концентрировали. Продукт добавляли к EtOH (2 мл) и фильтровали с получением 1-[(1-гидрокси-4-метил-5-изохинолил)сульфонил]индолин-6-карбонитрила (19 мг) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС: [M+1] 365,08.

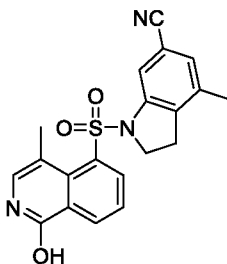
25

30

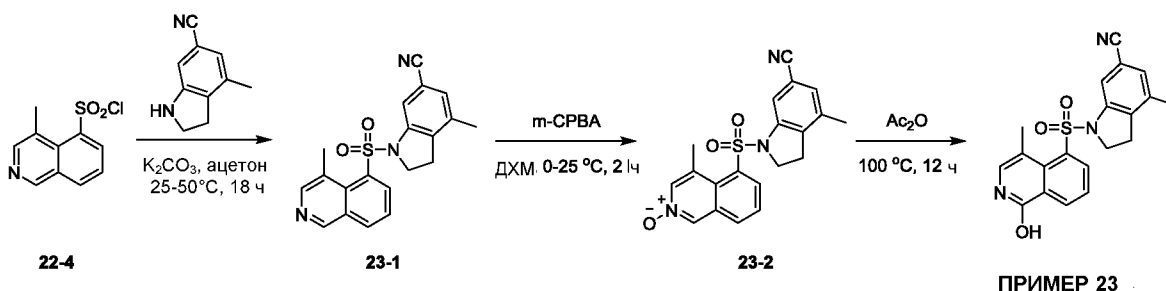
[163] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,71 (широкий, 1H), 8,59 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 7,89 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 7,59 ~ 7,51 (m, 3H), 7,25 (s, 2H), 4,22 (t, J = 8,8 Гц, 2H), 3,4 (t, J = 8,4 Гц, 2H), 2,61 (s, 3H).

35

ПРИМЕР 23



1-((1-(4-Метил-5-цианоиндолин-5-ил)сульфонил)-4-метил-индолин-6-карбонитрил



5

[164] Соединение 23-1: К раствору 4-метил-5-сульфонилхлорида (100 мг, 413,7 мкмоль) в ацетоне (5 мл) добавляли K_2CO_3 (171,5 мг, 1,24 ммоль) и 4-метил-5-цианоиндолин-5-амин (52,36 мг, 331,0 мкмоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение 6 часов. Реакционную смесь разбавляли H_2O (100 мл) и экстрагировали ДХМ (100 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением осадка. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир:этилацетат = от 1:0 до 0:1).

Соединение 23-1, 4-метил-1-[(4-метил-5-изохинолил)сульфонил]индолин-6-карбонитрил (50 мг, неочищенный), получали в виде твердого желтого вещества.

20

[165] Соединение 23-2: К раствору 4-метил-1-[(4-метил-5-изохинолил)сульфонил]индолин-6-карбонитрила (50 мг, 137 мкмоль) в ДХМ (10 мл) добавляли *m*-CPBA (62,9 мг, 302,7 мкмоль) при 0°C. Смесь нагревали до 25°C и перемешивали в течение 2 ч. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир:этилацетат = 1:0, этилацетат:MeOH = 5:1). Соединение 23-2,

25

4-метил-1-(4-метил-2-оксидоизохинолин-2-ий-5-ил)сульфонилиндолин-6-карбонитрил (40 мг, неочищенный), получали в виде твердого желтого вещества.

[166] ПРИМЕР

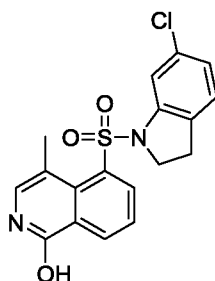
23:

Смесь

5 4-метил-1-(4-метил-2-оксидоизохинолин-2-ий-5-ил)сульфонилиндолин-6-карбонитрила (40 мг, 105,4 мкмоль) в Ac_2O (5 мл) нагревали до 100°C и перемешивали в течение 12 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Осадок очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (колонка: Luna C18 100 мм x 30 мм x 5 мкм; подвижная фаза: [А, вода (0,1% ТФУ)-В, АСN]; В%: 30%-55%, 12 мин). ПРИМЕР 23, 1-[(1-гидрокси-4-метил-5-изохинолил)сульфонил]-4-метилиндолин-6-карбонитрил (1,6 мг, 3,97 мкмоль, выход 3,76%), получали в виде твердого коричневого вещества. ЖХ-МС: $[\text{M}+1]$ 379,10.

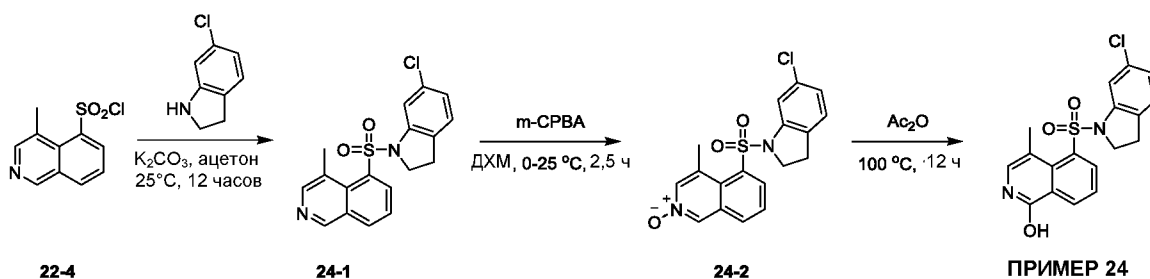
15 ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 11,71 (широкий, 1H), 8,59 (d, $J = 8$ Гц, 1H), 7,88 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,53 (t, $J = 8$ Гц, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,26 ~ 7,25 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 4,22 (t, $J = 8$ Гц, 2H) 2,61 (s, 6H) (2H может перекрываться с водным пиком).

ПРИМЕР 24



20

5-((6-Хлориндолин-1-ил)сульфонил)-4-метилизохинолин-1-ол



25

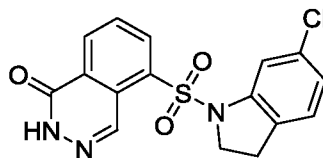
[167] Соединение 24-1: К раствору 4-метилизохинолин-5-сульфонилхлорида (500 мг, 2,07 ммоль) в ацетоне (10 мл) добавляли K_2CO_3 (857,7 мг, 6,21 ммоль) и 6-хлориндолин (317,8 мг, 2,07 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат разбавляли H_2O (200 мл) и экстрагировали $EtOAc$ (150 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением осадка. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир:этилацетат = от 1:0 до 0:1). Соединение 24-1, 5-(6-хлориндолин-1-ил)сульфонил-4-метилизохинолин (400 мг, 947,4 мкмоль, выход 45,80%), получали в виде твердого желтого вещества.

[168] Соединение 24-2: К раствору 5-(6-хлориндолин-1-ил)сульфонил-4-метилизохинолина (400 мг, 1,11 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли *m*-CPBA (579,3 мг, 2,79 ммоль) при 0 °C. Смесь нагревали до 25°C и перемешивали в течение 2,5 часов. Реакционную смесь очищали напрямую при помощи колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир:этилацетат = 1:0, этилацетат:MeOH = 5:1). Соединение 24-2, 5-(6-хлориндолин-1-ил)сульфонил-4-метил-2-оксидоизохинолин-2-ий (300 мг, неочищенный), получали в виде твердого желтого вещества.

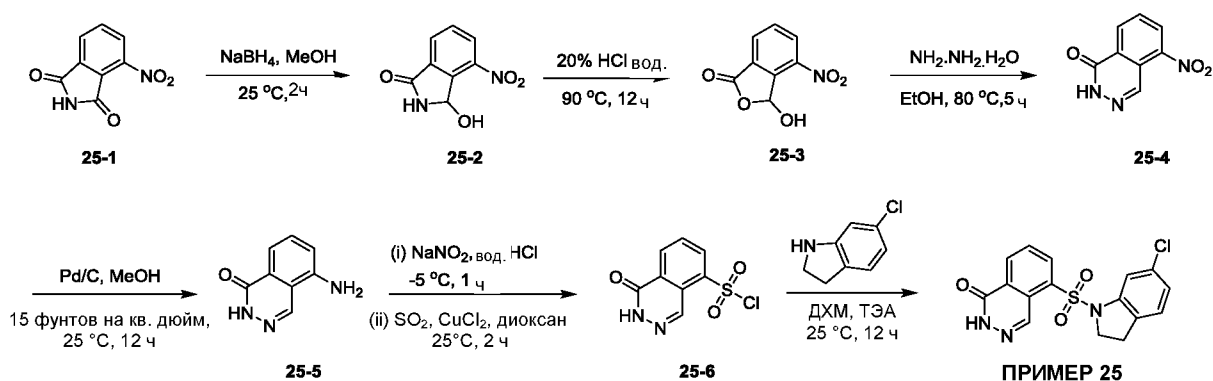
[169] ПРИМЕР 24: Смесь 5-(6-хлориндолин-1-ил)сульфонил-4-метил-2-оксидоизохинолин-2-ия (300 мг, 800,3 мкмоль) в As_2O (10 мл) нагревали до 100°C и перемешивали 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Осадок очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge Prep OBD C18 150 мм x 40 мм x 10 мкм; подвижная фаза: [A, вода (10 mM NH_4HCO_3) -B, ACN]; B%: 30%-55%, 11 мин). Добавляли MeOH (2 мл), смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 24, 5-(6-хлориндолин-1-ил)сульфонил-4-метилизохинолин-1-ола (6 мг, 15,2 мкмоль, выход 40,7%), в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС: [M+1] 374,05.

[170] 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 11,70 (широкий, 1H), 8,59 (d, J = 4,4 Гц, 1H), 7,86 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,54 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,37 (d, J = 8 Гц, 1H), 7,25 (d, J = 4,8 Гц 1H), 7,09 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,2 (t, J = 8 Гц, 1H), 3,26 (m, 2H, перекрывается с пиком растворителя), 2,61 (s, 3H). Произошел обмен одним протоном.

ПРИМЕР 25



5 5-((6-Хлориндолин-1-ил)сульфонил)фталазин-1(2H)-он



10 [171] Соединение 25-2: Смесь 4-нитроизоиндолин-1,3-диона (25 г, 130,1 ммоль),
 NaBH₄ (11,13 г, 294,0 ммоль) в MeOH (250 мл) дегазировали и продували N₂ 3 раза.
 Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч в атмосфере N₂. Раствор подкисляли
 15 при помощи колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир: этилацетат = от
 10:1 до 0:1). Соединение 25-2, 3-гидрокси-4-нитроизоиндолин-1-он (15 г, выход 59%),
 получали в виде твердого желтого вещества.

[172] Соединение 25-3: Смесь 3-гидрокси-4-нитроизоиндолин-1-она (10 г, 51,5
 20 ммоль) в HCl (70 мл, 20% водный раствор) дегазировали и продували N₂ 3 раза.
 Смесь перемешивали при 90°C в течение 12 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь
 концентрировали при пониженном давлении, получая осадок. Осадок очищали при
 помощи колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир:этилацетат = от 10:1
 до 1:1). Соединение 25-3, 3-гидрокси-4-нитро-3H-изобензофуран-1-он (10 г,
 25 неочищенный), получали в виде твердого желтого вещества и использовали без
 дополнительной очистки.

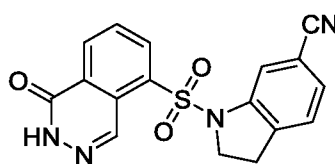
- [173] Соединение 25-4: Смесь 3-гидрокси-4-нитро-3Н-изобензофуран-1-она (10 г, 51,2 ммоль), $N_2H_4 \cdot H_2O$ (9,05 г, 153,7 ммоль) в EtOH (200 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза. Смесь перемешивали при 80°C в течение 5 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая осадок.
- 5 Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир:этилацетат до ДХМ:MeOH = от 10:1 до 10:1).
Соединение 25-4, 5-нитро-2Н-фталазин-1-он (6 г, 31,3 ммоль, выход 61,2%), получали в виде твердого желтого вещества.
- 10 [174] Соединение 25-5: Смесь 5-нитро-2Н-фталазин-1-она (6 г, 31,3 ммоль), Pd/C (3 г, 10 % масс.) в MeOH (100 мл) дегазировали и продували H_2 3 раза, и затем смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч в атмосфере H_2 под давлением 15 фунтов на квадратный дюйм (1,034 Бар). Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (SiO_2 ,
- 15 петролейный эфир:этилацетат до ДХМ: MeOH = от 10:1 до 10:1).
Соединение 25-5, 5-амино-2Н-фталазин-1-он (3 г, 18,6 ммоль, выход 59,3%), получали в виде твердого желтого вещества.
- [175] Соединение 25-6: К раствору 5-амино-2Н-фталазин-1-она (3 г, 18,61 ммоль) в HCl (20 мл) добавляли $NaNO_2$ (1,28 г, 18,61 ммоль) и H_2O (5 мл) при -5°C. Смесь перемешивали при -5°C в течение 1 ч. Затем его переносили одной порцией в раствор AcOH (15 мл) с CuCl (460,7 мг, 4,65 ммоль) и H_2O (5 мл), который насыщали барботированием SO_2 . Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч в атмосфере N_2 .
- 20 Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая осадок.
25 Неочищенный продукт соединения 25-6, 1-оксо-2Н-фталазин-5-сульфонилхлорид (1,5 г, 6,13 ммоль, выход 32,9%), получали в виде твердого желтого вещества и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.
- [176] ПРИМЕР 25: К раствору 1-оксо-2Н-фталазин-5-сульфонилхлорида (1 г, 4,09 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляли ТЭА (853,3 мкл, 6,13 ммоль) и 6-хлориндолин (502,2 мг, 3,27 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь разбавляли H_2O (50 мл) и экстрагировали ДХМ (150 мл x 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при
- 35 пониженном давлении с получением осадка. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир: этилацетат = от 10:1 до 0:1).

Соединение 25, 5-(6-хлориндолин-1-ил)сульфонил-2Н-фталазин-1-он (0,15 г, 373,3 мкмоль, выход 9,13%), получали в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС: [M+1] 361,03.

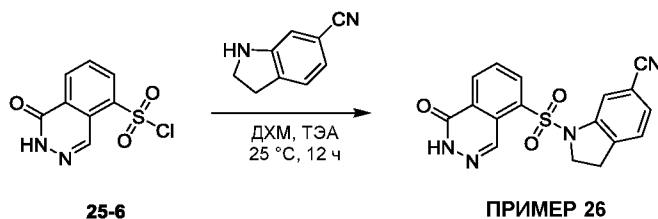
- 5 [177] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 13,08 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,56 (d, J = 8 Гц, 1H), 8,46 (d, J = 8 Гц, 1H), 8,02 (t, J = 8 Гц, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,22 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,09 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 4,06 (t, J=8 Гц, 2H), 2,90 (t, J = 8,4 Гц, 2H).

ПРИМЕР 26

10



1-((1-Оксо-1,2-дигидрофталазин-5-ил)сульфонил)индолин-6-карбонитрил



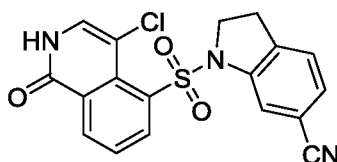
15

- [178] ПРИМЕР 26: К раствору 1-оксо-2Н-фталазин-5-сульфонилхлорида (0,5 г, 2,04 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляли ТЭА (426 мкл, 3,07 ммоль) и индолин-6-карбонитрил (235 мг, 1,63 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч в атмосфере N_2 .
- 20 Реакционную смесь разбавляли H_2O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (80 мл x 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением осадка. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир: этилацетат = от 10:1 до 0:1).
- 25 Соединение 26, 1-[(1-оксо-2Н-фталазин-5-ил)сульфонил]индолин-6-карбонитрил (30 мг, 81,6 мкмоль, выход 3,99%), получали в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС: [M+1] 352,06.

[179] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 13,09 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,56 (d, $J = 8$ Гц, 2H), 8,01 (t, $J = 8$ Гц, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,52 (d, $J = 9,2$ Гц, 1H), 7,41 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 4,08 (t, $J = 8,4$ Гц, 2H), 3,03 (t, $J = 8,4$ Гц, 2H).

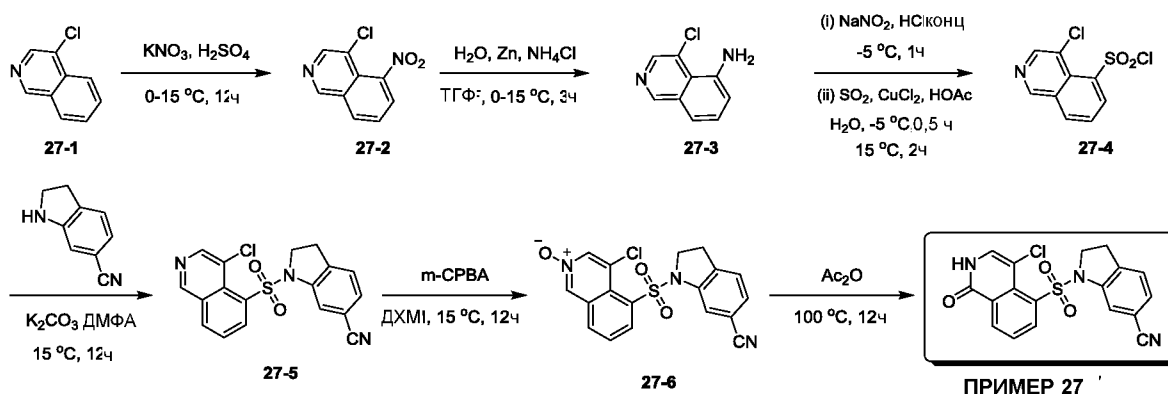
5

ПРИМЕР 27



1-((4-хлор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)сульфонил)индолин-6-карбонитрил

10



15

[180] Соединение 27-2. К смеси 4-хлоризохинолина (5 г, 30,56 ммоль, 1 экв) в H_2SO_4 (20 мл) добавляли KNO_3 (3,40 г, 33,62 ммоль, 1,1 экв) при 0°C в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 15°C в течение 12 часов. Реакционную смесь добавляли в ледяную воду (100 мл), а затем добавляли насыщенный раствор NaOH до тех пор, пока pH не был доведен до $\text{pH}=10$. Смесь экстрагировали EtOAc (200 мл * 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (200 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением осадка. Осадок промывали смесью растворителей петролейный эфир/этилацетат = 1/1 (50 мл). Смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением осадка. Соединение 27-2, 4-хлор-5-нитроизохинолин (4 г, 19,18 ммоль, выход 62,74%), получали в виде

25 твердого желтого вещества.

[181] Соединение 27-3: К раствору 4-хлор-5-нитроизохинолина (4 г, 19,18 ммоль, 1 экв.) и NH_4Cl (8,21 г, 153,40 ммоль, 8 экв.) в ТГФ (50 мл) и H_2O (25 мл) добавляли Zn (10,03 г, 153,40 ммоль, 8 экв.) при 0°C . Полученную смесь перемешивали при 15°C в течение 3 часов. Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат добавляли к H_2O (200 мл) и экстрагировали EtOAc (150 мл * 2). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (200 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением осадка. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 0/1). Соединение 27-3, 4-хлоризохинолин-5-амин (1,5 г, 8,40 ммоль, выход 43,79%), получали в виде твердого светло-желтого вещества.

[182] Приготовление Раствора 1: К смеси 4-хлоризохинолин-5-амин (1,5 г, 8,40 ммоль, 1 экв.) в конц. HCl (15 мл) добавляли NaNO_2 (579,45 мг, 8,40 ммоль, 1 экв.) одной порцией при -5°C в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при -5°C в течение 1 часа.

[183] Приготовление Раствора 2: SO_2 барботировали в раствор CuCl (207,85 мг, 2,10 ммоль, 0,25 экв.) в HOAc (15 мл) и H_2O (3 мл) при 0°C в течение 30 минут.

[184] Соединение 27-4: К раствору 1 медленно добавляли раствор 2. Смесь перемешивали при 15°C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Осадок разбавляли H_2O (500 мл) и экстрагировали ДХМ (300 мл * 3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (500 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением осадка, который использовали без дополнительной очистки. Соединение 27-4, 4-хлоризохинолин-5-сульфонилхлорид (1,5 г, неочищенный), получали в виде твердого желтого вещества.

[185] Соединение 27-5: К смеси 4-хлоризохинолин-5-сульфонилхлорида (1,5 г, 5,72 ммоль, 1 экв.) и индолин-6-карбонитрила (825,06 мг, 5,72 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (20 мл) добавляли K_2CO_3 (1,58 г, 11,45 ммоль, 2 экв.) одной порцией при 15°C в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 15°C в течение 12 часов. Реакционную смесь разбавляли H_2O (200 мл) и экстрагировали EtOAc (150 мл * 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением осадка. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 0/1).

Соединение 27-5, 1-[(4-хлор-5-изохинолил)сульфонил]индолин-6-карбонитрил (600 мг, неочищенный), получали в виде твердого желтого вещества.

[186] Соединение 27-6: К раствору 1-[(4-хлор-5-изохинолил)сульфонил]индолин-6-карбонитрила (600 мг, 1,62 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (20 мл) добавляли *m*-CPBA (769,93 мг, 3,57 ммоль, чистота 80%, 2,2 экв.). Смесь перемешивали при 15°C в течение 12 часов. Реакционную смесь очищали напрямую с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = 1/0 до этилацетата: EtOH = 3:1). Неочищенный продукт Соединения 27-6 получали, растирая с MeOH (50 мл), фильтровали и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

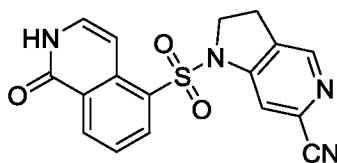
[187] ПРИМЕР 27: Смесь 1-(4-хлор-2-оксидоизохинолин-2-ий-5-ил)сульфонилиндолин-6-карбонитрила (150 мг, 388,78 мкмоль, 1 экв.) в Ac₂O (15 мл) нагревали до 100°C и перемешивали в течение 12 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Осадок очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (колонок: Xtimate C18 150 * 25 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃) -ACN]; В%: 40% -70%, 10 мин). Затем осадок повторно очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (колонок: Xtimate C18 150 * 25 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃) -ACN]; В%: 30% -55%, 8 мин). ПРИМЕР 27, 1-[(4-хлор-1-оксо-2H-изохинолин-5-ил)сульфонил]индолин-6-карбонитрил (4 мг, 9,63 мкмоль, выход 2,48%, чистота 92,93%), получали в виде твердого желтого вещества. ЖХМС (ИЭР +) *m/z*: 383,0.

25

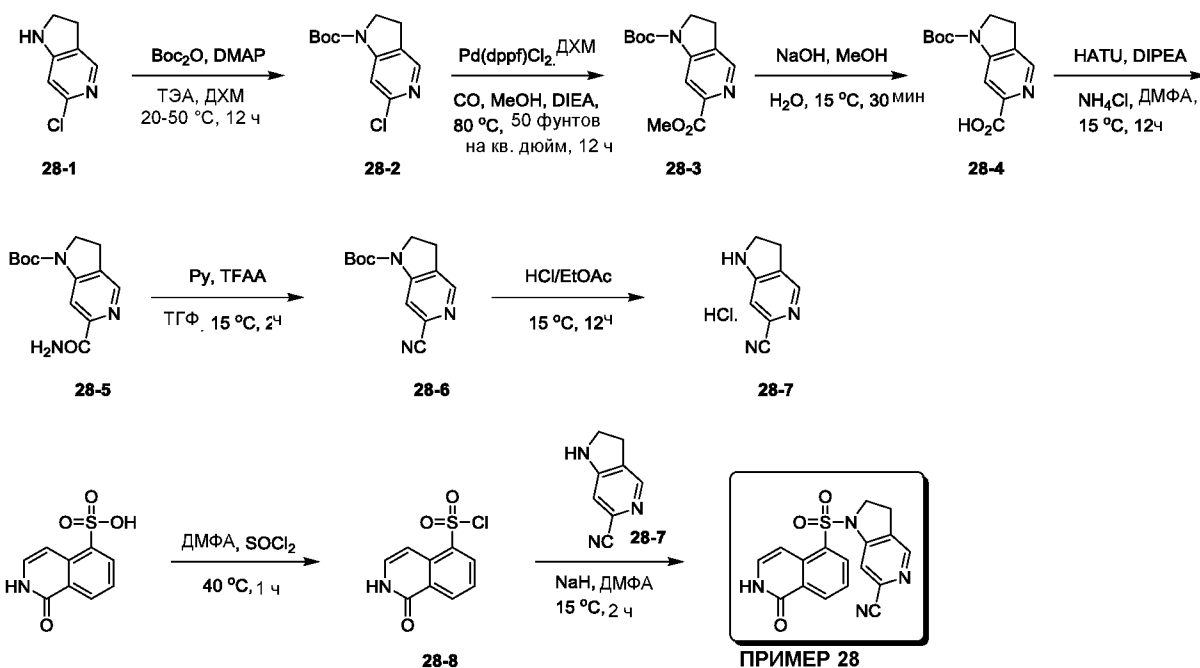
[188] ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): 8,55 (d, *J* = 8 Гц, 1H), 7,98 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,63-7,46 (m, 4H), 7,21 (s, 1H), 4,15 (t, *J* = 8,6 Гц, 2H), 3,34 (t, *J* = 8,8 Гц, 2H).

ПРИМЕР 28

30



1-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)сульфонил)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,2-с]пирдин-6-карбонитрил



5

[189] Соединение 28-2: К раствору 6-хлор-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,2-с]пиридина (1,6 г, 10,35 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (20 мл) добавляли Boc_2O (6,78 г, 31,05 ммоль, 7,13 мл, 3 экв.), ТЭА (2,09 г, 20,70 ммоль, 2,88 мл, 2 экв.) и DMAP (1,26 г, 10,35 ммоль, 1 экв.) при 20°C. Смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение 12 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 0/1). Соединение 28-2, трет-бутил-6-хлор-2,3-дигидропирроло[3,2-с]пиридин-1-карбоксилат (1,5 г, 5,89 ммоль, выход 56,90%), получали в виде бесцветного масла.

[190] Соединение 28-3: К раствору трет-бутил-6-хлор-2,3-дигидропирроло[3,2-с]пиридин-1-карбоксилата (1,5 г, 5,89 ммоль, 1 экв.) в MeOH (50 мл) и DIPEA (5 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2,40 г, 2,94 ммоль, 0,5 экв.) при 15°C. Суспензию дегазировали под вакуумом и несколько раз продували CO. Смесь перемешивали в атмосфере CO (50 фунтов на кв. дюйм (3,447 Бар)) при 80°C в течение 12 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 0/1).

- Получали соединение 28-3, О1-трет-бутил-О6-метил-2,3-дигидропирроло[3,2-с]пиридин-1,6-дикарбоксилат (1,5 г, 4,31 ммоль, выход 73,22%, чистота 80%), в виде твердого красного вещества.
- 5 [191] Соединение 28-4: К раствору О1-трет-бутил-О6-метил-2,3-дигидропирроло[3,2-с]пиридин-1,6-дикарбоксилата (1,57 г, 5,64 ммоль, 1 экв.) в MeOH (20 мл) и H₂O (4 мл) добавляли NaOH (676,96 мг, 16,92 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при 15°C в течение 30 минут. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления
- 10 MeOH. Затем к оставшемуся раствору добавляли 12 М раствор HCl до pH=3~4, и смесь экстрагировали EtOAc (100 мл * 2). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением осадка, который использовали без дополнительной очистки. Соединение 28-4, 1-трет-бутоксикарбонил-2,3-дигидропирроло[3,2-с]пиридин-6-карбоновую
- 15 кислоту (700 мг, неочищенное), получали в виде твердого желтого вещества.
- [192] Соединение 28-5: К раствору 1-трет-бутоксикарбонил-2,3-дигидропирроло[3,2-с]пиридин-6-карбоновой кислоты (650 мг, 2,46 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (10 мл) добавляли NATU (1,40 г, 3,69 ммоль, 1,5 экв.), NH₄Cl (526,24 мг, 9,84 ммоль, 4 экв.) и DIPEA (1,59 г, 12,30 ммоль, 2,14 мл, 5 экв.). Смесь перемешивали при 15°C в течение 12 часов. Реакционную смесь добавляли к H₂O (150 мл) и экстрагировали EtOAc (80 мл * 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (150 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением осадка.
- 25 Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 0/1). Соединение 28-5, трет-Бутил-6-карбамоил-2,3-дигидропирроло[3,2-с]пиридин-1-карбоксилат (300 мг, выход 46%), получали в виде твердого белого вещества.
- 30 [193] Соединение 28-6: К раствору трет-бутил-6-карбамоил-2,3-дигидропирроло[3,2-с]пиридин-1-карбоксилата (250 мг, 949,52 мкмоль, 1 экв.) в ТГФ (10 мл) добавляли пиридин (195,28 мг, 2,47 ммоль, 199,26 мкл, 2,6 экв.) и TFAA (518,51 мг, 2,47 ммоль, 343,38 мкл, 2,6 экв.). Смесь перемешивали при 15°C в течение 2 часов. Реакционную смесь добавляли к H₂O (100
- 35 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл * 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и

концентрировали при пониженном давлении с получением осадка. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 1:1). Соединение 28-6, трет-бутил-6-циано-2,3-дигидропирроло[3,2-с]пиридин-1-карбоксилат (250 мг, неочищенный), получали в виде твердого светло-желтого вещества.

[194] Соединение 28-7: Раствор трет-бутил-6-циано-2,3-дигидропирроло[3,2-с]пиридин-1-карбоксилата (250 мг, 1,02 ммоль, 1 экв.) в HCl/EtOAc (10 мл) перемешивали при 15 °С в течение 12 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Осадок использовали без дополнительной очистки. Соединение 28-7, 2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-6-карбонитрил (160 мг, неочищенный, HCl), получали в виде твердого грязно-белого вещества.

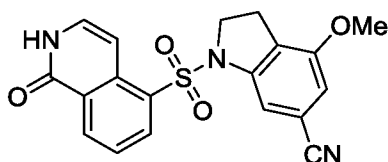
[195] Соединение 28-8: Смесь 1-гидроксиизохинолин-5-сульфоновой кислоты (1,00 г, 4,44 ммоль, 1 экв.) в SOCl_2 (10 мл) и ДМФА (0,1 мл) нагревали до 40°С и перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Осадок разбавляли H_2O (100 мл) и экстрагировали ДХМ (70 мл * 2). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением осадка. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 0/1). Соединение 28-8, 1-оксо-2H-изохинолин-5-сульфонилхлорид (300 мг, неочищенный), получали в виде твердого желтого вещества, которое использовали напрямую на следующей стадии.

[196] ПРИМЕР 28: К раствору 2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-6-карбонитрила (37,53 мг, 258,55 мкмоль, 0,7 экв.) в ДМФА (7 мл) добавляли NaN (59,10 мг, 1,48 ммоль, 78,02 мкл, чистота 60%, 4 экв.) при 15°С. Смесь перемешивали при указанной температуре в течение 30 минут, а затем добавляли 1-оксо-2H-изохинолин-5-сульфонилхлорид (90 мг, 369,36 мкмоль, 1 экв.) при 15°С. Полученную смесь перемешивали при 15°С в течение 1,5 часов. Реакционную смесь гасили добавлением H_2O (20 мл), а затем разбавляли H_2O (40 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл * 2). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (60 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением осадка. Осадок очищали с

помощью преп-ВЭЖХ (колонка: Xtimate C18 150 * 25 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃) -ACN]; В%: 20% -50%, 8 мин). ПРИМЕР 28, 1-[(1-оксо-2H-изохинолин-5-ил)сульфонил]-2,3-дигидропирроло[3,2-с]пиридин-6-карбонитрил (3 мг, чистота 98,76%), получали в виде твердого белого вещества. ЖХМС (ИЭР+)/mz: 353,0.

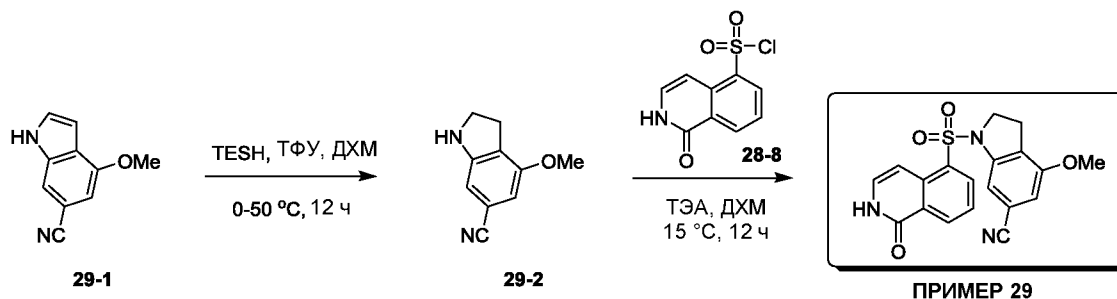
[197] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,74 (широкий, 1H), 8,56 (d, J = 8 Гц, 1H), 8,51 ~ 8,46 (m, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,67 (t, J = 8 Гц, 1H), 7,45 ~ 7,37 (m, 1H), 7,11 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 4,10 (t, J = 8,8 Гц, 2H), 3,22 (t, J = 8,6 Гц, 2H).

ПРИМЕР 29



4-метокси-1-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)сульфонил)индолин-6-карбонитрил

Л



[198] Соединение 29-2: К раствору 4-метокси-1H-индол-6-карбонитрила (230 мг, 1,34 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (8 мл) добавляли триэтилсилан (776,63 мг, 6,68 ммоль, 1,07 мл, 5 экв.). Затем реакционную смесь охлаждали до 0°C и по каплям добавляли ТФУ (4 мл) при 0°C. Смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение 12 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 0/1). Соединение 29-2, 4-метоксииндолин-6-карбонитрил (100 мг, выход 40%), получали в виде твердого светло-желтого вещества.

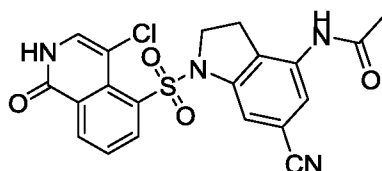
[199] ПРИМЕР 29: К раствору 1-оксо-2H-изохинолин-5-сульфонилхлорида (150 мг, 615,60 мкмоль, 1 экв.) и 4-метоксииндолин-6-карбонитрила (32,17 мг, 184,68 мкмоль, 0,3 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли ТЭА (207,64 мг, 1,23 ммоль, 285,61 мкл, чистота 60%, 2 экв.). Смесь перемешивали при 15°C в течение 12 часов. Реакционную смесь добавляли к H₂O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл * 2). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении с получением осадка. Осадок очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (колонка: Нано-микро-Кромасил С18 100 * 40 мм 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% ТФУ) -ACN]; В%: 30% -56%, 10 мин). Осадок повторно очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (колонка: Xtimate С18 150 * 25 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃) -ACN]; В%: 25% -55%, 8 мин). ПРИМЕР 29, 4-метокси-1-[(1-оксо-2H-изохинолин-5-ил)сульфонил]индолин-6-карбонитрил (2 мг, чистота 96,64%), получали в виде твердого белого вещества. ЖХМС (ИЭР+) m/z: 382,0.

15

[200] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,68 (широкий, 1H), 8,52 (d, J = 8 Гц, 1H), 8,34 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,64 (t, J = 8 Гц, 1H), 7,38 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,13 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 4,07 (t, J = 8,6 Гц, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,99 (t, J = 8,6 Гц, 2H).

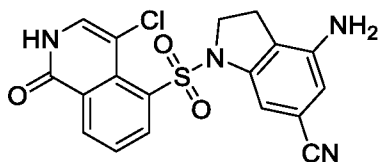
20

ПРИМЕРЫ 30 и 31



N-(1-((4-хлор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)сульфонил)-6-цианоиндолин-4-ил) ацетамид

25



4-амино-1-((4-хлор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)сульфонил)индолин-6-карбонитрил

30

очищали при помощи колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 0/1). Соединение 30-4, N-(6-цианоиндолин-4-ил)ацетамид (400 мг, 1,99 ммоль, выход 66,00%), получали в виде твердого светло-желтого вещества.

5

[204] ПРИМЕР 30: К раствору 1-оксо-2Н-изохинолин-5-сульфонилхлорида (200 мг, 820,79 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (10 мл), добавляли ТЭА (332,22 мг, 3,28 ммоль, 456,98 мкл, 4 экв.) и N-(6-цианоиндолин-4-ил)ацетамид (82,58 мг, 410,40 мкмоль, 0,5 экв.). Смесь перемешивали при 15°C в течение 12 часов. Реакционную смесь добавляли к H_2O (150 мл) и экстрагировали EtOAc (80 мл * 2). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении с получением осадка. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = 1/0, ДХМ: MeOH = 2:1). Осадок повторно очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (колонок: Xtimate C18 150 * 25 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3) -ACN]; V%: 20% -50%, 8 мин). ПРИМЕР 30, N-[6-циано-1-[(1-оксо-2Н-изохинолин-5-ил)сульфонил]индолин-4-ил]ацетамид (20 мг, чистота 96,9%), получали в виде твердого белого вещества. ЖХМС (ИЭР+) m/z: 409,1.

[205] ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 11,67 (широкий, 1H), 9,58 (s, 1H), 8,49 (d, J = 8 Гц, 1H), 8,33 (d, J = 8 Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,61 (t, J = 8 Гц, 1H), 7,36 ~ 7,28 (m, 2H), 7,07 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 4,04 (t, J = 8,4 Гц, 2H), 2,97 (t, J = 8,4 Гц, 2H), 2,03 (s, 1H).

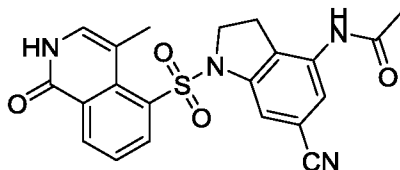
[206] ПРИМЕР 31: Смесь N-[6-циано-1-[(1-оксо-2Н-изохинолин-5-ил)сульфонил]индолин-4-ил]ацетамида (40 мг, 97,94 мкмоль, 1 экв.) в конц. HCl (6 мл) и EtOH (6 мл) нагревали до 50°C и перемешивали в течение 4,5 часов. Реакционную смесь добавляли к водн. Na_2CO_3 до pH>7, затем разбавляли H_2O (20 мл) и экстрагировали ДХМ (50 мл * 2). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении с получением осадка. Осадок очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (колонок: Welch Ultimate AQ-C18 150 * 30 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% ТФУ) -ACN]; V%: 25%-55%, 12 мин). ПРИМЕР 31, 4-амино-1-[(1-оксо-2Н-изохинолин-5-ил)сульфонил]индолин-6-карбонитрил (14 мг, чистота 98,04%, соль ТФУ), получали в виде твердого белого вещества. ЖХМС (ИЭР+) m/z: 367,1.

35

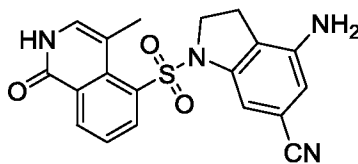
[207] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 11,69 (d, $J = 5,6$ Гц, 1H), 8,51 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 8,27 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,63 (t, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,37 (t, $J = 6,8$ Гц, 1H), 7,13 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 5,65 (широкий, 2H), 4,05 (t, $J = 8,4$ Гц, 2H), 2,77 (t, $J = 8,4$ Гц, 2H).

5

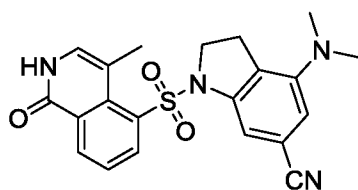
ПРИМЕРЫ 32, 33 и 34



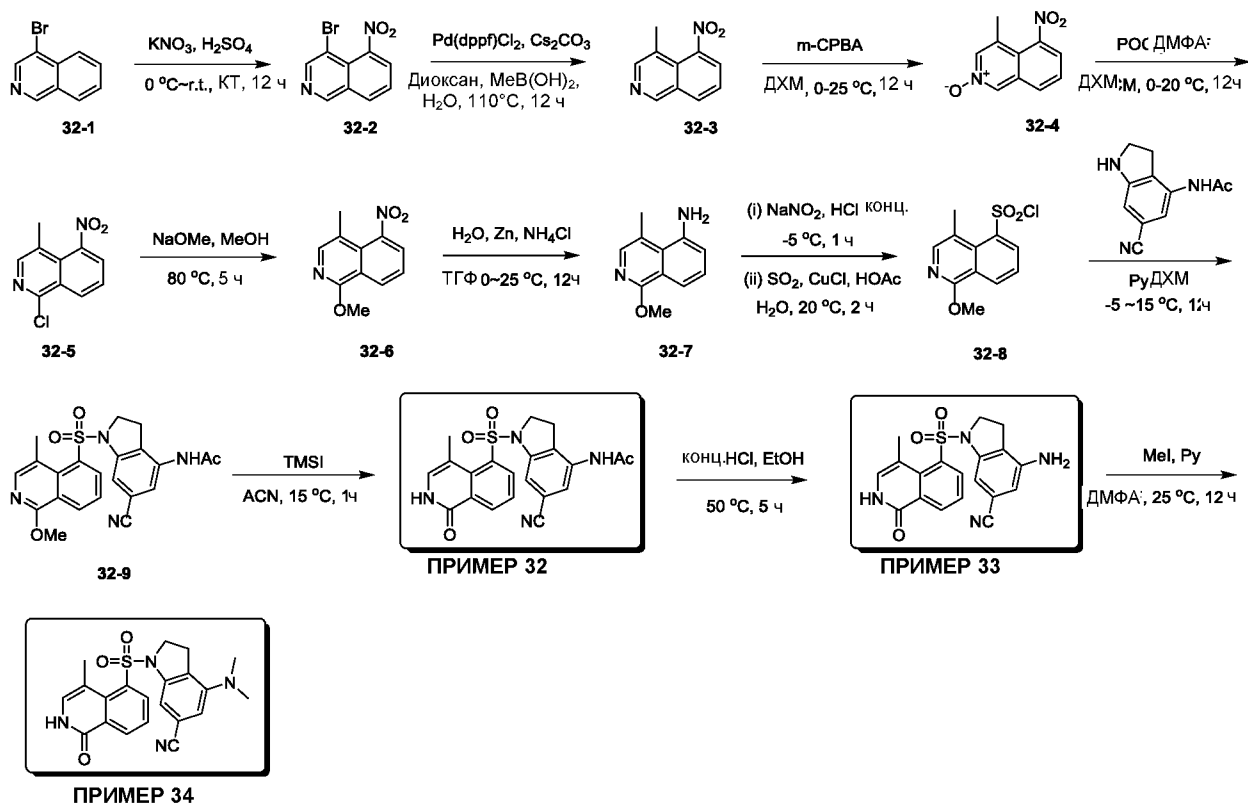
- 10 N-(6-циано-1-((4-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)сульфонил)индолин-4-ил)ацетамид



- 15 4-амино-1-((4-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)сульфонил)индолин-6-карбонитрил



- 20 4-(диметиламино)-1-((4-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)сульфонил)индолин-6-карбонитрил



[208] Соединение 32-2: Три реакционные смеси готовили параллельно следующим образом: к раствору 4-бромизохинолина (100 г, 480,64 ммоль, 1 экв.) в H_2SO_4 (250 мл) добавляли KNO_3 (53,45 г, 528,71 ммоль, 1,1 экв.) при 0°C . Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 часов в атмосфере N_2 . Реакционную смесь гасили добавлением ледяной воды (1 л) при 0°C , а затем к смеси добавляли водн. раствор NaOH (800 мл), чтобы довести pH до ~ 8 . Смесь фильтровали, и фильтровальный осадок концентрировали при пониженном давлении с получением осадка. Осадок растирали с петролейным эфиром: $\text{EtOAc} = 1:1,5$ (2,5 л) при 25°C в течение 12 часов. Фильтровали, и твердое вещество растирали с H_2O (1,5 л) при 25°C в течение 5 часов. Соединение 32-2, 4-бром-5-нитроизохинолин (200 г, 790,35 ммоль, выход 54,81%), получали в виде твердого желтого вещества. ЖХМС (ИЭР+) m/z : 252,9.

15

[209] Соединение 32-3: Две реакционные смеси готовили параллельно следующим образом: смесь 4-бром-5-нитроизохинолина (50 г, 197,59 ммоль, 1 экв.), Cs_2CO_3 (128,76 г, 395,18 ммоль, 2 экв.), Pd(dppf)Cl_2 (14,46 г, 19,76 ммоль, 0,1 экв.) и MeB(OH)_2 (23,66 г, 395,18 ммоль, 2 экв.) в диоксане (400 мл) и H_2O (40 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза, а затем смесь перемешивали при 110°C в течение 12 часов в атмосфере N_2 . Две партии с одинаковым масштабом (50 г) анализировали

20

параллельно и проводили их совместную обработку/очистку. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления диоксана. Осадок разбавляли H₂O (1,5 л) и экстрагировали EtOAc (2 л * 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением осадка. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 1:1). Соединение 32-3, 4-метил-5-нитроизохинолин (40 г, 212,56 ммоль, выход 53,79%), получали в виде твердого желтого вещества.

10 [210] Соединение 32-4: К раствору 4-метил-5-нитроизохинолина (60 г, 318,84 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (800 мл) добавляли m-CPBA (151,31 г, 701,44 ммоль, чистота 80%, 2,2 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 часов. Реакционную смесь гасили добавлением водн. Na₂SO₃ (900 мл). Реакционную смесь разбавляли H₂O (1 л) и экстрагировали ДХМ (2000 мл * 4). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением осадка. Осадок растирали с EtOAc (2000 мл) при 25°C в течение 2 часов, и твердое вещество сушили при пониженном давлении. Соединение 32-4, 4-метилнитро-2-оксидоизохинолин-2-ий (40 г, 195,90 ммоль, выход 61,44%), получали в виде твердого желтого вещества.

20

[211] Соединение 32-5: К раствору 4-метил-5-нитро-2-оксидоизохинолин-2-ия (45 г, 220,39 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (500 мл) добавляли POCl₃ (40,55 г, 264,47 ммоль, 24,58 мл, 1,2 экв.) и ДМФА (8,05 г, 110,20 ммоль, 8,48 мл, 0,5 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 12 часов в атмосфере N₂. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления ДХМ. Осадок гасили H₂O (300 мл), а затем фильтровали. Фильтровальный осадок сушили при пониженном давлении с получением осадка, который использовали без дополнительной очистки. Неочищенный продукт, Соединение 32-5, 1-хлор-4-метил-5-нитроизохинолин (27 г, неочищенный), получали в виде твердого желтого вещества. ЖХМС (ИЭР+) m/z: 222,9.

30

[212] Соединение 32-6: Смесь 1-хлор-4-метил-5-нитроизохинолина (27 г, 121,28 ммоль, 1 экв.), NaOMe (13,10 г, 242,56 ммоль, 2 экв.) в MeOH (500 мл) дегазировали и продували N₂ 3 раза, а затем смесь перемешивали при 80°C в течение 5 часов в атмосфере N₂. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления MeOH. Осадок разбавляли H₂O (500 мл) и экстрагировали EtOAc (600 мл * 3).

35

4). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением осадка. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 5:1). Соединение 32-6, 1-метокси-4-метил-5-нитроизохинолин (15 г, 68,74 ммоль, выход 56,68%), получали в виде твердого желтого вещества.

[213] Соединение 32-7: К раствору 1-метокси-4-метил-5-нитроизохинолина (15 г, 68,74 ммоль, 1 экв.) в MeOH (210 мл) и H_2O (70 мл) добавляли Zn (22,48 г, 343,71 ммоль, 5 экв.) и NH_4Cl (18,39 г, 343,71 ммоль, 5 экв.) при 0°C . Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 часов. Смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая осадок. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 1:1). Соединение 32-7, 1-метокси-4-метилизохинолин-5-амин (10 г, 53,13 ммоль, выход 77,29%), получали в виде твердого коричневого вещества. ЖХМС (ИЭР+) m/z : 189,0.

[214] Соединение 32-8: К раствору 1-метокси-4-метилизохинолин-5-амин (2 г, 10,63 ммоль, 1 экв.) в HCl (80 мл) добавляли NaNO_2 (903,12 мг, 10,63 ммоль, 1 экв.) в H_2O (5 мл) при -5°C . Смесь перемешивали при -5°C в течение 1 часа и переносили в раствор AcOH (50 мл) с CuCl (262,98 мг, 2,66 ммоль, 63,52 мкл, 0,25 экв.) в H_2O (5 мл), насыщенную SO_2 , одной порцией. Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили добавлением ледяной воды (100 мл) при 0°C , а затем смесь экстрагировали ДХМ (200 мл * 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением осадка, который использовали без дополнительной очистки. Соединение 32-8, 1-метокси-4-метилизохинолин-5-сульфонилхлорид (1,5 г, неочищенный), получали в виде твердого желтого вещества. ЖХМС (ИЭР+) m/z : 271,9.

[215] Соединение 32-9: К смеси N -(6-цианоиндолин-4-ил)ацетамида (888,67 мг, 4,42 ммоль, 1,2 экв.) и пиридина (1,05 г, 13,25 ммоль, 1,07 мл, 3,6 экв.) по каплям добавляли раствор 1-метокси-4-метилизохинолин-5-сульфонилхлорида (780 мг, 2,87 ммоль, 0,78 экв.) в ДХМ (10 мл) при -5°C . Смесь дегазировали и продували N_2 3 раза, а затем смесь перемешивали при 15°C в течение 12 часов в атмосфере N_2 . Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая осадок. Неочищенное соединение 32-9, N -(6-циано-1-((1-метокси-4-метилизохинолин-5-ил)сульфонил)индолин-4-ил)ацетами

д (1,2 г, неочищенный), получали в виде твердого коричневого вещества и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[216] ПРИМЕР 32: Смесь

5 N-(6-циано-1-((1-метокси-4-метилизохинолин-5-ил)сульфонил)индолин-4-ил)ацетамид да (600 мг, 1,37 ммоль, 1 экв.) и TMSI (1,10 г, 5,50 ммоль, 748,43 мкл, 4 экв.) в ACN (10 мл) перемешивали при 15°C в течение 1 часа в атмосфере N₂. Реакционную смесь гасили добавлением H₂O (30 мл) при 0°C, а затем экстрагировали EtOAc (30 мл * 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (60 мл * 1),

10 сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением осадка. Осадок очищали при помощи препаративной ТСХ (SiO₂, ДХМ: MeOH = 10:1), затем повторно очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge BEH C18 100 * 25 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃) -ACN]; V%: 15% -50%, 8 мин). ПРИМЕР 32,

15 N-(6-циано-1-((4-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)сульфонил)индолин-4-ил)ацетамид (4 мг, 9,46 мкмоль, чистота 99,9%), получали в виде твердого белого вещества. ЖХМС (ИЭР+) m/z: 423,1.

[217] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,69 (широкий, 1H), 9,74 (s, 1H), 8,59 (d, J = 4 Гц, 1H), 7,98 ~ 7,85 (m, 2H), 7,52 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 4,22 (t, J = 8,4 Гц, 2H), ~ 3,31 (2H, смешанный с пиком растворителя), 2,59 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).

[218] ПРИМЕР 33: Раствор

25 N-(6-циано-1-((4-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)сульфонил)индолин-4-ил)ацетамида (30 мг, 71,01 мкмоль, 1 экв.) в конц. HCl (5 мл) и EtOH (5 мл) перемешивали при 50°C в течение 5 часов. К реакционной смеси добавляли насыщенный раствор Na₂CO₃ до pH = 8 при 0°C, а затем экстрагировали EtOAc (60 мл * 5). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (200 мл * 1), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с

30 получением осадка. Осадок очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge BEH C18 100 * 25 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃) -ACN]; V%: 20% -50%, 8 мин). ПРИМЕР 33,

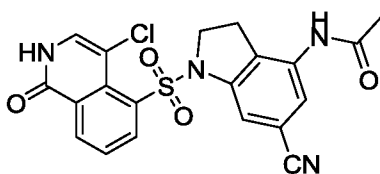
35 4-амино-1-((4-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)сульфонил)индолин-6-карбонитрил (3,8 мг, 9,87 мкмоль, выход 13,89%, чистота 98,77%), получали в виде твердого белого вещества. ЖХМС (ИЭР+) m/z: 381,0.

[219] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 11,66 (широкий, 1H), 8,57 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,81 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,53 (t, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,79 (s, 2H), 4,17 (t, $J = 8,4$ Гц, 2H), 3,07 (t, $J = 8,4$ Гц, 2H), 2,59 (s, 3H).

- 5 [220] ПРИМЕР 34: К раствору 4-амино-1-((4-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)сульфонил)индолин-6-карбонитрила (20 мг, 52,57 мкмоль, 1 экв.) в ДМФА (2 мл) добавляли пиридин (12,48 мг, 157,72 мкмоль, 12,73 мкл, 3 экв.) и MeI (74,62 мг, 525,74 мкмоль, 32,73 мкл, 10 экв.). Затем смесь перемешивали при 25°C в течение 12 часов.
- 10 Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая осадок. Осадок очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge ВЕН С18 100 * 25 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3) -ACN]; В%: 30% -60%, 8 мин).
- 15 4-(Диметиламино)-1-((4-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)сульфонил)индолин-6-карбонитрил (2,1 мг, 5,09 мкмоль, выход 9,68%, чистота 99%) был получен в виде твердого белого вещества. ЖХМС (ИЭР+) m/z : 409,0.

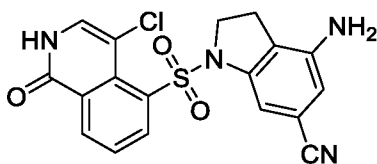
- [221] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 11,68 (широкий, 1H), 8,59 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,86 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,53 (t, $J = 8$ Гц, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,17 (t, $J = 8,4$ Гц, 2H), ~ 3,05 (2H, смешанный с пиком растворителя), 2,87 (s, 6H), 2,61 (s, 3H).
- 20

ПРИМЕРЫ 35, 36 и 37



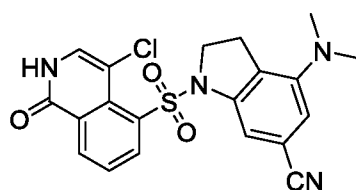
25

N-(1-((4-хлор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)сульфонил)-6-цианоиндолин-4-ил)ацетамид



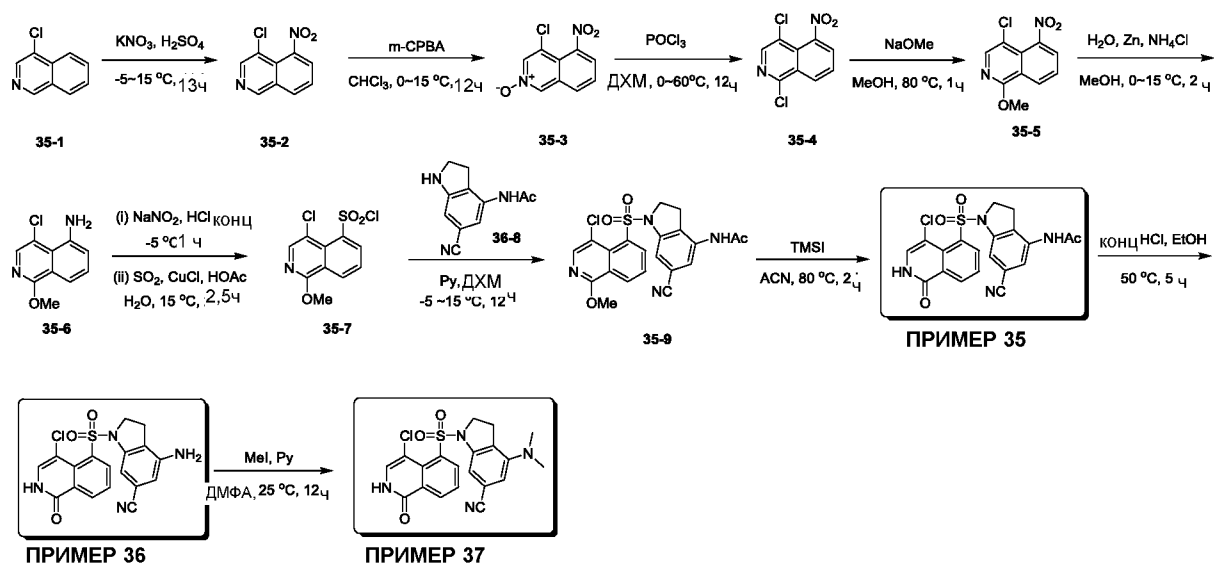
30

4-амино-1-((4-хлор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)сульфонил)индолин-6-карбонитрил



5

1-((4-хлор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)сульфонил)-4-(диметиламино)индолин-6-карбонитрил



10

[222] Соединение 35-2: К раствору 4-хлоризохинолина (40 г, 244,49 ммоль, 1 экв.) в H_2SO_4 (110 мл) по каплям медленно добавляли раствор KNO_3 (32,13 г, 317,84 ммоль, 1,3 экв.) в H_2SO_4 (140 мл) при -5°C . Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа, а затем перемешивали при 15°C в течение 12 часов. Смесь выливали в ледяную воду (3 л), а затем к смеси добавляли твердый Na_2CO_3 до $\text{pH} = 8$. В осадок выпадало твердое желтое вещество, его фильтровали, и фильтровальный осадок промывали H_2O (2000 мл * 3), фильтровальный осадок концентрировали. Фильтровальный осадок растворяли в EtOAc , EtOAc фильтровали, и фильтровальный осадок концентрировали при пониженном давлении с получением осадка. Неочищенное соединение 35-2, 4-хлор-5-нитроизохинолин (43 г, 206,14 ммоль, выход 84,31%), получали в виде твердого желтого вещества.

[223] Соединение 35-3: К раствору 4-хлор-5-нитроизохинолина (43 г, 206,14 ммоль, 1 экв.) в CHCl_3 (500 мл) добавляли *m*-CPBA (88,93 г, 412,27 ммоль, чистота 80%, 2 экв.) несколькими порциями при 0°C. Смесь перемешивали при 15°C в течение 12 часов. К смеси добавляли насыщ. NaHCO_3 (1 л) при 0°C, смесь экстрагировали $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 10/1$ (500 мл * 4), а затем органические слои промывали водн. 15% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{SO}_4$ (500 мл * 4), и объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = от 1/1 до 0/1). Соединение 35-3, 4-Хлор-5-нитроизохинолин-2-оксид (36 г, 160,28 ммоль, выход 77,76%), получали в виде твердого желтого вещества.

[224] Соединение 35-4: К раствору 4-хлор-5-нитроизохинолин-2-оксида (36 г, 160,28 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (500 мл) медленно добавляли POCl_3 (49,15 г, 320,57 ммоль, 29,79 мл, 2 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 60°C в течение 12 ч в атмосфере N_2 . Смесь добавляли в воду (1000 мл) и экстрагировали ДХМ (500 мл * 3). Органический слой промывали насыщ. NaHCO_3 (800 мл * 3) и соевым раствором (1500 мл), затем сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенное соединение 35-4, 1,4-дихлор-5-нитроизохинолин (26 г, 106,98 ммоль, выход 66,74%), получали в виде твердого коричневого вещества.

20

[225] Соединение 35-5: К раствору 1,4-дихлор-5-нитроизохинолина (25 г, 102,86 ммоль, 1 экв.) в MeOH (150 мл), NaOMe (24,45 г, 113,15 ммоль, чистота 25%, 1,1 экв.). Смесь перемешивали при 80°C в течение 1 часа в атмосфере N_2 , фильтровали, и фильтровальный осадок концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 36-5, 4-хлор-1-метокси-5-нитроизохинолина (16 г, 67,05 ммоль, выход 65,19%), который получали в виде твердого коричневого вещества.

25

[226] Соединение 35-6: К раствору 4-хлор-1-метокси-5-нитроизохинолина (15,9 г, 66,63 ммоль, 1 экв.) и NH_4Cl (35,64 г, 666,31 ммоль, 10 экв.) в MeOH (200 мл) и H_2O (40 мл) медленно добавляли Zn (43,57 г, 666,31 ммоль, 10 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 15°C в течение 2 часов, фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением осадка. Осадок добавляли к H_2O (50 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (500 мл * 4). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (2000 мл * 1), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением осадка. Осадок промывали петролейным эфиром/этилацетатом = 30:1 (930 мл),

35

фильтровали, и фильтровальный осадок сушили при пониженном давлении. Неочищенное соединение 36-6, 4-хлор-1-метоксиизохинолин-5-амин (11,2 г, 53,68 ммоль, выход 80,56%), получали в виде твердого белого вещества.

5 [227] Приготовление Раствора А: К раствору 4-хлор-1-метоксиизохинолин-5-амина (0,2 г, 958,57 мкмоль, 1 экв.) в HCl (8 мл) добавляли раствор NaNO₂ (99,21 мг, 1,44 ммоль, 1,5 экв.) в H₂O (1 мл) при -5°C. Смесь перемешивали при -5°C в течение 1 часа.

10 [228] Приготовление Раствора В: SO₂ барботировали в раствор CuCl (23,72 мг, 239,64 мкмоль, 5,73 мкл, 0,25 экв.) в AcOH (5 мл) и H₂O (1 мл) при 0°C в течение 30 минут при 15 фунтах на кв. дюйм (1,034 Бар).

[229] Соединение 35-7: Раствор А переносили в Раствор В, и смесь перемешивали при 15°C в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили добавлением ледяной воды (20 мл) при 0°C, а затем экстрагировали ДХМ (30 мл * 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл * 2), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением осадка. Соединение 35-7, 4-хлор-1-метоксиизохинолин-5-сульфонилхлорид (300 мг, неочищенный), получали в виде твердого желтого вещества.

15
20

[230] Соединение 35-9: К смеси N-(6-цианоиндолин-4-ил) ацетамида (Соединение 35-8; 500 мг, 2,48 ммоль, 1,3 экв.) и пиридина (453,57 мг, 5,73 ммоль, 462,83 мкл, 3 экв.) добавляли по каплям раствор 4-хлор-1-метоксиизохинолин-5-сульфонилхлорида (1,27 г, 1,91 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (5 мл) при -5°C. Смесь дегазировали и продували N₂ 3 раза, и смесь перемешивали при 15°C в течение 12 часов в атмосфере N₂. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая осадок. Неочищенное Соединение 35-9, N-(1-((4-хлор-1-метоксиизохинолин-5-ил)сульфонил)-6-цианоиндолин-4-ил)ацетамид (1,5 г, неочищенный), получали в виде твердого красного вещества и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

25
30

[231] ПРИМЕР 35: Смесь N-(1-((4-хлор-1-метоксиизохинолин-5-ил)сульфонил)-6-цианоиндолин-4-ил)ацетамид а (100 мг, 218,87 мкмоль, 1 экв.) и TMSI (218,96 мг, 1,09 ммоль, 148,96 мкл, 5 экв.) в ACN (10 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 часов в атмосфере N₂. Реакционную

35

смесь гасили добавлением H₂O (20 мл) при 0°C, а затем экстрагировали EtOAc (40 мл * 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (80 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением осадка. Осадок очищали при помощи препаративной ТСХ (SiO₂, ДХМ: MeOH = 10:1). Затем осадок повторно очищали с помощью преп-ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge BEH C18 100 * 25 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃) -ACN]; В%: 20% -50%, 8 мин). ПРИМЕР 35, N-(1-((4-Хлор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)сульфонил)-6-цианоиндолин-4-ил)ацетамид (1,9 мг, 4,08 мкмоль, выход 1,86%, чистота 95,1%), получали в виде твердого белого вещества. ЖХМС (ИЭР+) m/z: 443,0.

[232] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,73 (s, 1H), 8,57 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 8,01 (d, J = 8 Гц, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,63 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,19 (t, J = 8,4 Гц, 2H), ~ 3,20 (2H, смешанный с пиком растворителя), 2,14 (с, 3H).

[233] ПРИМЕР 36: Раствор N-(1-((4-хлор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)сульфонил)-6-цианоиндолин-4-ил)ацетамида (16 мг, 36,13 мкмоль, 1 экв.) в конц. HCl (3 мл) и EtOH (3 мл) перемешивали при 50°C в течение 5 часов. К смеси добавляли насыщенный раствор Na₂CO₃ до pH = 8 при 0°C, и смесь экстрагировали EtOAc (40 мл * 5). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (200 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением осадка. Осадок очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge BEH C18 100 * 25 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃) -ACN]; В%: 20% -40%, 8 мин). ПРИМЕР 36, 4-амино-1-((4-хлор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)сульфонил)индолин-6-карбонитрил (1,6 мг, чистота 97,6%), получали в виде твердого белого вещества. ЖХМС (ИЭР+) m/z: 400,9.

[234] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 12,04 (широкий, 1H), 8,56 (d, J = 8 Гц, 1H), 7,92 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,65 ~ 7,61 (m, 2H), 6,63 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,77 (s, 2H), 4,15 (t, J = 8,4 Гц, 2H), 3,05 (t, J = 8,4 Гц, 2H).

[235] ПРИМЕР 37: К раствору 4-амино-1-((4-хлор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)сульфонил)индолин-6-карбон

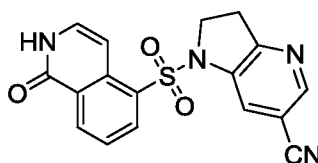
итрила (20 мг, 49,90 мкмоль, 1 экв.) в ДМФА (2,5 мл) добавляли пиридин (39,47 мг, 498,95 мкмоль, 40,27 мкл, 10 экв.) и MeI (141,64 мг, 997,91 мкмоль, 62,12 мкл, 20 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении, получая осадок. Осадок очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge ВЕН С18 100 * 25 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃) -ACN]; В%: 30% -60%, 8 мин). ПРИМЕР 37, 1-((4-Хлор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)сульфонил)-4-(диметиламино)индолин-6-карбонитрил (3,1 мг, 7,08 мкмоль, выход 14,20%, чистота 98%), получали в виде твердого белого вещества. ЖХМС (ИЭР+) m/z: 429,1.

10

[236] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 12,05 (широкий, 1H), 8,55 (d, J = 8 Гц, 1H), 7,94 (d, J = 8 Гц, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,63 (t, J = 8 Гц, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,13 (t, J = 8,4 Гц, 2H), ~ 3,33 (2H, смешанный с пиком растворителя), 2,85 (s, 6H).

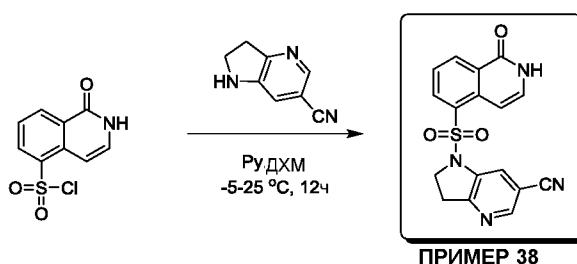
15

ПРИМЕР 38



1-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)сульфонил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-карбонитрил

20



25

[237] ПРИМЕР 38: К смеси 2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-карбонитрила (21,45 мг, 147,74 мкмоль, 1,2 экв.) и пиридина (29,22 мг, 369,36 мкмоль, 29,81 мкл, 3 экв.) по каплям добавляли раствор 1-оксо-2H-изохинолин-5-сульфонилхлорида (30 мг, 123,12 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (3 мл) при -5°C. Смесь дегазировали и продували N₂ 3 раза, и смесь перемешивали при 25°C в течение 12 часов в атмосфере N₂. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая осадок.

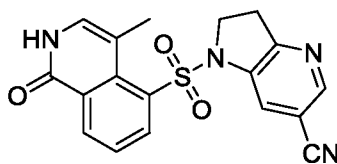
Неочищенный продукт разбавляли в MeOH (2 мл) при 25°C в течение 10 мин, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении, получая осадок. Осадок очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Ultimate AQ-C18 150 * 30 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [Bt (0,1% TФУ)-ACN]; B%: 35% -65%, 12 мин). ПРИМЕР 38,

1-[(1-оксо-2H-изохинолин-5-ил)сульфонил]-2,3-дигидропирроло[3,2-b]пиридин-6-карбонитрил (15 мг, 41,51 мкмоль, выход 33,71%, чистота 97,5%), получали в виде твердого белого вещества. ЖХМС (ИЭР+) m/z: 353,0.

10 [238] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,71 (широкий, 1H), 8,59 ~ 8,52 (m, 2H), 8,46 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,90 (d, J = 2 Гц, 1H), 7,64 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,39 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,11 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 4,08 (t, J = 8,4 Гц, 2H), 3,22 (t, J = 8,8 Гц, 2H).

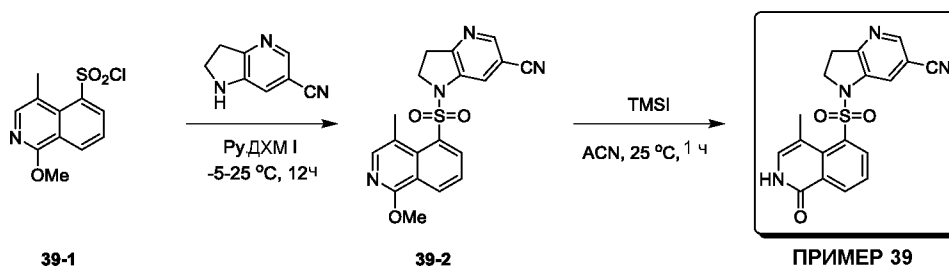
ПРИМЕР 39

15



1-((4-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)сульфонил)-2,3-дигидро-1H-пирроло [3,2-b]пиридин-6-карбонитрил

20



[239] Соединение 39-2: К смеси 2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-карбонитрила (19,23 мг, 132,49 мкмоль, 1,2 экв.) и пиридина (26,20 мг, 331,22 мкмоль, 26,73 мкл, 3 экв.) по каплям добавляли раствор 1-метокси-4-метилизохинолин-5-сульфонилхлорида (30 мг, 110,41 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (2 мл) при -5°C. Смесь дегазировали и продували N₂ 3 раза, и смесь перемешивали при 25°C в течение 12 часов в атмосфере N₂. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления ДХМ (2 мл). Осадок

25

очищали при помощи препаративной ТСХ (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = 1/1). Соединение 39-2,

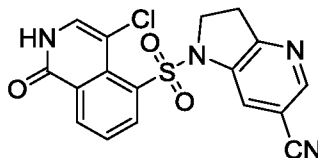
1-[(1-метокси-4-метил-5-изохинолил)сульфонил]-2,3-дигидропирроло[3,2-b]пиридин-6-карбонитрил (15 мг, 39,43 мкмоль, выход 35,71%), получали в виде твердого белого вещества.

[240] ПРИМЕР 39: Смесь

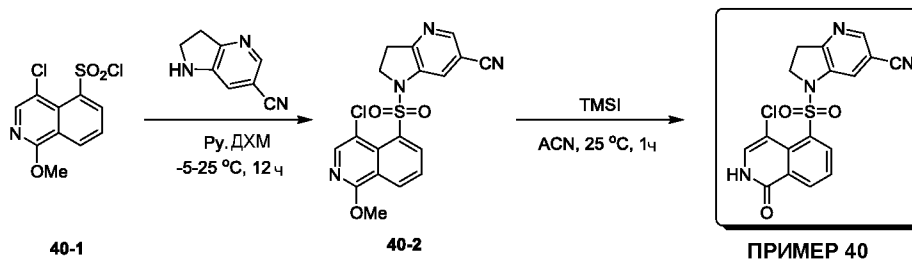
1-[(1-метокси-4-метил-5-изохинолил)сульфонил]-2,3-дигидропирроло[3,2-b]пиридин-6-карбонитрила (15 мг, 39,43 мкмоль, 1 экв.) и TMSI (31,56 мг, 157,72 мкмоль, 21,47 мкл, 4 экв.) в ACN (2 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 часа в атмосфере N₂. Реакционную смесь гасили добавлением H₂O (5 мл) при 0°C, а затем экстрагировали EtOAc (5 мл * 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (5 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением осадка. Осадок очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge Prep OBD C18 150 * 40 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода(0,04% NH₃H₂O+10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 25%-55%, 8 мин). ПРИМЕР 39, 1-[(4-метил-1-оксо-2H-изохинолин-5-ил)сульфонил]-2,3-дигидропирроло[3,2-b]пиридин-6-карбонитрил (3,4 мг, 9,28 мкмоль, выход 23,53%, чистота 100%), получали в виде твердого белого вещества. ЖХМС (ИЭР+) m/z: 367,0.

[241] ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 11,72 (широкий, 1H), 8,62 ~ 8,57 (m, 2H), 8,02 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,59 ~ 7,51 (m, 2H), 7,25 (s, 1H), 4,23 (t, J = 8,8 Гц, 2H), 3,49 (t, J = 8,8 Гц, 2H), 2,59 (s, 3H).

ПРИМЕР 40



1-((4-хлор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)сульфонил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-карбонитрил



[242] Соединение 40-2: К смеси

2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-карбонитрила (17,89 мг, 123,23 мкмоль, 1,2 экв.) и пиридина (24,37 мг, 308,07 мкмоль, 24,87 мкл, 3 экв.) по каплям добавляли раствор 4-хлор-1-метоксиизохинолин-5-сульфонилхлорида (30 мг, 102,69 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (2 мл) при -5°C. Смесь дегазировали и продували N₂ 3 раза, и смесь перемешивали при 25°C в течение 12 часов в атмосфере N₂. ЖХ-МС показала, что было обнаружено ~ 50% требуемого соединения. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления ДХМ (2 мл). Осадок очищали при помощи препаративной ТСХ (SiO₂, ПЭ: ЭА = 1:1).

Соединение 40-2,

1-[(4-хлор-1-метокси-5-изохинолил)сульфонил]-2,3-дигидропирроло[3,2-b]пиридин-6-карбонитрил (30 мг, 74,84 мкмоль, выход 72,88%), получали в виде твердого белого вещества.

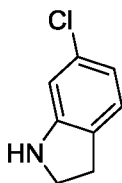
[243] ПРИМЕР 40: К смеси

1-[(4-хлор-1-метокси-5-изохинолил)сульфонил]-2,3-дигидропирроло[3,2-b]пиридин-6-карбонитрила (30 мг, 74,84 мкмоль, 1 экв.) и TMSI (59,90 мг, 299,37 мкмоль, 40,75 мкл, 4 экв.) в ACN (2 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 часа в атмосфере N₂. Реакционную смесь гасили добавлением H₂O (4 мл) при 0°C, а затем экстрагировали EtOAc (4 мл * 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (8 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением осадка. Осадок очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Ultimate AQ-C18 150 * 30 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% ТФУ)-ACN]; В%: 15%-45%, 12 мин). ПРИМЕР 40, 1-[(4-хлор-1-оксо-2H-изохинолин-5-ил)сульфонил]-2,3-дигидропирроло[3,2-b]пиридин-6-карбонитрил (7 мг, 17,55 мкмоль, выход 23,45%, чистота 97%), получали в виде твердого желтого вещества. ЖХМС (ИЭР+) m/z: 386,9.

30

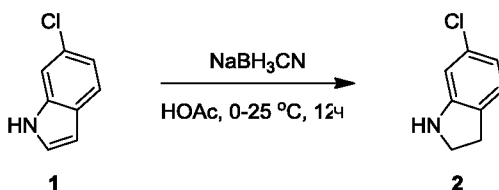
ИНДОЛИНОВЫЕ РЕАГЕНТЫ

ИНДОЛИН 2



5

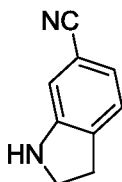
6-Хлориндолин



[244] ИНДОЛИН 2: К смеси 6-хлор-1Н-индола (5 г, 32,98 ммоль) в AcOH (80 мл) добавляли NaBH_3CN (6,84 г, 108 ммоль) при 0°C , а затем смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь гасили добавлением ледяной воды (20 мл) при 0°C , а затем добавляли насыщенный водн. NaOH к смеси, чтобы довести pH до ~ 8 . Смесь экстрагировали EtOAc (250 мл \times 2). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением осадка. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = от 20:1 до 5:1). Указанное в заголовке соединение, 6-хлориндолин (3 г, 19,5 ммоль, выход 59,2%), получали в виде зеленого масла.

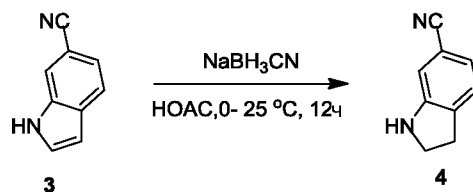
20

ИНДОЛИН 4



Индолин-6-карбонитрил

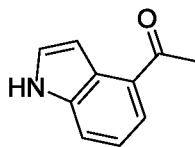
25



[245] ИНДОЛИН 4: К смеси 1Н-индол-6-карбонитрила (5 г, 35,1 ммоль) в AcOH (80 мл) добавляли NaBH_3CN (7,29 г, 116,0 ммоль) при 0°C , а затем смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь гасили добавлением ледяной воды (20 мл) при 0°C . Насыщенный водн. NaOH добавляли к смеси, чтобы довести pH до ~ 8 . Смесь экстрагировали EtOAc (300 мл \times 2). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением осадка. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = от 10:1 до 5:1). Осадок очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (колонка: Xtimate C18 10 мкм \times 250 мм \times 50 мм; подвижная фаза: [А, вода (10 мМ NH_4HCO_3) -В, ACN]; В%: 20%-40%, 25 мин). Указанное в заголовке соединение, индолин-6-карбонитрил (1,9 г, 13,1 ммоль, выход 37,4%), получали в виде твердого белого вещества.

15

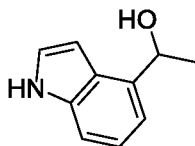
ИНДОЛИН 6



1-(1Н-Индол-4-ил)этан-1-он

20

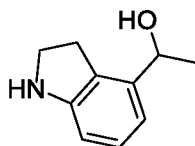
ИНДОЛИН 7



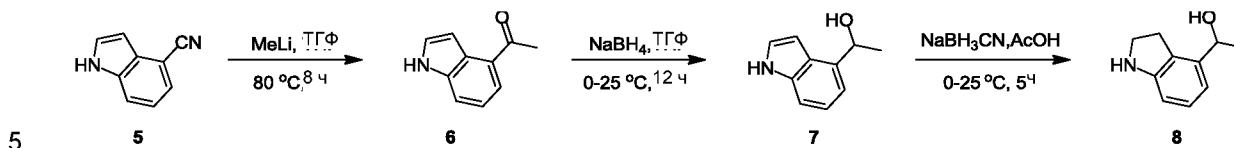
1-(1Н-Индол-4-ил)этан-1-ол

25

ИНДОЛИН 8



1-(Индолин-4-ил)этан-1-ол



[246] ИНДОЛИН 6: К раствору 1Н-индол-4-карбонитрила (5 г, 35,1 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли MeLi (1,8 М, 41,9 мл). Смесь перемешивали при 80°C в течение 8 часов в атмосфере N₂. Реакционную смесь гасили добавлением H₂O (100 мл) при 0°C. Реакционную смесь экстрагировали ДХМ (400 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением осадка. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 20:1 до 1:1). Указанное в заголовке соединение, 1-(1Н-индол-4-ил)этанон (2,5 г, 15,7 ммоль, выход 44,6%), получали в виде твердого желтого вещества.

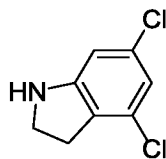
[247] ИНДОЛИН 7: К раствору 1-(1Н-индол-4-ил)этанона (2,4 г, 15,0 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли NaBH₄ (2,28 г, 60,3 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь гасили добавлением H₂O (100 мл) при 0°C. Реакционную смесь экстрагировали ДХМ (250 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением осадка. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = 1:1). 1-(1Н-Индол-4-ил)этанол (1 г, 6,20 ммоль, выход 41,1%) получали в виде твердого белого вещества.

[248] ИНДОЛИН 8: К смеси 1-(1Н-индол-4-ил)этанола (1 г, 6,20 ммоль) в AcOH (10 мл) добавляли NaBH₃CN (1,29 г, 20,4 ммоль) при 0°C, а затем смесь перемешивали при 25°C в течение 5 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь гасили добавлением ледяной воды (15 мл) при 0°C, а затем к смеси добавляли насыщенный водн. NaOH, чтобы довести pH до ~8. Реакционную смесь экстрагировали ДХМ (100 мл x 2).

Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением осадка. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = от 10:1 до 1:1). 1-Индолин-4-илетанол (250 мг, 1,53 ммоль, выход 24,6%) получали в

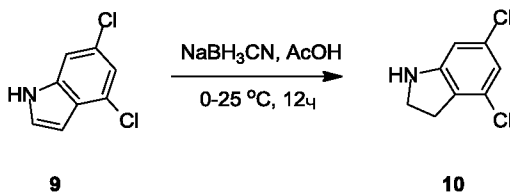
5

ИНДОЛИН 10



10

4,6-Дихлориндолин

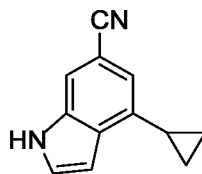


15 **[249]** ИНДОЛИН 10: К смеси 4,6-дихлор-1H-индола (0,5 г, 2,69 ммоль) в AcOH (5 мл) добавляли NaBH_3CN (557 мг, 8,87 ммоль) при 0°C , а затем смесь перемешивали при 25°C в течение 12 часов в атмосфере N_2 . Реакционную смесь гасили добавлением ледяной воды (20 мл) при 0°C , а затем к смеси добавляли насыщенный водн. NaOH, чтобы довести pH до ~8. Реакционную смесь экстрагировали ДХМ (100 мл x 2).

20 Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением осадка. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = от 30:1 до 5:1). 4,6-Дихлориндолин (0,1 г, 531,7 мкмоль, выход 19,7%) получали в виде желтого масла.

25

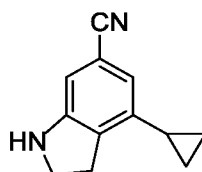
ИНДОЛИН 12



4-Циклопропил-1H-индол-6-карбонитрил

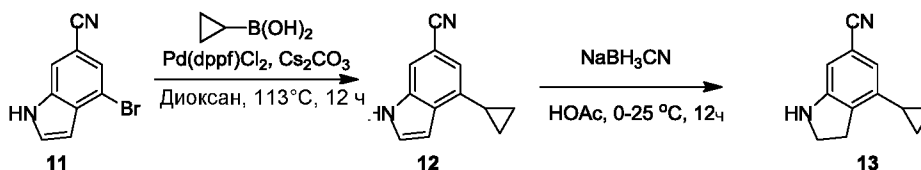
5

ИНДОЛИН 13



4-Циклопропилиндолин-6-карбонитрил

10



[250] ИНДОЛИН 12: Смесь 4-бром-1H-индол-6-карбонитрила (0,1 г, 452,3 мкмоль), циклопропилбороновой кислоты (77,7 мг, 904,7 мкмоль), Cs₂CO₃ (294,7 мг, 904,7 мкмоль), Pd(dppf)Cl₂ (33,1 мг, 45,2 мкмоль) в диоксане (5 мл) и H₂O (0,5 мл) дегазировали и продували N₂ 3 раза. Затем смесь перемешивали при 110°C в течение 12 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь разбавляли H₂O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (80 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением осадка. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 20:1 до 5:1). 4-Циклопропил-1H-индол-6-карбонитрил (50 мг, 274,3 мкмоль, выход 60,6%) получали в виде твердого желтого вещества.

25

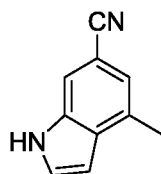
[251] ИНДОЛИН 13: К раствору 4-циклопропил-1H-индол-6-карбонитрила (50 мг, 274,3 мкмоль) в AcOH (3 мл) добавляли натрий; цианоборануид (56,90 мг, 905,4 мкмоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 часов. Реакционную

смесь гасили добавлением ледяной воды (5 мл) при 0°C, а затем к смеси добавляли насыщенный водн. NaOH, чтобы довести pH до ~8. Реакционную смесь экстрагировали ДХМ (50 мл × 2). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением осадка. Осадок очищали препаративной ТСХ (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = 5:1).

Соединение 4-циклопропилиндолин-6-карбонитрил (20 мг, 108,6 мкмоль, выход 39,5%) получали в виде твердого желтого вещества.

10

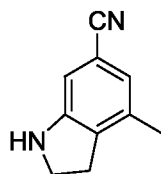
ИНДОЛИН 15



4-метил-1Н-индол-6-карбонитрил

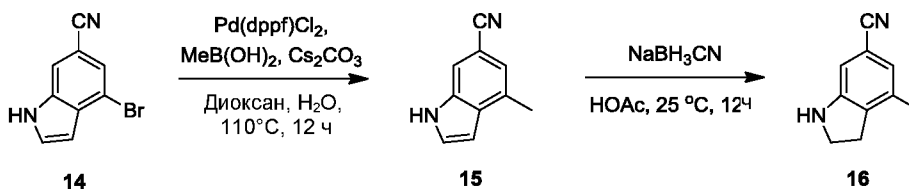
15

ИНДОЛИН 16



4-Метилиндолин-6-карбонитрил

20



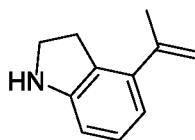
25

[252] ИНДОЛИН 15: К смеси 4-бром-1Н-индол-6-карбонитрила (1 г, 4,52 ммоль) в диоксане (15 мл) и H₂O (1,5 мл) добавляли метилбороновую кислоту (541,5 мг, 9,05 ммоль), Cs₂CO₃ (2,95 г, 9,05 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (331,0 мг, 452,3 мкмоль) одной порцией. Смесь нагревали до 110°C и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (300 мл) и экстрагировали EtOAc (150 мл × 2). Объединенные

органические слои промывали солевым раствором (300 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением осадка. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = от 1:0 до 0:1). 4-Метил-1Н-индол-6-карбонитрил (600 мг, 3,34 ммоль, выход 73,8%) получали в виде твердого светло-желтого вещества.

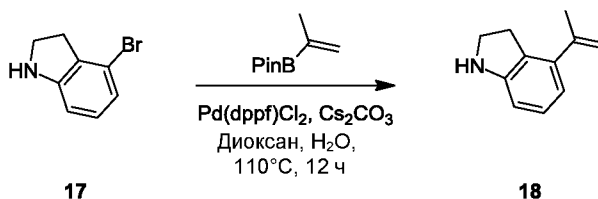
[253] ИНДОЛИН 16: К раствору 4-метил-1Н-индол-6-карбонитрила (600 мг, 3,84 ммоль) в HOAc (15 мл) добавляли NaBH_3CN (1,45 г, 23,0 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. В реакционную смесь добавляли насыщенный водн. Na_2CO_3 до pH ~8. Смесь разбавляли H_2O (300 мл) и экстрагировали EtOAc (150 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (300 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением осадка. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = от 1:0 до 0:1). 4-Метилиндолин-6-карбонитрил (250 мг, 1,20 ммоль, выход 31,2%) получали в виде твердого светло-желтого вещества.

ИНДОЛИН 18



20

4-(проп-1-ен-2-ил)индолин



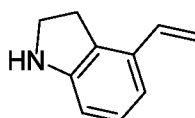
25

[254] ИНДОЛИН 18: Смесь 4-броминдолина (0,5 г, 2,52 ммоль), 2-изопропенил-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (509,0 мг, 3,03 ммоль), Cs_2CO_3 (1,23 г, 3,79 ммоль), Pd(dppf)Cl_2 (184,7 мг, 252,4 мкмоль) в диоксане (10 мл) и H_2O (2 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза, а затем смесь перемешивали при 110°C в течение 12 часов в атмосфере N_2 . Реакционную смесь разбавляли H_2O (20 мл) и экстрагировали ДХМ (60 мл x 3). Объединенные органические слои промывали

30

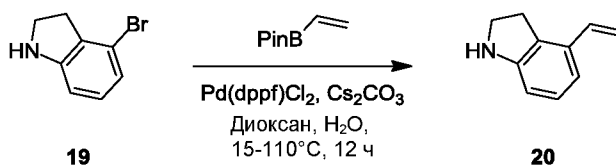
насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением осадка. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = от 1:0 до 10:1). 4-Изопропенилиндолин (60 мг, 376,8 мкмоль, выход 14,9%) получали в виде твердого желтого вещества.

ИНДОЛИН 20



10

4-Винилиндолин

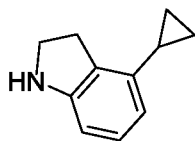


15 [255] ИНДОЛИН 20: К смеси 4-броминдолина (1 г, 5,05 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана (933 мг, 6,06 ммоль) в диоксане (10 мл) и H_2O (2 мл) добавляли Pd(dppf)Cl_2 (369 мг, 504,9 мкмоль) и Cs_2CO_3 (2,47 г, 7,57 ммоль) при 15 ° С в атмосфере N_2 . Смесь нагревали до 110°C и перемешивали в течение 12 часов. Осадок разбавляли H_2O (120 мл) и экстрагировали EtOAc (60 мл x

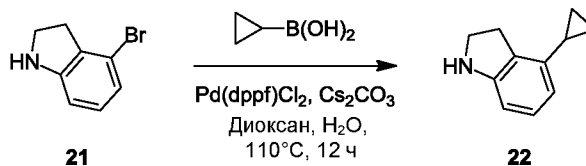
20 2). Объединенные органические слои промывали 120 мл солевого раствора, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением осадка. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = от 1:0 до 10:1). 4-Винилиндолин (400 мг, 2,45 ммоль, выход 48,6%) получали в виде желтого масла.

25

ИНДОЛИН 22



4-Циклопропилиндолин



5 **[256]** ИНДОЛИН 22: К раствору 4-броминдолина (0,5 г, 2,52 ммоль) в диоксане (10 мл) и H₂O (1 мл) добавляли циклопропилбороновую кислоту (433,6 мг, 5,05 ммоль), карбонат дигидрата (1,65 г, 5,05 ммоль) и циклопентил(дифенил)фосфан;дихлорпалладий;железо (184,7 мг, 252,4 мкмоль). Смесь перемешивали при 110°C в течение 12 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь

10 разбавляли 15 мл H₂O и экстрагировали EtOAc (40 мл x 2). Объединенные органические слои промывали 20 мл насыщенного солевого раствора, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением осадка. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 1:0 до 10:1). 4-Циклопропилиндолин (0,1 г, 628

15 мкмоль, выход 24,8%) получали в виде желтого масла.

ПРИМЕР 41

20 **[257]** Данный Пример показывает, что примеры соединений согласно настоящему изобретению ингибируют ферментативную активность ROCK1 и/или ROCK2.

[258] Кривые доза-ответ для соединений согласно настоящему изобретению были определены с использованием ферментативного анализа флуоресцентного связывания с использованием очищенного усеченного на С-конце каталитического

25 домена ROCK1 человека (аминокислоты 1-477 с номером доступа NP_005397.1), слитого с GST (Carna BioSciences, № в каталоге 01-109) и очищенного усеченного на С-конце домена киназы фермента ROCK2 человека (аминокислоты 1-553 с номером доступа NP_004841.2), слитого с GST (Carna BioSciences, № в каталоге 01-110). Кроме того, полноразмерную cGMP-зависимую протеинкиназу 1 (PKG или PRKG1;

30 аминокислоты 1-686 с номером доступа NP_006249.1), слитую с GST (Carna BioSciences, № в каталоге 01-142), полноразмерную PKAα (PRKACA; аминокислоты 1-351 с номером доступа NP_002721.1), слитую с GST (Carna BioSciences, № в каталоге 01-127), и усеченный на С-конце каталитический домен АКТ1 человека

(аминокислоты 104-480 с номером доступа NP_005154.1), слитый с GST (Carna Biosciences, № в каталоге 01-101), использовали в качестве контроля для измерения любой нежелательной нецелевой киназной активности.

5 [259] Вкратце, соединения согласно настоящему изобретению солибилизировали в ДМСО, и делали серию из 12 трехкратных серийных разведений для каждого соединения в 2,5% ДМСО. Начальная концентрация для серийных разведений каждого соединения составляла 10 мкМ или 100 мкМ. Контрольные образцы, не содержащие соединения, фермента ROCK или АТФ, также готовили и обрабатывали
10 параллельно с исследуемыми образцами соединений.

[260] Аликвоту 4 мкл каждого серийного разведения тестируемого соединения, разведенного в H₂O с 2,5% ДМСО, добавляли в лунку, содержащую 4 мкл 10 нМ очищенного N-усеченного ROCK1 (конечная концентрация 4 нМ), 10 нМ очищенного
15 N-усеченного фермента ROCK2 (конечная концентрация 4 нМ), 1,25 нМ АКТ1 (конечная концентрация 0,5 нМ), 25 пМ РКАСА (конечная концентрация 10 пМ) или 20 нМ PKG (конечная концентрация 8 нМ) в реакционном буфере, содержащем 50 мМ Hepes, pH 7,5, 1 мМ EGTA, 10 мМ MgCl₂, 2 мМ DTT и 0,01% Tween 20 (конечная концентрация). Для инициирования ферментативной реакции в каждую лунку
20 добавляли 2 мкл раствора для обеспечения конечной концентрации 50 нМ пептидного субстрата Ulight-CREBtide (Perkin Elmer, № в каталоге TRF0107) и 4 мкМ АТФ для анализов ROCK1 и АКТ1, 8 мкМ АТФ для анализов ROCK2 и 30 мкМ АТФ для анализов PKG или 1 мкМ АТФ для анализов РКАСА. Реакционные смеси инкубировали при комнатной температуре в течение одного часа. Через час реакцию
25 останавливали добавлением 10 мкл раствора меченого европием антитела фосфо-CREB (Ser133) (Perkin Elmer, № в каталоге TRF0200) в буфере LANCE с добавлением 20 мМ EDTA. Остановленные реакционные смеси инкубировали при комнатной температуре в течение 90 минут. Соотношения TR-FRET 665/620 определяли с использованием прибора для считывания планшетов с
30 монохроматором Clariostar (BMG LabTech) в соответствии с инструкциями производителя. Значение IC₅₀ для каждого соединения определяли по каждой кривой доза-ответ с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 7 с сигмоидальным ответом на дозу. Результаты для примеров соединений формулы (I) и формулы (II) показаны в Таблице 1. Ключ: А составляет IC₅₀ ≤ 100 нМ; В составляет
35 100 нМ < IC₅₀ < 1000 нМ; С составляет 1000 < IC₅₀ ≤ 10 000 нМ; D составляет IC₅₀ > 10000 нМ

Таблица 1

Ингибирование активности ROCK примерами соединений Формулы (I)

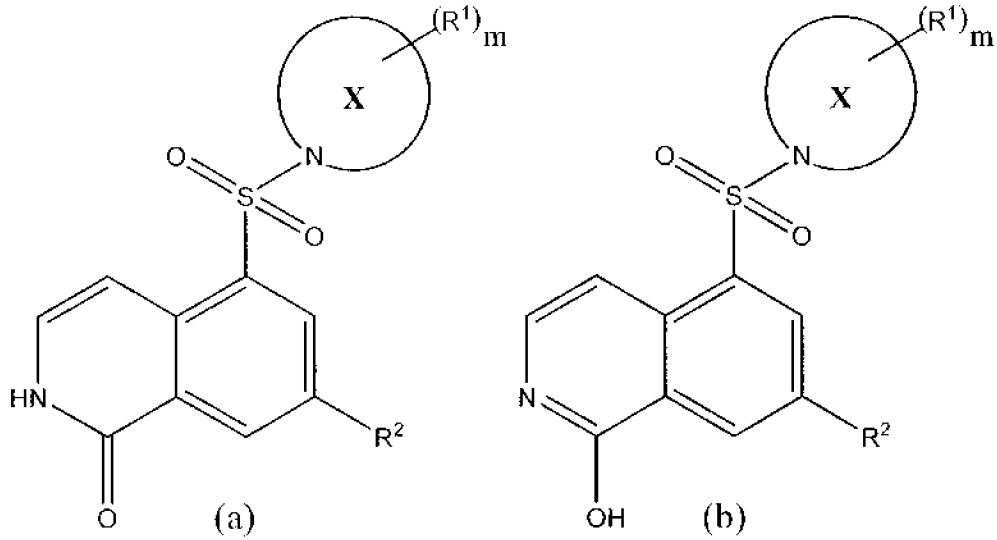
Номер примера	ROCK1	ROCK2	PKACA	AKT1	PKG
1	C	C	D	D	D
2	D	D	D	D	D
3	C	C	D	D	D
4	B	B	D	D	D
5	C	C	D	D	D
6	C	B	D	D	D
7	C	C	D	D	D
8	D	D	D	D	D
9	D	D	D	D	D
10	D	D	D	D	D
11	C	C	D	D	D
12	D	D	D	D	D
13	D	D	D	D	D
14	D	D	D	D	D
15	B	A	D	D	D
16	C	C	D	D	D
17	B	B	D	D	D
18	B	B	D	D	D
19	D	D	D	D	D
20	D	D	D	D	D
21	D	D	D	D	D
22	A	A	C	D	D
23	B	B	D	D	D
24	C	C	D	D	D
25	C	C	D	D	D
26	B	B	D	D	D
27	A	A	C	C	D
28	B	B	D	D	D
29	A	A	c	C	D

30	A	A	C	C	D
31	A	A	c	D	D
32	A	A	D	D	C
33	A	A	D	D	D
34	C	C	D	D	D
35	A	A	D	D	C
36	A	A	D	D	C
37	B	B	D	D	D
38	B	B	D	D	D
39	B	B	D	D	D
40	A	A	D	D	D

[261] Несмотря на то, что настоящее изобретение было описано в связи с его конкретными вариантами реализации, следует понимать, что оно допускает дальнейшие модификации, и настоящая заявка предназначена для охвата любых вариаций, вариантов применения или адаптаций настоящего изобретения, в целом
5
следующим принципам настоящего изобретения и включая такие отклонения от настоящего раскрытия, которые входят в известную или обычную практику в области техники, к которой относится изобретение, и которые могут быть применены к существенным признакам, изложенным ранее в настоящем документе, и как следует
10
далее в объеме прилагаемой формулы изобретения.

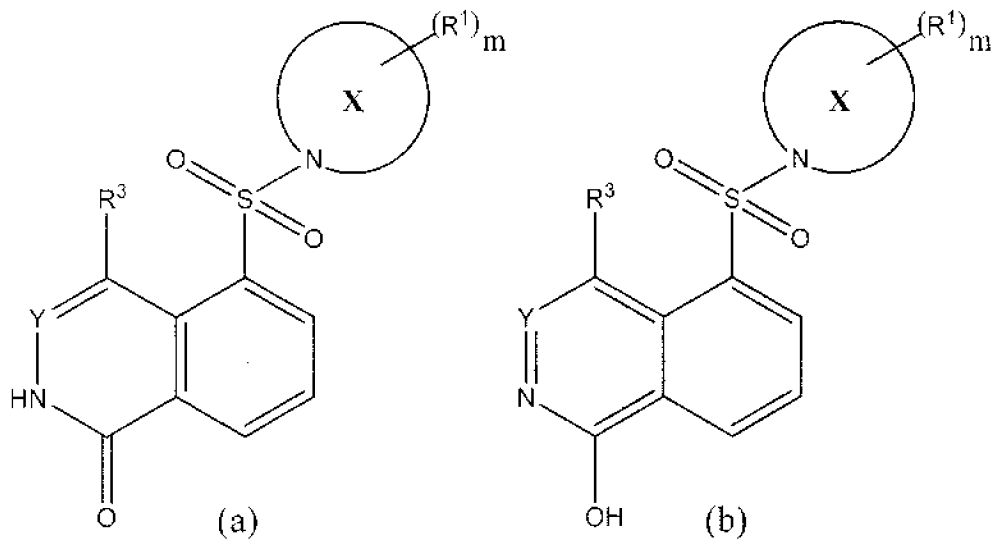
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (Ia), формулы (Ib), формулы (IIa) или формулы (IIb):



5

Формула (I)



Формула (II)

10

или их фармацевтически приемлемая соль,

где:

15

X представляет собой частично насыщенный азосодержащий гетероарил;

Y представляет собой N или CH;

каждый R^1 представляет собой циано, гидроксил, гидроксиалкил, галоген, галогеналкил, алкокси, Q-C₁-C₃ алкил, -N(R⁴)₂, -NR⁴C(O)C₁-C₃ алкил или циклоалкил;

Q представляет собой связь, O или NR⁴;

каждый R^2 представляет собой водород или галоген;

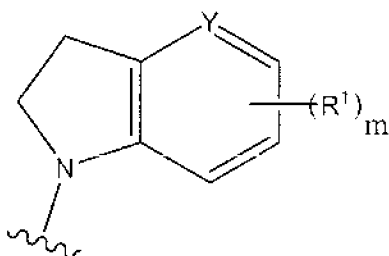
каждый R^3 представляет собой водород, галоген или C₁-C₃ алкил;

каждый R^4 представляет собой водород или C₁-C₃ алкил; и

m равен 0, 1, 2 или 3;

2. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что азасодержащий гетероарил представляет собой индолизинил, индолил, изоиндолил, 3H-индолил, индолинил, индазолил, 1H-индазолил, бензимидазолил, бензтиазолил, пуринил, 4H-хинолизинил, хинолинил, изохинолинил, циннолинил, фталазинил, хиназолинил, хиноксалинил, 1,8-нафтиридинил, птеридинил, хинуклидинил, карбазолил, акридинил, феназимил, фенотиазинил, феноксазинил, 2H-пирролил, пирролил, 2-пирролинил, 3-пирролинил, оксазолил, тиазолил, имидазолил, 2-имидазолинил, пиразолил, 2-пиразолинил, изоксазолил, изотиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,3-триазолил, 1,3,4-тиадиазолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил или 1,3,5-триазинил.

3. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что X представляет собой:

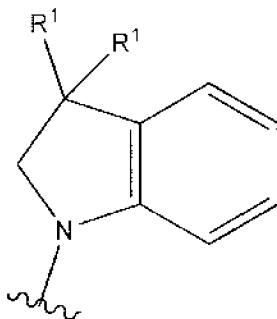


30

где R^1 , Y и m такие, как определено в п. 1.

4. Соединение по п. 3, отличающееся тем, что m равен единице, и R^1 представляет собой циано, гидроксил, гидроксилалкил, галоген, галогеналкил, алкокси, Q- C_1-C_3 алкил, $-N(R^4)_2$, $-NR^4C(O)C_1-C_3$ алкил или циклоалкил.
5. Соединение по п. 4, отличающееся тем, что галоген представляет собой хлор или фтор.
6. Соединение по п. 4, отличающееся тем, что галогеналкил представляет собой трифторметил.
7. Соединение по п. 4, отличающееся тем, что Q представляет собой связь, и C_1-C_3 алкил представляет собой метил, этил или изопропил.
8. Соединение по п. 4, отличающееся тем, что Q представляет собой O, и C_1-C_3 алкил представляет собой метил, этил или изопропил.
9. Соединение по п. 4, отличающееся тем, что Q представляет собой N, и C_1-C_3 алкил представляет собой метил, этил или изопропил.
10. Соединение по п. 4, отличающееся тем, что каждая группа R^4 в $-N(R^4)_2$ представляет собой водород.
11. Соединение по п. 4, отличающееся тем, что каждая группа R^4 в $-N(R^4)_2$ представляет собой C_1-C_3 алкил.
12. Соединение по п. 4, отличающееся тем, что гидроксилалкил представляет собой гидроксиметил.
13. Соединение по п. 4, отличающееся тем, что циклоалкил представляет собой циклопропил.
14. Соединение по п. 3, отличающееся тем, что m равен двум, и каждый R^1 независимо представляет собой циано, галоген, C_1-C_3 алкил или циклоалкил.

15. Соединение по п. 14, отличающееся тем, что каждый R^1 представляет собой галоген.
- 5 16. Соединение по п. 14, отличающееся тем, что один R^1 представляет собой циано, а другой R^1 представляет собой гидроксил, гидроксиалкил, галоген, галогеналкил, алкокси, Q-C₁-C₃ алкил, -N(R⁴)₂, -NR⁴C(O)C₁-C₃ алкил или циклоалкил.
- 10 17. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что X представляет собой:



и где каждый R^1 представляет собой водород или метил.

15

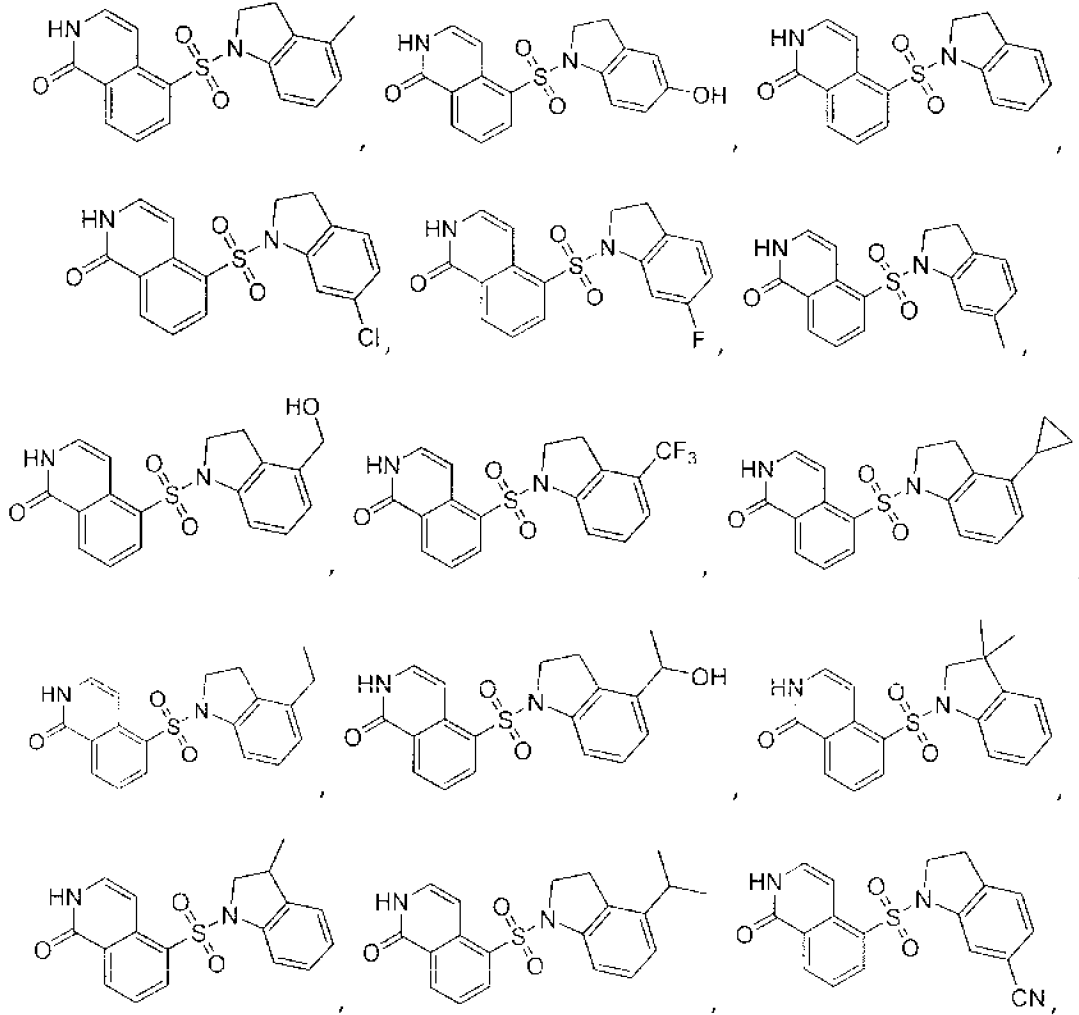
18. Соединение по п. 17, отличающееся тем, что каждый R^1 представляет собой метил.
19. Соединение по любому из пп. 1-18, отличающееся тем, что R^2 представляет собой галоген.
- 20 20. Соединение по п. 19, отличающееся тем, что галоген представляет собой хлор.
- 25 21. Соединение по любому из пп. 1-20, отличающееся тем, что R^3 представляет собой галоген или C₁-C₃ алкил.
22. Соединение по п. 21, отличающееся тем, что галоген представляет собой фтор.

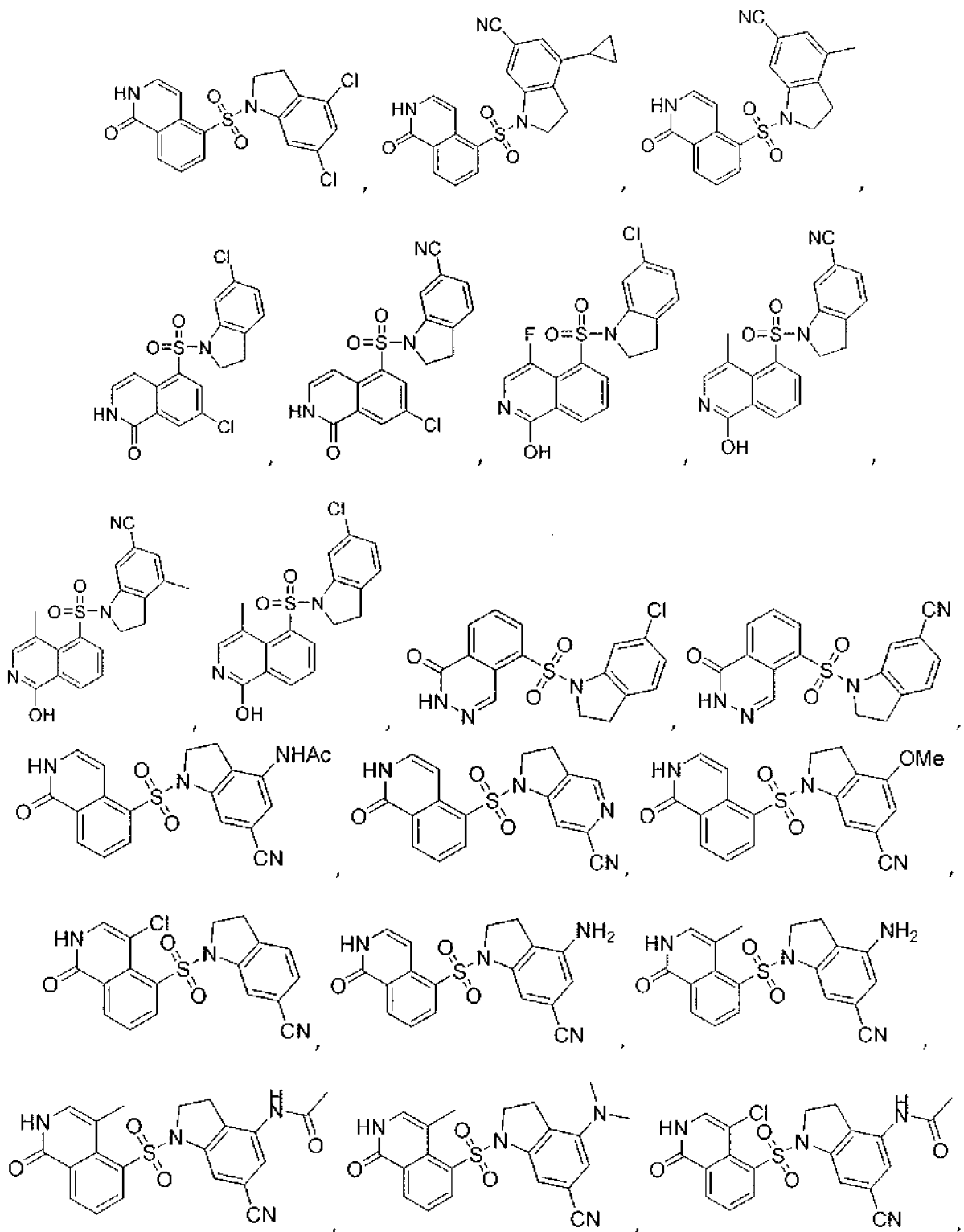
30

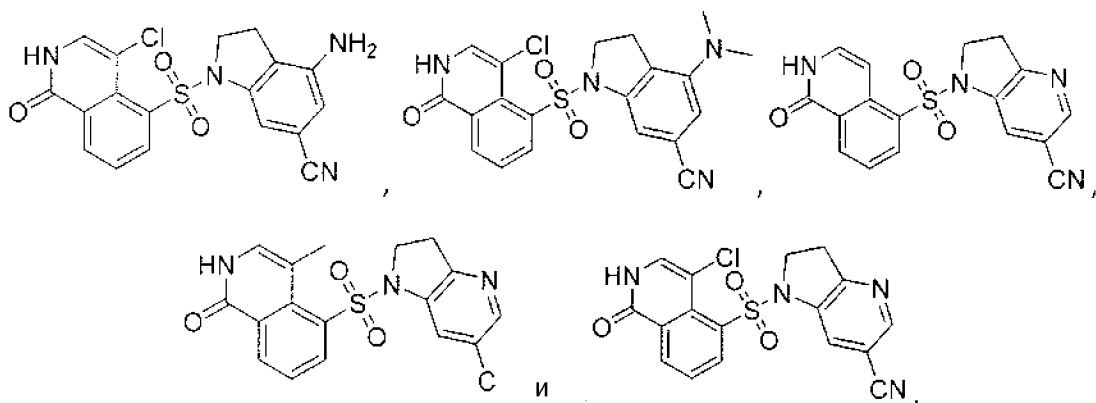
23. Соединение по п. 21, отличающееся тем, что C_1-C_3 алкил представляет собой метил.

24. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что указанное соединение выбрано из группы, состоящей из:

5







и их фармацевтически приемлемых солей.

- 5 **25.** Фармацевтическая композиция, содержащая эффективное количество соединения по любому из пп. 1-24 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.
- 10 **26.** Способ ингибирования активности ROCK в клетке, включающий приведение клетки, в которой требуется ингибирование активности ROCK, в контакт с терапевтически эффективным количеством соединения по п. 1.
- 27.** Способ по п. 26, отличающийся тем, что указанное приведение в контакт происходит *in vivo*.
- 15 **28.** Способ по п. 26 или 27, отличающийся тем, что указанное терапевтически эффективное количество соединения составляет примерно от 0,01 до 300 мг/кг в сутки.
- 20 **29.** Способ по п. 28, отличающийся тем, что указанное терапевтически эффективное количество соединения составляет примерно от 0,1 до 100 мг/кг в сутки.
- 25 **30.** Способ лечения пациента, страдающего синдромом кавернозной мальформации головного мозга (CCM), включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения по п.1, отдельно или в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем, вспомогательным веществом или разбавителями.

31. Способ по п. 30, отличающийся тем, что указанное терапевтически эффективное количество соединения составляет примерно от 0,01 до 300 мг/кг в сутки.

5

32. Способ по п. 31, отличающийся тем, что указанное терапевтически эффективное количество соединения составляет примерно от 0,1 до 100 мг/кг в сутки.

10

33. Способ лечения сердечно-сосудистого заболевания, связанного с повышенной вазотонзией, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения по п. 1, отдельно или в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем, вспомогательным веществом или разбавителями, пациенту, нуждающемуся в этом.

15

34. Способ по п. 33, отличающийся тем, что указанное сердечно-сосудистое заболевание представляет собой гипертензию, атеросклероз, ишемический инсульт, коронароспазм, спазм сосудов головного мозга, стенокардию или эректильную дисфункцию.

20

35. Способ лечения заболеваний, связанных с повышенной сократимостью несосудистых гладких мышц, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения по п. 1, отдельно или в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем, вспомогательным веществом или разбавителями, пациенту, нуждающемуся в этом.

25

36. Способ по п. 35, отличающийся тем, что указанное заболевание, связанное с повышенной сократимостью несосудистых гладких мышц, представляет собой астму или глаукому.