

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 048206

(13) B1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
2024.11.07

(21) Номер заявки  
202191968

(22) Дата подачи заявки  
2020.01.13

(51) Int. Cl. C07D 215/12 (2006.01)  
C07D 319/16 (2006.01)  
C07D 233/54 (2006.01)  
C07C 311/54 (2006.01)  
C07D 241/12 (2006.01)  
C07D 277/22 (2006.01)

## (54) НОВЫЕ ЗАМЕЩЕННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИНЫ

(31) 201921001555

(32) 2019.01.14

(33) IN

(43) 2021.11.16

(86) PCT/IB2020/050216

(87) WO 2020/148619 2020.07.23

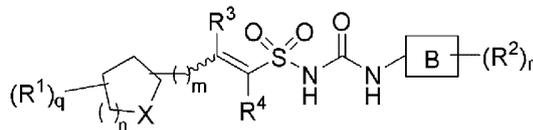
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
ЗИДУС ЛАЙФСАЙЕНСИЗ  
ЛИМИТЕД (IN)

(72) Изобретатель:  
Шарма Раджив, Агарвал Самир (IN)

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

(56) WO-A1-2019043610  
WO-A1-2018225018  
GB-A-1473200  
US-A-6147115  
US-A-2979437

(57) Настоящее изобретение относится к новым гетероциклическим соединениям общей формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям. Изобретение также относится к способам получения соединений по изобретению, фармацевтических композиций, содержащих соединения, и их применению в качестве соединений по изобретению, принадлежащих к семейству модуляторов белка NLRP3 семейства NOD-подобных рецепторов (NLR). Таким образом, настоящее изобретение относится к новым модуляторам NLRP3, а также к применению новых соединений-ингибиторов в лечении заболеваний или состояний, в которые вовлечена активность интерлейкина 1 $\beta$ .



Формула (I)

B1

048206

048206

B1

### Область, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к новым гетероциклическим соединениям общей формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям. Изобретение также относится к способам получения соединений по изобретению, фармацевтических композиций, содержащих соединения, и их применению в качестве соединений по изобретению, относящихся к семейству модуляторов белка NLRP3 семейства NOD-подобных рецепторов (NLR). Таким образом, настоящее изобретение относится к новым модуляторам NLRP3, а также к применению новых соединений-ингибиторов при лечении заболеваний или состояний, в которые вовлечена активность интерлейкина 1 $\beta$ .

### Предпосылки создания изобретения

Белок NLRP3 семейства NOD-подобных рецепторов (NLR) представляет собой внутриклеточную сигнальную молекулу, которая распознает многие патогены, факторы окружающей среды и факторы, происходящие от хозяина. (Wen., et. al., *Immunity*. 2013; 39:432-441). Активация NLRP3 приводит к связыванию с подобным пятнышку регуляторным белком, ассоциированным с апоптозом и содержащим CARD (ASC). ASC в свою очередь, взаимодействует с цистеиновой протеазой каспазой-1, образуя комплекс, называемый инфламмасомой. Это приводит к активации каспазы-1, которая расщепляет провоспалительные цитокины IL-1 $\beta$  и IL-18 до их активных форм и опосредует тип гибели воспалительных клеток, известный как пироптоз. Другие внутриклеточные паттерн-распознающие рецепторы (PRR) также способны образовывать инфламмасомы. К ним относятся другие члены семейства NLR, такие как NLRP1 и NLRC4, и PRR, не относящиеся к NLR, такие как сенсоры двухцепочечной ДНК (дцДНК), отсутствующие в меланоме 2 (AIM2) и интерферон гамма-индуцируемый белок 16 (IFI16) (Latz, et. al., *Nat Rev Immunol*. 2013; 13: 397-411). NLRP3-зависимый процессинг IL-1 $\beta$  также может активироваться непрямым неканоническим путем ниже каспазы-1 (Lamkanfi, et. al., *Cell*. 2014; 157: 1013-1022).

Компоненты инфламмасы, такие как NLRP3, ASC и каспаза-1, экспрессируются в иммунных клетках печени, включая клетки Купфера, инфильтрирующие макрофаги, гепатоциты и звездчатые клетки печени. Активация инфламмасы зависит от двух последовательных сигналов. Сигнал 1 управляется передачей сигналов TLR и IL-1R, включает экспрессию составляющих белков, включая NLRP3, ASC, про-каспазу-1, про-IL-1 $\beta$  и про-IL-18. Сигнал 2 обеспечивается сигналами опасности (DAMPs), которые во время развития NASH в основном выделяются стрессовыми или умирающими гепатоцитами или через "негерметичный" кишечник (PAMP). Этот процесс приводит к олигомеризации компонентов инфламмасы и расщеплению прокаспазы-1, что приводит к высвобождению активных провоспалительных цитокинов.

NLRP3 инфламмаза действует как ключевой медиатор воспалительных реакций через активацию каспазы-1, приводящую к процессингу и высвобождению провоспалительных цитокинов интерлейкина-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) и интерлейкина-18 (IL-18). NLRP3 инфламмаза является компонентом воспалительного процесса, и ее aberrantная активация является патогенной для наследственных заболеваний, таких как редкий синдром периодической лихорадки, криопирин-ассоциированные периодические синдромы (CAPS), периодический синдром, связанный с рецептором фактора некроза опухоли (TRAPS), и комплексные заболевания, такие как рассеянный склероз, воспалительное заболевание кишечника (IBD), диабет 2 типа, атеросклероз, астма, подагрический артрит и воспалительные заболевания центральной нервной системы (ЦНС), включая болезнь Паркинсона, Альцгеймера и другие заболевания головного мозга. (Masters, et. al., *Annu Rev Immunol*. 2009; 27: 621-668; Strowig, et. al., *Nature* 2012, 481, 278-286; Guo, et. al., *Nat. Med*. 2015, 21, 677; Ising, et. al., *Nature* 2019, 575, 669-673).

Воспаление представляет собой важный ответ хозяина на инфекцию и травму. Регуляция провоспалительного цитокина интерлейкина-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), который играет центральную роль в ответах хозяина на инфекцию, также вызывает повреждение тканей при неправильной активации. (Dinarello, et. al., *Nat. Rev. Drug Discovery* 2012, 11, 633-652). Активация NLRP3 инфламмасы играет ключевую роль в каждом из компонентов, включая индукцию провоспалительной передачи сигналов, гепатоцеллюлярное повреждение и гибель клеток, а также активацию звездчатых клеток печени (HSC), которые ответственны за отложение коллагена и фиброз печени. В частности, переход от NAFLD до NASH связан с активацией NLRP3-инфламмасы и повышенной экспрессией компонентов, связанных с инфламмасами, включая подобный пятнышку белок, ассоциированный с апоптозом, содержащий карбоксиконцевой CARD (ASC), каспазу-1 (CASP-1) и паннексин. (Mridha, et. al., *Journal of Hepatology*, 2017, 66 (5), 1037-1046).

Современные методы лечения заболеваний, связанных с NLRP3, включают биологические агенты, нацеленные на IL-1. Это рекомбинантный антагонист рецептора IL-1 Анакинра, нейтрализующее IL-1 $\beta$  антитело Канакинумаб и растворимый рецептор-ловушка IL-1 Рилонасепт.

В WIPO патентных заявках WO98/32733, WO2001/019390, WO2014/190015, WO2016/123229 WO2016/131098 раскрыты производные сульфонилмочевины и родственные соединения в качестве ингибиторов NLRP3 инфламмасы. В WO2017/017469 раскрыты некоторые производные циклического диарилбора в качестве ингибиторов NLRP3 инфламмасы для лечения заболеваний или состояний, в которые вовлечена активность интерлейкина 1 $\beta$ . Некоторые из недавних патентных заявок, такие как WO2017/031161, WO2017/079352, WO2017/129897, WO2017/184623, WO2018/225018, WO2019/043610,

WO2019/023147, WO2019/008029, WO2019/068772, также раскрывают определенный класс соединений в качестве ингибиторов NLRP3.

В настоящем изобретении авторы раскрывают новые гетероциклические соединения общей формулы (I), которые являются модуляторами NLRP3, для профилактики и лечения болезненных состояний, опосредованных NLRP3, или состояний, которые связаны с активностью интерлейкина  $1\beta$ , включая воспаление, криопирин-ассоциированный периодический синдром (CAPS), подагрический артрит, рассеянный склероз, воспалительное заболевание кишечника (IBD), диабет 2 типа, атеросклероз, фиброз печени, воспалительные заболевания центральной нервной системы (ЦНС), такие как болезнь Паркинсона, Альцгеймера и другие заболевания головного мозга, опосредованные через путь NLRP3. Более конкретно, варианты осуществления настоящего изобретения полезны в качестве терапевтических средств для лечения различных патологических состояний, включая (но не ограничиваясь этим) лимфому, аутоиммунные заболевания, гетероиммунные заболевания, воспалительные заболевания, рак и нейродегенеративные заболевания или состояния.

### Сущность изобретения

Настоящее изобретение раскрывает гетероциклические соединения, определенные общей формулой (I), которые являются модуляторами NLRP3, для профилактики и лечения болезненных состояний, опосредованных NLRP3, а также для лечения заболеваний или состояний, в которые вовлечена активность интерлейкина  $1\beta$ . Соединения по настоящему изобретению полезны для лечения организма человека или животного путем ингибирования NLRP3. Следовательно, соединения по настоящему изобретению подходят для профилактики и лечения болезненных состояний, опосредованных NLRP3.

### Вариант(ы) осуществления изобретения

Вариант осуществления настоящего изобретения обеспечивает новые гетероциклические соединения, представленные общей формулой (I), и их фармацевтически приемлемые соли и фармацевтические композиции, содержащие их или их смеси.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения обеспечиваются фармацевтические композиции, содержащие соединения общей формулы (I), их фармацевтически приемлемые соли или их смеси в комбинации с подходящими носителями, растворителями, разбавителями и другими средами, обычно используемыми при получении таких композиций.

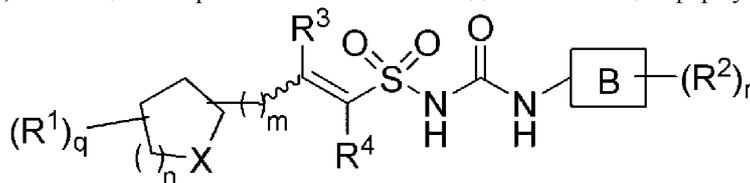
Еще в одном варианте осуществления обеспечивается применение гетероциклических соединений по настоящему изобретению в качестве модуляторов NLRP3 путем введения млекопитающим терапевтически эффективного и нетоксичного количества соединений общей формулы (I) или их фармацевтически приемлемых композиций.

Еще в одном варианте осуществления соединение формулы (I) по настоящему изобретению можно использовать в комбинации с одним или несколькими подходящими фармацевтически активными агентами.

В другом дополнительном варианте осуществления обеспечивается способ получения новых соединений по настоящему изобретению.

### Описание изобретения

Следовательно, настоящее изобретение относится к соединениям общей формулы (I)



Формула (I)

их фармацевтически приемлемым солям и содержащим их фармацевтическим композициям, где

$R^1$  в каждом случае независимо выбран из водорода, галогена и  $(C_1-C_6)$ алкила;

$X$  представляет собой  $N-R^5$ ; O, S,  $SO_2$ ;

$R^5$  в каждом случае независимо выбран из водорода, галогена, циано,  $(C_1-C_6)$ алкила,  $(C_1-C_6)$ галогеналкила,  $(C_2-C_6)$ алкенила,  $(C_2-C_6)$ алкинила,  $(C_1-C_6)$ алкокси,  $(C_3-C_7)$ циклоалкила,  $(C_1-C_6)$ алкил  $SO_2(C_1-C_6)$ алкила,  $(C_1-C_6)$ алкилNH $(C_1-C_6)$ алкила,  $(C_1-C_6)$ алкилNH $(C_3-C_7)$ циклоалкила,  $(C_6-C_{10})$ арила,  $(C_5-C_{10})$ гетероарила с одним или более гетероатомов, выбранных из O, S и N,  $(C_4-C_{10})$ гетероциклила с одним или более гетероатомов, выбранных из азота, серы и кислорода, бензила, трет-бутилоксикарбонила, тиола,  $SO_2(C_1-C_6)$ алкила,  $SO_2(C_3-C_7)$ циклоалкила,  $SO_2-(C_6-C_{10})$ арила,  $SO_2-(C_4-C_{10})$ гетероциклила с одним или более гетероатомов, выбранных из азота, серы и кислорода,  $(C_1-C_6)$ тиоалкила,  $(C_1-C_6)$ тиоалкокси,  $(C_1-C_6)$ алкил  $SO_2NH_2$ ,  $-CONH_2$ ,  $-CO(C_1-C_6)$ алкила,  $-CO(C_1-C_6)$ галогеналкила,  $-CO-(C_6-C_{10})$ арила,  $-CO-(C_5-C_{10})$ гетероарила с одним или более гетероатомов, выбранных из O, S и N,  $-CO-(C_4-C_{10})$ гетероциклила с одним или более гетероатомов, выбранных из азота, серы и кислорода,  $(C_3-C_{12})$ мостиковой или спиро-кольцевой системы, необязательно содержащей один

или более одного гетероатомов, выбранных из азота, серы и кислорода; когда в  $R^5$  присутствует замещение, заместители выбирают из гидроксидов, циано, галогена,  $(C_1-C_6)$ галогеналкила,  $(C_1-C_6)$ галогеналкилокси,  $(C_1-C_6)$ алкилтио,  $(C_1-C_6)$ алкила,  $(C_2-C_6)$ алкенила,  $(C_2-C_6)$ алкинила,  $(C_3-C_7)$ циклоалкила,  $C_1-C_6$ алкокси,  $(C_6-C_{10})$ арила,  $(C_4-C_{10})$ гетероцикла с одним или несколькими гетероатомами, выбранными из азота, серы и кислорода,  $(C_5-C_{10})$ гетероарила с одним или несколькими гетероатомами, выбранными из группы O, S и N,  $-COR^{12}$ ,  $-CSR^{12}$ ,  $C(O)OR^{12}$ ,  $-C(O)-NR^{12}R^{13}$ ,  $-C(S)-NR^{12}R^{13}$ ,  $-SO_2R^{12}$ , где каждый из  $R^{12}$  и  $R^{13}$  независимо выбраны из водорода;

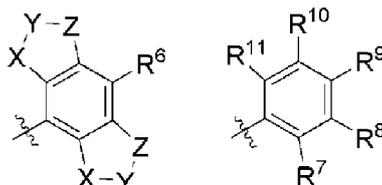
m и n независимо выбраны из целого числа 0-3;

q и r независимо выбраны из целого числа 1-4;

$R^2$  в каждом случае независимо выбран из галогена,  $(C_1-C_6)$ алкила;

каждый из  $R^3$  и  $R^4$  в каждом случае независимо выбран из водорода, галогена,  $(C_1-C_6)$ алкила;

'B' выбран из следующей кольцевой системы:



где X, Y, Z в каждом случае независимо выбран из C, N, S,  $SO_2$  и O;

каждый из  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$  и  $R^{11}$  в каждом случае независимо выбран из водорода или значений, указанных для  $R^2$ ;

В предпочтительном варианте осуществления группы, радикалы, описанные выше, можно выбрать из следующих:

"Алкил", а также другие группы, имеющие префикс "алк", такие как алкокси и алканоил, означают углеродную цепь, которая может быть дополнительно замещена атомом кислорода, как хорошо понимает специалист в данной области, которая, кроме того, может быть либо линейной, либо разветвленной, и их комбинацией, если углеродная цепь не определена иначе. Примеры алкильной группы включают, но не ограничиваются этим, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, гексил и т. д. Если позволяет указанное количество атомов углерода, например от  $C_{3-10}$ , термин алкил также включает циклоалкильные группы, и комбинации линейных или разветвленных алкильных цепей в сочетании с циклоалкильными структурами. Если количество атомов углерода не указано, подразумевается  $C_{1-6}$ . Замещенный алкил включает алкил, замещенный одним или несколькими фрагментами, выбранными из группы, включающей галоген (например, Cl, F, Br и I); галогенированный алкил (например,  $CF_3$ , 2-Br-этил,  $CH_2F$ ,  $CH_2Cl$ ,  $CH_2CF_3$  или  $CF_2CF_3$ ); гидроксил; амино; карбоксилат; карбоксамидо; алкиламино; ариламино; алкокси; арилокси; нитро; азидо; циано; тио; сульфоновую кислоту; сульфат; фосфоновую кислоту; фосфат; и фосфонат, а также те, что описаны под определением "необязательно замещенный".

"Алкенил" означает углеродные цепи, которые содержат по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь и которые могут быть линейными или разветвленными или их комбинациями, если углеродная цепь не определена иначе. Примеры алкенила включают, но не ограничиваются этим, винил, аллил, изопропенил, гексенил, пентенил, гептенил, 1-пропенил, 2-бутенил, 2-метил-2-бутенил и т. д. Если позволяет указанное количество атомов углерода, например от  $C_{5-10}$ , термин алкенил также включает циклоалкенильные группы и комбинации линейных, разветвленных и циклических структур. Если количество атомов углерода не указано, подразумевается  $C_{2-6}$ .

"Алкинил" означает углеродные цепи, которые содержат по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь, и которые могут быть линейными или разветвленными или их комбинациями. Примеры алкинила включают этинил, пропаргил, 3-метил-1-пентинил и т. д. Если не указано количество атомов углерода, подразумевается.

"Тиоалкильная" группа, используемая отдельно или в комбинации с другими радикалами, означает алкильную группу, как определено выше, присоединенную к группе формулы  $-SR'$ , (сера и ее окисленные формы), где  $R'$  представляет собой водород, алкильную или арильную группу, например, тиометил, метилтиометил, фенилтиометил и подобные, которые могут быть необязательно замещены.

В контексте настоящего изобретения "карбоцикл" или "карбоциклический остаток" предназначен для обозначения любого стабильного моноциклического или бициклического или трициклического кольца, любое из которых может быть насыщенным, частично ненасыщенным или ароматическим. Примеры таких карбоциклов включают, но не ограничиваются этим, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, адамантил, циклооктил, [3.3.0]бициклооктан, [4.3.0]бициклононан, [4.4.0]бициклодекан (декалин), [2.2.2]бициклооктан, флуоренил, фенил, нафтил, инданил, адамантил или тетрагидронафтил (тетралин). В более широком смысле термин карбоцикл предназначен для включения, где это применимо, групп, представляющих собой циклоалкил, фенил и другие насыщенные, частично насыщенные или ароматические остатки.

Термины "циклоалкил" и "циклоалкенил" относятся к необязательно замещенным, насыщенным и

ненасыщенным моноциклическим, бициклическим или трициклическим углеродным группам. В соответствующих случаях циклоалкильная или циклоалкенильная группа может иметь определенное количество атомов углерода, например, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкил или циклоалкенил включает карбоциклическую группу, имеющую 3, 4, 5 или 6 атомов углерода. Примеры таких заместителей могут быть выбраны из группы, состоящей из циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклопентенила, циклогексила, циклогексена, циклогексадиенила и подобных. Замещенный циклоалкил или циклоалкенил включает замещения одним или несколькими фрагментами, выбранными из группы, состоящей из галогена (например, Cl, F, Br и I); галогенированного алкила (например, CF<sub>3</sub>, 2-Br-этил, CH<sub>2</sub>F, CH<sub>2</sub>Cl, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> или CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>); гидроксильной; амина; карбоксильной; карбоксамидной; алкиламина; ариламина; алкокси; арилокси; нитро; азидо; циано; тио; сульфоновой кислоты; сульфата; фосфоновой кислоты; фосфата; и фосфоната, а также те, что описаны под определением "необязательно замещенный".

"Алкокси" относится к алкоксидам с прямой или разветвленной цепью с указанным числом атомов углерода.

"Арил" означает моно- или полициклическую ароматическую кольцевую систему, содержащую кольцевые атомы углерода. Предпочтительными арилами являются моноциклические или бициклические 6-10-членные ароматические кольцевые системы. Фенил и нафтил являются предпочтительными арилами.

"Гетероцикл" означает насыщенные, частично насыщенные или ненасыщенные ароматические или неароматические моно-, би- или трициклические радикалы, содержащие один или несколько гетероатомов, выбранных из азота, серы и кислорода, дополнительно необязательно включающие окисленные формы серы, а именно SO и SO<sub>2</sub>. Гетероциклические системы могут быть присоединены к другому фрагменту через любое количество атомов углерода или гетероатомов радикала и могут быть как насыщенными, так и ненасыщенными. Примеры гетероциклов включают тетрагидрофуран (THF), дигидрофуран, 1,4-диоксан, морфолин, 1,4-дигидропиперазин, пиперазин, пиперидин, 1,3-диоксолан, имидазолин, имидазолидин, пирролидин, пирролин, тетрагидропирин, тетрагидро-2H-тиопирин, дигидропирин, оксатиолан, дитиолан, 1,3-диоксан, 1,3-дигидропиперазин, оксатиан, тиоморфолин и т.д. Термин "гетероциклоалкил" относится к гетероциклической группе, как определено выше, связанной с алкильной группой, как определено выше.

"Гетероарил" означает ароматический или частично ароматический гетероцикл, который содержит по меньшей мере один кольцевой гетероатом, выбранный из O, S и N. Гетероарилы, таким образом, включают гетероарилы, конденсированные с другими типами колец, такими как арилы, циклоалкилы и гетероциклы, которые не являются ароматическими. Примеры гетероарильных групп включают: пирролил, изоксазоллил, изотиазоллил, пиразолил, пиридил, оксазоллил, оксадиазолил, тиадиазолил, тиазолил, имидазолил, триазолил, тетразолил, фурил, триазинил, тиенил, пиримидил, бензизоксазоллил, бензоксазоллил, бензотиазолил, бензотиадиазолил, дигидробензофуранил, индолинил, пиридазинил, индазолил, изоиндолил, дигидробензотиенил, индолизинил, циннолинил, фталазинил, хиназолинил, нафтиридинил, карбазолил, бензодиоксолил, хиноксалинил, пуринил, фуразанил, изобензилфуранил, бензимидазолил, бензофуранил, бензотиенил, бензотиенил, хинолил, индолил, изохинолил, дибензофуранил и т.д. Для гетероциклических и гетероарильных групп включены кольца и кольцевые системы, содержащие от 3 до 15 атомов углерода, образующие 1-3 кольца.

Термин "галогеналкил" означает алкильную структуру, в которой по меньшей мере один водород замещен атомом галогена. В некоторых вариантах осуществления, в которых два или более атомов водорода замещены атомами галогена, все атомы галогена идентичны друг другу.

"Галогеналкокси" группа выбрана из подходящего галогеналкила, как определено выше, непосредственно присоединенного к атому кислорода, более предпочтительно из групп, выбранных из фторметокси, хлорметокси, фторэтокси, хлорэтокси и подобных.

В некоторых других вариантах осуществления, в которых два или более атома водорода замещены атомами галогена, не все атомы галогена идентичны друг другу.

"Арилоксиалкил" означает алкильный радикал, замещенный арилокси группой, как определено в настоящей заявке.

"Арилоксиарил" означает арильный радикал, замещенный арилокси группой, как определено в настоящем изобретении.

"Арилоксигетероарил" означает гетероарильный радикал, замещенный арилокси группой, как определено в настоящем изобретении.

"Гало/Галоген" относится к фтору, хлору, бром, йоду. Обычно предпочтительны хлор и фтор.

Подходящие группы и заместители в группах могут быть выбраны из описанных в любом месте описания.

Термин "замещенный" в контексте настоящего изобретения означает, что любой один или несколько водородов на указанном атоме замещены выбором из указанной группы, при условии, что нормальная валентность указанного атома не превышает, и что замещение приводит к стабильному соединению.

"Фармацевтически приемлемые соли" относятся к производным раскрытых соединений, при этом исходное соединение модифицируют путем получения его кислотных или основных солей. Примеры

фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваются этим, соли минеральных или органических кислот основных остатков. Такие обычные нетоксичные соли включают, но не ограничиваются этим, соли, полученные из неорганических и органических кислот, выбранные из солей натрия, калия, 1,2-этанedisульфоновой, 2-ацетоксибензойной, 2-гидроксиэтансульфоновой, уксусной, аскорбиновой, бензолсульфоновой, бензойной, бикарбонной, угольной, лимонной, эдетовой, этанedisульфоновой, этансульфоновой, фумаровой, глюкогептоновой, глюконовой, глутаминовой, гликолевой, гликолиларсаниловой, гексилрезорциновой, гидрабаминовой, бромистоводородной, хлористоводородной, йодистоводородной, гидроксималеиновой, гидроксинафтойной, изетионовой, молочной, лактобионовой, лаурилсульфоновой, малеиновой, яблочной, миндальной, метансульфоновой, напсиловой, азотной, шавелевой, памоевой, пантотеновой, фенилуксусной, фосфорной, полигалактуроновой, пропионовой, салициклической, стеариновой, субуксусной, янтарной, сульфаминовой, сульфаниловой, серной, дубильной, винной и толуолсульфоновой кислоты.

Термин "необязательный" или "необязательно" означает, что последующее описанное событие или обстоятельство может произойти или не произойти, и описание включает случаи, когда событие или обстоятельство происходит, и случаи, когда это не происходит. Например, "необязательно замещенный алкил" означает либо "алкил", либо "замещенный алкил". Кроме того, необязательно замещенная группа включает незамещенную группу.

Если в описании не указано иное, описанные в настоящем изобретении структуры также включают соединения, которые различаются только наличием одного или нескольких изотопно обогащенных атомов.

Особенно полезные соединения могут быть выбраны из следующих, но не ограничиваются этим:

(R,E)-2-(1-этилпирролидин-2-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-этансульфонамид;

(S,E)-2-(1-этилпирролидин-2-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-этансульфонамид;

(R,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(пирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид;

(R,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(1-пропилпирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид;

(R,E)-2-(1-(циклопропилметил)пирролидин-2-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-

индацен-4-ил)карбамоил)этен-1-сульфонамид;  
 (R,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид;  
 (R,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(1-(метилсульфонил)-пирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид;  
 (R,E)-2-(1-ацетилпирролидин-2-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-этен-1-сульфонамид;  
 (E)-2-(1-бензилпиперидин-4-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-этансульфонамид;  
 трет-бутил(R,E)-2-(2-(N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)сульфамоил)винил)пирролидин-1-карбоксилат;  
 (R,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(1-(2-метоксизтил)пирролидин-2-ил)этенсульфонамид;  
 (R,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(1-(изопропилсульфонил)пирролидин-2-ил)этенсульфонамид;  
 (R,E)-2-(1-(3-фторфенил)сульфонил)пирролидин-2-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)этенсульфонамид;  
 (R,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(1-(пиразин-2-карбонил)пирролидин-2-ил)этенсульфонамид;  
 (R,E)-2-(2-(N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)сульфамоил)винил)пирролидин-1-карбоксамид;  
 (R,E)-2-(1-(циклопропанкарбонил)пирролидин-2-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)этен-1-сульфонамид;  
 (R,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(1-(2,2,2-трифторацетил)пирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид;  
 (R,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(1-(2-(метилтио)этил)пирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид;  
 (R,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид;  
 (R,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(1-изобутилпирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид;  
 (R,E)-2-(1-(этилсульфонил)пирролидин-2-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)этен-1-сульфонамид;  
 (R,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(1-изопропилпирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид;  
 (R,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(1-(3-(метилсульфонил)пропил)пирролидин-2-ил)этенсульфонамид;  
 (R,E)-2-(1-бензоилпирролидин-2-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)этенсульфонамид;  
 (R,E)-N-((2-(1-бензоилпирролидин-2-ил)винил)сульфонил)-N-((1,2,3,5,6,7-

гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)бензамид;  
 (R,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(пирролидин-2-ил)этенсульфонамид;  
 (R,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(1-(тиофен-3-карбонил)пирролидин-2-ил)этенсульфонамид;  
 (R,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(пирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид метансульфонат;  
 (R,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(пирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид малеат;  
 (R, Z)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(пирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид;  
 (S,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-3-(пирролидин-2-ил)проп-1-ен-1-сульфонамид;  
 (R,E)-2-(1-(циклогексилсульфонил)пирролидин-2-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)этен-1-сульфонамид;  
 (R, Z)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид;  
 (R,E)-2-(1-(циклогексилметил)пирролидин-2-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)этен-1-сульфонамид;  
 (R,E)-2-(1-циклогексилпирролидин-2-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)этен-1-сульфонамид;  
 (R,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(1-(1-метилпиперидин-4-ил)пирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид;  
 (R, Z)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(1-изопропилпирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид;  
 (R,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид;  
 (R,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(1-(оксетан-3-ил)пирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид;  
 (R,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(1-(тетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)пирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид;  
 (R,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(1-(тиазол-2-илметил)пирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид;  
 (E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(пиперидин-4-ил)этенсульфонамид;  
 (E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(1-метилпиперидин-4-ил)этенсульфонамид;  
 (E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)этенсульфонамид;  
 (E)-2-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-

ил)карбамоил)этен-сульфонамид;  
 трет-бутил (E)-4-(2-(N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)сульфамоил)винил)-пиперидин-1-карбоксилат;  
 (E)-2-(1-этилпиперидин-4-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)этен-1-сульфонамид;  
 (R,E)-2-(1-этилпирролидин-3-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-этенсульфонамид;  
 (R,E)-1,1-диэтил-3-(2-(N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)сульфамоил)винил)пирролидин-1-ий бромид;  
 (E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(пирролидин-3-ил)этен-сульфонамид;  
 (R,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(2-метилпирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид;  
 трет-бутил (R,E)-2-(2-(N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)сульфамоил)винил)-2-метилпирролидин-1-карбоксилат;  
 (R,E)-2-(1-ацетил-2-метилпирролидин-2-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)этен-1-сульфонамид;  
 (R,E)-1,1-диэтил-2-(2-(N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)сульфамоил)винил)-2-метилпирролидин-1-ий бромид;  
 (R,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(2-метил-1-(метилсульфонил)-пирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид;  
 (R,E)-2-(1,2-диметилпирролидин-2-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)этен-1-сульфонамид;  
 (R,E)-2-(1-этил-2-метилпирролидин-2-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)этен-1-сульфонамид;  
 (R,E)-2-(1-(циклопропилметил)-2-метилпирролидин-2-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)этен-1-сульфонамид;  
 (S,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(пирролидин-2-ил)этен-сульфонамид;  
 (S,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)этенсульфонамид;  
 (S,E)-трет-бутил-2-(2-(N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)сульфамоил)винил)пирролидин-1-карбоксилат;  
 (S,E)-2-(1-(циклопропилметил)пирролидин-2-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)этенсульфонамид;  
 (S,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(1-(пиридин-3-илсульфонил)-пирролидин-2-ил)этенсульфонамид;  
 (S,E)-N-((2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-2-(пирролидин-2-ил)этенсульфонамид;  
 (S,E)-N-((2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-2-(1-этилпирролидин-2-

ил)этенсульфонамид;  
 (S,E)-N-((2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-2-(1-(метилсульфонил) пирролидин-2-ил)этен-сульфонамид;  
 (S,E)-N-((2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)этенсульфонамид;  
 (S,E)-2-(1-ацетилпирролидин-2-ил)-N-((2,6-диизопропилфенил)карбамоил)этенсульфонамид;  
 (S,E)-2-(1-ацетилпирролидин-2-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-этенсульфонамид;  
 (S,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-карбонил)пирролидин-2-ил)этенсульфонамид;  
 (E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этенсульфонамид;  
 (S,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(1-никотиноилпирролидин-2-ил)этенсульфонамид;  
 (E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(тетрагидрофуран-2-ил)этен-1-сульфонамид;  
 (S,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(1-(тиофен-2-илметил)-пирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид;  
 трет-бутил(S,E)-2-(2-(N-((4-фтор-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)сульфамоил)винил)-пирролидин-1-карбоксилат;  
 (S,E)-N-((4-фтор-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-2-(пирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид;  
 (S,E)-N-((4-фтор-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид;  
 (R,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(1-изобутил-2-метил-пирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид;  
 (R,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(2-метил-1-пропилпирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид;  
 (S,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(1-(тиазол-2-ил)пирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид;  
 (E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(пиперидин-3-ил)этен-сульфонамид;  
 (E)-2-(1-этилпиперидин-3-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)этен-сульфонамид;  
 (E)-трет-бутил 3-(2-(N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)сульфамоил)винил)-пиперидин-1-карбоксилат;  
 (E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(1-(метилсульфонил)пиперидин-3-ил)этенсульфонамид;  
 (E)-2-(1-ацетилпиперидин-3-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-

ил)карбамоил)этен-сульфонамид;  
 трет-бутил(Е)-2-(2-(N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)сульфамид)винил)-азетидин-1-карбоксилат;  
 (Е)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(1-метилазетидин-2-ил)этен-1-сульфонамид;  
 (Е)-2-(азетидин-2-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)этен-1-сульфонамид;  
 (R,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид;  
 (S,E)-2-(1-((5-хлортиофен-2-ил)сульфонил)пирролидин-2-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)этенсульфонамид;  
 (S,E)-2-(1-(бензилсульфонил)пирролидин-2-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)этенсульфонамид;  
 (S,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(1-((4-метоксифенил)сульфонил)пирролидин-2-ил)этенсульфонамид;  
 (S,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(1-((4-фторфенил)сульфонил)пирролидин-2-ил)этенсульфонамид;  
 (S,E)-2-(1-((2-цианфенил)сульфонил)пирролидин-2-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)этенсульфонамид;  
 (S,E)-2-(1-(циклогексилсульфонил)пирролидин-2-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)этенсульфонамид;  
 (S,E)-2-(1-(4-фторбензил)пирролидин-2-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)этенсульфонамид;  
 (S,E)-2-(1-((4-цианфенил)сульфонил)пирролидин-2-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)этен-1-сульфонамид;  
 (S,E)-2-(1-(4-цианобензил)пирролидин-2-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)этен-1-сульфонамид;  
 (S,E)-N-((1,2,3,6,7,8-гексагидро-as-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(пирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид;  
 (Е)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(пиперидин-2-ил)этен-1-сульфонамид;  
 (Е)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(1-метилпиперидин-2-ил)этен-1-сульфонамид;  
 (Е)-N-((1,2,3,6,7,8-гексагидро-as-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид;  
 (Е)-N-((1,2,3,6,7,8-гексагидро-as-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(1-(метилсульфонил)пирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид;  
 ((Е)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-3-(пиперидин-2-ил)проп-1-ен-1-сульфонамид;  
 (S,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(2-метилпирролидин-

2-ил)этен-1-сульфонамид;

(S,E)-2-(1,2-диметилпирролидин-2-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)этен-1-сульфонамид;

(E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(индолин-2-ил)этен-1-сульфонамид;

трет-бутил(E)-2-(2-(N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)сульфамоил)винил)индолин-1-карбоксилат;

((S,E)-2-(1-(циклопропилметил)-2-метилпирролидин-2-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)этен-1-сульфонамид;

(S,E)-2-(1-(циклопропилсульфонил)пирролидин-2-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)этен-1-сульфонамид;

трет-бутил (S,E)-2-(2-(N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)сульфамоил)винил)-2-метилпирролидин-1-карбоксилат;

трет-бутил (R,E)-2-(2-(N-((2,6-диизопропилфенил)карбамоил)сульфамоил)винил)-2-метилпирролидин-1-карбоксилат;

(R,E)-N-((2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-2-(2-метилпирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид 2,2,2-трифторацетат;

(R,E)-N-((2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-2-(1,2-диметилпирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид;

(S,E)-2-(1-этил-2-метилпирролидин-2-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)этен-1-сульфонамид;

Бис натрий (R,E)-((2-(1,2-диметилпирролидин-2-ил)винил)сульфонил)((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)амид;

Натрий (R,E)-((2-(1,2-диметилпирролидин-2-ил)винил)сульфонил)((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)амид;

трет-бутил (S,E)-2-(2-(N-((2,6-диизопропилфенил)карбамоил)сульфамоил)винил)-2-метилпирролидин-1-карбоксилат;

(S,E)-N-((2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-2-(2-метилпирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид 2,2,2-трифторацетат;

(S,E)-N-((2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-2-(1,2-диметилпирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид;

(R,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(2-метил-1-(оксетан-3-ил)пирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид;

трет-бутил (S,E)-2-(2-(N-((4-фтор-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)сульфамоил)винил)-2-метилпирролидин-1-карбоксилат;

(S,E)-N-((4-фтор-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-2-(2-метилпирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид 2,2,2-трифторацетат;

(S,E)-2-(1,2-диметилпирролидин-2-ил)-N-((4-фтор-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)этен-1-сульфонамид;

(E)-2-(1-ацетилазетидин-2-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-

ил)карбамоил)этен-1-сульфонамид;  
 трет-бутил (R,E)-(2-(2-(2-(N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)сульфамоил)винил)пирролидин-1-ил)этил)(метил)карбамат;  
 (S,E)-2-(1-аллилпирролидин-2-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)этен-1-сульфонамид;  
 (S,E)-2-(1-(1H-бензо[d]имидазол-6-карбонил)пирролидин-2-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)этен-1-сульфонамид;  
 (S,E)-2-(1-(циклопропилсульфонил)-2-метилпирролидин-2-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)этен-1-сульфонамид;  
 (S,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(1-(4-метоксibenзил)пирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид;  
 трет-бутил 5-((R)-2-((E)-2-(N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)сульфамоил)винил)пирролидин-1-ил)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилат;  
 (E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-((2R)-1-(октагидроцикло-пента[с]пиррол-5-ил)пирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид 2,2,2-трифторацетат;  
 (E)-2-(1-(циклопропилсульфонил)азетидин-2-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)этен-1-сульфонамид;  
 (S,E)-N-((2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-2-(1-(тиазол-2-ил)пирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид;  
 трет-бутил (S,E)-(2-(2-(2-(N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)сульфамоил)винил)-2-метилпирролидин-1-ил)этил)(метил)карбамат;  
 калий (R,E)-((2-(1,2-диметилпирролидин-2-ил)винил)сульфонил)((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)амид;  
 трет-бутил (E)-(2-(2-(2-(N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)сульфамоил)винил)азетидин-1-ил)этил)(метил)карбамат;  
 (S,E)-2-(1-(циклогексилметил)-2-метилпирролидин-2-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)этен-1-сульфонамид;  
 Натрий (R,E)-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)((2-(1-(тетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)пирролидин-2-ил)винил)сульфонил)амид;  
 натрий (R,E)-((2-(1-циклогексилпирролидин-2-ил)винил)сульфонил)((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)амид;  
 натрий (S,E)-((2,6-диизопропилфенил)карбамоил)((2-(1,2-диметилпирролидин-2-ил)винил)сульфонил)амид;  
 натрий (R,E)-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)((2-(1-метилпирролидин-2-ил)винил)сульфонил)амид;  
 калий (R,E)-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)((2-(1-метилпирролидин-2-ил)винил)сульфонил)амид;  
 натрий (S,E)-((2-(1,2-диметилпирролидин-2-ил)винил)сульфонил)((1,2,3,5,6,7-

гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)амид;  
натрий (S,E)-((2-(1-этилпирролидин-2-ил)винил)сульфоил)((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)амид;  
(S,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(1-(2-гидроксиэтил)пирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид;  
трет-бутил (E)-2-(2-(N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)сульфамоил)винил)-2-метилазетидин-1-карбоксилат;  
(E)-2-(1,2-диметилазетидин-2-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)этен-1-сульфонамид;  
трет-бутил (S,E)-2-этил-2-(2-(N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)сульфамоил)винил)пирролидин-1-карбоксилат;  
трет-бутил (S,E)-2-(2-(N-((1,2,3,6,7,8-гексагидро-as-индацен-4-ил)карбамоил)сульфамоил)винил)-2-метилпирролидин-1-карбоксилат;  
(S,E)-2-(2-этилпирролидин-2-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)этен-1-сульфонамид 2,2,2-трифторацетат;  
(S,E)-N-((1,2,3,6,7,8-гексагидро-as-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(2-метилпирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид 2,2,2-трифторацетат;  
(S,E)-2-(1,2-диметилпирролидин-2-ил)-N-((1,2,3,6,7,8-гексагидро-as-индацен-4-ил)карбамоил)этен-1-сульфонамид;  
трет-бутил (R,E)-2-(2-(N-((1,2,3,6,7,8-гексагидро-as-индацен-4-ил)карбамоил)сульфамоил)винил)-2-метилпирролидин-1-карбоксилат;  
(R,E)-N-((1,2,3,6,7,8-гексагидро-as-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(2-метилпирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид 2,2,2-трифторацетат;  
(R,E)-2-(1,2-диметилпирролидин-2-ил)-N-((1,2,3,6,7,8-гексагидро-as-индацен-4-ил)карбамоил)этен-1-сульфонамид;  
трет-бутил (R,E)-2-(3-(N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)сульфамоил)аллил)-2-метилпирролидин-1-карбоксилат;  
трет-бутил (R,E)-2-(2-(3-(N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)сульфамоил)аллил)-2-метилпирролидин-1-ил)этил)(метил)карбамат;  
(R,E)-3-(1,2-диметилпирролидин-2-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)проп-1-ен-1-сульфонамид;  
трет-бутил (S,E)-(3-(2-(2-(N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)сульфамоил)винил)пирролидин-1-ил)пропил)(метил)карбамат;  
трет-бутил (E)-(3-(2-(2-(N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)сульфамоил)винил)-2-метилазетидин-1-ил)пропил)(метил)карбамат;  
трет-бутил (E)-(2-(2-(2-(N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)сульфамоил)винил)-2-метилазетидин-1-ил)этил)(метил)карбамат;  
(E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(2-метил-1-(2-(метилтио)этил)азетидин-2-ил)этен-1-сульфонамид;  
(E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(2-метил-1-(оксетан-3-

ил)азетидин-2-ил)этен-1-сульфонамид;

трет-бутил (S)-2-(((S)-2-((E)-2-(N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)сульфамоил)винил)-2-метилазетидин-1-ил)метил)-2-метилпирролидин-1-карбоксилат;

трет-бутил (S)-2-(((R)-2-((E)-2-(N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)сульфамоил)винил)-2-метилазетидин-1-ил)метил)-2-метилпирролидин-1-карбоксилат;

(R,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(1-(2-сульфамоилэтил)пирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид;

(S,E)-2-(2-этил-1-метилпирролидин-2-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)этен-1-сульфонамид;

(R,E)-2-(1-(бут-2-ин-1-ил)пирролидин-2-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)этен-1-сульфонамид.

Ниже приводится перечень аббревиатур, используемых в описании получения соединений по настоящему изобретению:

мкг - микрограмм;

<sup>1</sup>H ЯМР - протонный ядерный магнитный резонанс;

шир. с - широкий синглет;

CDCl<sub>3</sub> - дейтерированный хлороформ;

CHCl<sub>3</sub> - хлороформ;

д - дублет;

DAMP - молекулярный паттерн, ассоциированный с повреждением;

DCM - дихлорметан;

дд - двойной дублет;

DMAC - N,N-(Диметилацетамид);

DMAР - 4-(Диметиламино)пиридин;

DMF - N,N-диметилформаид;

DMSO - диметилсульфоксид;

Дт - двойной триплет;

EDTA - этилендиаминтетрауксусная кислота;

EtOAc - этилацетат;

EtOH: этанол;

HCl(г) - хлористый водород (газ);

IL1β - Интерлейкин 1 бета;

K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> - карбонат калия;

LPS - липополисахарид;

м - мультиплет;

MeOH - метанол;

ммоль - миллимоль;

МС - масс-спектр;

N<sub>2</sub> - Азот;

Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> - карбонат натрия;

нг - нанограмм;

NIS - N-йодосукцинимид;

NLRP3 - Семейство NOD-подобных рецепторов, содержащий пириновый домен белок 3;

PAMP - патоген-ассоциированный молекулярный паттерн;

PMA - форбол 12-миристан 13-ацетат;

POCl<sub>3</sub> - фосфорилхлорид;

RM - реакционная смесь;

К.Т.; к.т. - комнатная температура;

с - синглет;

т - триплет;

тд - тройной дублет;

THF - Тетрагидрофуран;

ТСХ - тонкослойная хроматография;

TLR - Toll-подобный рецептор;

TNFα - фактор некроза опухоли альфа.

Общий способ получения.

Новые соединения по настоящему изобретению можно получить с использованием реакций и мето-

дов, описанных ниже, вместе с обычными методами, известными специалистам в области органического синтеза, или их вариациями, как будет понятно специалистам в данной области.

Реакции можно осуществить в растворителях, подходящих для используемых реагентов и веществ и подходящих для осуществляемых преобразований. Предпочтительные способы включают, но не ограничиваются этим, описанные ниже способы, где все символы имеют значения, определенные ранее, если иное не определено ниже.

Соединения общей формулы (I) можно получить, как описано на схемах ниже, вместе с подходящими модификациями/вариантами, которые находятся в пределах компетенции специалиста в данной области.

Схема 1.

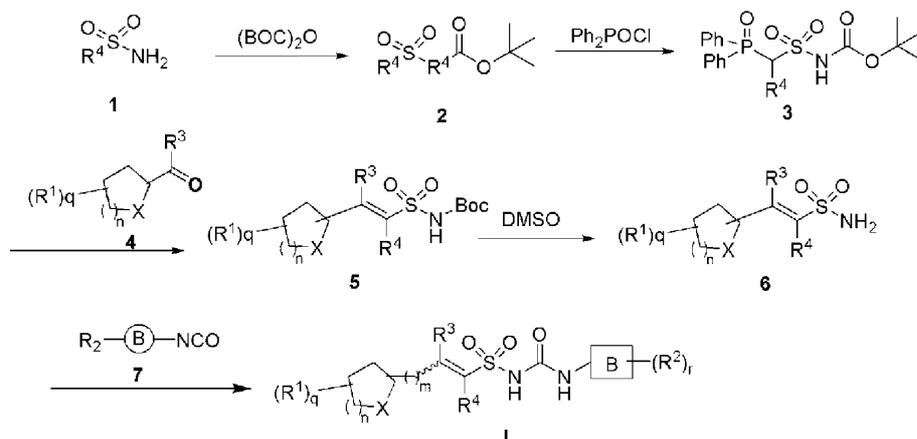


Схема 2

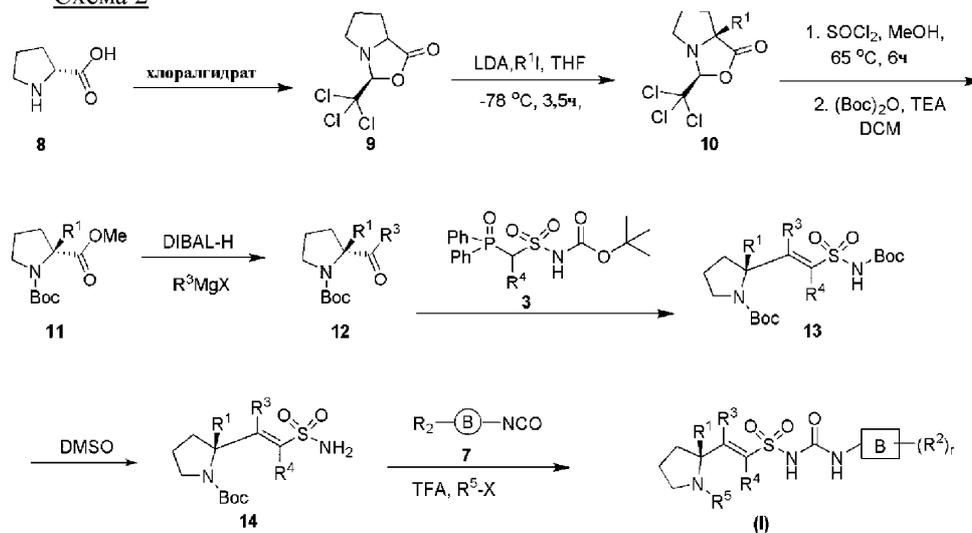
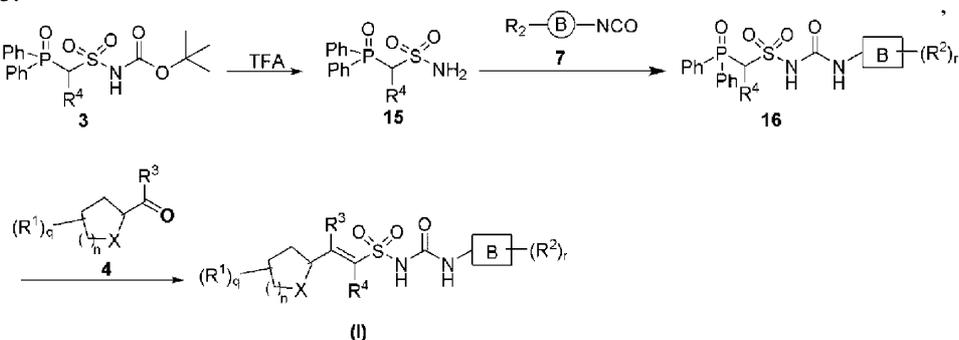


Схема 3.



Где каждый из A, B, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> имеет значение, определенное ранее. Соединение (2) можно получить различными способами, известными специалистам в данной области, с использованием реагента, такого как Вос-ангидрид, из коммерчески доступного метансульфонамида (1). Соединение (2) при обработке дифенилфосфинхлоридом в подходящих условиях и подходящих растворителях дает соединение 3 (см. Synthesis 2003, 15, 2321-24). Соединение 3 при обработке альдегидным или кетоновым производным

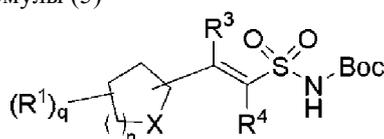
(4) в подходящих условиях в присутствии основания, такого как гидрид натрия, и подходящего растворителя дает соединение (5), у которого можно удалить защиту в подходящих условиях, с получением соединения (6). Соединение (3) при обработке изоцианатопроизводным (7) в подходящих условиях в присутствии основания, такого как гидрид натрия, и подходящего растворителя дает соединение формулы (1) (схема 1). Альтернативно, соединение формулы (1) также можно получить, как показано на схеме 2 и схеме 3.

Конкретные условия реакции, растворители и другие параметры, необходимые для осуществления стадий способа, как описано выше, легко сможет определить специалист в данной области.

Изобретение далее проиллюстрировано следующими неограничивающими примерами, которые описывают предпочтительный способ осуществления настоящего изобретения. Они представлены, никоим образом не ограничивая объем настоящего изобретения.

Спектральные данные  $^1\text{H}$  ЯМР, приведенные в примерах (см. ниже) записаны с использованием спектрометра 400 МГц (Bruker AVANCE-400) и представлены в шкале  $\delta$ . Если не указано иное, растворителем, используемым для ЯМР, является  $\text{CDCl}_3$  с использованием ТМС в качестве внутреннего стандарта.

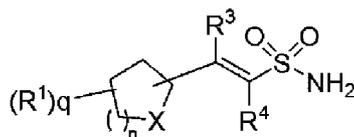
В соответствии с характерным признаком настоящего изобретения, обеспечивается общая структура промежуточного соединения формулы (5)



Формула (5)

где все символы определены выше.

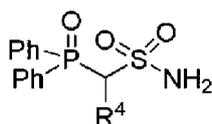
В другом варианте осуществления обеспечивается общая структура промежуточного соединения формулы (6)



Формула (6)

где все символы определены выше.

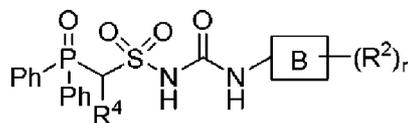
В другом варианте осуществления обеспечивается общая структура промежуточного соединения формулы (15)



Формула (15)

где все символы определены выше.

В другом варианте осуществления обеспечивается общая структура промежуточного соединения формулы (16)

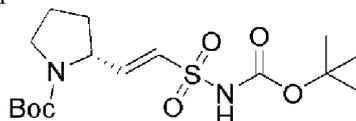


Формула (16)

где все символы определены выше.

В еще одном варианте осуществления обеспечивается способ получения промежуточного соединения формулы (5), (6), (15) и (16), согласно схемам 1 и 3, раскрытым в описании.

Промежуточное соединение-1a: получение трет-бутил (R, E)-2-(2-(N-(трет-бутоксикарбонил)-сульфамоил)-винил)пирролидин-1-карбоксилата.

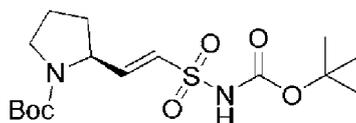


Трехгорлую круглодонную колбу на 500 мл снабжали магнитной мешалкой, баллоном для азота, термокарманом, баней с сухим льдом. Трет-бутил ((дифенилфосфорил)метил)сульфонилкарбамат (3) (10 г,

25,3 ммоль) растворяли в DMF (100 мл) в атмосфере азота. Смесь охлаждали до  $-20^{\circ}\text{C}$  и добавляли NaH (2,023 г, 50,6 ммоль). Смесь постепенно нагревали до  $25^{\circ}\text{C}$  и перемешивали в течение 30 мин. Снова охлаждали до  $-20^{\circ}\text{C}$  и раствор (R)-трет-бутил 2-формилпирролидин-1-карбоксилата (Org. Lett. 2008, 10, 4, 3045-3048) (6,05 г, 30,3 ммоль) в DMF (50 мл) добавляли по каплям в течение 1 ч при температуре  $-20^{\circ}\text{C}$ . После добавления реакционную смесь нагревали до к.т. и затем перемешивали в течение 17 ч. Реакционную смесь охлаждали до  $0^{\circ}\text{C}$  и подкисляли насыщенным раствором лимонной кислоты (30 мл) и водой (200 мл), твердое вещество выпадало в осадок, который фильтровали, промывали и сушили с получением (R, E)-трет-бутил 2-(2-(N-(трет-бутоксикарбонил)сульфамоил)винил)пирролидин-1-карбоксилата (4,6 г, 12,22 ммоль, 48% выход).

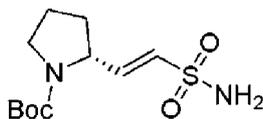
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta=11,33$  (с, 1H), 6,78-6,67 (м, 1H), 6,52 (д,  $J=14,2$  Гц, 1H), 4,50-4,42 (м, 1H), 3,33-3,27 (м, 2H), 2,1 (шир. с, 1H), 1,79-1,71 (м, 3H), 1,44-1,35 (м, 18H); MS (ESI):  $m/z$  (%) = 375,30 (100%) (M-H).

Промежуточное соединение-1b: получение трет-бутил (S, E)-2-(2-(N-(трет-бутоксикарбонил)сульфамоил)-винил)пирролидин-1-карбоксилата.



Промежуточное соединение-1b также получали в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения-1a, с использованием (S)-трет-бутил 2-формилпирролидин-1-карбоксилата.

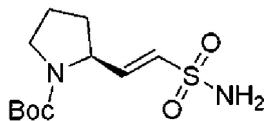
Промежуточное соединение-2a: получение (R,E)-трет-бутил 2-(2-сульфамоилвинил)пирролидин-1-карбоксилата.



Соединение [промежуточное соединение 1a] (18 г) растворяли в DMSO (180 мл) и нагревали до  $85^{\circ}\text{C}$  (расход исходного вещества контролировали при помощи ТСХ). Реакционную смесь охлаждали, выливали в воду (900 мл) и экстрагировали при помощи EtOAc ( $3 \times 300$  мл). Растворитель концентрировали в вакууме и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (50% EtOAc:н-гексан) с получением продукта (R,E)-трет-бутил 2-(2-сульфамоилвинил)пирролидин-1-карбоксилата (14,3 г, 53,7 ммоль, 67% выход).

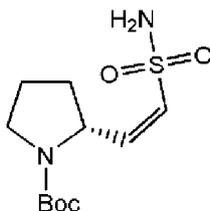
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta=6,99$  (с, 2H), 6,40-6,38 (м, 1H), 6,34-6,30 (м, 1H), 4,40-4,32 (м, 2H), 3,28-3,25 (м, 1H), 2,21-1,99 (м, 1H), 1,81-1,67 (м, 3H), 1,38 (м, 9H); MS (ESI):  $m/z$  (%) = 299,09 (50%) (M+Na) $^+$ , 275,09 (100%) (M-1).

Промежуточное соединение-2b: получение (S, E)-трет-бутил 2-(2-сульфамоилвинил)пирролидин-1-карбоксилата.



Промежуточное соединение-2b также получали в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения-2a, с использованием промежуточного соединения 1b.

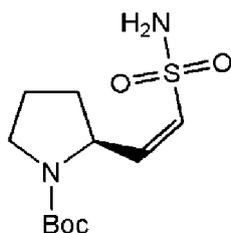
Промежуточное соединение-2c: получение трет-бутил (R,Z)-2-(2-сульфамоилвинил)пирролидин-1-карбоксилата.



Промежуточное соединение-2c также получали в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения-2a.

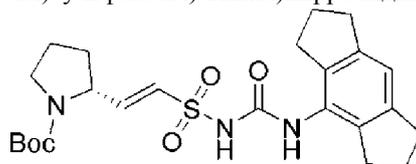
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta=7,06$  (с, 2H), 6,22 (д,  $J=12$  Гц, 1H), (дд,  $J=12$  Гц,  $J=11,2$  Гц, 1H), 5,24-4,92 (м, 1H), 3,41-3,23 (м, 1H), 2,31-2,03 (м, 2H), 1,99-1,71 (м, 1H), 1,68-1,62 (м, 1H), 1,39 (м, 9H); MS (ESI):  $m/z$  (%) = 299,09 (40%) (M+Na) $^+$ .

Промежуточное соединение-2d: получение трет-бутил (S,Z)-2-(2-сульфамоилвинил)пирролидин-1-карбоксилата.



Промежуточное соединение-2d также получали в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения-2b.

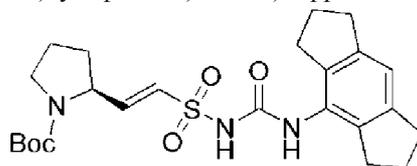
Промежуточное соединение-3a (пример 10): получение трет-бутил (R,E)-2-(2-(N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)сульфамойл)-винил)пирролидин-1-карбоксилата.



К раствору сульфонида [промежуточное соединение 2a] (22,0 г, 80 ммоль) в DMF (220 мл) при 0°C добавляли NaH (60% дисперсия в минеральном масле) (3,82 г, 96 ммоль). Реакционной смеси давали нагреться до к.т. и перемешивали в течение 30 мин. Порциями добавляли 4-изоцианато-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен (19,03 г, 96 ммоль) при 0°C и реакционную смесь нагревали до к.т. и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь подкисляли с использованием 50% водн. раствора лимонной кислоты до pH=2,0, разбавляли водой (1500 мл), осадок фильтровали и сушили с получением продукта (38 г, 80 ммоль, 100% выход).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ=10,42 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 6,96 (с, 1H), 6,71-6,68 (м, 1H), 6,59 (д, J=14,8 Гц, 1H), 4,45-4,38 (м, 1H), 3,29-3,27 (м, 2H), 2,79 (т, J=7,2 Гц, 4H), 2,65 (т, J=7,2 Гц, 4H), 2,30-1,93 (м, 5H), 1,78-1,71 (м, 3H), 1,39-1,33 (м, 9H); MS (ESI): m/z (%)=498,18 (40%) (M+Na)<sup>+</sup>, 474,18 (100%) (M-1).

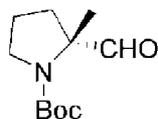
Промежуточное соединение-3b (пример 61): получение трет-бутил (S, E)-2-(2-(N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)сульфамойл)-винил)пирролидин-1-карбоксилата.



Промежуточное соединение-3b также получали в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения-2b.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO): δ=10,42 (шир. с, 1H), 8,09 (с, 1H), 6,96 (с, 1H), 6,71-6,67 (м, 1H), 6,61-6,57 (м, 1H), 4,45-4,38 (м, 1H), 3,29-3,25 (м, 2H), 2,81 (т, J=7,2Гц, 4H), 2,67 (т, J=7,2Гц, 4H), 2,09-1,93 (м, 5H), 1,78-1,71 (м, 3H), 1,33 (с, 9H); MS (ESI): m/z (%)=498,18 (80%) (M+Na)<sup>+</sup>.

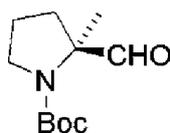
Промежуточное соединение-4a: получение трет-бутил (R)-2-формил-2-метилпирролидин-1-карбоксилата.



К раствору 1-(трет-бутил) 2-метил (R)-2-метилпирролидин-1,2-дикарбоксилата (Singh et. al., RSC Adv., 2013, 3, 19533-19544) (98 г, 403 ммоль) в безводном DCM (2000 мл) с получением раствора. DI-BAL-H (806 мл 1,5М раствора в толуоле, 537 ммоль) добавляли по каплям при -78°C. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 2 часов, затем гасили метанолом (100 мл) при -78°C. Реакционную смесь подкисляли 50% раствором лимонной кислоты до pH=4,0. Добавляли воду (1000 мл) и DCM (1000 мл). Водный слой экстрагировали при помощи DCM (2×1500 мл). Объединенные органические слои промывали водой (1500 мл), насыщенным солевым раствором (1000 мл) и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Растворитель удаляли с получением продукта (83 г, 389 ммоль, 97% выход).

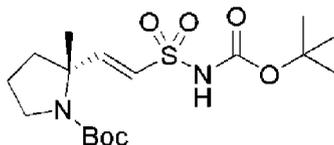
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ=9,28 (м, 1H), 3,64-3,41 (м, 2H), 1,97-1,85 (м, 2H), 1,70-1,50 (м, 2H), 1,38-1,28 (м, 12H), ротамеры; MS (ESI): m/z (%)=214,3 (100%) (M+H)<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение-4b: получение трет-бутил (S)-2-формил-2-метилпирролидин-1-карбоксилата.



Промежуточное соединение-4b также получали в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения-4а, с использованием 1-(трет-бутил) 2-метил (S)-2-метилпирролидин-1,2-дикарбоксилата.

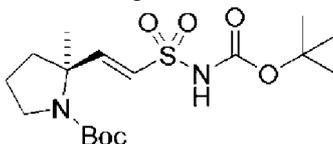
Промежуточное соединение-5а: получение трет-бутил (R, E)-2-(2-(N-(трет-бутоксикарбонил)сульфамоил)винил)-2-метилпирролидин-1-карбоксилата.



К раствору трет-бутил (((дифенилфосфорил)метил)сульфонил)карбамата (153,0 г, 387 ммоль) в DMF (1530 мл) при 0°C добавляли NaH (60% дисперсия в минеральном масле) (34 г, 851 ммоль). Реакционной смеси давали нагреться до к.т. и перемешивали в течение 30 мин. Альдегид (трет-бутил (R)-2-формил-2-метилпирролидин-1-карбоксилат) (83 г, 387 ммоль) в DMF (830 мл) добавляли по каплям при -20°C реакционную смесь нагревали до к.т. и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь подкисляли с использованием 50% водного раствора лимонной кислоты (~500 мл) до pH=2,0, разбавляли водой (3000 мл) и экстрагировали при помощи EtOAc (2000 мл x2). Объединенный органический слой промывали водой (2000 мл x3), насыщенным солевым раствором (1000 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и сушили с получением неочищенного продукта. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием 25% EtOAc:н-гексан с получением указанного в заголовке соединения (121 г, 310 ммоль, 80% выход).

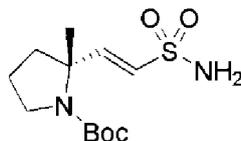
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ=11,35 (с, 1H), 6,78 (д, J=15,2 Гц, 1H), 6,44 (д, J=15,6 Гц, 1H), 3,42-3,36 (м, 2H), 1,99-1,92 (м, 1H), 1,88-1,59 (м, 3H), 1,49-1,36 (м, 21H); MS (ESI): m/z (%)=413,15 (90%) (M+Na), 389,15 (100%) (M-1).

Промежуточное соединение-5b: получение трет-бутил (S, E)-2-(2-(N-(трет-бутоксикарбонил)сульфамоил)винил)-2-метилпирролидин-1-карбоксилата.



Промежуточное соединение-5b также получали в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения-5а, с использованием трет-бутил (S)-2-формил-2-метилпирролидин-1-карбоксилата.

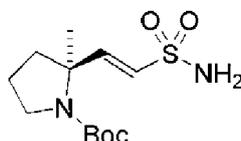
Промежуточное соединение-6а: Получение трет-бутил (R,E)-2-метил-2-(2-сульфамоилвинил)пирролидин-1-карбоксилата.



Промежуточное соединение 5а (121 г) растворяли в DMSO (1200 мл) и нагревали до 85°C (расход исходного вещества контролировали при помощи ТСХ). Реакционную смесь охлаждали, выливали в воду (3000 мл) и экстрагировали при помощи EtOAc (2000 млx4) и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Растворитель концентрировали в вакууме и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (50% EtOAc:н-гексан) с получением продукта (61,4 г, 211 ммоль, 68,2% выход).

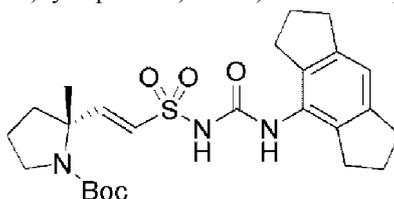
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ=6,98 (с, 2H), 6,61-6,49 (м, 1H), 6,25 (д, J=15,2 Гц, 1H), 3,43-3,35 (м, 2H), 1,99-1,66 (м, 4H), 1,47-1,43 (м, 3H), 1,40-1,37 (м, 9H); MS (ESI): m/z (%)=289,13 (100%) (M-1).

Промежуточное соединение-6b: Получение трет-бутил (S,E)-2-метил-2-(2-сульфамоилвинил)пирролидин-1-карбоксилата.



Промежуточное соединение-6b также получали в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения-6а, с использованием промежуточного соединения-5b.

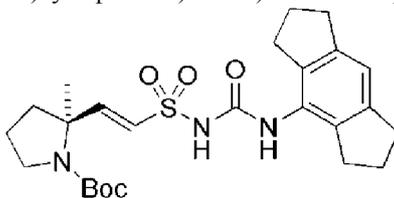
Промежуточное соединение-7а (пример 52): получение трет-бутил (R,E)-2-(2-(N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)сульфамоил)винил)-2-метилпирролидин-1-карбоксилата.



К раствору трет-бутил (R,E)-2-метил-2-(2-сульфамоилвинил)пирролидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 6а) (61,0 г, 210 ммоль) в DMF (610 мл) при 0°C добавляли NaH (60% дисперсия в минеральном масле) (10,08 г, 252 ммоль). Реакционной смеси давали нагреться до к.т. и перемешивали в течение 30 минут. Частями добавляли 4-изоцианато-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен (50,2 г, 252 ммоль) при 0°C, реакционную смесь нагревали до к.т. и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь подкисляли при 0°C с использованием 50% водн. раствора лимонной кислоты до pH=2,0 и разбавляли холодной водой (3000 мл), осадок фильтровали через воронку Бюхнера и сушили с получением продукта (100 г, 204 ммоль, 97% выход).

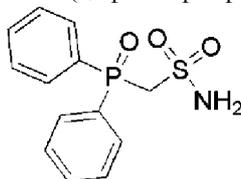
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ=10,41 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 6,96 (с, 1H), 6,87-6,77 (м, 1H), 6,55 (д, J=15,2 Гц), 3,43-3,37 (м, 2H), 2,81 (т, J=6,8 Гц, 4H), 2,67 (т, J=6,8 Гц, 4H), 2,00-1,93 (м, 5H), 1,86-1,65 (м, 3H), 1,41-1,43 (м, 3H), 1,40-1,38 (с, 9H); MS (ESI): m/z (%)=488,16 (100%) (M-1).

Промежуточное соединение-7b (пример 111): получение трет-бутил (S,E)-2-(2-(N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)сульфамоил)винил)-2-метилпирролидин-1-карбоксилата.



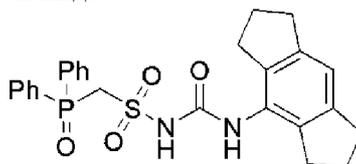
Промежуточное соединение-7b (пример 111) также получали в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения-7а, с использованием промежуточного соединения-6b.

Промежуточное соединение-8: получение (дифенилфосфорил)метансульфонамида.



Трет-бутил((дифенилфосфорил)метил)сульфонилкарбамат (Synthesis 2003, 15, 2321-24) (10,0 г, 25,3 ммоль) растворяли в DCM (100 мл) в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь охлаждали до 0°C и по каплям добавляли TFA (19,48 мл, 253 ммоль), после добавления ледяную баню удаляли и реакционную смесь затем перемешивали в течение 4 часов. При помощи ТСХ проверяли расход исходного вещества. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и добавляли воду (50 мл), твердое вещество осаждали, его фильтровали и промывали водой (25 мл ×2) и сушили над P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> с получением (дифенилфосфорил)метансульфонамида (7,3 г, 24,72 ммоль, 98% выход). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ=7,86-7,81 (м, 4H), 7,61-7,51 (м, 6H), 6,84 (с, 2H), 4,63 (д, J=9,2 Гц, 2H); MS (ESI): m/z (%)=296,05 (100%) (M+H)<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение-9: получение 1-(дифенилфосфорил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)метансульфонамида.

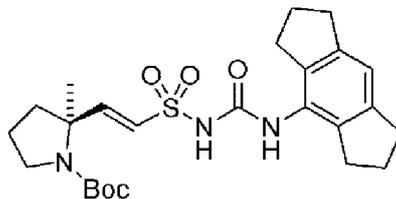


(Дифенилфосфорил)метансульфонамид [промежуточное соединение 8] (6,0 г, 20,32 ммоль) растворяли в DMF (60 мл) в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь охлаждали до 0°C и добавляли NaH (1,170 г, 24,38 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при к.т., затем добавляли раствор 4-изоцианато-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацена (4,86 г, 24,38 ммоль) в DMF (15 мл) и реакционную смесь перемешивали затем в течение 17 часов при к.т. При помощи ТСХ проверяли расход исходного вещества. Реакционную смесь выливали в ледяную воду (180 мл) и подкисляли насыщ. раствором лимонной кислоты, перемешивали и фильтровали с получением неочищенного продукта. Его очищали растиранием в порошок в этилацетате с получением 1-(дифенилфосфорил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-

ил)карбамоил)метансульфонамида (9,1 г, 18,40 ммоль, 91% выход).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ=10,4 (шир. с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,88-7,83 (м, 4H), 7,63-7,53 (м, 6H), 6,96 (с, 1H), 4,99 (д, J=8,8 Гц, 2H), 2,81 (т, J=7,2 Гц, 4H), 2,71 (т, J=7,2 Гц, 4H), 2,00-1,91 (м, 4H); MS (ESI): m/z (%)=495,14 (100%) (M+H)<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение-7b (пример 111): получение трет-бутил (S, E)-2-(2-(N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)сульфамоил)винил)-2-метилпирролидин-1-карбоксилата.



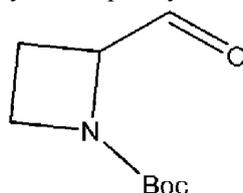
1-(Дифенилфосфорил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)метансульфонамид [промежуточное соединение 9] (0,5 г, 1,011 ммоль) растворяли в DMF (5 мл) в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь охлаждали до 0°C и добавляли NaH (0,089 г, 2,224 ммоль) в атмосфере N<sub>2</sub> при 0°C. Затем ледяную баню удаляли и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Затем к вышеуказанной суспензии добавляли по каплям раствор трет-бутил (S)-2-формил-2-метилпирролидин-1-карбоксилата (0,259 г, 1,213 ммоль) в DMF (2,5 мл) при -20°C. Затем реакционную смесь нагревали до к.т. и далее перемешивали в течение 18 часов. Проверка при помощи ТСХ показала небольшое количество исходного вещества. Реакционную смесь разбавляли водой (15 мл), ее водный слой подкисляли раствором лимонной кислоты, твердое вещество осаждали, его отфильтровывали и промывали водой (15 мл), сушили на P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с использованием 40% EtOAc:Гексан с получением трет-бутил (S, E)-2-(2-(N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)сульфамоил)винил)-2-метилпирролидин-1-карбоксилата (0,125 г, 0,255 ммоль, 25,3% выход).

Промежуточное соединение-7a (Пример 52) также получали в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения-7b (Пример 111), с использованием трет-бутил (R)-2-формил-2-метилпирролидин-1-карбоксилата.

Промежуточное соединение-3a (пример 10) также получали в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения-7b, с использованием трет-бутил (R)-2-формилпирролидин-1-карбоксилата.

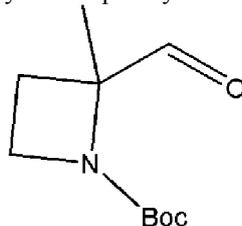
Промежуточное соединение-3b (пример 61) также получали в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения-7b, с использованием трет-бутил (S)-2-формилпирролидин-1-карбоксилата.

Промежуточное соединение-10a: получение трет-бутил 2-формилазетидин-1-карбоксилата.



К раствору 1-(трет-бутил) 2-метил азетидин-1,2-дикарбоксилата (European Journal of Medicinal Chemistry, 2000, 35(11), 979-988; Journal of the American Chemical Society (2010), 132(40), 14027-14029) (4,26 г, 19,79 ммоль) в безводном DCM (86 мл) с получением раствора. DIBAL-H (26,4 мл 1,5M раствора в толуоле, 39,6 ммоль) добавляли по каплям при -78°C. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 2 часов, затем гасили метанолом (5 мл) при -78°C. Реакционную смесь подкисляли 50% раствором лимонной кислоты до pH=4,0. Добавляли воду (100 мл) и DCM (50 мл). Водный слой экстрагировали при помощи DCM (2×80 мл). Объединенные органические слои промывали водой (150 мл), насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и растворитель выпаривали с получением продукта трет-бутил 2-формилазетидин-1-карбоксилата (3,4 г, 18,36 ммоль, 93% выход).

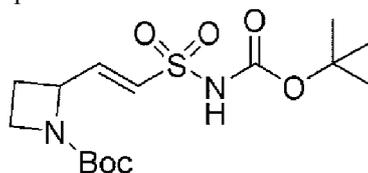
Промежуточное соединение-10b: получение трет-бутил 2-формил-2-метилазетидин-1-карбоксилата.



Промежуточное соединение-10b также получали в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения-10a, с использованием 1-(трет-бутил) 2-метил 2-метилазетидин-1,2-

дикарбоксилата.

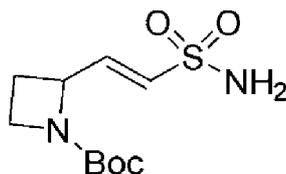
Промежуточное соединение-11a: получение трет-бутил (E)-2-(2-(N-(трет-бутоксикарбонил)сульфамоил)винил)азетидин-1-карбоксилата.



К раствору трет-бутил (((дифенилфосфорил)метил)сульфонил)карбамата (6,0 г, 15,17 ммоль) в DMF (60 мл) при 0°C добавляли NaH (60% дисперсия в минеральном масле) (1,34 г, 33,4 ммоль). Реакционной смеси давали нагреться до к.т. и перемешивали в течение 30 мин. Трет-бутил 2-формилазетидин-1-карбоксилат (3,37 г, 18,21 ммоль) в DMF (35 мл) добавляли по каплям при -20°C, реакционную смесь нагревали до к.т. и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь подкисляли с использованием 50% водного раствора лимонной кислоты (~10 мл) до pH=2,0, разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали при помощи EtOAc (100 мл ×3). Объединенный органический слой промывали водой (150 мл ×3), насыщенным соевым раствором (80 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и сушили с получением неочищенного продукта. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием 30% EtOAc:н-гексан с получением трет-бутил (E)-2-(2-(N-(трет-бутоксикарбонил)сульфамоил)винил)азетидин-1-карбоксилата (1,8 г, 4,97 ммоль, 33% выход).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ=11,36 (с, 1H), 6,86 (д, J=15,2 Гц, J=5,6 Гц, 1H), 6,65 (д, J=14,8 Гц, 1H), 4,88-4,83 (м, 1H), 3,84-3,72 (м, 2H), 2,46-2,40 (м, 1H), 2,02-1,96 (м, 1H), 1,44 (с, 9H), 1,41 (с, 9H); MS (TOF): m/z (%)=385,2035 (100%) (M+Na), 361,1853 (100%) (M-1).

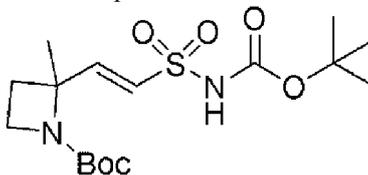
Промежуточное соединение-11: получение трет-бутил (E)-2-(2-сульфамоилвинил)азетидин-1-карбоксилата.



трет-бутил (E)-2-(2-(N-(трет-бутоксикарбонил)сульфамоил)винил)азетидин-1-карбоксилат (промежуточное соединение 11a) (1,8 г, 4,97 ммоль) растворяли в DMSO (18 мл) и нагревали до 85°C (расход исходного вещества контролировали при помощи ТСХ). Реакционную смесь охлаждали, выливали в воду (90 мл) и экстрагировали при помощи EtOAc (40 мл ×4) и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Растворитель концентрировали в вакууме и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (60% EtOAc:н-гексан) с получением трет-бутил (E)-2-(2-сульфамоилвинил)азетидин-1-карбоксилата (2,02 г, 3,74 ммоль, 83% выход).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d): δ=7,06 (с, 2H), 6,62-6,57 (м, 1H), 6,49 (дд, J=14,8 Гц, J=1,2 Гц, 1H), 4,81-4,76 (м, 1H), 3,81-3,71 (м, 2H), 2,41-2,37 (м, 1H), 2,00-1,93 (м, 1H), 1,38 (с, 9H); MS (TOF): m/z (%)=285,1431 (100%) (M+Na), 261,1290 (100%) (M-1).

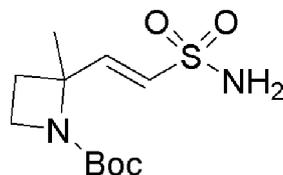
Промежуточное соединение-12a: получение трет-бутил (E)-2-(2-(N-(трет-бутоксикарбонил)сульфамоил)винил)-2-метилазетидин-1-карбоксилата.



К раствору трет-бутил (((дифенилфосфорил)метил)сульфонил)карбамата (4,5 г, 11,38 ммоль) в DMF (45 мл) при 0°C добавляли NaH (60% дисперсия в минеральном масле) (1,00 г, 25,04 ммоль). Реакционной смеси давали нагреться до к.т. и перемешивали в течение 30 мин. Трет-бутил 2-формил-2-метилазетидин-1-карбоксилат (Journal of Medicinal Chemistry, 2014, 57(23), 10044-10057) (2,72 г, 13,66 ммоль) в DMF (30 мл) добавляли по каплям при -20°C, реакционную смесь нагревали до к.т. и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь подкисляли с использованием 50% водного раствора лимонной кислоты до pH=2,0, разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали при помощи EtOAc (80 мл ×3). Объединенный органический слой промывали водой (100 мл ×3), насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и сушили с получением неочищенного продукта. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием 30% EtOAc:н-гексан с получением трет-бутил (E)-2-(2-(N-(трет-бутоксикарбонил)сульфамоил)винил)-2-метилазетидин-1-карбоксилата (3,73 г, 9,91 ммоль, 87% выход). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ=11,39 (с, 1H), 6,94-6,88 (м, 1H), 6,63-

6,56 (м, 1H), 3,75-3,71 (м, 1H), 3,66-3,63 (м, 1H), 2,21-2,11 (м, 2H), 1,44-1,41 (м, 9H), 1,38-1,36 (м, 9H); MS (ESI): m/z (%)=399,20 (100%) (M+Na), 375,20 (100%) (M-1).

Промежуточное соединение-12: Получение трет-бутил (E)-2-метил-2-(2-сульфамойлвинил)азетидин-1-карбоксилата.

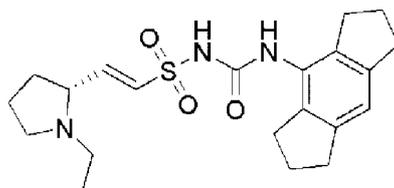


трет-бутил (E)-2-(2-(N-(трет-бутоксикарбонил)сульфамойл)винил)-2-метилазетидин-1-карбоксилат (промежуточное соединение-12a) (3,73 г, 9,91 ммоль) растворяли в DMSO (20 мл) и нагревали до 85°C (расход исходного вещества контролировали при помощи ТСХ). Реакционную смесь охлаждали, выливали в воду (70 мл) и экстрагировали при помощи EtOAc (30 мл ×4) и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Растворитель концентрировали в вакууме и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (60% EtOAc:н-гексан) с получением трет-бутил (E)-2-метил-2-(2-сульфамойлвинил)азетидин-1-карбоксилата (2,52 г, 9,12 ммоль, 92% выход).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ=7,06 (с, 2H), 6,68-6,61 (м, 1H), 6,46-6,40 (м, 1H), 3,82-3,60 (м, 2H), 2,19-1,99 (м, 2H), 1,50 (м, 3H), 1,39-1,37 (м, 9H); MS (ESI): m/z (%)=299,10 (100%) (M+Na), 275,05 (100%) (M-1).

Пример-1.

(R,E)-2-(1-этилпирролидин-2-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-этансульфонамид.



К раствору промежуточного соединения 3 а (1 экв.) в DCM (2,5 мл) добавляли TFA (1 экв.) при 0°C. Реакционную смесь нагревали до к.т. и перемешивали затем в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали препаративной ВЭЖХ с получением продукта. К раствору этого продукта (1 экв.) в MeOH (7,0 мл) добавляли NaHCO<sub>3</sub> (1,2 экв.) при к.т. и перемешивали в течение 5 мин. Ацетальдегид (5 экв.) добавляли при к.т. и перемешивали в течение 2 часов. После этого реакционную смесь обрабатывали добавлением по порциям NaBH<sub>4</sub> (1,5 экв.) при 0°C, затем реакционной смеси давали нагреться до к.т., перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ с получением чистого продукта (пример 1).

Альтернативно: к раствору промежуточного соединения 3 (1 экв.) в DCM (2,5 мл) добавляли TFA (1 экв.) при 0°C. Реакционную смесь нагревали до к.т. и перемешивали затем в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали препаративной ВЭЖХ с получением продукта. К раствору этого продукта (1 экв.) в безводном THF (5,0 мл) добавляли NaH (1,2 экв.) при 0°C и перемешивали в течение 5 мин. Добавляли этилбромид (1,6 экв.) и перемешивали в течение 14 часов при к.т. Реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ с получением чистого продукта (пример 1).

Альтернативно: к раствору (R,E)-трет-бутил 2-(2-(N-(трет-бутоксикарбонил)сульфамойл)винил)пирролидин-1-карбоксилата (3,4 г, 9,04 ммоль) в DCM добавляли трифторуксусную кислоту (15,3 мл) и перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. DCM отгоняли дистилляцией и к реакционной смеси добавляли избыточное количество триметиламина (5,23 г, 7,2 мл, 53,1 ммоль) при 0°C с последующим добавлением этилбромида (1,35 г, 0,926 мл, 12,74 ммоль). Неочищенная смесь давала (R,E)-2-(1-этилпирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид. К раствору (R,E)-2-(1-этилпирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамида (2,11 г, 10,33 ммоль) в DMF (50 мл) в атмосфере азота одной порцией добавляли гидрид натрия (60% в минеральном масле) (0,5 г, 12,39 ммоль). Полученную суспензию перемешивали затем в течение 1 часа при комнатной температуре. Затем добавляли 4-изоцианато-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен (2 г, 10,05 ммоль) и реакционную смесь (RM) перемешивали при к.т. в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и подкисляли лимонной кислотой. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением чистого продукта (пример 1).

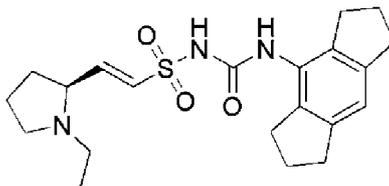
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ=8,03 (с, 1H), 6,92 (с, 1H), 6,87 (д, J=14,8Гц, 1H), 6,60-6,54 (м, 1H), 3,27-3,16 (м, 3H), 2,80 (т, J=7,2Гц, 4H), 2,67 (т, J=7,2Гц, 4H), 2,35-2,33 (м, 2H), 2,09-1,94 (м, 6H), 1,81-1,73 (м, 2H), 1,03 (т, J=7,2Гц, 3H); MS (ESI): m/z (%)=404,20 (100%) (M+H)<sup>+</sup>.

С использованием подходящих исходных веществ и подходящих модификаций способа, описанного в примере 1, включая подходящее добавление и/или удаление стадий, которые могут быть необходимы, что находится в пределах компетенции специалиста в данной области, следующие соединения полу-

чали аналогичным образом.

Пример-2.

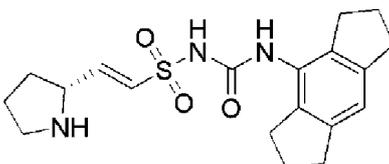
(S,E)-2-(1-этилпирролидин-2-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-этансульфонамид.



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ =8,03 (с, 1H), 6,92 (с, 1H), 6,87 (д, J=14,8Гц, 1H), 6,60-6,54 (м, 1H), 3,27-3,16 (м, 3H), 2,80 (т, J=7,2Гц, 4H), 2,67 (т, J=7,2Гц, 4H), 2,35-2,33 (м, 2H), 2,09-1,94 (м, 6H), 1,81-1,73 (м, 2H), 1,03 (т, J=7,2Гц, 3H); MS (ESI): m/z (%)=404,20 (100%) (M+H) $^+$ .

Пример-3.

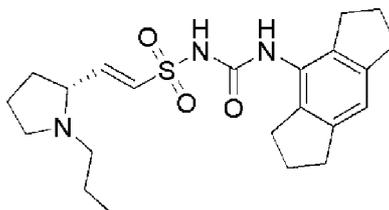
(R,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(пирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид.



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ =9,71 (шир. с, 1H), 7,49 (с, 1H), 6,95 (д, J=15,2 Гц, 1H), 6,80 (с, 1H), 6,36 (дд, J=7,2 Гц, J=15,2 Гц, 1H), 4,08-4,02 (м, 1H), 3,18-3,03 (м, 2H), 2,77 (т, J=7,2 Гц, 4H), 2,70 (т, J=7,2 Гц, 4H), 2,14-2,07 (м, 4H), 2,03-1,80 (м, 6H), 1,70-1,60 (м, 1H); MS (ESI): m/z (%)=376,10 (100%) (M+H) $^+$ , 374,05 (100%) (M-1).

Пример-4.

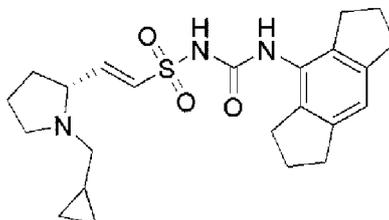
(R,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(1-пропилпирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид.



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ =8,00 (с, 1H), 6,93 (с, 1H), 6,84 (д, J=14,8 Гц, 1H), 6,58 (дд, J=7,6 Гц, J=15,2 Гц, 1H), 3,15 (с, 1H), 2,80 (т, J=7,2 Гц, 4H), 2,67 (т, J=7,2 Гц, 4H), 2,33-2,22 (м, 2H), 2,09-1,91 (м, 6H), 1,78-1,73 (м, 2H), 1,62-1,50 (м, 1H), 1,46-1,33 (м, 2H), 0,82 (т, J=7,2 Гц, 3H); MS (ESI): m/z (%)=418,22 (100%) (M+H) $^+$ .

Пример-5.

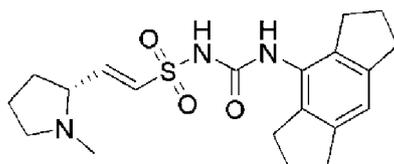
(R,E)-2-(1-(циклопропилметил)пирролидин-2-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)этен-1-сульфонамид.



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ =10,42 (шир. с, 1H), 8,03 (с, 1H), 6,93 (с, 1H), 6,87 (д, J=15,2 Гц, 1H), 6,62 (дд, J=7,2 Гц, J=15,2 Гц, 1H), 3,38-3,22 (м, 3H), 2,80 (т, J=7,2 Гц, 4H), 2,67 (т, J=7,2 Гц, 4H), 2,60-2,57 (м, 1H), 2,30-2,05 (м, 1H), 2,04-1,91 (м, 5H), 1,87-1,71 (м, 2H), 1,70-1,50 (м, 1H), 0,91-0,67 (м, 1H), 0,53-0,35 (м, 2H), 0,18-0,09 (м, 2H); MS (ESI): m/z (%)=430,20 (100%) (M+H) $^+$ , 428,11 (100%) (M-1).

Пример-6.

(R,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид.



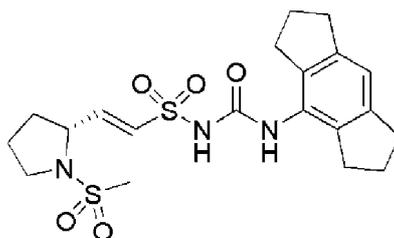
К раствору промежуточного соединения 3а (1 экв.) в DCM (2,5 мл) добавляли TFA (1 экв.) при 0°C. Реакционную смесь нагревали до к.т. и перемешивали затем в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали препаративной ВЭЖХ с получением продукта. К раствору этого продукта (1 экв.) в MeOH (7,0 мл) при к.т. добавляли твердый NaHCO<sub>3</sub> (1,2 экв.) и перемешивали в течение 5 мин. Добавляли формальдегид (37% раствор) (5 экв.) при к.т. и перемешивали в течение 2 часов. После этого реакционную смесь обрабатывали добавлением по порциям NaBH<sub>4</sub> (1,5 экв.) при 0°C, затем реакционной смеси давали нагреться до к.т. и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ с получением чистого продукта.

Альтернативно, соединение примера 6 также получали в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения-7b (пример 111), с использованием промежуточного соединения 9 и (R)-1-метилпирролидин-2-карбальдегида, вместе с обычными методами, известными специалистам в области органического синтеза.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ=10,53 (шир. с, 1H), 7,97 (с, 1H), 6,92 (с, 1H), 6,84 (д, J=15,2 Гц, 1H), 6,53 (дд, J=7,6 Гц, J=15,2 Гц, 1H), 3,13-3,04 (м, 1H), 3,05-2,92 (м, 1H), 2,80 (т, J=7,2 Гц, 4H), 2,67 (т, J=7,2 Гц, 4H), 2,33-2,28 (м, 1H), 2,26 (с, 3H), 2,05-1,91 (м, 5H), 1,79-1,72 (м, 2H), 1,59-1,54 (м, 1H); MS (ESI): m/z (%)=390,17 (100%) (M+H)<sup>+</sup>, 388,07 (30%) (M-1).

Пример-7.

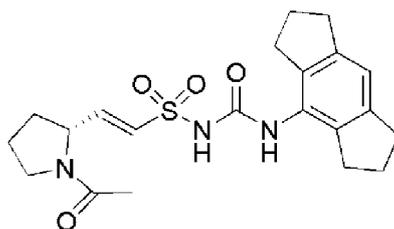
(R,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(1-(метилсульфонил)-пирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид.



<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ=10,55 (шир. с, 1H), 8,06 (с, 1H), 6,94 (с, 1H), 6,79-6,69 (м, 2H), 4,50-4,47 (м, 1H), 3,34-3,33 (м, 1H), 2,94 (с, 3H), 2,80 (т, J=7,2 Гц, 4H), 2,68 (т, J=7,6 Гц, 4H), 2,11-2,07 (м, 2H), 1,95 (квин., J=7,6 Гц, 4H), 1,88-1,85 (м, 1H), 1,80-1,79 (м, 2H); MS (ESI): m/z (%)=454,17 (100%) (M+H)<sup>+</sup>.

Пример-8.

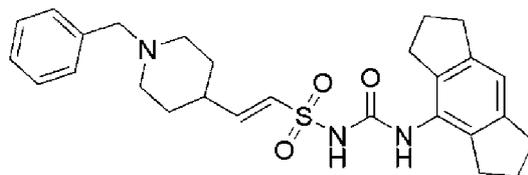
(R,E)-2-(1-ацетилпирролидин-2-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-этен-1-сульфонамид.



<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ=10,25 (шир. с, 1H), 8,07 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,73-6,67 (м, 1H), 6,63 (д, J=15,2 Гц, 1H), 4,69-4,62 (м, 1H), 3,55-3,42 (м, 1H), 2,83 (т, J=7,2 Гц, 4H), 2,69 (кв., J=7,2 Гц, 4H), 2,21-2,09 (м, 1H), 2,01-1,95 (м, 6H), 1,85 (с, 3H), 1,82-1,72 (м, 2H); MS (ESI): m/z (%)=418,20 (100%) (M+H)<sup>+</sup>.

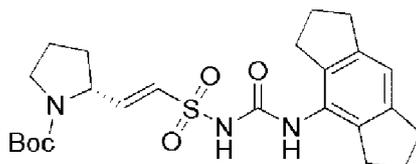
Пример-9.

(E)-2-(1-бензилпиперидин-4-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-этансульфонамид.



<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ=10,23 (шир. с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,35-7,25 (с, 5H), 6,94 (с, 1H), 6,76-6,63 (м, 2H), 3,55 (с, 2H), 2,89-2,69 (м, 6H), 2,65 (т, J=7,2 Гц, 4H), 2,30-2,27 (м, 1H), 2,12-2,07 (м, 2H), 2,00-1,91 (м, 4H), 1,71-1,69 (м, 2H), 1,43-1,38 (м, 2H); MS (ESI): m/z (%)=480,23 (100%) (M+H)<sup>+</sup>.

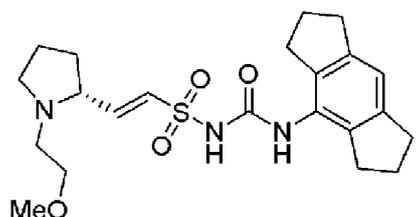
Пример-10.  
трет-бутил (R,E)-2-(2-(N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)сульфамоил)-винил)пирролидин-1-карбоксилат.



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ =10,42 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 6,96 (с, 1H), 6,71-6,68 (м, 1H), 6,59 (д,  $J$ =14,8 Гц, 1H), 4,45-4,38 (м, 1H), 3,29-3,27 (м, 2H), 2,79 (т,  $J$ =7,2 Гц, 4H), 2,65 (т,  $J$ =7,2 Гц, 4H), 2,30-1,93 (м, 5H), 1,78-1,71 (м, 3H), 1,39-1,33 (м, 9H); MS (ESI):  $m/z$  (%)=498,18 (40%) ( $M+\text{Na}$ ) $^+$ , 474,18 (100%) ( $M-1$ ).

Пример-11.

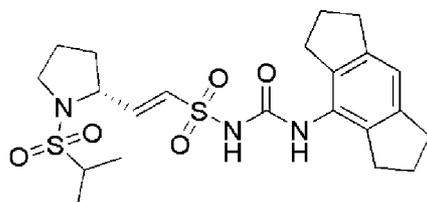
(R,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(1-(2-метоксиэтил)пирролидин-2-ил)этенсульфонамид.



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ =7,38 (с, 1H), 6,77 (с, 1H), 6,67 (д,  $J$ =15,2 Гц, 1H), 6,04 (дд,  $J_1$ =8,0 Гц,  $J_2$ =15,2 Гц, 1H), 3,37 (т,  $J$ =6,0 Гц, 2H), 3,37 (с, 3H), 3,13-3,10 (м, 1H), 2,82-2,74 (м, 6H), 2,69 (т,  $J$ =7,2 Гц, 4H), 2,22-2,13 (м, 2H), 1,95-1,93 (м, 5H), 1,76-1,67 (м, 2H), 1,48-1,41 (м, 1H); MS (ESI):  $m/z$  (%)=434,19 (100%) ( $M+\text{H}$ ) $^+$ .

Пример-12.

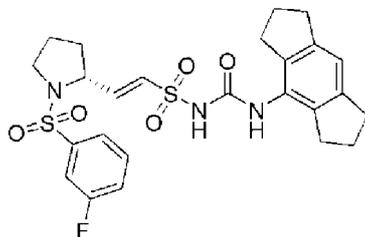
(R,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(1-изопропилсульфонил)пирролидин-2-ил)этенсульфонамид.



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ =7,34 (с, 1H), 6,77 (с, 1H), 6,67 (д,  $J$ =15,2 Гц, 1H), 6,20-6,19 (м, 1H), 4,39 (шир. с, 1H), 3,46 (кв.,  $J$ =9,6 Гц, 1H), 3,29-3,24 (м, 2H), 2,76 (т,  $J$ =7,2 Гц, 4H), 2,70 (т,  $J$ =7,2 Гц, 4H), 2,09-2,04 (м, 1H), 1,93 (т,  $J$ =7,2 Гц, 4H), 1,87 (т,  $J$ =8,4 Гц, 4H), 1,73-1,69 (м, 1H), 1,19 (д,  $J$ =6,4 Гц, 6H); MS (ESI):  $m/z$  (%)=482,13 (65%) ( $M+\text{H}$ ) $^+$ , 504,10 (100%) ( $M+\text{Na}$ ) $^+$ ;

Пример-13.

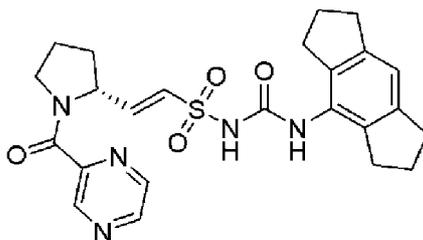
(R,E)-2-(1-(3-фторфенил)сульфонил)пирролидин-2-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)этенсульфонамид.



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ =10,46 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,71-7,70 (м, 3H), 7,62-7,58 (м, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,90 (д,  $J$ =14,8 Гц, 1H), 6,74 (дд,  $J_1$ =5,6 Гц,  $J_2$ =15,2 Гц, 1H), 4,49 (т,  $J$ =5,6 Гц, 1H), 3,42-3,38 (м, 1H), 3,18-3,14 (м, 1H), 2,80 (т,  $J$ =7,6 Гц, 4H), 2,69 (т,  $J$ =7,2 Гц, 4H), 1,96 (квин.,  $J$ =7,2 Гц, 4H), 1,76-1,60 (м, 3H), 1,55-1,52 (м, 1H); MS (ESI):  $m/z$  (%)=534,18 (100%) ( $M+\text{H}$ ) $^+$ ;

Пример-14.

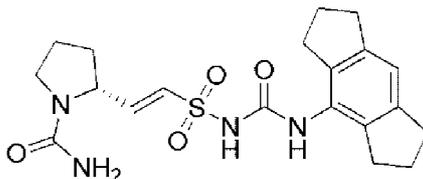
(R,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(1-(пиразин-2-карбонил)пирролидин-2-ил)этенсульфонамид.



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ =10,46 (с, 1H), 8,95-8,88 (м, 1H), 8,78-8,65 (м, 1H), 8,70-8,57 (м, 1H), 8,04 (с, 1H), 6,93 (с, 1H), 6,76 (д,  $J$ =15,6 Гц, 1H), 6,95 (д,  $J$ =15,2 Гц, 1H), 4,93-4,90 (м, 1H), 3,84-3,81 (м, 1H), 3,66-3,59 (м, 1H), 2,82 (т,  $J$ =8,0 Гц, 4H), 2,66 (т,  $J$ =7,6 Гц, 4H), 2,16-1,97 (м, 1H), 1,95-1,78 (м, 7H); MS (ESI):  $m/z$  (%)=482,16 (100%) ( $M+H$ ) $^+$ .

Пример-15.

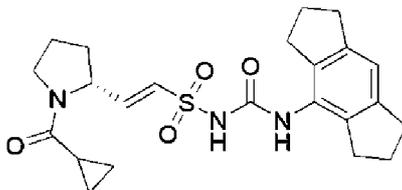
(R,E)-2-(2-(N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)сульфоамил)винил)пирролидин-1-карбоксамид.



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ =7,95 (с, 1H), 6,91 (с, 1H), 6,58-6,52 (м, 2H), 5,77 (с, 2H), 4,51-4,48 (м, 1H), 3,25-3,21 (м, 1H), 2,80 (т,  $J$ =7,2 Гц, 4H), 2,68 (т,  $J$ =6,8 Гц, 4H), 2,00-1,91 (м, 6H), 1,81-1,69 (м, 3H); MS (ESI):  $m/z$  (%)=419,16 (100%) ( $M+H$ ) $^+$ .

Пример-16.

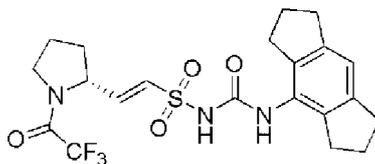
(R,E)-2-(1-(циклопропанкарбонил)пирролидин-2-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)этен-1-сульфонамид.



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ =10,45 (с, 1H), 8,11 (д,  $J$ =14,4 Гц, 1H), 6,96 (с, 1H), 6,87-6,52 (м, 2H), 4,97-4,65 (м, 1H), 3,76-3,61 (м, 1H), 3,41-3,32 (м, 1H), 2,81 (т,  $J$ =7,2 Гц, 4H), 2,67 (кв.,  $J$ =6,0 Гц, 4H), 2,17-2,16 (м, 1H), 2,02-1,95 (м, 5H), 1,88-1,74 (м, 3H), 1,76-0,69 (м, 2H), 0,66-0,59 (м, 2H); MS (ESI):  $m/z$  (%)=444,15 (100%) ( $M+H$ ) $^+$ .

Пример-17.

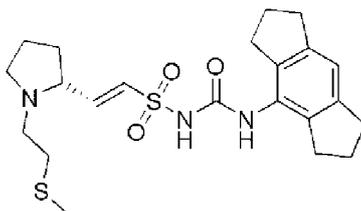
(R,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(1-(2,2,2-трифторацетил)пирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид.



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ =10,45 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 6,94 (с, 1H), 6,76-6,67 (м, 2H), 4,80 (шир. с, 1H), 3,75 (шир. с, 1H), 3,67-3,54 (м, 1H), 2,80 (т,  $J$ =7,6 Гц, 4H), 2,67 (т,  $J$ =6,4 Гц, 4H), 2,15-2,5 (м, 1H), 2,00-1,91 (м, 6H), 1,81-1,76 (м, 1H); MS (ESI):  $m/z$  (%)=472,14 (100%) ( $M+H$ ) $^+$ .

Пример-18.

(R,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(1-(2-(метилтио)этил)пирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид.

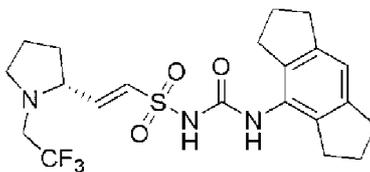


$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 10,38 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,91 (д,  $J$ =14,8 Гц, 1H), 6,68 (д,  $J$ =15,2 Гц, 1H), 3,21-3,12 (м, 2H), 2,81 (т,  $J$ =7,2 Гц, 5H), 2,68 (т,  $J$ =7,2 Гц, 5H), 2,46-2,40 (м, 1H), 2,33-

2,24 (м, 1H), 2,09-1,91 (м, 9H), 1,74-1,70 (м, 2H), 1,54-1,49 (м, 1H); MS (ESI): m/z (%)=450,14 (100%) (M+H)<sup>+</sup>.

Пример-19.

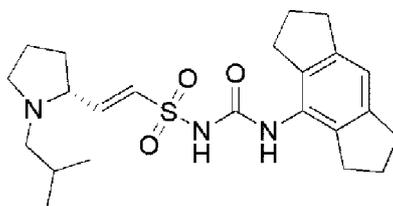
(R,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид.



<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ=7,91 (с, 1H), 6,88 (с, 1H), 6,76 (д, J=15,2 Гц, 1H), 6,41 (дд, J<sub>1</sub>=7,2 Гц, J<sub>2</sub>, 14,8, 1H), 3,34-3,21 (м, 1H), 3,16-3,09 (м, 2H), 2,78 (т, J=7,2 Гц, 4H), 2,67 (т, J=7,2 Гц, 4H), 2,59-2,54 (м, 1H), 2,02-1,91 (м, 6H), 1,80-1,75 (м, 2H), 1,57-1,48 (м, 1H); MS (ESI): m/z (%)=458,15 (100%) (M+H)<sup>+</sup>.

Пример-20.

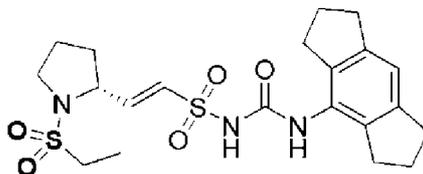
(R,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(1-изобутилпирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид.



<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ=10,4 (шир. с, 1H), 8,00 (с, 1H), 6,92 (с, 1H), 6,80 (д, J=15,2 Гц, 1H), 6,56 (дд, J=15,2 Гц, J=6,8 Гц, 1H), 3,12-3,00 (м, 3H), 2,80 (т, J=7,2 Гц, 4H), 2,68 (т, J=7,2 Гц, 4H), 2,25-2,14 (м, 2H), 2,10-2,04 (м, 2H), 1,99-1,91 (м, 4H), 1,76-1,65 (м, 2H), 1,55-1,48 (м, 1H), 0,85 (т, J=6,8 Гц, 3H), 0,79 (д, J=6,4 Гц, 3H); MS (ESI): m/z (%)=432,21 (100%) (M+H)<sup>+</sup>.

Пример-21.

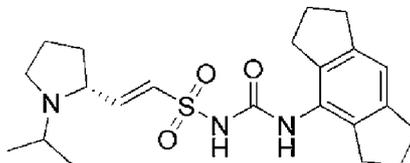
(R,E)-2-(1-(этилсульфонил)пирролидин-2-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)этен-1-сульфонамид.



<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ=10,39 (шир. с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,38 (с, 1H), 6,77 (д, J=15,2 Гц, 1H), 6,68 (дд, J=15,2 Гц, J=5,2 Гц, 1H), 4,63-4,39 (м, 1H), 3,38-3,33 (м, 2H), 3,09-2,97 (м, 2H), 2,80 (т, J=7,2 Гц, 4H), 2,68 (т, J=7,2 Гц, 4H), 2,15-2,04 (м, 1H), 2,00-1,91 (м, 4H), 1,88-1,77 (м, 3H), 1,19 (т, J=7,2 Гц, 3H); MS (ESI): m/z (%)=468,12 (100%) (M+H)<sup>+</sup>.

Пример-22.

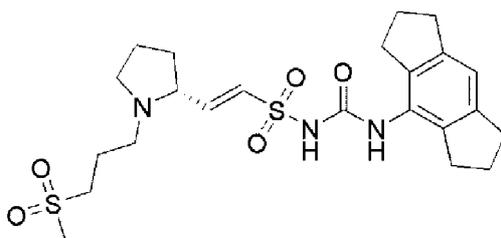
(R,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(1-изопропилпирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид.



<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ=10,23 (шир. с, 1H), 7,96 (с, 1H), 6,92 (с, 1H), 6,89 (д, J=15,2 Гц, 1H), 6,61 (д, J=15,2 Гц, J=7,2 Гц, 1H), 2,98-2,85 (м, 2H), 2,80 (т, J=7,2 Гц, 4H), 2,67 (т, J=7,2 Гц, 4H), 2,51-2,50 (м, 1H), 2,02-1,91 (м, 6H), 1,75-1,73 (м, 2H), 1,61-1,56 (м, 1H), 1,04 (д, J=6,4 Гц, 3H), 0,99 (д, J=6,4 Гц, 3H); MS (ESI): m/z (%)=418,21 (100%) (M+H)<sup>+</sup>, 416,18 (100%) (M-1).

Пример-23.

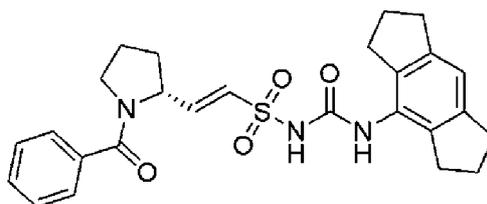
(R,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(1-(3-(метилсульфонил)пропил)пирролидин-2-ил)этенсульфонамид.



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta=10,37$  (шир. с, 1H), 8,08 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,82 (д,  $J=14,8$  Гц, 1H), 6,61 (д,  $J=14,8$  Гц,  $J=7,2$  Гц, 1H), 3,13-3,06 (м, 3H), 2,98-2,91 (м, 1H), 2,86 (с, 3H), 2,67 (т,  $J=7,2$  Гц, 4H), 2,81 (т,  $J=7,2$  Гц, 4H), 2,33-2,28 (м, 1H), 2,27-2,20 (м, 1H), 2,03-1,91 (м, 6H), 1,83-1,72 (м, 4H), 1,57-1,50 (м, 1H); MS (ESI):  $m/z$  (%)=496,16(100%) ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), 494,15 (100%) ( $\text{M}-1$ ).

Пример-24.

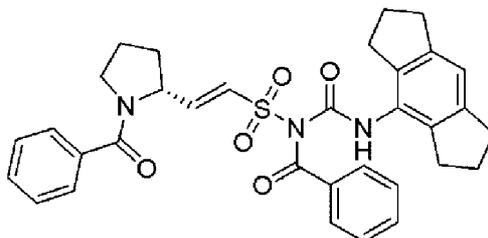
(R,E)-2-(1-бензоилпирролидин-2-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)этенсульфонамид.



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta=10,41$  (шир. с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,54-7,30 (м, 5H), 6,93 (с, 1H), 6,80-6,50 (м, 2H), 4,85-4,49 (м, 1H), 3,62-3,36 (м, 2H), 2,78 (т,  $J=6,8$  Гц, 4H), 2,66 (т,  $J=6,8$  Гц, 4H), 2,19-2,08 (м, 1H), 1,94-1,90 (м, 4H), 1,82-1,76 (м, 3H); MS (ESI):  $m/z$  (%)=480,17 (100%) ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), 478,15 (100%) ( $\text{M}-1$ ).

Пример-25.

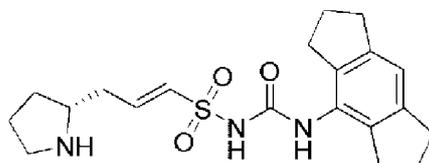
(R,E)-N-((2-(1-бензоилпирролидин-2-ил)винил)сульфонил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)бензамид.



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta=7,61-7,52$  (м, 2H), 7,47-7,32 (м, 8H), 7,22-7,09 (м, 1H), 6,97 (с, 1H), 6,56 (д,  $J=14,4$  Гц, 1H), 6,31 (д,  $J=14,4$  Гц, 1H), 4,76-4,37 (м, 1H), 3,78-3,42 (м, 1H), 2,84-2,67 (м, 8H), 2,10-2,05 (м, 1H), 1,95-1,91 (м, 4H), 1,84-1,76 (м, 3H), 1,68-1,64 (м, 1H); MS (ESI):  $m/z$  (%)=584,19 (100%) ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), 606,17(50%) ( $\text{M}+\text{Na}$ ), 582,17 (10%) ( $\text{M}-1$ ).

Пример-26.

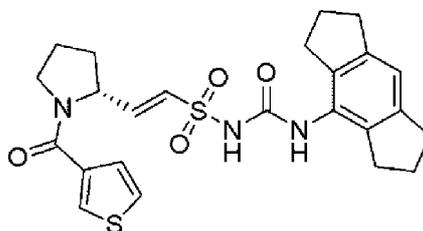
(R,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(пирролидин-2-ил)этенсульфонамид.



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta=7,54$  (с, 1H), 6,81 (с, 1H), 6,70 (д,  $J=15,2$  Гц, 1H), 6,33-6,26 (м, 1H), 3,53-3,46 (м, 2H), 3,15-3,00 (м, 3H), 2,77 (т,  $J=7,2$  Гц, 4H), 2,70 (т,  $J=7,2$  Гц, 4H), 2,03-1,81 (м, 7H), 1,62-1,43 (м, 1H); MS (ESI):  $m/z$  (%)=390,16 (100%) ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), 388,14 (100%) ( $\text{M}-1$ ).

Пример-27.

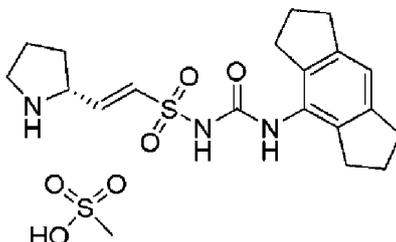
(R,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(1-(тиофен-3-карбонил)пирролидин-2-ил)этенсульфонамид.



<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ=10,36 (шир. с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,58-7,48 (м, 1H), 7,36-7,22 (м, 1H), 6,93 (с, 1H), 6,81-6,56 (м, 2H), 4,83-4,74 (м, 1H), 3,78-3,67 (м, 1H), 3,66-3,52 (м, 1H), 2,79 (т, J=7,2 Гц, 4H), 2,66 (т, J=6,8 Гц, 4H), 2,15-1,76 (м, 8H); MS (ESI): m/z (%)=486,13 (100%) (M+H)<sup>+</sup>, 484,11 (100%) (M-1).

Пример-28.

(R,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(пирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид метансульфонат.

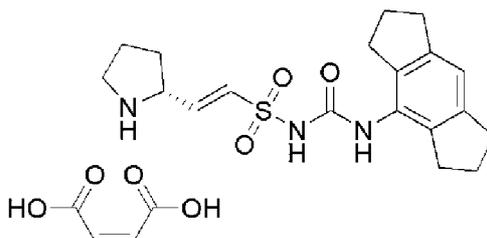


Процедура: к раствору (R,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(пирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамида (0,105 г, 0,28 ммоль) в EtOH (2,0 мл) добавляли метансульфоновую кислоту (27 мг, 0,280 ммоль) при к.т. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 1 часа, затем охлаждали до к.т., образовавшийся осадок затем фильтровали через воронку Бюхнера, сушили в вакууме с получением продукта.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ=10,59 (шир. с, 1H), 9,05 (шир. с, 2H), 8,27 (с, 1H), 7,13 (д, J=15,2 Гц, 1H), 6,97 (с, 1H), 6,90-6,85 (м, 1H), 4,32-4,30 (м, 1H), 3,32-3,12 (м, 2H), 3,99-3,78 (м, 4H), 3,75-3,66 (м, 4H), 2,37 (с, 1H), 2,28-2,12 (м, 1H), 2,10-1,88 (м, 6H), 1,27-1,22 (м, 1H); MS (ESI): "m/z (%)=376,10 (100%) (M+H)<sup>+</sup>.

Пример-29.

(R,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(пирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид малеат.

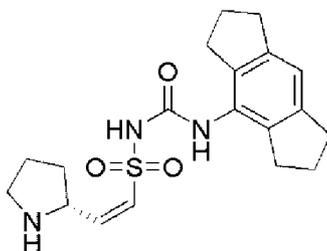


Процедура: к раствору (R,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(пирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамида (0,2 г, 0,533 ммоль) в EtOH (4,0 мл) добавляли малеиновую кислоту (0,124 г, 1,07 ммоль) при к.т. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 30 мин, затем охлаждали до к.т., образовавшийся осадок затем фильтровали через воронку Бюхнера, сушили в вакууме с получением продукта.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ=9,06 (шир. с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,12 (д, J=15,6 Гц, 1H), 6,96 (с, 1H), 6,87-6,82 (м, 1H), 6,03 (с, 2H), 4,29-4,03 (м, 4H), 3,57-3,23 (м, 2H), 2,98-2,83 (м, 4H), 2,85-2,69 (м, 4H), 2,26-2,10 (м, 1H), 2,09-1,83 (м, 6H), 1,82-1,63 (м, 1H); MS (ESI): m/z (%)=376,15 (100%) (M+H)<sup>+</sup>.

Пример-30.

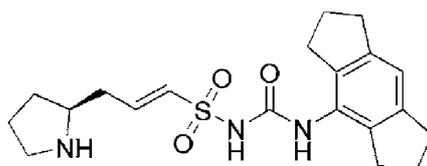
(R,Z)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(пирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид.



<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ=9,70 (шир. с, 1H), 7,94 (с, 1H), 6,83 (с, 1H), 6,36 (дд, J=11,6 Гц, J=1,6 Гц, 1H), 5,82 (дд, J=11,2 Гц, J=6,0 Гц, 1H), 4,95-4,94 (м, 1H), 3,17-3,03 (м, 1H), 2,99-2,89 (м, 1H), 2,79-2,63 (м, 9H), 2,03-1,76 (м, 8H); MS (ESI): m/z (%)=376,16 (60%) (M+H)<sup>+</sup>.

Пример-31.

(S,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-3-(пирролидин-2-ил)проп-1-ен-1-сульфонамид.

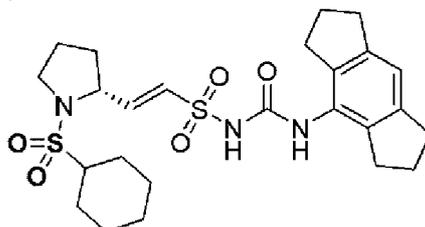


Процедура: к раствору соответствующих N-Вос производных (0,20 г, 0,408 ммоль) в DCM (2,5 мл) добавляли TFA (0,315 мл, 4,08 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь нагревали до к.т. и перемешивали затем в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали препаративной ВЭЖХ с получением продукта.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ=7,54 (с, 1H), 6,80 (с, 1H), 6,69 (д, J=15,2 Гц, 1H), 6,29-6,25 (м, 1H), 3,52-3,44 (м, 2H), 3,17-3,02 (м, 3H), 2,77 (т, J=7,2 Гц, 4H), 2,70 (т, J=7,2 Гц, 4H), 2,01-1,76 (м, 8H), 1,53-1,50 (м, 1H); MS (ESI): m/z (%)=390,16 (100%) (M+H)<sup>+</sup>.

Пример-32.

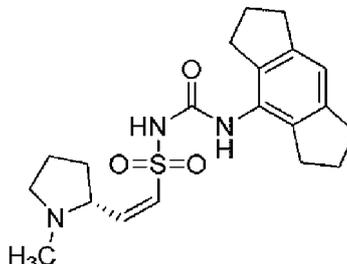
(R,E)-2-(1-(циклогексилсульфонил)пирролидин-2-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)этен-1-сульфонамид.



<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ=10,4 (шир. с, 1H), 8,04 (с, 1H), 6,94 (с, 1H), 6,78 (д, J=15,2 Гц, 1H), 6,69 (дд, J=15,2 Гц, J=6,0 Гц, 1H), 4,57-4,53 (м, 1H), 3,45-3,39 (м, 1H), 3,31-3,27 (м, 1H), 3,14-3,08 (м, 1H), 2,80 (т, J=7,2 Гц, 4H), 2,68 (т, J=7,2 Гц, 4H), 2,17-2,09 (м, 1H), 2,00-1,91 (м, 5H), 1,88-1,60 (м, 5H), 1,55-1,52 (м, 1H), 1,40-1,00 (м, 6H); MS (ESI): m/z (%)=522,20 (100%) (M+H)<sup>+</sup>, 544,25 (100%) (M+Na), 520,15 (100%) (M-1).

Пример-33.

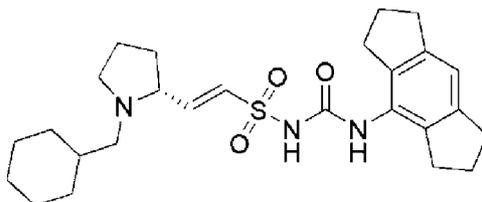
(R,Z)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид.



<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ=7,85 (с, 1H), 6,84 (с, 1H), 6,52 (дд, J=11,2 Гц, J=1,2 Гц, 1H), 5,84 (дд, J=11,2 Гц, J=8,0 Гц, 1H), 4,54-4,53 (м, 1H), 3,24-3,18 (м, 2H), 2,77 (т, J=7,2 Гц, 4H), 2,70 (т, J=7,2 Гц, 4H), 2,56 (с, 3H), 2,33-2,18 (м, 1H), 1,99-1,91 (м, 8H), 1,85-1,70 (м, 1H); MS (ESI): m/z (%)=390,20 (100%) (M+H)<sup>+</sup>, 388 (100%) (M-1).

Пример-34.

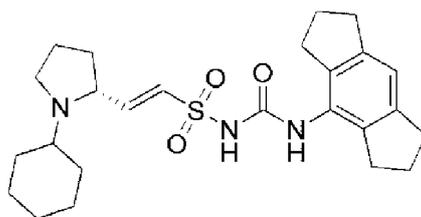
(R,E)-2-(1-(циклогексилметил)пирролидин-2-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)этен-1-сульфонамид.



<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ=10,38 (шир. с, 1H), 8,06 (с, 1H), 6,94 (с, 1H), 6,82 (д, J=14,8 Гц, 1H), 6,62 (дд, J=15,2 Гц, J=6,8 Гц, 1H), 3,00-3,17 (м, 2H), 2,80 (т, J=7,2 Гц, 4H), 2,68 (т, J=7,2 Гц, 4H), 2,40-2,28 (м, 1H), 2,26-2,13 (м, 1H), 2,12-1,90 (м, 6H), 1,89-1,82 (м, 1H), 1,81-1,67 (м, 2H), 1,66-1,47 (м, 5H), 1,45-1,30 (м, 1H), 1,28-0,92 (м, 3H), 0,78-0,69 (м, 2H); MS (ESI): m/z (%)=472,29 (100%) (M+H)<sup>+</sup>.

Пример-35.

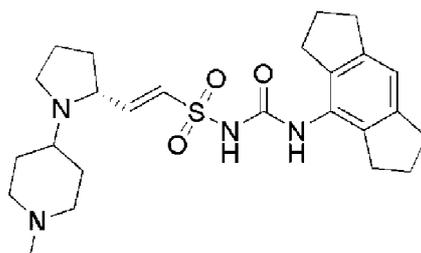
(R,E)-2-(1-(циклогексилпирролидин-2-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)этен-1-сульфонамид.



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ =10,38 (шир. с, 1H), 8,01 (с, 1H), 6,92 (с, 1H), 6,85 (д,  $J$ =15,2 Гц, 1H), 6,65 (дд,  $J$ =14,4 Гц,  $J$ =6,4 Гц, 1H), 3,90-3,62 (м, 1H), 3,09-2,96 (м, 1H), 2,80 (т,  $J$ =7,2 Гц, 4H), 2,70-2,67 (м, 5H), 1,99-1,91 (м, 6H), 1,83-1,63 (м, 7H), 1,58-1,50 (м, 1H), 1,27-1,02 (м, 5H); MS (ESI):  $m/z$  (%)=458,29 (100%) ( $M+H$ ) $^+$ .

Пример-36.

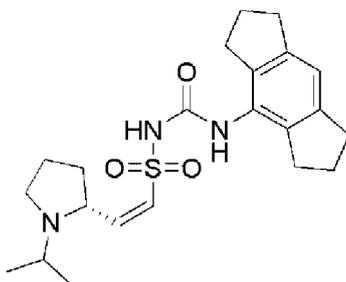
(R,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(1-(1-метилпиперидин-4-ил)пирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид.



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ =7,46 (с, 1H), 7,29 (с, 1H), 6,77 (с, 1H), 6,64 (д,  $J$ =15,2 Гц, 1H), 6,11 (дд,  $J$ =15,2 Гц,  $J$ =8,0 Гц, 1H), 3,35-3,30 (м, 1H), 2,84-2,80 (м, 1H), 2,76 (т,  $J$ =7,2 Гц, 4H), 2,72-2,68 (м, 5H), 2,34-2,29 (м, 1H), 2,09 (с, 3H), 1,95-1,88 (м, 4H), 1,85-1,77 (м, 4H), 1,76-1,60 (м, 4H), 1,50-1,35 (м, 3H); MS (ESI):  $m/z$  (%)=473,32 (100%) ( $M+H$ ) $^+$ .

Пример-37.

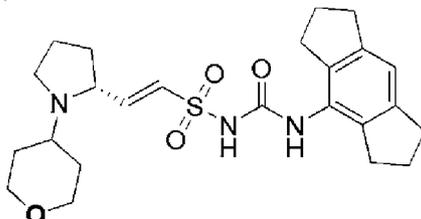
(R,Z)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(1-изопропилпирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид.



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ =10,14 (шир. с, 1H), 7,73 (с, 1H), 6,85 (с, 1H), 6,59 (д,  $J$ =11,2 Гц, 1H), 6,04-5,99 (м, 1H), 4,91-4,89 (м, 1H), 3,48-3,45 (м, 1H), 3,26-3,20 (м, 1H), 3,17-3,01 (м, 1H), 2,78 (т,  $J$ =7,2 Гц, 4H), 2,69 (т,  $J$ =7,2 Гц, 4H), 2,25-2,18 (м, 1H), 1,97-1,85 (м, 6H), 1,75-1,66 (м, 1H), 1,22 (д,  $J$ =6,8 Гц, 3H), 1,17 (т,  $J$ =6,4 Гц, 3H); MS (ESI):  $m/z$  (%)=418,23 (100%) ( $M+H$ ) $^+$ , 416,21 (100%) ( $M-1$ ).

Пример-38.

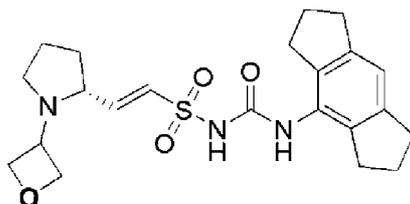
(R,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид.



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ =10,30 (шир. с, 1H), 8,05 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,85 (д,  $J$ =15,2 Гц, 1H), 6,70 (дд,  $J$ =14,8 Гц,  $J$ =6,4 Гц, 1H), 3,83-3,73 (м, 2H), 3,69-3,59 (м, 1H), 3,23-3,15 (м, 2H), 3,03-2,91 (м, 1H), 2,80 (т,  $J$ =7,2 Гц, 4H), 2,67 (т,  $J$ =7,2 Гц, 4H), 2,58-2,53 (м, 2H), 2,00-1,91 (м, 5H), 1,71-1,62 (м, 3H), 1,58-1,52 (м, 2H), 1,42-1,33 (м, 2H); MS (ESI):  $m/z$  (%)=460,30 (100%) ( $M+H$ ) $^+$ .

Пример-39.

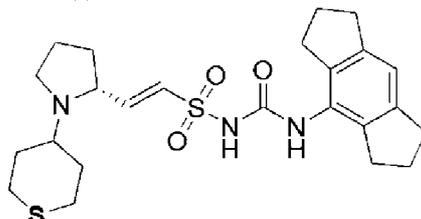
(R,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(1-(оксетан-3-ил)пирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид.



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ =10,41 (шир. с, 1H), 8,10 (с, 1H), 6,96 (с, 1H), 6,83 (д,  $J$ =14,8 Гц, 1H), 6,61 (дд,  $J$ =15,2 Гц,  $J$ =8,0 Гц, 1H), 4,51-4,44 (м, 2H), 4,43-4,38 (м, 2H), 3,81-3,74 (м, 1H), 3,23-3,17 (м, 1H), 3,00-2,95 (м, 1H), 2,81 (т,  $J$ =7,2 Гц, 4H), 2,68 (т,  $J$ =7,2 Гц, 4H), 2,41-2,33 (м, 1H), 2,01-1,91 (м, 5H), 1,78-1,71 (м, 2H), 1,62-1,55 (м, 1H); MS (ESI):  $m/z$  (%)=432,22 (100%) ( $M+H$ ) $^+$ .

Пример-40.

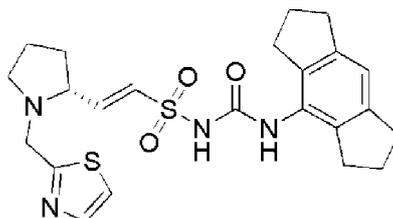
(R,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(1-(тетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)пирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид.



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ =10,32 (шир. с, 1H), 8,06(с, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,84 (д,  $J$ =14,8 Гц, 1H), 6,64 (дд,  $J$ =14,8 Гц,  $J$ =6,4 Гц, 1H), 3,71-3,58 (м, 1H), 2,98-2,87 (м, 1H), 2,81 (т,  $J$ =7,2 Гц, 4H), 2,68 (т,  $J$ =7,2 Гц, 4H), 2,63-2,58 (м, 2H), 2,54-2,51 (м, 2H), 2,48-2,38 (м, 2H), 2,13-2,01 (м, 1H), 1,99-1,89 (м, 6H), 1,76-1,62 (м, 2H), 1,58-1,45 (м, 3H); MS (ESI):  $m/z$  (%)=476,24 (100%) ( $M+H$ ) $^+$ .

Пример-41.

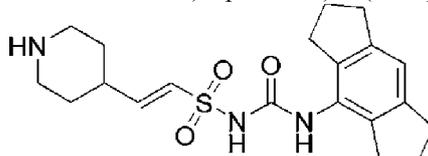
(R,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(1-(тиазол-2-илметил)пирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид.



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ =10,33 (шир. с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,71 (д,  $J$ =3,2 Гц, 1H), 6,41 (д,  $J$ =3,2 Гц, 1H), 6,92-6,86 (м, 2H), 6,70 (дд,  $J$ =15,2 Гц,  $J$ =6,8 Гц, 1H), 4,04 (д,  $J$ =14,8 Гц, 1H), 3,78 (д,  $J$ =14,8 Гц, 1H), 3,44-3,39 (м, 1H), 3,07-3,02 (м, 1H), 2,77 (т,  $J$ =6,8 Гц, 4H), 2,61 (т,  $J$ =6,8 Гц, 4H), 2,43-2,33 (м, 1H), 2,08-1,97 (м, 1H), 1,96-1,87 (м, 4H), 1,80-1,74 (м, 2H), 1,63- 1,57 (м, 1H); MS (ESI):  $m/z$  (%)=473,19 (100%) ( $M+H$ ) $^+$ .

Пример-42.

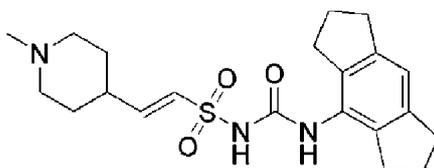
(E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(пиперидин-4-ил)этенсульфонамид.



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ =10,55 (с, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,26 (с, 2H), 6,95 (с, 1H), 6,79-6,70 (м, 2H), 3,29 (д,  $J$ =11,2 Гц, 2H), 2,80 (т,  $J$ =6,8 Гц, 4H), 2,66 (т,  $J$ =6,4 Гц, 4H), 1,95 (т,  $J$ =6,8 Гц, 4H), 1,90 (д,  $J$ =13,2 Гц, 2H); MS (ESI):  $m/z$  (%) = 390,20 (100%) ( $M+H$ ) $^+$ .

Пример-43.

(E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(1-метилпиперидин-4-ил)этенсульфонамид.

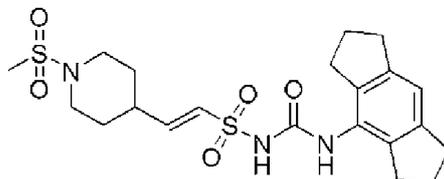


$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ =7,80 (с, 1H), 6,86 (с, 1H), 6,64 (с, 1H), 6,60 (д,  $J$ =16,4 Гц, 1H), 6,48

(дд,  $J_1=6,0$  Гц,  $J_2=15,2$  Гц 1H), 3,03-2,99 (м, 3H), 2,78 (т,  $J=7,6$  Гц, 4H), 2,68 (т,  $J=7,6$  Гц, 4H), 2,38 (с, 3H), 2,36-2,24 (м, 2H), 1,94 (т,  $J=7,2$  Гц, 4H), 1,77-1,74 (м, 2H), 1,47-1,37 (м, 2H); MS (ESI):  $m/z$  (%)=404,20 (100%) (M+H)<sup>+</sup>.

Пример-44.

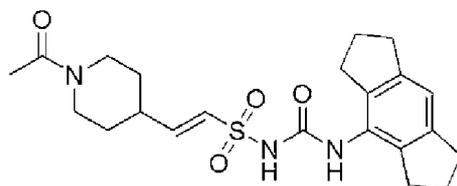
(E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)этенсульфонамид.



<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta=10,37$  (шир. с, 1H), 8,11 (с, 1H), 6,96 (с, 1H), 6,78-6,7 (м, 2H), 3,57 (д,  $J=12,0$  Гц, 2H), 2,85 (с, 3H), 2,81 (т,  $J=7,2$  Гц, 4H), 2,75-2,67 (м, 6H), 1,97 (т,  $J=7,2$  Гц, 4H), 1,82 (д,  $J=11,6$  Гц, 2H), 1,45-1,37 (м, 2H); MS (ESI):  $m/z$  (%)=468,12 (100%) (M+H)<sup>+</sup>.

Пример-45.

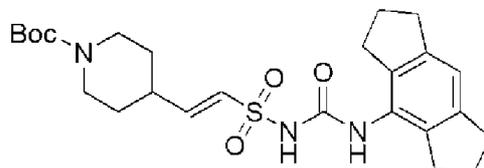
(E)-2-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)этен-сульфонамид.



<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta=10,38$  (шир. с, 1H), 8,04 (с, 1H), 6,94 (с, 1H), 6,64 (дд,  $J_1=5,6$  Гц,  $J_2=15,6$  Гц, 1H), 6,68 (д,  $J=15,6$  Гц, 1H), 4,33 (д,  $J=13,3$  Гц, 1H), 3,81 (д,  $J=14,4$  Гц, 1H), 3,06 (т,  $J=12,0$  Гц, 1H), 2,80 (т,  $J=7,2$  Гц, 4H), 2,67 (т,  $J=7,2$  Гц, 4H), 2,63-2,56 (м, 2H), 2,00-1,91 (м, 7H), 1,72 (т,  $J=15,6$  Гц, 2H), 1,35-1,24 (м, 1H), 1,21-1,11 (м, 1H); MS (ESI):  $m/z$  (%)=432,17 (100%) (M+H)<sup>+</sup>.

Пример-46.

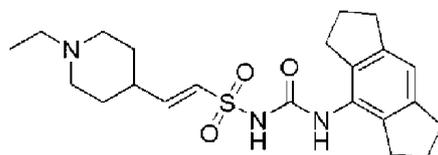
трет-бутил(E)-4-(2-(N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)сульфоамил)винил)-пиперидин-1-карбоксилат.



<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta=10,37$  (шир. с, 1H), 8,05 (с, 1H), 6,96 (с, 1H), 6,8 (дд,  $J_1=6,0$  Гц,  $J_2=15,2$  Гц, 1H), 6,69 (д,  $J=15,6$  Гц, 1H), 3,93 (д,  $J=11,6$  Гц, 2H), 2,81 (т,  $J=7,2$  Гц, 6H), 2,66 (т,  $J=6,8$  Гц, 4H), 1,97 (т,  $J=7,2$  Гц, 4H), 1,71 (д,  $J=11,6$  Гц, 2H), 1,39 (с, 9H), 1,23-1,17 (м, 3H); MS (ESI):  $m/z$  (%)=488,18 (100%) (M+H)<sup>+</sup>.

Пример-47.

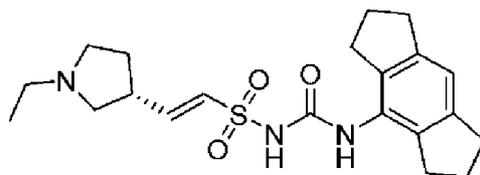
(E)-2-(1-этилпиперидин-4-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)этен-1-сульфонамид.



<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta=7,87$  (с, 1H), 6,94 (с, 1H), 6,65 (д,  $J=15,6$  Гц, 1H), 6,52 (дд,  $J_1=6,0$  Гц,  $J_2=15,2$  Гц, 1H), 3,16 (д,  $J=11,6$  Гц, 3H), 2,79 (т,  $J=7,2$  Гц, 4H), 2,73-2,67 (м, 6H), 1,98-1,91 (м, 5H), 1,82-1,75 (м, 3H), 1,52-1,44 (м, 2H), 1,10 (т,  $J=7,2$  Гц, 3H); MS (ESI):  $m/z$  (%)=418,18 (100%) (M+H)<sup>+</sup>, 416,17 (100%) (M-1)<sup>-</sup>.

Пример-48.

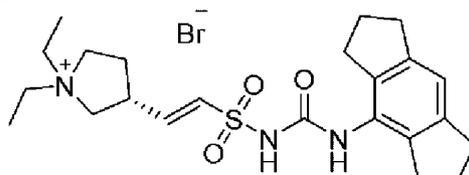
(R,E)-2-(1-этилпирролидин-3-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)этен-сульфонамид.



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ =7,95 (с, 1H), 6,43 (с, 1H), 6,60 (д,  $J$ =14,4 Гц, 1H), 6,55-6,45 (м, 1H), 3,18 (д,  $J$ =4,8 Гц, 2H), 3,05-2,95 (м, 4H), 2,79 (т,  $J$ =7,2 Гц, 4H), 2,73-2,67 (м, 5H), 1,95 (т,  $J$ =7,2 Гц, 4H), 1,55 (т,  $J$ =7,2 Гц, 3H), 1,09 (т,  $J$ =7,2 Гц, 2H); MS (ESI):  $m/z$  (%)=404,18 (100%) ( $M+H$ ) $^+$ .

Пример-49.

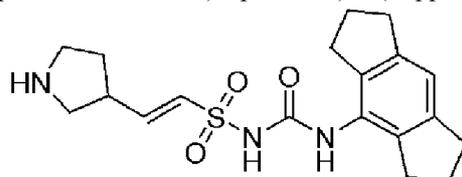
(R,E)-1,1-диэтил-3-(2-(N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)сульфамоил)винил)пирролидин-1-ий бромид.



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ =7,27 (с, 1H), 6,77 (с, 1H), 6,73 (с, 1H), 6,27 (дд,  $J_1$ =6,8 Гц,  $J_2$ =15,6 Гц, 1H), 5,59 (шир. с, 1H), 4,12 (с, 1H), 3,78-3,72 (м, 2H), 3,62 (т,  $J$ =7,6 Гц, 1H), 3,54 (т,  $J$ =8,0 Гц, 1H), 3,41-3,36 (м, 2H), 3,30-3,24 (м, 2H), 2,76-2,69 (м, 8H), 2,33-2,25 (м, 1H), 1,93-2,90 (м, 4H), 1,20 (т,  $J$ =6,8 Гц, 6H); MS (ESI):  $m/z$  (%)=432,20 (100%) ( $M$ ) $^+$ .

Пример-50.

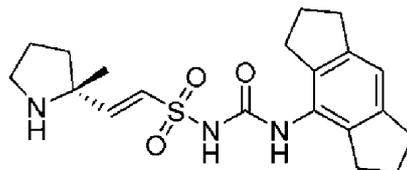
(E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(пирролидин-3-ил)этен-сульфонамид.



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ =7,41 (с, 1H), 6,78 (с, 1H), 6,64 (д,  $J$ =15,6 Гц, 1H), 6,23 (дд,  $J_1$ =7,6 Гц,  $J_2$ =15,2 Гц, 1H), 3,18-3,14 (м, 1H), 2,99-2,95 (м, 1H), 2,76 (т,  $J$ =7,6 Гц, 4H), 2,70 (т,  $J$ =7,2 Гц, 4H), 2,00-1,97 (м, 2H), 1,95 (т,  $J$ =7,6 Гц, 4H), 1,90-1,88 (м, 2H), 1,76-1,54 (м, 1H); MS (ESI):  $m/z$  (%)=376,15 (100%) ( $M+H$ ) $^+$ .

Пример-51.

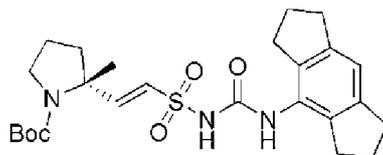
(R,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(2-метилпирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид.



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ =7,56 (с, 1H), 6,91 (д,  $J$ =15,6 Гц, 1H), 6,82 (с, 1H), 6,52 (д,  $J$ =15,2 Гц, 1H), 3,23-3,19 (м, 2H), 3,14-3,07 (м, 1H), 2,77 (т,  $J$ =7,6 Гц, 4H), 2,69 (т,  $J$ =7,2 Гц, 4H), 1,96-1,87 (м, 8H), 1,79-1,74 (м, 1H), 1,34 (с, 3H); MS (ESI):  $m/z$  (%)=390,14 (100%) ( $M+H$ ) $^+$ .

Пример-52.

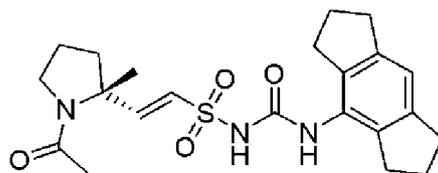
трет-бутил(R,E)-2-(2-(N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)сульфамоил)винил)-2-метилпирролидин-1-карбоксилат.



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ =10,41 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,87 (д,  $J$ =16,0 Гц, 1H), 6,56 (д,  $J$ =15,6 Гц, 1H), 3,38-3,32 (м, 2H), 2,82 (т,  $J$ =7,6 Гц, 4H), 2,75 (т,  $J$ =7,2 Гц, 4H), 1,95 (т,  $J$ =7,2 Гц, 5H), 1,86-1,69 (м, 3H), 1,48-1,41 (м, 3H), 1,34 (с, 9H); MS (ESI):  $m/z$  (%)=488,16 (100%) ( $M-H$ ) $^+$ .

Пример-53.

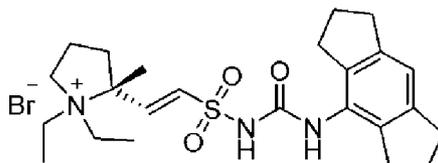
(R,E)-2-(1-ацетил-2-метилпирролидин-2-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)этен-1-сульфонамид.



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ =10,40 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 6,96 (с, 1H), 6,91 (д,  $J$ =15,6 Гц, 1H), 6,58 (д,  $J$ =15,2 Гц, 1H), 3,57-3,50 (м, 2H), 2,81 (т,  $J$ =7,2 Гц, 4H), 2,68 (т,  $J$ =7,2 Гц, 4H), 2,01-1,88 (м, 8H), 1,82-1,74 (м, 3H), 1,52 (с, 3H); MS (ESI):  $m/z$  (%)=432,09 (100%) ( $M+H$ ) $^+$ .

Пример-54.

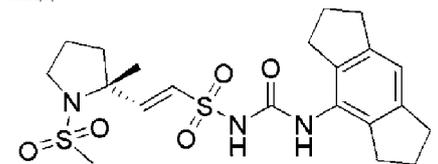
(R,E)-1,1-диэтил-2-(2-(N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)сульфамоил)-винил)-2-метилпирролидин-1-ий бромид;



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ =6,88 (с, 1H), 6,65 (д,  $J$ =15,6 Гц, 1H), 6,21-6,15 (м, 1H), 2,84-2,75 (м, 6H), 2,68-2,58 (м, 3H), 2,35-2,29 (м, 2H), 1,96-1,91 (м, 7H), 1,76-1,59 (м, 4H), 0,97 (т,  $J$ =7,2 Гц, 6H), 0,88 (с, 3H); MS (ESI):  $m/z$  (%)=446,19 (100%) ( $M+H$ ) $^+$ .

Пример-55.

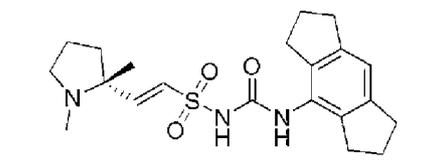
(R,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(2-метил-1-(метилсульфонил)-пирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид.



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ =10,43 (шир. с, 1H), 8,09 (с, 1H), 6,96 (с, 1H), 6,90 (д,  $J$ =15,2 Гц, 1H), 6,72 (д,  $J$ =15,2 Гц, 1H), 3,44 (т,  $J$ =6,0 Гц, 2H), 2,95 (с, 3H), 2,81 (т,  $J$ =7,2 Гц, 4H), 2,68 (т,  $J$ =7,2 Гц, 4H), 2,07-1,83 (м, 7H), 1,79-1,74 (м, 1H), 1,24 (с, 3H); MS (ESI):  $m/z$  (%)=468,11 (100%) ( $M+H$ ) $^+$ .

Пример-56.

(R,E)-2-(1,2-диметилпирролидин-2-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)этен-1-сульфонамид.

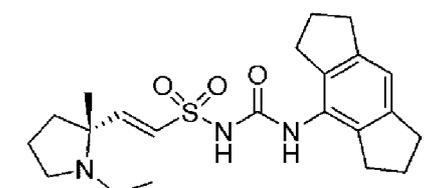


$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ =8,04 (с, 1H), 6,93 (с, 1H), 6,74 (д,  $J$ =15,6 Гц, 1H), 6,65 (д,  $J$ =15,2 Гц, 1H), 2,93-2,86 (м, 1H), 2,80 (т,  $J$ =7,2 Гц, 4H), 2,67 (т,  $J$ =7,2 Гц, 4H), 2,19 (с, 3H), 1,99-1,91 (м, 5H), 1,80-1,69 (м, 4H), 1,13 (с, 3H); MS (ESI):  $m/z$  (%)=404,16 (100%) ( $M+H$ ) $^+$ .

Альтернативно, соединение примера 56 также получали в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения-7b (пример 111), с использованием промежуточного соединения 9 и (R)-1,2-диметилпирролидин-2-карбальдегида, вместе с обычными методами, известными специалистам в области органического синтеза.

Пример-57.

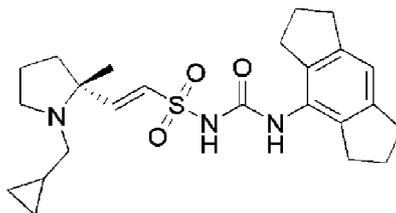
(R,E)-2-(1-этил-2-метилпирролидин-2-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)этен-1-сульфонамид.



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ =8,82 (шир. с, 1H), 6,96 (с, 1H), 6,92 (д,  $J$ =9,6 Гц, 1H), 6,41 (м, 1H), 3,60-3,51 (м, 2H), 3,22-3,17 (м, 2H), 2,80-2,73 (м, 5H), 2,61 (т,  $J$ =7,2 Гц, 4H), 1,97-1,93 (м, 6H), 1,84-1,80 (м, 1H), 1,53 (с, 3H), 0,90 (т,  $J$ =6,4 Гц, 3H); MS (ESI):  $m/z$  (%)=418,18 (100%) ( $M+H$ ) $^+$ .

Пример-58.

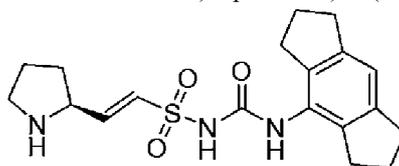
(R,E)-2-(1-(циклопропилметил)-2-метилпирролидин-2-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)этен-1-сульфонамид.



<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ=10,39 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 6,94 (с, 1H), 6,75 (д, J=15,6 Гц, 1H), 6,69 (д, J=15,6 Гц, 1H), 3,18-3,13 (м, 1H), 2,80 (т, J=7,2 Гц, 5H), 2,67 (т, J=7,2 Гц, 4H), 2,33-2,11 (м, 2H), 1,94 (т, J=7,2 Гц, 4H), 1,80-1,71 (м, 4H), 1,12 (с, 3H), 0,86-0,79 (м, 1H), 0,42 (квин., J=8,8 Гц, 2H), 0,05-0,04 (м, 2H); MS (ESI): m/z (%)=444,17 (100%) (M+H)<sup>+</sup>.

Пример-59.

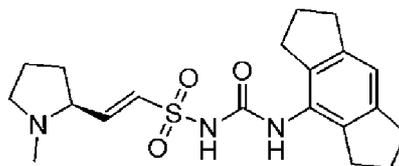
(S,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(пирролидин-2-ил)этен-сульфонамид.



<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO): δ=8,75 (шир. с, 1H), 7,50 (с, 1H), 6,95 (д, J=15,6 Гц, 1H), 6,80 (с, 1H), 6,39-6,33 (м, 1H), 4,08-4,02 (м, 1H), 3,16-4,11 (м, 2H), 2,77 (т, J=7,2 Гц, 4H), 2,71 (т, J=7,2 Гц, 4H), 2,12-2,08 (м, 1H), 1,96-1,85 (м, 6H), 1,68-1,62 (м, 1H); MS (ESI): m/z (%)=376,16 (100%) (M+H)<sup>+</sup>.

Пример-60.

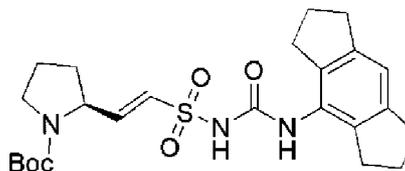
(S,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)этен-сульфонамид.



<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO): δ=8,00 (с, 1H), 6,93 (с, 1H), 6,85 (д, J=15,2 Гц, 1H), 6,58-6,52 (м, 1H), 3,12-3,04 (м, 2H), 2,80 (т, J=7,2 Гц, 4H), 2,67 (т, J=7,2 Гц, 4H), 2,36-2,31 (м, 1H), 2,27 (с, 3H), 2,08-1,91 (м, 5H), 1,80-1,72 (м, 2H), 1,70-1,50 (м, 1H); MS (ESI): m/z (%)=390,17 (100%) (M+H)<sup>+</sup>.

Пример-61.

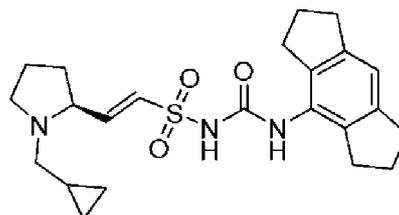
(S,E)-трет-бутил-2-(2-(N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)сульфамоил)винил)пирролидин-1-карбоксилат.



<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO): δ=10,42 (шир. с, 1H), 8,09 (с, 1H), 6,96 (с, 1H), 6,71-6,67 (м, 1H), 6,61-6,57 (м, 1H), 4,45-4,38 (м, 1H), 3,29-3,25 (м, 2H), 2,81 (т, J=7,2 Гц, 4H), 2,67 (т, J=7,2 Гц, 4H), 2,09-1,93 (м, 5H), 1,78-1,71 (м, 3H), 1,33 (с, 9H); MS (ESI): m/z (%)=498,18 (80%) (M+Na)<sup>+</sup>.

Пример-62.

(S,E)-2-(1-(циклопропилметил)пирролидин-2-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)этенсульфонамид.

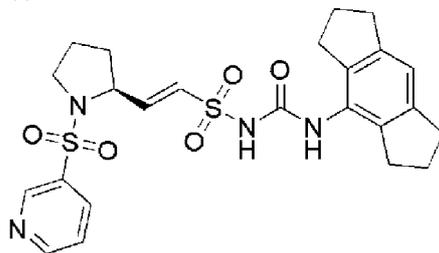


<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ=10,32 (шир. с, 1H), 8,02 (шир. с, 1H), 6,93 (с, 1H), 6,86 (д, J=14,8 Гц, 1H), 6,64-6,50 (м, 1H), 3,50-3,20 (м, 3H), 2,80 (т, J=7,2 Гц, 4H), 2,67 (т, J=7,2 Гц, 4H), 2,61-2,56 (м, 1H),

2,15-1,91 (м, 6H), 1,85-1,78 (м, 2H), 1,62-1,53 (м, 1H), 0,86-0,80 (м, 1H), 0,50-0,30 (м, 2H), 0,15-0,14 (м, 2H); MS (ESI): m/z (%)=430,19 (100%) (M+H)<sup>+</sup>.

Пример-63.

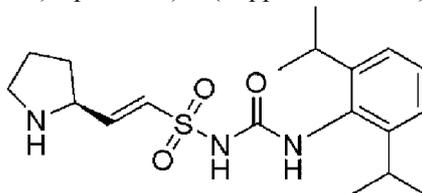
(S,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(1-(пиридин-3-илсульфонил)-пирролидин-2-ил)этенсульфонамид.



<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ=10,40 (шир. с, 1H), 9,02 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,90-8,88 (м, 1H), 8,29-8,26 (м, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,68-7,65 (м, 1H), 6,94-6,87 (м, 2H), 6,72-6,67 (м, 1H), 4,52-4,49 (м, 1H), 3,44-3,42 (м, 1H), 3,21-3,15 (м, 1H), 2,80 (т, J=7,2 Гц, 4H), 2,69 (т, J=7,2 Гц, 4H), 1,99-1,91 (м, 4H), 1,76-1,65 (м, 4H); MS (ESI): m/z (%)=517,11 (100%) (M+H)<sup>+</sup>.

Пример-64.

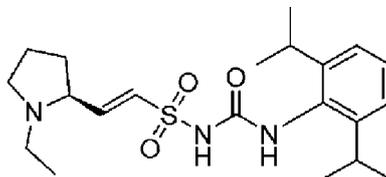
(S,E)-N-((2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-2-(пирролидин-2-ил)этенсульфонамид.



<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO): δ=9,50 (шир. с, 1H), 7,48 (шир. с, 1H), 7,17-7,05 (м, 3H), 6,99-6,88 (м, 1H), 6,43 (шир. с, 1H), 4,15-3,90 (м, 1H), 3,20-3,00 (м, 4H), 2,15-2,00 (м, 1H), 1,99-1,80 (м, 3H), 1,79-1,60 (м, 1H), 1,20-1,00 (м, 12H); MS (ESI): m/z (%)=380,16 (100%) (M+H)<sup>+</sup>.

Пример-65.

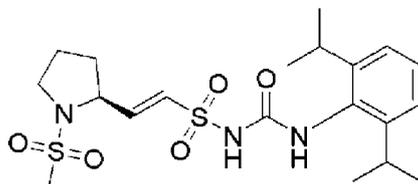
(S,E)-N-((2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-2-(1-этилпирролидин-2-ил)этенсульфонамид.



<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ=10,60 (шир. с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,27-7,23 (м, 1H), 7,15-7,13 (м, 2H), 6,84 (д, J=15,2 Гц, 1H), 6,66-6,61 (м, 1H), 3,32-3,02 (м, 4H), 2,75-2,60 (м, 1H), 2,41-2,25 (м, 2H), 2,05-1,96 (м, 1H), 1,90-1,70 (м, 2H), 1,65-1,45 (м, 1H), 1,12-1,11 (м, 12H), 1,01 (т, J=7,2 Гц, 3H); MS (ESI): m/z (%)=408,19 (100%) (M+H)<sup>+</sup>.

Пример-66.

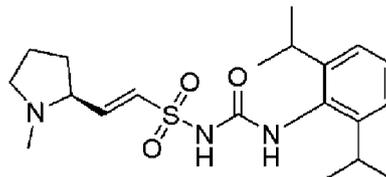
(S,E)-N-((2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-2-(1-(метилсульфонил)пирролидин-2-ил)этен-сульфонамид.



<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ=7,81 (с, 1H), 7,25-7,21 (м, 1H), 7,13-7,11 (м, 2H), 6,75-6,64 (м, 2H), 4,46 (с, 1H), 3,29-3,24 (м, 1H), 3,10-3,03 (м, 2H), 2,93 (с, 3H), 2,09-2,04 (м, 1H), 1,89-1,83 (м, 1H), 1,77-1,73 (м, 3H), 1,12-1,11 (м, 12H); MS (ESI): m/z (%)=458,15 (100%) (M+H)<sup>+</sup>.

Пример-67.

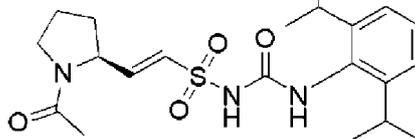
(S,E)-N-((2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)этенсульфонамид.



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ =7,69 (с, 1H), 7,22-7,18 (м, 1H), 7,11-7,09 (м, 2H), 6,75 (д,  $J$ =15,2 Гц, 1H), 6,55-6,30 (м, 1H), 3,12-2,99 (м, 3H), 2,79-2,76 (м, 1H), 2,23-2,18 (м, 4H), 2,00-1,95 (м, 1H), 1,76-1,68 (м, 2H), 1,54-1,49 (м, 1H), 1,11-1,09 (м, 12H); MS (ESI):  $m/z$  (%)=394,19 (100%) ( $M+H$ ) $^+$ .

Пример-68.

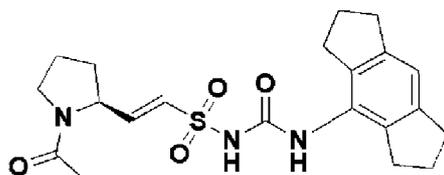
(S,E)-2-(1-ацетилпирролидин-2-ил)-N-((2,6-диизопропилфенил)карбамоил)этенсульфонамид.



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ =10,55 (шир. с, 1H), 7,89-7,86 (м, 1H), 7,28-7,23 (м, 1H), 7,15-7,13 (м, 2H), 6,76-6,69 (м, 1H), 6,63-6,53 (м, 1H), 4,68-4,61 (м, 1H), 3,52-3,39 (м, 1H), 3,08-3,02 (м, 2H), 1,97 (с, 3H), 1,93-1,70 (м, 5H), 1,13-1,11 (м, 12H); MS (ESI):  $m/z$  (%)=422,18 (100%) ( $M+H$ ) $^+$ .

Пример-69.

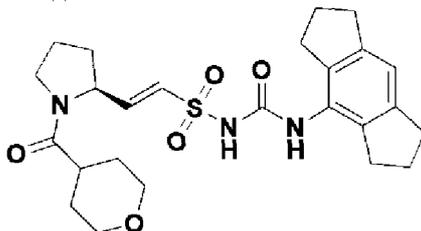
(S,E)-2-(1-ацетилпирролидин-2-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-этенсульфонамид.



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ =10,30 (шир. с, 1H), 8,11-8,05 (м, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,78-6,56 (м, 2H), 4,72-4,62 (м, 1H), 3,57-3,35 (м, 2H), 2,81 (т,  $J$ =7,2 Гц, 4H), 2,67 (кв.,  $J$ =7,2 Гц, 4H), 1,99-1,95 (м, 6H), 1,85 (с, 3H), 1,84-1,71 (м, 2H); MS (ESI):  $m/z$  (%)=418,16 (100%) ( $M+H$ ) $^+$ .

Пример-70.

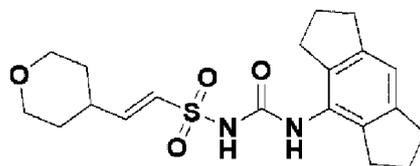
(S,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(1-(тетрагидро-2H-пиран-4-карбонил)пирролидин-2-ил)этенсульфонамид.



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ =10,40 (шир. с, 1H), 8,03 (с, 1H), 6,94-6,93 (м, 1H), 6,74-6,49 (м, 2H), 6,64-6,50 (м, 1H), 4,84-4,65 (м, 1H), 3,87-3,78 (м, 2H), 3,64-3,52 (м, 1H), 3,50-3,25 (м, 2H), 2,81 (т,  $J$ =7,6 Гц, 4H), 2,73-2,67 (м, 5H), 2,01-1,89 (м, 5H), 1,82-1,72 (м, 3H), 1,61-1,49 (м, 4H); MS (ESI):  $m/z$  (%)=488,21 (100%) ( $M+H$ ) $^+$ .

Пример-71.

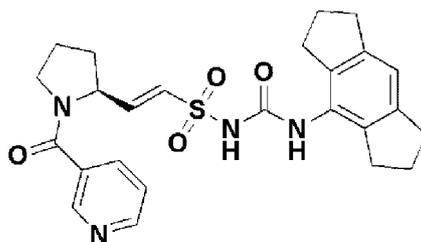
(E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этенсульфонамид.



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ =10,33 (шир. с, 1H), 8,07 (с, 1H), 6,96 (с, 1H), 6,80-6,74 (м, 1H), 6,69-6,65 (м, 1H), 3,87-3,83 (м, 2H), 3,37-3,34 (м, 3H), 2,81 (т,  $J$ =7,6 Гц, 4H), 2,67 (т,  $J$ =7,6 Гц, 4H), 2,08-1,94 (м, 4H), 1,65-1,62 (м, 2H), 1,55-1,30 (м, 2H); MS (ESI):  $m/z$  (%)=391,15 (100%) ( $M+H$ ) $^+$ .

Пример-72.

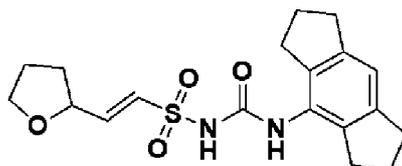
(S,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-8-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(1-никотиноилпирролидин-2-ил)этенсульфонамид.



<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ=10,35 (шир. с, 1H), 8,76-8,59 (м, 2H), 8,05 (с, 1H), 6,72 (д, J=8 Гц, 0,72H), 7,77 (д, J=8 Гц, 0,23H), 7,48-7,40 (м, 1H), 6,94 (с, 1H), 6,84 (с, 1H), 6,57-6,55 (м, 1H), 4,86-4,50 (м, 1H), 3,65-3,59 (м, 1H), 3,41-3,37 (м, 1H), 2,78 (т, J=7,6 Гц, 4H), 2,65 (т, J=7,6 Гц, 4H), 2,20-2,13 (м, 1H), 1,96-1,84 (м, 7H); MS (ESI): m/z (%)=481,18 (100%) (M+H)<sup>+</sup>.

Пример-73.

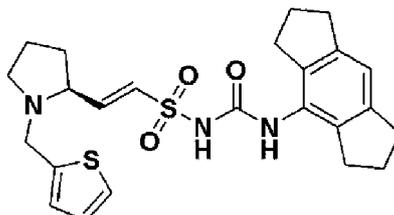
(E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(тетрагидрофуран-2-ил)этен-1-сульфонамид.



<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ=10,40 (шир. с, 1H), 8,11 (с, 1H), 6,96 (с, 1H), 6,81 (дд, J=4,0 Гц, J=14,8 Гц, 1H), 6,74 (дд, J=1,2 Гц, J=15,2 Гц, 1H), 4,57-4,53 (м, 1H), 3,86-3,81 (м, 1H), 3,76-3,70 (м, 1H), 2,81 (т, J=7,2 Гц, 4H), 2,67 (т, J=7,2 Гц, 4H), 2,16-2,07 (м, 1H), 2,01-1,94 (м, 4H), 1,90-1,79 (м, 2H), 1,67-1,62 (м, 1H); MS (ESI): m/z (%)=377,15 (100%) (M+H)<sup>+</sup>.

Пример-74.

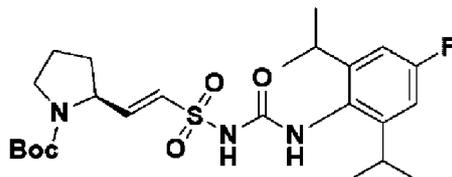
(S,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(1-(тиофен-2-илметил)-пирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид.



<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ=10,40 (шир. с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,43-7,39 (м, 1H), 7,01-6,86 (м, 4H), 6,71-6,63 (м, 1H), 3,93 (д, J=14 Гц, 1H), 3,58 (д, J=14 Гц, 1H), 3,28-3,24 (м, 1H), 2,97-2,92 (м, 1H), 2,77 (т, J=7,2 Гц, 4H), 2,63 (т, J=7,2 Гц, 4H), 2,33-2,04 (м, 1H), 2,04-1,88 (м, 5H), 1,75-1,68 (м, 2H), 1,59-1,54 (м, 1H); MS (ESI): m/z (%)=472,12 (100%) (M+H)<sup>+</sup>.

Пример-75.

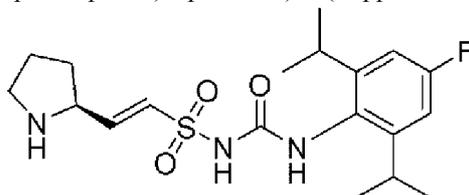
трет-бутил (S,E)-2-(2-(N-((4-фтор-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)сульфамойл)винил)-пирролидин-1-карбоксилат.



<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO): δ=10,06 (шир. с, 1H), 7,93 (с, 1H), 6,97-6,95 (м, 2H), 6,72-6,55 (м, 2H), 4,46-4,02 (м, 1H), 3,30-3,26 (м, 2H), 3,02-2,99 (м, 2H), 2,22-1,99 (м, 1H), 1,78-1,68 (м, 3H), 1,45 (с, 9H), 1,11 (д, J=6,8 Гц, 12H); MS (ESI): m/z (%)=398,29 (100%) (M-100)<sup>+</sup>; 520,36 (15%) (M+Na)<sup>+</sup>; 496,32 (100%) (M-H)<sup>+</sup>.

Пример-76.

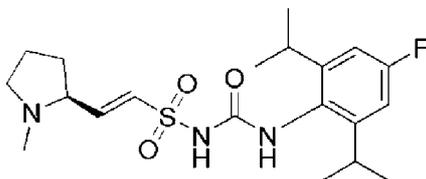
(S,E)-N-((4-фтор-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-2-(пирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид.



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO):  $\delta=9,40$  (шир. с, 1H), 7,39 (шир. с, 1H), 7,02-6,76 (м, 3H), 6,39-6,22 (м, 1H), 4,05-4,04 (м, 1H), 3,17-3,13 (м, 4H), 2,06-1,56 (м, 5H), 1,10-1,09 (м, 12H); MS (ESI):  $m/z$  (%)=398,26 (100%) (M-H) $^+$ .

Пример-77.

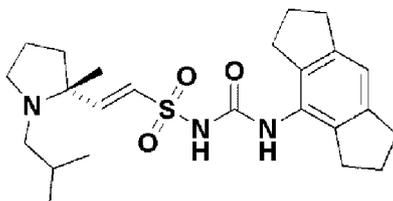
(S,E)-N-((4-фтор-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид.



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta=10,90$  (шир. с, 1H), 7,84 (шир. с, 1H), 6,94 (д,  $J=9,6$  Гц, 2H), 6,90 (д,  $J=15,2$  Гц, 1H), 6,58-6,53 (м, 1H), 3,08-2,95 (м, 4H), 2,33-2,27 (м, 1H), 2,23 (с, 3H), 2,07-1,97 (м, 1H), 1,78-1,73 (м, 2H), 1,59-1,50 (м, 1H), 6,75 (д,  $J=6,8$  Гц, 12H); MS (ESI):  $m/z$  (%)=412,26 (100%) (M+H) $^+$ .

Пример-78.

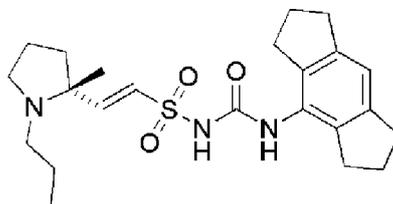
(R,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(1-изобутил-2-метил-пирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид.



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta=8,03$  (шир. с, 1H), 6,89 (с, 1H), 6,88 (д,  $J=15,6$  Гц, 1H), 6,54 (д,  $J=15,6$  Гц, 1H), 2,81-2,77 (м, 6H), 2,70-2,57 (м, 5H), 2,13-2,00 (м, 2H), 1,98-1,91 (м, 4H), 1,75-1,53 (м, 5H), 1,06 (с, 3H), 0,90-0,79 (м, 6H); MS (ESI):  $m/z$  (%)=446,26 (100%) (M+H) $^+$ .

Пример-79.

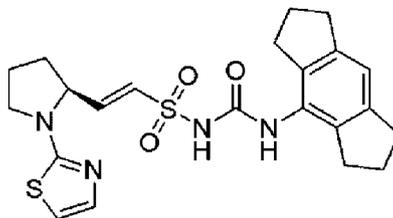
(R,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(2-метил-1-пропилпирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид.



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta=7,99$  (шир. с, 1H), 6,90 (с, 1H), 6,67 (д,  $J=15,6$  Гц, 1H), 6,57 (д,  $J=16,0$  Гц, 1H), 2,93-2,87 (м, 1H), 2,79 (т,  $J=7,2$  Гц, 4H), 2,70-2,66 (м, 5H), 2,33-2,29 (м, 2H), 1,99-1,91 (м, 4H), 1,85-1,66 (м, 4H), 1,45-1,33 (м, 2H), 1,09 (с, 3H), 0,80 (т,  $J=7,6$  Гц, 3H); MS (ESI):  $m/z$  (%)=432,25 (100%) (M+H) $^+$ .

Пример-80.

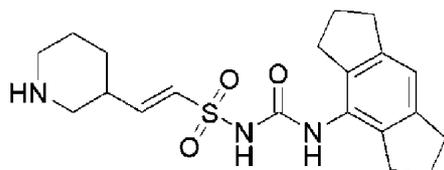
(S,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(1-(тиазол-2-ил)пирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид.



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta=10,4$  (шир. с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,14 (д,  $J=3,6$  Гц, 1H), 6,96 (с, 1H), 6,84-6,79 (м, 1H), 6,75 (д,  $J=3,6$  Гц, 1H), 6,72-6,66 (м, 1H), 4,59-4,58 (м, 1H), 3,58-3,53 (м, 1H), 3,41-3,34 (м, 1H), 2,81 (т,  $J=7,2$  Гц, 4H), 2,64 (т,  $J=7,2$  Гц, 4H), 2,30-2,18 (м, 1H), 2,04-1,87 (м, 7H); MS (ESI):  $m/z$  (%)=459,17 (100%) (M+H) $^+$ .

Пример-81.

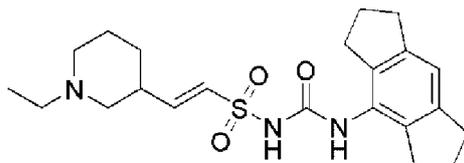
(E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(пиперидин-3-ил)этен-сульфонамид.



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ =10,04 (шир. с, 1H), 7,57 (с, 1H), 6,81 (с, 1H), 6,67 (д,  $J$ =15,2 Гц, 1H), 6,24 (дд,  $J$ =15,2 Гц,  $J$ =6,0 Гц, 1H), 3,23-3,12 (м, 2H), 2,77 (т,  $J$ =7,2 Гц, 4H), 2,70 (т,  $J$ =7,2 Гц, 4H), 2,51-2,49 (м, 2H), 1,97-1,89 (м, 5H), 1,79-1,76 (м, 2H), 1,63-1,59 (м, 1H), 1,37-1,29 (м, 1H); MS (ESI):  $m/z$  (%)=390,15 (100%) (M+H) $^+$ .

Пример-82.

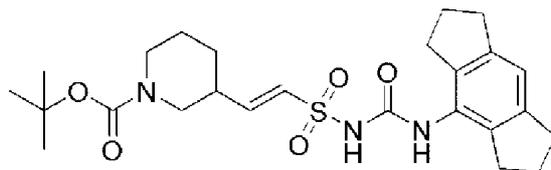
(E)-2-(1-этилпиперидин-3-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)карбамоил)этен-сульфонамид.



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ =7,82 (с, 1H), 6,94 (с, 1H), 6,70 (д,  $J$ =15,2 Гц, 1H), 6,53 (дд,  $J$ =15,2 Гц,  $J$ =6,0 Гц, 1H), 2,98-2,89 (м, 2H), 2,79(т,  $J$ =7,2 Гц, 4H), 2,68 (т,  $J$ =7,2 Гц, 4H), 2,57-2,54 (м, 2H), 2,21-2,09 (м, 2H), 1,99-1,91 (м, 4H), 1,72-1,69 (м, 2H), 1,58-1,50 (м, 1H), 1,24-1,32 (м, 2H), 1,05(т,  $J$ =7,2 Гц, 3H); MS (ESI):  $m/z$  (%)=418,18 (100%) (M+H) $^+$ .

Пример-83.

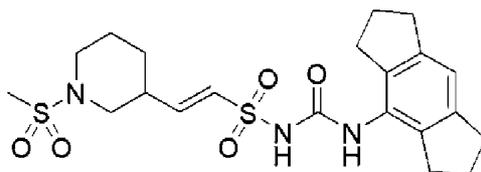
(E)-трет-бутил 3-(2-(N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)карбамоил)сульфамоил)винил)-пиперидин-1-карбоксилат.



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ =10,4 (шир. с, 1H), 7,93 (с, 1H), 6,93 (с, 1H), 6,74 (д,  $J$ =15,2 Гц, 1H), 6,61 (дд,  $J$ =15,2 Гц,  $J$ =6,8 Гц, 1H), 3,75-3,64(м, 2H), 2,93-2,88 (м, 2H), 2,80 (т,  $J$ =7,2 Гц, 4H), 2,68 (т,  $J$ =7,2 Гц, 4H), 2,38-2,33 (м, 1H), 2,00-1,93 (м, 4H), 1,80-1,70 (м, 1H), 1,59-1,55 (м, 1H), 1,39 (с, 9H), 1,36-1,34 (м, 1H), 0,91-0,81 (м, 1H); MS (ESI):  $m/z$  (%)=390,16 (100%) [(M-100)+H] $^+$ , 488,17 (100%) (M-1).

Пример-84.

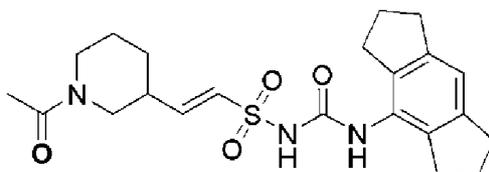
(E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(1-(метилсульфонил)пиперидин-3-ил)этенсульфонамид.



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ =10,4 (шир. с, 1H), 7,98 (с, 1H), 6,93 (с, 1H), 6,79 (д,  $J$ =15,2 Гц, 1H), 6,66 (дд,  $J$ =15,2 Гц,  $J$ =6,4 Гц, 1H), 3,47-3,39 (м, 2H), 2,87 (с, 3H), 2,80 (т,  $J$ =7,6 Гц, 4H), 2,68 (т,  $J$ =7,6 Гц, 4H), 2,60-2,46 (м, 3H), 2,00-1,91 (м, 4H), 1,80-1,72 (м, 2H), 1,57-1,49 (м, 1H), 1,35-1,24 (м, 1H); MS (ESI):  $m/z$  (%)=468,14 (100%) (M+H) $^+$ , 490,40 (50%) (M+Na), 466,111 (100%) (M-1).

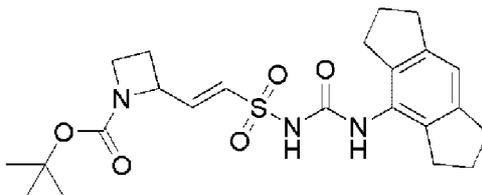
Пример-85.

(E)-2-(1-ацетилпиперидин-3-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)карбамоил)этен-сульфонамид.



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ =8,00 (с, 1H), 6,94 (с, 1H), 6,80-6,65 (м, 2H), 4,16-4,10 (м, 1H), 3,77-3,63 (м, 1H), 3,09-2,93 (м, 1H), 2,80 (т,  $J$ =7,2 Гц, 4H), 2,75-2,64 (м, 5H), 2,39-2,26 (м, 1H), 2,00-1,91 (м, 7H), 1,90-1,77 (м, 1H), 1,74-1,57 (м, 1H), 1,54-1,28 (м, 2H); MS (ESI):  $m/z$  (%)=468,14 (100%) (M+H) $^+$ , 490,40 (50%) (M+Na), 466,11 (100%) (M-1).

Пример-86.  
трет-бутил (E)-2-(2-(N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)сульфоамил)винил)-азетидин-1-карбоксилат.

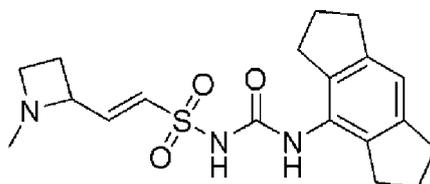


Соединение примера 86 получали в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения-3а, с использованием промежуточного соединения-11.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ =10,57 (шир. с, 1H), 7,83 (с, 1H), 6,89 (с, 1H), 6,73 (д, J=15,2 Гц, 1H), 6,66 (дд, J=15,2 Гц, J=4,4 Гц, 1H), 4,73-4,84 (м, 1H), 3,80-3,70 (м, 2H), 2,79 (т, J=7,2 Гц, 4H), 2,69 (т, J=7,2 Гц, 4H), 2,46-2,33 (м, 1H), 2,04-1,97 (м, 5H), 1,35 (с, 9H); MS (ESI): m/z (%)=484,84 (90%) (M+H) $^+$ , 460,23 (100%) (M-1).

Пример-87.

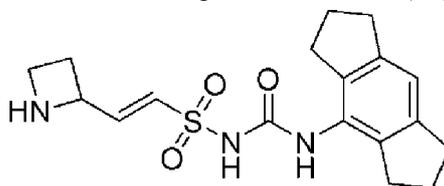
(E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(1-метилазетидин-2-ил)этен-1-сульфонамид.



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ =10,45 (шир. с, 1H), 7,98 (с, 1H), 6,92 (с, 1H), 6,84 (д, J=14,8 Гц, 1H), 6,72 (дд, J=15,2 Гц, J=5,2 Гц, 1H), 3,95-3,82 (м, 1H), 3,44-3,36 (м, 2H), 3,09-2,95 (м, 1H), 2,80 (т, J=7,2 Гц, 4H), 2,68 (т, J=6,8 Гц, 4H), 2,30 (с, 3H), 2,26-2,20 (м, 1H), 2,03-1,89 (м, 4H); MS (ESI): m/z (%)=376,19 (100%) (M+H) $^+$ , 374,16 (100%) (M-1).

Пример-88.

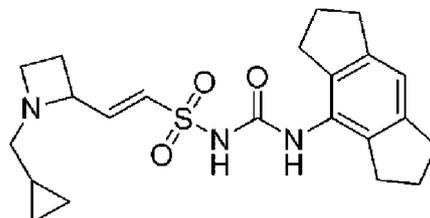
(E)-2-(азетидин-2-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)этен-1-сульфонамид.



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ =7,51 (с, 1H), 6,94 (д, J=15,2 Гц, 1H), 6,80 (с, 1H), 6,55 (дд, J=15,2 Гц, J=7,2 Гц, 1H), 5,01-4,95 (м, 1H), 3,89-3,82 (м, 1H), 3,72-3,62 (м, 1H), 2,77 (т, J=7,2 Гц, 4H), 2,70 (т, J=6,8 Гц, 4H), 2,50-2,33 (м, 1H), 1,96-1,88 (м, 5H); MS (ESI): m/z (%)=362,24 (100%) (M+H) $^+$ .

Пример-89.

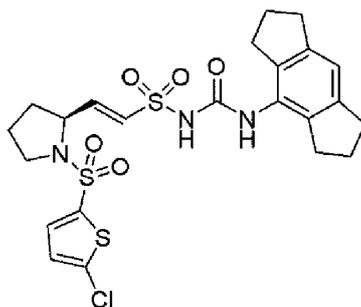
(R,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид.



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ =10,36 (шир. с, 1H), 7,99 (с, 1H), 6,94-6,90 (м, 2H), 6,77 (дд, J=14,8 Гц, J=5,2 Гц, 1H), 3,99-3,86 (м, 1H), 3,46-3,39 (м, 2H), 3,13-2,96 (м, 1H), 2,80 (т, J=7,2 Гц, 4H), 2,66 (т, J=7,2 Гц, 4H), 2,51-2,33 (м, 1H), 2,30-2,16 (м, 1H), 1,99-1,92 (м, 5H), 0,82-0,61 (м, 1H), 0,50-0,30 (м, 2H), 0,22-0,08 (м, 2H); MS (ESI): m/z (%)=416,29 (100%) (M+H) $^+$ .

Пример-90.

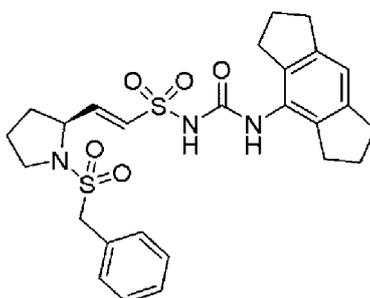
(S,E)-2-(1-((5-хлортиофен-2-ил)сульфонил)пирролидин-2-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)этенсульфонамид.



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ =8,01 (с, 1H), 7,68 (т,  $J$ =1,2 Гц, 1H), 7,36 (д,  $J$ =4,0 Гц, 1H), 6,90 (с, 1H), 6,85 (с, 1H), 6,82 (с, 1H), 4,40 (д,  $J$ =5,2 Гц, 1H), 3,43 (т,  $J$ =6,8 Гц, 1H), 3,32 (с, 1H), 3,20 (д,  $J$ =7,6 Гц, 1H), 2,80 (т,  $J$ =7,2 Гц, 4H), 2,69 (т,  $J$ =8,8 Гц, 4H), 1,95 (м, 4H), 1,74 (м, 3H), 1,64 (с, 1H); MS (ESI):  $m/z$  (%)=556 (100%) (M+1).

Пример-91.

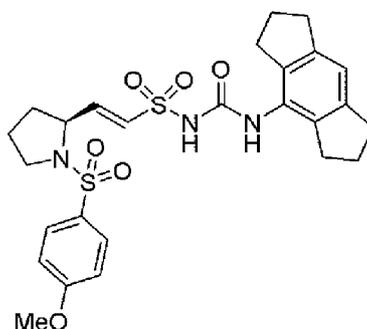
(S,E)-2-(1-(бензилсульфонил)пирролидин-2-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)этенсульфонамид.



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ =7,86 (с, 1H), 7,42 (м, 2H), 7,34 (т,  $J$ =4,0 Гц, 3H), 6,87 (с, 1H), 6,71 (с, 1H), 6,45 (м, 1H), 4,46 (с, 2H), 4,37 (д,  $J$ =8,0 Гц, 1H), 3,22 (с, 1H), 2,78 (т,  $J$ =7,6 Гц, 4H), 2,66 (т,  $J$ =7,2 Гц, 4H), 1,99 (м, 1H), 1,95 (м, 4H), 1,74 (м, 3H); MS (ESI):  $m/z$  (%)=530 (100%) (M+1).

Пример-92.

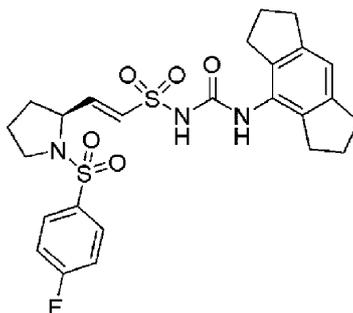
(S,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(1-((4-метоксифенил)сульфонил)пирролидин-2-ил)этенсульфонамид.



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ =7,93 (с, 1H), 7,79 (д,  $J$ =2,8 Гц, 2H), 7,12 (д,  $J$ =2,0 Гц, 2H), 6,90 (с, 1H), 6,85 (с, 1H), 6,66 (с, 1H), 6,60 (д,  $J$ =5,6 Гц, 1H), 6,57 (д,  $J$ =4,4 Гц, 1H), 4,4 (м, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,22 (м, 1H), 2,78 (т,  $J$ =7,2 Гц, 4H), 2,70 (т,  $J$ =7,2 Гц, 4H), 1,99 (м, 4H), 1,68 (м, 3H), 1,60 (м, 1H); MS (ESI):  $m/z$  (%)=546 (100%) (M+1).

Пример-93.

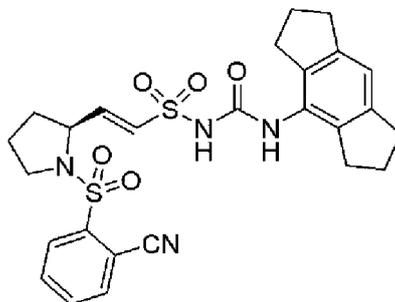
(S,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(1-((4-фторфенил)сульфонил)пирролидин-2-ил)этенсульфонамид.



<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ=8,02 (с, 1H), 7,94 (д, J=2,0 Гц, 2H), 7,47 (д, J=3,6 Гц, 2H), 6,90 (с, 1H), 6,87 (с, 1H), 6,68 (д, J=9,6 Гц, 1H), 4,41 (м, 1H), 3,36 (м, 1H), 2,78(т, J=7,2 Гц, 4H), 2,69 (т, J=7,2 Гц, 4H), 1,99 (м, 4H), 1,68 (м, 3H), 1,60 (м, 1H); MS (ESI): m/z (%)=534 (100%) (M+1).

Пример-94.

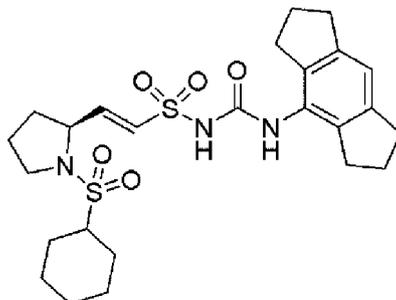
(S,E)-2-(1-((2-цианофенил)сульфонил)пирролидин-2-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)этенсульфонамид.



<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ=8,11 (д, J=1,2 Гц, 2H), 7,90 (д, J=1,2 Гц, 2H), 7,83 (с, 1H), 6,82 (с, 1H), 6,70 (д, J=14,8 Гц, 1H), 6,30 (с, 1H), 4,51 (с, 1H), 3,32 (с, 2H), 2,77(т, J=7,2 Гц, 4H), 2,70 (т, J=7,2 Гц, 4H), 1,92 (м, 4H), 1,80 (м, 2H), 1,74 (м, 2H); MS (ESI): m/z (%)=541,14 (100%) (M+1).

Пример-95.

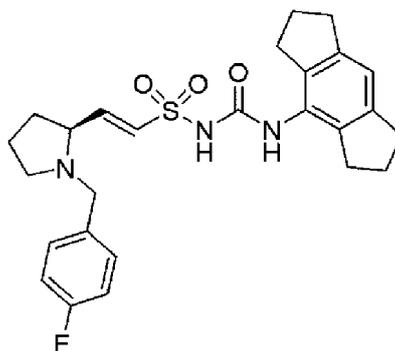
(S,E)-2-(1-(4-циклогексилсульфонил)пирролидин-2-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)этенсульфонамид.



<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ=7,78 (с, 1H), 6,85 (с, 1H), 6,70 (д, J=14,8 Гц, 1H), 6,41 (с, 1H), 4,46 (с, 1H), 3,42 (м, 1H), 3,08 (с, 1H), 2,78(т, J=7,6 Гц, 4H), 2,70 (т, J=7,2 Гц, 4H), 2,09 (д, J=4,8 Гц, 1H), 1,94 (м, 7H), 1,83 (м, 3H), 1,72 (м, 1H), 1,52 (с, 1H), 1,32 (м, 3H), 1,24 (с, 2H), 1,08 (с, 1H); MS (ESI): m/z (%)=522,19 (100%) (M+1).

Пример-96.

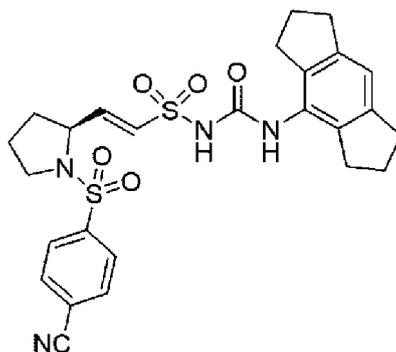
(S,E)-2-(1-(4-фторбензил)пирролидин-2-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)этенсульфонамид.



<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ=8,03 (с, 1H), 7,28 (т, J=6,0 Гц, 2H), 7,06 (т, J=8,8 Гц, 2H), 6,89 (с, 1H), 6,86 (с, 1H), 6,62 (м, 1H), 3,81 (д, J=13,2 Гц, 2H), 3,16 (м, 2H), 2,68 (т, J=5,6 Гц, 4H), 2,62 (т, J=7,2 Гц, 4H), 2,16 (м, 1H), 1,90 (м, 1H), 1,85 (м, 4H), 1,70 (м, 2H), 1,55 (м, 1H); MS (ESI): m/z (%)=484,19 (100%) (M+1).

Пример-97.

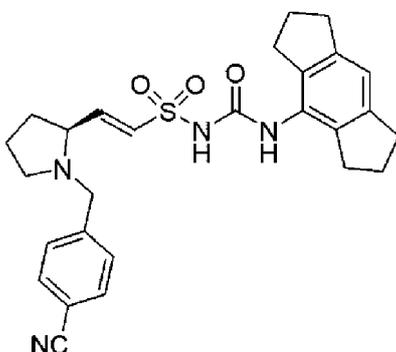
(S,E)-2-(1-((4-цианофенил)сульфонил)пирролидин-2-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)этен-1-сульфонамид.



<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ=8,06 (д, J=8,4 Гц, 2H), 8,01 (т, J=8,6 Гц, 2H), 7,86 (с, 1H), 6,87 (с, 1H), 6,80 (д, J=14,8 Гц, 1H), 6,42 (д, J=9,6 Гц, 1H), 4,44 (т, J=5,6 Гц, 1H), 3,36 (м, 2H), 3,18 (м, 1H), 2,78 (т, J=7,2 Гц, 4H), 2,70 (т, J=7,2 Гц, 4H), 1,92 (м, 4H), 1,67 (м, 3H), 1,56 (м, 1H); MS (ESI): m/z (%)=541,15 (100%) (M+1).

Пример-98.

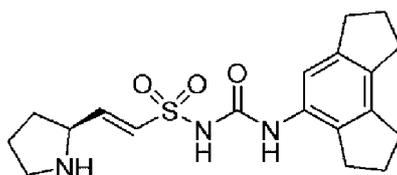
(S,E)-2-(1-(4-цианобензил)пирролидин-2-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)этен-1-сульфонамид.



<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ=8,01 (с, 1H), 7,89 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,51 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,97 (д, J=6,0 Гц, 1H), 6,91 (с, 1H), 6,65 (м, 1H), 3,86 (д, J=13,6 Гц, 2H), 3,25 (м, 1H), 2,79 (м, 5H), 2,61 (м, 4H), 2,22 (м, 1H), 2,12 (м, 1H), 1,98 (м, 4H), 1,72 (м, 2H), 1,76 (м, 1H); MS (ESI): m/z (%)=491,15 (100%) (M+1).

Пример-99.

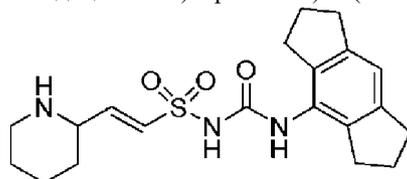
(S,E)-N-((1,2,3,6,7,8-гексагидро-as-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(пирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид.



<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ=8,90 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,26 (с, 1H), 6,98 (д, J<sub>1</sub>=0,8 Гц, 1H), 6,98 (т, J<sub>2</sub>=1,2 Гц, 1H), 6,38 (м, 1H), 4,08 (м, 1H), 3,22 (м, 2H), 2,70 (м, 8H), 2,15 (м, 1H), 1,98 (м, 6H), 1,71 (м, 1H), 1,56 (м, 1H); MS (ESI): m/z (%)=372,87 (100%) (M-1).

Пример-100.

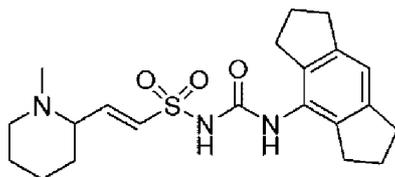
(E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(пиперидин-2-ил)этен-1-сульфонамид.



<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ=7,41 (с, 1H), 6,86 (д, J=15,6 Гц, 1H), 6,79 (с, 1H), 6,28 (д, J=6,0 Гц, 1H), 3,61 (с, 2H), 3,14 (д, J=12,8 Гц, 1H), 2,81 (т, J=7,2 Гц, 4H), 2,70 (т, J=7,2 Гц, 4H), 1,98 (м, 5H), 1,81 (м, 2H), 1,69 (м, 1H), 1,48 (м, 3H); MS (ESI): m/z (%)=390,13 (100%) (M+1).

Пример-101.

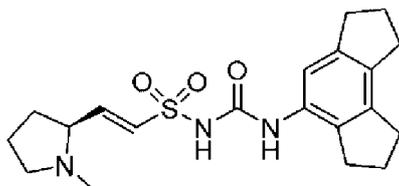
(E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(1-метилпиперидин-2-ил)этен-1-сульфонамид.



<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ=7,92 (с, 1H), 6,89 (с, 1H), 6,80 (д, J=14,8 Гц, 1H), 6,42 (д, J= 8,4 Гц, 1H), 2,92 (т, J=5,2 Гц, 2H), 2,82 (т, J=7,2 Гц, 4H), 2,72 (т, J=7,2 Гц, 4H), 2,27 (м, 4H), 1,92 (м, 5H), 1,62 (м, 3H), 1,44 (с, 2H); MS (ESI): m/z (%)=404,15 (100%) (M+1).

Пример-102.

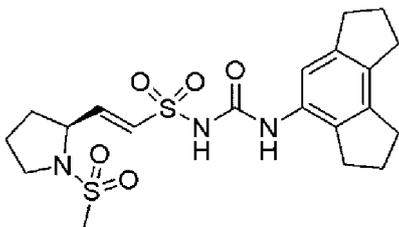
(E)-N-((1,2,3,6,7,8-гексагидро-ас-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид.



<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ=7,83 (с, 1H), 7,44 (с, 1H), 6,88 (д, J=14,8 Гц, 1H), 6,53 (д, J= 8,0 Гц, 1H), 3,13 (с, 3H), 2,82 (т, J=7,2 Гц, 4H), 2,72 (т, J=7,2 Гц, 4H), 2,39 (с, 2H), 2,33 (д, J=2,0 Гц, 3H), 2,11 (м, 5H), 1,81 (м, 2H), 1,78 (м, 1H); MS (ESI): m/z (%)=390,14 (100%) (M+1).

Пример-103.

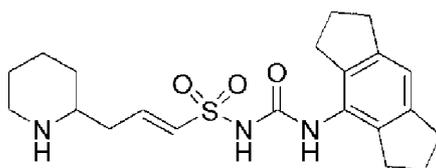
(E)-N-((1,2,3,6,7,8-гексагидро-ас-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(1-(метилсульфонил)пирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид.



<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ=7,87 (с, 1H), 7,45 (с, 1H), 6,77 (д, J=14,8 Гц, 1H), 6,68 (д, J= 4,8 Гц, 1H), 4,48 (т, J=4,0 Гц, 1H), 2,99 (с, 3H), 2,82 (т, J=7,2 Гц, 4H), 2,72 (т, J=7,2 Гц, 4H), 2,11 (м, 5H), 1,81 (м, 3H); MS (ESI): m/z (%)=454,09 (100%) (M+1).

Пример-104.

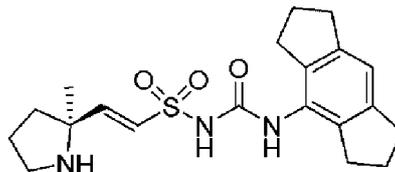
(E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-3-(пиперидин-2-ил)проп-1-ен-1-сульфонамид.



<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ=7,44 (с, 1H), 6,79 (с, 1H), 6,47 (д, J=15,2 Гц, 1H), 6,20 (м, 1H), 2,85 (т, J=7,2 Гц, 5H), 2,70 (т, J=7,2 Гц, 4H), 2,33 (т, J=1,6 Гц, 2H), 1,98 (м, 6H), 1,73 (м, 3H), 1,61 (с, 1H), 1,38 (м, 2H), 1,24 (с, 1H); MS (ESI): m/z (%)=404,20 (100%) (M+1).

Пример-105.

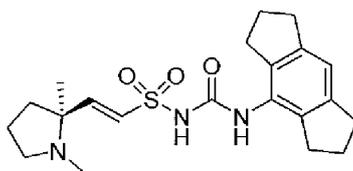
(S,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(2-метилпирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид.



<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ=7,52 (с, 1H), 6,88 (д, J=15,6 Гц, 1H), 6,81 (с, 1H), 6,46 (д, J=15,6 Гц, 1H), 3,21 (м, 2H), 3,12 (м, 1H), 2,75 (т, J=7,2 Гц, 4H), 2,69 (т, J=7,2 Гц, 4H), 1,98 (м, 7H), 1,78 (с, 2H), 1,38 (с, 3H); MS (ESI): m/z (%)=390,24 (100%) (M+1).

Пример-106.

(S,E)-2-(1,2-диметилпирролидин-2-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)этен-1-сульфонамид.

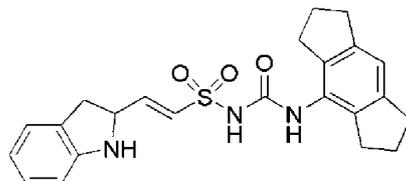


$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ =8,04 (с, 1H), 6,93 (с, 1H), 6,73 (д,  $J$ =15,2 Гц, 1H), 6,65 (д,  $J$ = 15,2 Гц, 1H), 2,80 (т,  $J$ =7,2 Гц, 4H), 2,68 (т,  $J$ =7,2 Гц, 4H), 2,20 (с, 3H), 1,96 (м, 4H), 1,72 (м, 4H), 1,13 (с, 3H); MS (ESI):  $m/z$  (%)=404,25 (100%) (M+1).

Альтернативно, соединение примера 106 также получали в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения-7b (пример 111), с использованием промежуточного соединения 9 и (S)-1,2-диметилпирролидин-2-карбальдегида, вместе с обычными методами, известными специалистам в области органического синтеза.

Пример-107.

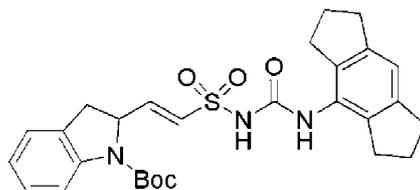
(E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(индолин-2-ил)этен-1-сульфонамид.



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ =7,89 (с, 1H), 7,04 (д,  $J$ =3,2 Гц, 1H), 6,99 (д,  $J$ =6,8 Гц, 1H), 6,93 (д,  $J$ =8,0 Гц, 1H), 6,82 (д,  $J$ =8,0 Гц, 1H), 6,62 (д,  $J$ =13,8 Гц, 1H), 6,51 (д,  $J$ = 7,6 Гц, 2H), 5,95 (с, 1H), 4,4 (т,  $J$ =7,2 Гц, 4H), 2,67 (т,  $J$ =7,2 Гц, 4H), 1,95 (м, 1H); MS (ESI):  $m/z$  (%)=424,20 (100%) (M+1).

Пример-108.

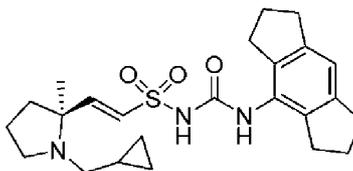
трет-бутил (E)-2-(2-(N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)сульфамоил)винил)индолин-1-карбоксилат.



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ =8,11 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,20 (д,  $J$ =8,8 Гц, 1H), 7,17 (с, 1H), 6,99 (д,  $J$ 1=0,8 Гц, 1H), 6,97 (д,  $J$ 2=0,8 Гц, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,78 (д,  $J$ =6,0 Гц, 1H), 6,66 (д,  $J$ =15,6 Гц, 1H), 5,10 (м, 1H), 5,12 (м, 1H), 3,50 (м, 1H), 2,80 (т,  $J$ =7,2 Гц, 5H), 2,62 (т,  $J$ =7,2 Гц, 4H), 1,96 (м, 5H), 1,45 (с, 10H); MS (ESI):  $m/z$  (%)=522,20 (100%) (M-1).

Пример-109.

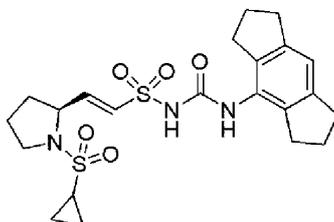
((S,E)-2-(1-(циклопропилметил)-2-метилпирролидин-2-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)этен-1-сульфонамид.



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ =7,42 (с, 1H), 6,78 (с, 1H), 6,57 (д,  $J$ =15,6 Гц, 1H), 6,21 (д,  $J$ =15,2 Гц, 1H), 2,93 (т,  $J$ =6,4 Гц, 1H), 2,76 (т,  $J$ =7,2 Гц, 4H), 2,69 (т,  $J$ =7,2 Гц, 4H), 2,33 (т,  $J$ =1,62 Гц, 1H), 2,27 (т,  $J$ =6,8 Гц, 1H), 2,01 (м, 1H), 1,93 (м, 4H), 1,76 (д,  $J$ =5,62 Гц, 1H), 1,68 (д,  $J$ =8,0 Гц, 1H), 1,60 (д,  $J$ =4,4 Гц, 1H), 1,0 (с, 2H), 0,38 (т,  $J$ =7,6 Гц, 2H); MS (ESI):  $m/z$  (%)=444,26 (100%) (M+1).

Пример-110.

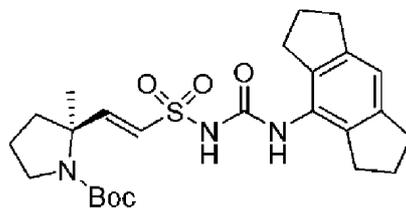
(S,E)-2-(1-(циклопропилсульфонил)пирролидин-2-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)этен-1-сульфонамид.



<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ=8,05 (с, 1H), 6,94 (с, 1H), 6,81 (д, J=0,8 Гц, 1H), 6,77 (д, J= 1,2 Гц, 1H), 6,68 (д, J=15,2 Гц, 1H), 4,57 (м, 1H), 3,43 (м, 1H), 2,80 (т, J=7,2 Гц, 1H), 2,68 (т, J=7,2 Гц, 4H), 1,99 (м, 5H), 1,81 (м, 2H), 0,95 (д, J=6,4 Гц, 4H); MS (ESI): m/z (%)=480,20 (100%) (M+1).

Пример-111.

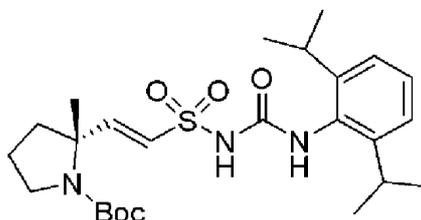
трет-бутил (S,E)-2-(2-(N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)сульфамоил)винил)-2-метилпирролидин-1-карбоксилат.



<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ=7,97 (с, 1H), 6,91 (с, 1H), 6,72 (д, J=15,2 Гц, 1H), 6,54 (д, J=7,68 Гц, 1H), 2,80 (т, J=7,2 Гц, 4H), 2,68 (т, J=7,2 Гц, 5H), 1,97 (м, 4H), 1,89 (с, 3H), 1,80 (м, 4H), 1,48 (с, 2H), 1,44 (с, 2H), 1,38 (с, 10H); MS (ESI): m/z (%)=488,24 (100%) (M-1).

Пример-112.

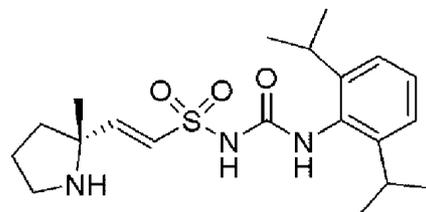
трет-бутил (R,E)-2-(2-(N-((2,6-диизопропилфенил)карбамоил)сульфамоил)винил)-2-метилпирролидин-1-карбоксилат.



<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ=10,55 (с, 1H), 7,89 (д, J=16,0 Гц, 1H), 7,27 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,16 (д, J=7,6 Гц, 2H), 6,89-6,79 (м, 1H), 6,56-6,49 (м, 1H), 3,39-3,35 (м, 2H), 3,05-3,00 (м, 2H), 1,93-1,90 (м, 1H), 1,83-1,77 (м, 2H), 1,69-1,64 (м, 1H), 1,44 (с, 3H), 1,37 (с, 9H), 1,13 (д, J=6,8 Гц, 12H); MS (ESI): m/z (%)=492,24 (100%) (M-1).

Пример-113.

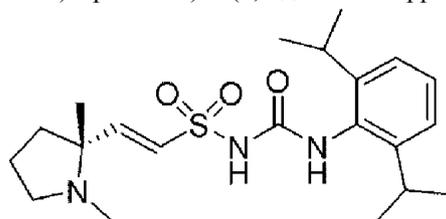
(R,E)-N-((2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-2-(2-метилпирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид-2,2,2-трифторацетат.



<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ=11,10 (шир. с, 1H), 9,08 (шир. с, 2H), 8,24 (с, 1H), 7,27 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,16 (д, J=7,6 Гц, 2H), 7,11 (д, J=15,6 Гц, 1H), 7,05 (д, J=15,2 Гц, 1H), 3,33-3,29 (м, 2H), 3,07-3,00 (м, 2H), 2,13-1,83 (м, 4H), 1,46 (с, 3H), 1,12 (д, J=6,8 Гц, 12H); MS (ESI): m/z (%)=392,22 (100%) (M-TFA)<sup>+</sup>;

Пример-114.

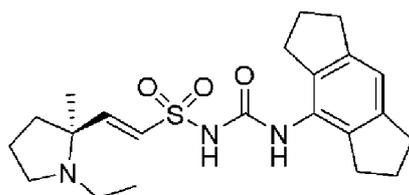
(R,E)-N-((2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-2-(1,2-диметилпирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид.



<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 10,45 (шир. с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,25 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,15 (д, J=8,0 Гц, 2H), 6,73 (д, J=15,2 Гц, 1H), 6,68 (д, J=15,6 Гц, 1H), 3,33-3,22 (м, 2H), 2,83-2,80 (м, 1H), 2,73-2,67 (м, 1H), 2,15 (с, 3H), 1,80-1,69 (м, 4H), 1,18-1,10 (м, 15H); MS (ESI): m/z (%) = 408,23 (100%) (M+H)<sup>+</sup>.

Пример-115.

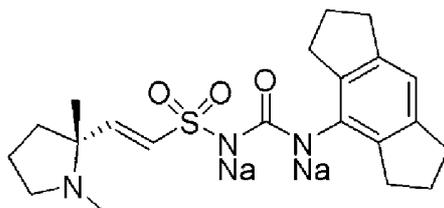
(S,E)-2-(1-этил-2-метилпирролидин-2-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)этен-1-сульфонамид.



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ =10,45 (шир. с, 1H), 8,05 (шир. с, 1H), 6,93 (с, 1H), 6,74 (д,  $J$ =15,2 Гц, 1H), 6,68 (д,  $J$ =15,6 Гц, 1H), 2,96-2,89 (м, 2H), 2,80 (т,  $J$ =7,2 Гц, 4H), 2,67 (т,  $J$ =7,6 Гц, 6H), 1,96 (квин.,  $J$ =7,2 Гц, 4H), 1,79-1,72 (м, 4H), 1,14 (с, 3H), 1,02 (т,  $J$ =6,4 Гц, 3H); MS (ESI):  $m/z$  (%)=418,16 (100%) ( $M+H$ ) $^+$ .

Пример-116.

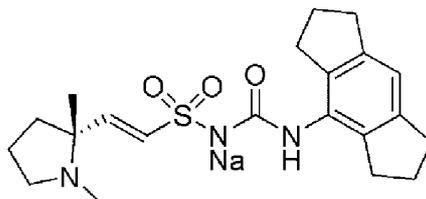
Биснатрий (R,E)-((2-(1,2-диметилпирролидин-2-ил)винил)сульфонил)((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)амид.



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ =6,76 (с, 1H), 6,56 (д,  $J$ =15,6 Гц, 1H), 6,20 (д,  $J$ =15,6 Гц, 1H), 2,75 (т,  $J$ =7,6 Гц, 5H), 2,69 (т,  $J$ =7,2 Гц, 4H), 2,64-2,59 (м, 1H), 2,08 (с, 3H), 1,90 (квин.,  $J$ =7,2 Гц, 4H), 1,74-1,68 (м, 3H), 1,62-1,61 (м, 1H), 1,01 (с, 3H); MS (ESI):  $m/z$  (%)=404,17 (100%) ( $M-2Na$ ) $^+$ .

Пример-117.

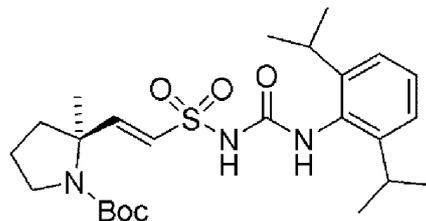
Натрий(R,E)-((2-(1,2-диметилпирролидин-2-ил)винил)сульфонил)((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)амид.



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ =7,36 (с, 1H), 6,77 (с, 1H), 6,57 (д,  $J$ =15,6 Гц, 1H), 6,19 (д,  $J$ =15,6 Гц, 1H), 2,76 (т,  $J$ =7,2 Гц, 5H), 2,69 (т,  $J$ =7,2 Гц, 4H), 2,64-2,59 (м, 1H), 2,08 (с, 3H), 1,91 (квин.,  $J$ =7,6 Гц, 4H), 1,74-1,68 (м, 3H), 1,62-1,60 (м, 1H), 1,01 (с, 3H); MS (ESI):  $m/z$  (%)=404,17 (100%) ( $M-Na$ ) $^+$ .

Пример-118.

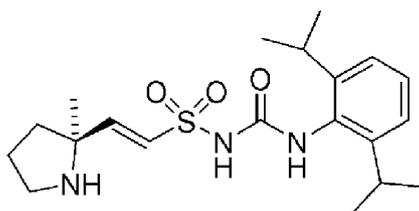
трет-бутил (S,E)-2-(2-(N-((2,6-диизопропилфенил)карбамоил)сульфамоил)винил)-2-метилпирролидин-1-карбоксилат.



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ =10,55 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,27 (т,  $J$ =7,6 Гц, 1H), 7,16 (д,  $J$ =7,6 Гц, 2H), 6,84 (д,  $J$ =15,6 Гц, 1H), 6,56 (д,  $J$ =15,6 Гц, 1H), 3,37 (т,  $J$ =6,4 Гц, 2H), 3,03 (т,  $J$ =6,4 Гц, 2H), 1,91-1,90 (м, 1H), 1,83-1,77 (м, 2H), 1,69-1,64 (м, 1H), 1,44 (с, 3H), 1,37 (с, 9H), 1,13 (д,  $J$ =6,8 Гц, 12H); MS (ESI):  $m/z$  (%)=494,31 (10%) ( $M+1$ ) $^+$ .

Пример-119.

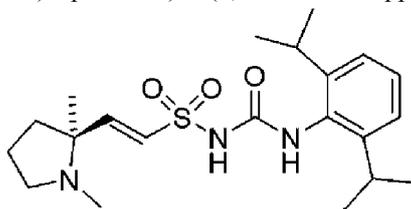
(S,E)-N-((2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-2-(2-метилпирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид-2,2,2-трифторацетат.



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ =11,10 (шир. с, 1H), 9,10 (шир. с, 2H), 8,28 (с, 1H), 7,27 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,16 (д, J=7,6 Гц, 2H), 7,12 (д, J=15,6 Гц, 1H), 7,00 (д, J=15,2 Гц, 1H), 3,35-3,30 (м, 1H), 3,24-3,20 (м, 1H), 3,07-3,00 (м, 2H), 2,10-1,98 (м, 2H), 1,93-1,85 (м, 2H), 1,46 (с, 3H), 1,12 (д, J=6,8 Гц, 12H); MS (ESI): m/z (%)=394,27 (100%) (M-TFA) $^+$ .

Пример-120.

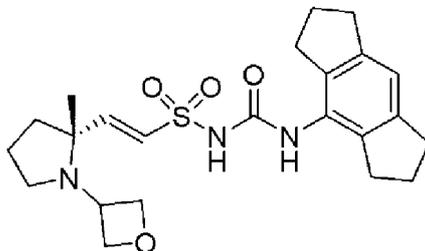
(S,E)-N-((2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-2-(1,2-диметилпирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид.



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ =10,10 (шир. с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,25 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,13 (д, J=7,6 Гц, 2H), 6,68 (д, J=14,8 Гц, 1H), 6,61 (д, J=15,6 Гц, 1H), 3,07-3,02 (м, 2H), 2,85-2,83 (м, 1H), 2,69-2,67 (м, 1H), 2,14 (с, 3H), 1,82-1,66 (м, 4H), 1,12-1,07 (м, 15H); MS (ESI): m/z (%)=408,23 (100%) (M+H) $^+$ .

Пример-121.

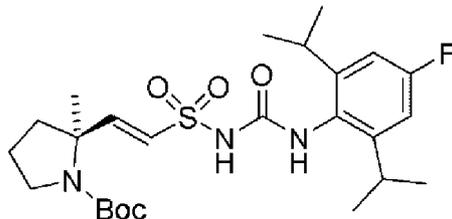
(R,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(2-метил-1-(оксетан-3-ил)пирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид.



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ =10,39 (шир. с, 1H), 8,14 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,71-6,59 (м, 2H), 4,65 (т, J=6,4 Гц, 1H), 4,55 (т, J=6,8 Гц, 1H), 4,45-4,39 (м, 2H), 4,05-3,98 (м, 1H), 3,13-3,07 (м, 1H), 3,02-2,99 (м, 1H), 2,81 (т, J=7,2 Гц, 4H), 2,69 (т, J=7,2 Гц, 4H), 2,01-1,63 (м, 8H), 1,03 (с, 3H); MS (ESI): m/z (%)=446,24 (100%) (M+H) $^+$ .

Пример-122.

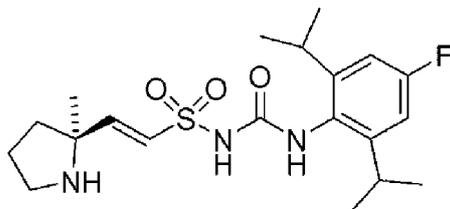
трет-бутил (S,E)-2-(2-(N-((4-фтор-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)сульфамоил)винил)-2-метилпирролидин-1-карбоксилат.



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ =10,61 (шир. с, 1H), 7,89-7,85 (м, 1H), 6,97 (д, J=10 Гц, 2H), 6,90-6,79 (м, 1H), 6,55-6,49 (м, 1H), 3,38-3,35 (м, 2H), 3,03-3,01 (м, 2H), 1,92-1,64 (м, 3H), 1,47-1,43 (м, 3H), 1,36 (с, 9H), 1,11 (д, J=7,2 Гц, 12H); MS (ESI): m/z (%)=512,30 (8%) (M+H) $^+$ , 534,29 (8%) (M+Na) $^+$ .

Пример-123.

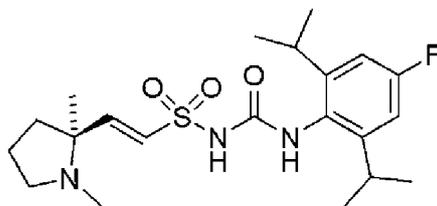
(S,E)-N-((4-фтор-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-2-(2-метилпирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид 2,2,2-трифторацетат.



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ =11,11 (шир. с, 1H), 9,08 (шир. с, 2H), 8,25 (с, 1H), 7,09 (д, J=15,6 Гц, 1H), 7,00-6,95 (м, 3H), 3,42-3,40 (м, 1H), 3,21-3,17 (м, 1H), 3,06-2,99 (м, 2H), 2,10-1,83 (м, 4H), 1,45 (с, 3H), 1,11 (д, J=5,6 Гц, 12H); MS (ESI): m/z (%)=412,23 (100%) (M+H) $^+$ ;

Пример-124.

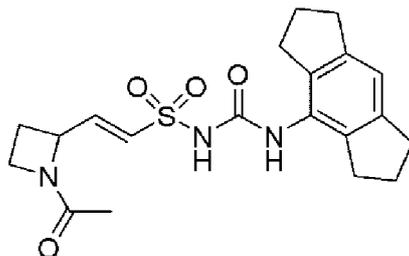
(S,E)-2-(1,2-диметилпирролидин-2-ил)-N-((4-фтор-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)этен-1-сульфонамид.



<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ=7,87 (с, 1H), 6,93 (д, J=10Гц, 2H); 6,66-6,92 (м, 2H), 3,10-3,04 (м, 2H), 2,83-2,67 (м, 2H), 2,15 (с, 3H), 1,76-1,69 (м, 4H), 1,11-1,09 (м, 15H); MS (ESI): m/z (%)=426,29 (100%) (M+H)<sup>+</sup>;

Пример-125.

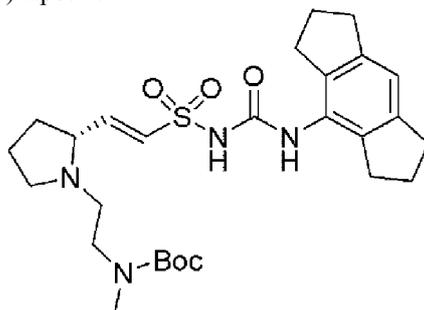
(E)-2-(1-ацетилзетидин-2-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)этен-1-сульфонамид.



<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ=10,40 (шир. с, 1H), 8,15-8,09 (м, 1H), 6,96-6,71 (м, 3H), 5,14-4,87 (м, 1H), 2,81 (т, J=7,2 Гц, 4H), 2,77-2,64 (м, 4H), 2,60-2,56 (м, 1H), 2,01-1,94 (м, 5H), 1,78 (с, 2H), 1,66 (с, 1H); MS (ESI): m/z (%)=404,11 (100%) (M+H)<sup>+</sup>.

Пример-126.

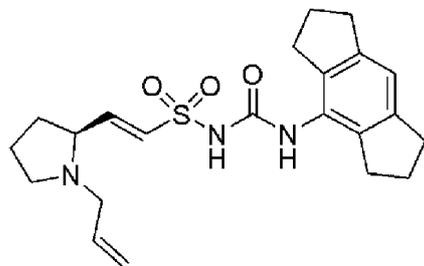
трет-бутил(R,E)-2-(2-(2-(N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)сульфамойл)винил)пирролидин-1-ил)этил(метил)карбамат.



<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ=10,38 (шир. с, 1H), 8,05 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,80 (д, J=14,4 Гц, 1H), 6,63 (дд, J=14,8 Гц J=6,8 Гц, 1H), 3,23-3,07 (м, 4H), 2,81 (т, J=7,2 Гц, 4H), 2,72-2,58 (м, 8H), 2,33-2,18 (м, 2H), 2,03-1,91 (м, 5H), 1,83-1,62 (м, 2H), 1,55-1,46 (м, 1H), 1,37 (с, 9H); MS (ESI): m/z (%)=533,21 (100%) (M+H)<sup>+</sup>.

Пример-127.

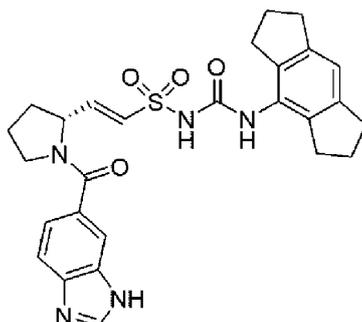
(S,E)-2-(1-аллилпирролидин-2-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)этен-1-сульфонамид.



<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ=8,07 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,84 (д, J=15,2 Гц, 1H), 6,64 (дд, J=15,2 Гц, J=7,2 Гц, 1H), 5,85-5,80 (м, 1H), 5,19-5,14 (м, 1H), 5,09-5,07 (м, 1H), 3,28-3,27 (м, 1H), 3,21-3,15 (м, 1H), 3,05-3,01 (м, 1H), 2,86-2,78 (м, 4H), 2,73-2,64 (м, 4H), 2,60-2,56 (м, 1H), 2,30-2,23 (м, 1H), 2,07-1,97 (м, 5H), 1,80-1,70 (м, 2H), 1,59-1,50 (м, 1H); MS (ESI): m/z (%)=416,14 (100%) (M+H)<sup>+</sup>.

Пример-128.

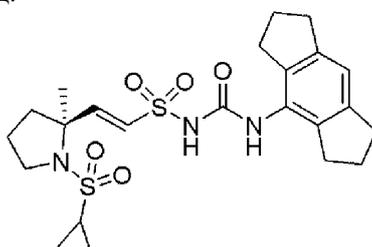
(S,E)-2-(1-(1H-бензо[d]имидазол-6-карбонил)пирролидин-2-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)этен-1-сульфонамид.



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ =12,65 (шир. с, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,85-7,69 (м, 1H), 7,67-7,50 (м, 1H), 7,49-7,23 (м, 1H), 6,92 (с, 1H), 6,91-6,53 (м, 2H), 4,98-4,68 (м, 1H), 3,72-3,53 (м, 1H), 3,50-3,42 (м, 1H), 2,86-2,72 (м, 4H), 2,66 (т,  $J$ =6,8 Гц, 4H), 2,29-2,12 (м, 1H), 1,98-1,77 (м, 7H); MS (ESI):  $m/z$  (%)=520,24 (90%) (M+H) $^+$ .

Пример-129.

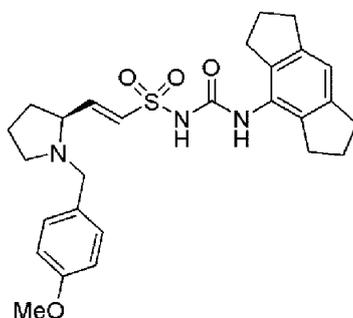
(S,E)-2-(1-(циклопропилсульфонил)-2-метилпирролидин-2-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)этен-1-сульфонамид.



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ =8,01 (с, 1H), 6,94 (с, 1H), 6,86 (д,  $J$ =15,2 Гц, 1H), 6,71 (дд,  $J$ =14,8 Гц,  $J$ =6,4 Гц, 1H), 3,46 (т,  $J$ =6,8 Гц, 2H), 2,80 (т,  $J$ =7,2 Гц, 4H), 2,68 (т,  $J$ =7,2 Гц, 4H), 2,63-2,56 (м, 2H), 2,07-1,91 (м, 6H), 1,90-1,74 (м, 1H), 1,57 (с, 3H), 0,97-0,89 (м, 4H); MS (ESI):  $m/z$  (%)=494,22 (100%) (M+H) $^+$ .

Пример-130.

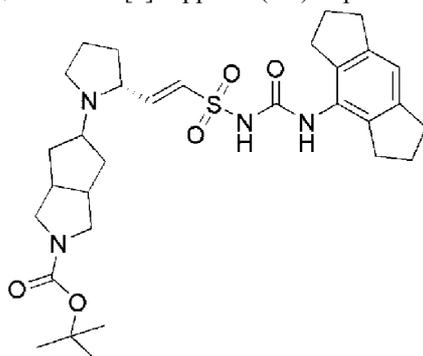
(S,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(1-(4-метоксибензил)пирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид.



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ =8,01 (с, 1H), 7,20 (д,  $J$ =8,4 Гц, 2H), 7,16 (д,  $J$ =8,4 Гц, 2H), 6,97 (д,  $J$ =6,0 Гц, 1H), 6,91 (с, 1H), 6,65 (м, 1H), 3,86 (д,  $J$ =13,6 Гц, 2H), 3,25 (м, 1H), 2,80 (т,  $J$ =7,2 Гц, 1H), 2,68 (т,  $J$ =7,2 Гц, 4H), 2,12 (м, 1H), 1,98 (м, 4H), 1,72 (м, 2H), 1,76 (м, 1H); MS (ESI):  $m/z$  (%)=496,33 (100%) (M+1).

Пример-131.

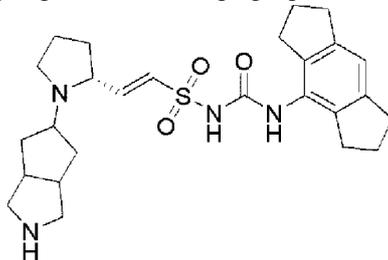
трет-бутил 5-((R)-2-((E)-2-(N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)сульфамоил)винил)пирролидин-1-ил)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилат.



<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ=10,34 (шир. с, 1H), 8,03 (с, 1H), 6,94 (с, 1H), 6,84 (д, J=14,8 Гц, 1H), 6,66 (дд, J=14,8 Гц, J=7,6 Гц, 1H), 3,48-3,35 (м, 1H), 3,14-3,07 (м, 2H), 3,99-2,88 (м, 2H), 2,81 (т, J=6,8 Гц, 4H), 2,69-2,66 (м, 5H), 2,47-2,39 (м, 3H), 2,01-1,91 (м, 7H), 1,81-1,69 (м, 2H), 1,66-1,50 (м, 2H), 1,38 (с, 9H), 1,31-1,08 (м, 2H); MS (ESI): m/z (%)=585,29 (100%) (M+H)<sup>+</sup>.

Пример-132.

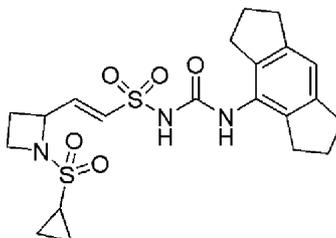
(E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-((2R)-1-(октагидроцикло-пента[с]пиррол-5-ил)пирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид 2,2,2-трифторацетат.



<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ=10,54 (шир. с, 1H), 9,08 (с, 1H), 8,57 (с, 2H), 7,24-7,22 (м, 1H), 6,97 (с, 1H), 6,91-6,81(м, 1H), 4,50-4,28 (м, 1H), 3,63-3,45 (м, 2H), 3,39-3,16 (м, 2H), 3,17-2,93 (м, 2H), 2,82 (т, J=7,2 Гц, 4H), 2,77-2,64 (м, 5H), 2,38-2,09 (м, 3H), 2,01-1,91 (м, 6H), 1,90-1,78 (м, 1H), 1,62-1,39 (м, 2H), 1,05-1,03 (м, 2H); MS (ESI): m/z (%)=485,25 (100%) (M+H)<sup>+</sup>.

Пример-133.

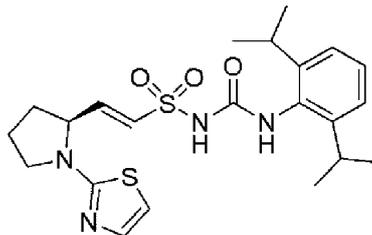
(E)-2-(1-(циклопропилсульфонил)азетидин-2-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)этен-1-сульфонамид.



<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ=10,54 (шир. с, 1H), 8,12 (с, 1H), 6,97-6,93 (м, 2H), 6,86 (дд, J=15,2 Гц, J=4,8 Гц, 1H), 5,08-5,02 (м, 1H), 4,05-3,99 (м, 1H), 3,66-3,61 (м, 1H), 2,81 (т, J=7,2 Гц, 4H), 2,78-2,73 (м, 1H), 2,68 (т, J=7,2 Гц, 4H), 2,46-2,43 (м, 1H), 2,15-2,10 (м, 1H), 2,01-1,94 (м, 4H), 1,05-0,98 (м, 2H), 0,94-0,90 (м, 2H); MS (ESI): m/z (%)=466,08 (100%) (M+H)<sup>+</sup>.

Пример-134.

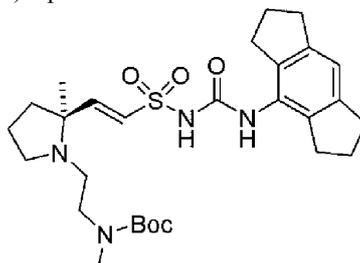
(S,E)-N-((2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-2-(1-(тиазол-2-ил)пирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид.



<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ=10,59 (шир. с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,28-7,25 (м, 1H), 7,16-7,13 (м, 3H), 6,85-6,76 (м, 2H), 6,66 (д, J=15,2 Гц, 1H), 4,57-4,55 (м, 1H), 3,51-3,50 (м, 1H), 3,39-3,37 (м, 1H), 3,05-2,98 (м, 2H), 2,23-2,19 (м, 1H), 1,99-1,83 (м, 3H), 1,11 (д, J=6,8 Гц, 12H); MS (ESI): m/z (%)=463,16 (100%) (M+H)<sup>+</sup>.

Пример-135.

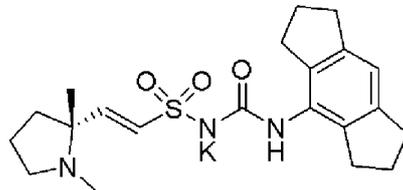
трет-бутил (S,E)-2-(2-(2-(N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)сульфамойл)винил)-2-метилпирролидин-1-ил)этил(метил)карбамат.



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta=10,37$  (шир. с, 1H), 8,06 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,72 (д,  $J=15,6$  Гц, 1H), 6,66 (д,  $J=15,6$  Гц, 1H), 3,2-3,17 (м, 1H), 2,81 (т,  $J=6,8$  Гц, 4H), 2,68-2,65 (м, 8H), 2,43-2,42 (м, 1H), 1,96 (квин.,  $J=7,2$  Гц, 4H), 1,75-1,65 (м, 4H), 1,41-1,37 (м, 12H), 1,1 (с, 3H); MS (ESI):  $m/z$  (%)=547,32 (100%) ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Пример-136.

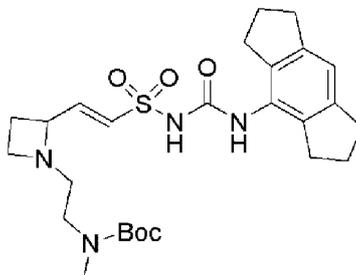
калий (R,E)-((2-(1,2-диметилпирролидин-2-ил)винил)сульфонил)((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)амид.



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta=7,33$  (с, 1H), 6,77 (с, 1H), 6,58 (д,  $J=15,6$  Гц, 1H), 6,18 (д,  $J=15,6$  Гц, 1H), 2,77-2,72 (м, 5H), 2,69 (т,  $J=7,2$  Гц, 4H), 2,64-2,58 (м, 1H), 2,08 (с, 3H), 1,90 (квин.,  $J=7,6$  Гц, 4H), 1,75-1,70 (м, 3H), 1,62-1,60 (м, 1H), 1,01 (с, 3H); MS (ESI):  $m/z$  (%)=404,21 (100%) ( $\text{M-K}$ ) $^+$ .

Пример-137.

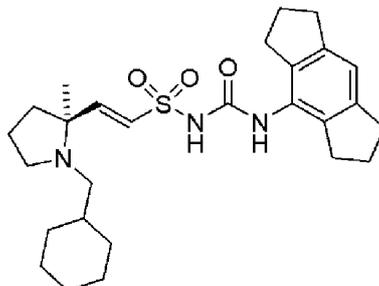
трет-бутил (E)-2-(2-(2-(N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)сульфамоил)винил)азетидин-1-ил)этил)(метил)карбамат.



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta=8,03$  (с, 1H), 6,94 (м, 1H), 6,85-6,64 (м, 2H), 3,88-3,72 (м, 1H), 2,96-2,88 (м, 1H), 2,80 (т,  $J=7,2$  Гц, 4H), 2,75-2,71 (м, 4H), 2,67 (т,  $J=7,2$  Гц, 4H), 2,61-2,54 (м, 1H), 2,46-2,40 (м, 1H), 2,25-2,19 (м, 1H), 1,99-1,92 (м, 2H), 1,41-1,38 (м, 12H); MS (ESI):  $m/z$  (%)=519,26 (90%) ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 517,20 (90%) ( $\text{M}-1$ ).

Пример-138.

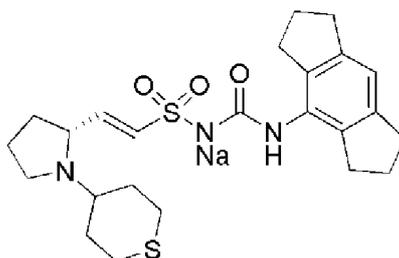
(S,E)-2-(1-(циклогексилметил)-2-метилпирролидин-2-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)этен-1-сульфонамид.



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta=10,36$  (шир. с, 1H), 8,04 (с, 1H), 6,95 (м, 1H), 6,78-6,62 (м, 2H), 2,81(т,  $J=7,2$  Гц, 4H), 2,68 (т,  $J=7,2$  Гц, 4H), ), 2,65-2,55 (м, 1H), 2,26-2,02 (м, 2H), 2,00-1,91 (м, 5H), 1,86-1,71 (м, 4H), 1,70-1,50 (м, 5H), 1,43-1,24 (м, 1H), 1,23-1,13 (м, 2H), 1,12-1,00 (м, 4H), 0,86-0,67 (м, 2H); MS (TOF):  $m/z$  (%)=486,2891 (100%) ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 484,2571 (100%) ( $\text{M}-1$ ).

Пример-139.

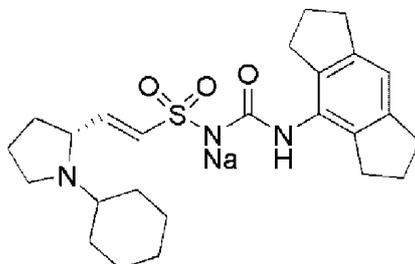
Натрий (R,E)-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)((2-(1-(тетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)пирролидин-2-ил)винил)сульфонил)амид.



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ =7,31 (с, 1H), 6,76 (с, 1H), 6,63 (д, J=75,2 Гц, 1H), 6,06 (дд, J=75,2 Гц, J=7,6 Гц, 1H), 3,43-3,36 (м, 1H), 2,87-2,64 (м, 10H), 2,65-2,42 (м, 5H), 2,03-1,84 (м, 7H), 1,68-1,43 (м, 5H); MS (ESI): m/z (%)=476,25 (100%) (M+H) $^+$ , 474,20 (100%) (M-1).

Пример-140.

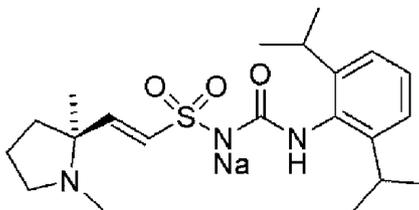
Натрий (R,E)-((2-(1-циклогексилпирролидин-2-ил)винил)сульфонил)((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)амид.



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ =7,33 (с, 1H), 6,77 (с, 1H), 6,63 (д, J=75,2 Гц, 1H), 6,09 (дд, J=75,2 Гц, J=7,6 Гц, 1H), 3,34-3,42 (м, 1H), 2,84-2,79 (м, 1H), 2,76 (т, J=7,2 Гц, 4H), 2,70 (т, J=7,2 Гц, 4H), 2,41-2,31 (м, 1H), 1,94-1,80 (м, 5H), 1,75-1,61 (м, 7H), 1,54-1,41 (м, 2H), 1,24-1,07 (м, 5H); MS (TOF): m/z (%)=458,2811 (100%) (M+H) $^+$ .

Пример-141.

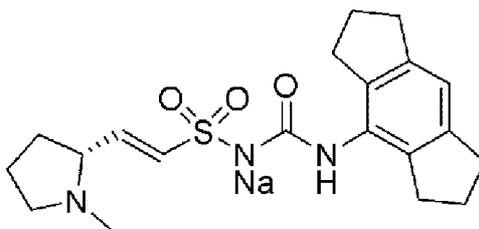
натрий (S,E)-((2,6-диизопропилфенил)карбамоил)((2-(1,2-диметилпирролидин-2-ил)винил)сульфонил)амид.



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ =7,24 (с, 1H), 7,11 (т, J=8,4 Гц, 1H), 7,04 (д, J=7,6 Гц, 2H), 6,54 (д, J=15,6 Гц, 1H), 6,21 (д, J=16,0 Гц, 1H), 3,23-3,16 (м, 2H), 2,74-2,67 (м, 1H), 2,65-2,59 (м, 1H), 2,08 (с, 3H), 1,75-1,71 (м, 3H), 1,61-1,59 (м, 1H), 1,1 (д, J=6,4 Гц, 12H), 1,0 (с, 3H); MS (ESI): m/z (%)=408,25 (100%) (M-Na) $^+$ .

Пример-142.

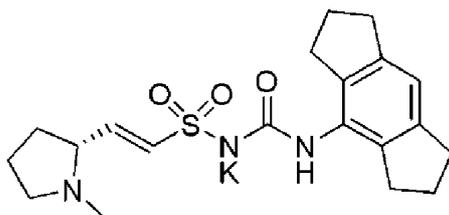
натрий (R,E)-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)((2-(1-метилпирролидин-2-ил)винил)сульфонил)амид.



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ =7,37 (с, 1H), 6,77 (с, 1H), 6,64 (д, J=15,2 Гц, 1H), 6,07 (д, J=15,2 Гц, 1H), 3,0-2,95 (м, 1H), 2,76 (т, J=7,2 Гц, 4H), 2,69 (т, J=7,2 Гц, 4H), 2,59-2,53 (м, 1H), 2,14 (с, 3H), 2,13-2,06 (м, 2H), 1,91 (квин., J=7,2 Гц, 4H), 1,73-1,60 (м, 3H), 1,54-1,49 (м, 1H); MS (ESI): m/z (%)=390,20 (100%) (M-Na) $^+$ .

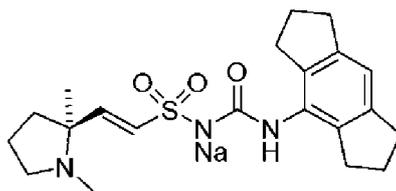
Пример-143.

калий (R,E)-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)((2-(1-метилпирролидин-2-ил)винил)сульфонил)амид.



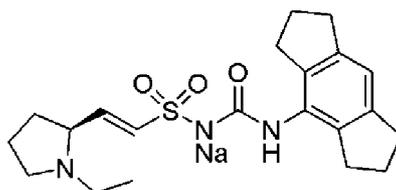
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ =7,31 (с, 1H), 6,76 (с, 1H), 6,67 (д, J=15,2 Гц, 1H), 6,03-6,01 (м, 1H), 2,97 (шир. с, 1H), 2,76 (шир. с, 4H), 2,69 (шир. с, 4H), 2,14-2,08 (м, 4H), 1,91 (шир. с, 5H), 1,68 (шир. с, 3H), 1,49 (шир. с, 1H); MS (ESI): m/z (%)=390,20 (100%) (M-K) $^+$ .

Пример-144.  
натрий (S,E)-((2-(1,2-диметилпирролидин-2-ил)винил)сульфонил)((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)амид.



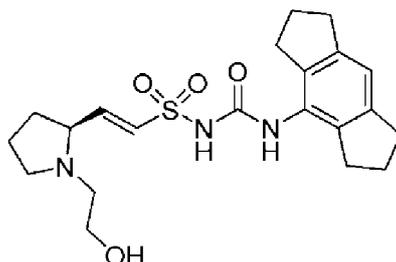
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ=7,33 (с, 1H), 6,77 (с, 1H), 6,56 (д, J=15,2 Гц, 1H), 6,16 (д, J=16 Гц, 1H), 2,76 (т, J=7,2 Гц, 4H), 2,69 (т, J=7,2 Гц, 4H), 2,62 (м, 1H), 2,08 (с, 3H), 1,90 (м, 4H), 1,72 (м, 4H), 1,60 (м, 3H), 1,01 (с, 3H); MS (ESI): m/z (%)=404,20 (100%) (M+1).

Пример-145.  
натрий (S,E)-((2-(1-этилпирролидин-2-ил)винил)сульфонил)((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)амид.



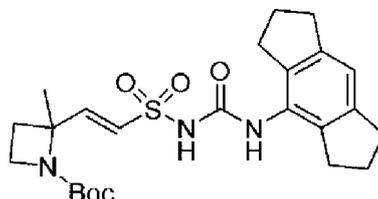
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ=7,36 (с, 1H), 6,77 (с, 1H), 6,61 (д, J=15,2 Гц, 1H); 6,05 (дд, J=8,0 Гц, J=15,2 Гц, 1H); 3,10-3,05 (м, 1H), 2,78-2,65 (м, 10H), 2,12-1,85 (м, 7H), 1,71-1,66 (м, 2H), 1,49-1,44 (м, 1H), 0,98 (т, J=7,2 Гц, 3H); MS (ESI): m/z (%)=426,20 (50%) (M+H)<sup>+</sup>.

Пример-146.  
(S,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(1-(2-гидроксиэтил)пирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид.



<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ=7,90 (с, 1H), 6,90 (с, 1H), 6,84 (д, J=15,8 Гц, 1H), 6,51 (д, J=14,8 Гц, 1H), 4,57 (с, 1H), 3,57 (д, J=8,8 Гц, 2H), 3,17 (с, 2H), 2,80 (т, J=7,2 Гц, 1H), 2,72 (т, J=7,2 Гц, 4H), 2,33 (д, J=1,6 Гц, 2H), 1,96 (м, 4H), 1,91 (с, 2H), 1,72 (м, 2H), 1,56 (м, 1H); MS (ESI): m/z (%)=420,23 (100%) (M+1).

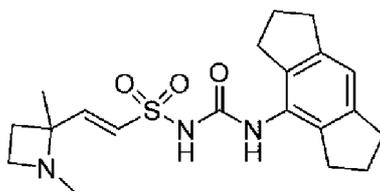
Пример-147.  
трет-бутил (E)-2-(2-(N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)сульфамоил)винил)-2-метилазетидин-1-карбоксилат.



Соединение примера 147 получали в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения-3а, с использованием промежуточного соединения-12, вместе с обычными методами, известными специалистам в области органического синтеза.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ=10,47 (шир. с, 1H), 8,12 (с, 1H), 6,96 (с, 1H), 6,92 (д, J=15,2 Гц, 1H), 6,70 (д, J=15,2 Гц, 1H), 3,82-3,61 (м, 2H), 2,81 (т, J=7,2 Гц, 4H), 2,68 (т, J=6,8 Гц, 4H), 2,20-2,08 (м, 2H), 2,00-1,93 (м, 4H), 1,52 (с, 3H), 1,38-1,33 (м, 9H); MS (TOF): m/z (%)=498,2359 (90%) (M+Na)<sup>+</sup>, 474,2308 (100%) (M-1).

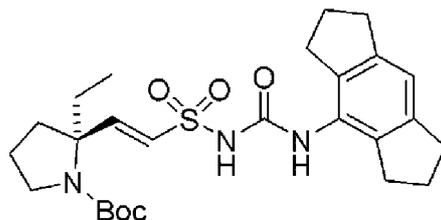
Пример-148.  
(E)-2-(1,2-диметилазетидин-2-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)этен-1-сульфонамид.



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ =7,91 (с, 1H), 6,91 (с, 1H), 6,79(д, J=14,8 Гц, 1H), 6,72 (д, J=15,2 Гц, 1H), 3,33-3,16 (м, 2H), 2,79 (т, J=7,2 Гц, 4H), 2,68 (т, J=7,2 Гц, 4H), 2,22 (с, 3H), 2,18-2,11 (м, 1H), 2,00-1,91 (м, 5H), 1,34 (с, 3H); MS (TOF): m/z (%)=390,2279 (70%) (M+H) $^+$ , 388,2130 (100%) (M-1).

Пример-149.

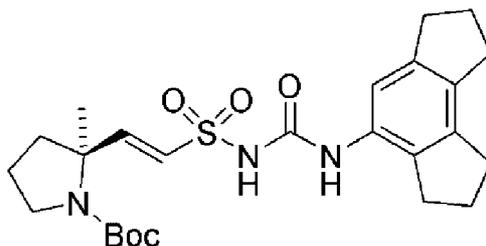
трет-бутил (S,E)-2-этил-2-(2-(N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)сульфамоил)винил)пирролидин-1-карбоксилат.



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ =10,38 (с, 1H), 8,0 (д, J=4,4 Гц, 1H), 6,99 (с, 1H), 6,89 (д, J=15,2 Гц, 1H), 6,50 (д, J=15,2 Гц, 1H), 3,50 (м, 1H), 3,25 (м, 1H), 2,81 (т, J=7,2 Гц, 4H), 2,65 (т, J=7,2 Гц, 5H), 1,95 (м, 4H), 1,77 (с, 3H), 1,80 (м, 4H), 1,58 (м, 1H), 1,36 (д, J=10 Гц, 9H), 0,81 (м, 3H); MS (ESI): m/z (%)=502,23 (100%) (M-1).

Пример-150.

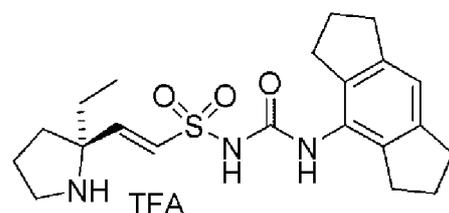
трет-бутил (S,E)-2-(2-(N-((1,2,3,6,7,8-гексагидро-as-индацен-4-ил)карбамоил)сульфамоил)винил)-2-метилпирролидин-1-карбоксилат.



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ =7,95 (с, 1H), 7,42 (д, J=15,2 Гц, 1H), 6,79 (д, J=7,68 Гц, 1H), 6,55 (д, J=15,2 Гц, 1H), 3,39 (м, 2H), 2,80 (кв., J=7,6 Гц, 4H), 2,70 (т, J=7,2 Гц, 5H), 2,01 (м, 6H), 1,82 (м, 2H), 1,68 (м, 1H), 1,46 (д, J=10 Гц, 3H), 1,38 (с, 3H), 1,32 (с, 7H); MS (ESI): m/z (%)=488,24 (100%) (M-1).

Пример-151.

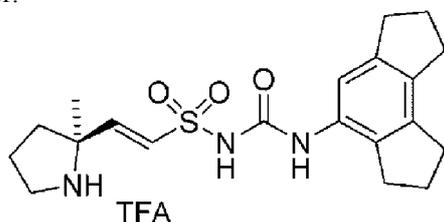
(S,E)-2-(2-этилпирролидин-2-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)этен-1-сульфонамид 2,2,2-трифторацетат.



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ =9,19 (с, 1H), 90,6 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,11 (с, 1H), 6,97 (с, 1H), 6,84 (д, J=15,6 Гц, 1H), 3,32 (с, 1H), 3,17 (с, 1H), 2,81 (т, J=6,8 Гц, 4H), 2,65 (т, J=7,2 Гц, 4H), 2,24 (м, 1H), 1,96 (м, 6H), 1,83 (м, 4H), 0,85 (кв., J=6,8 Гц, 3H); MS (ESI): m/z (%)=404,3 (100%) (M+1).

Пример-152.

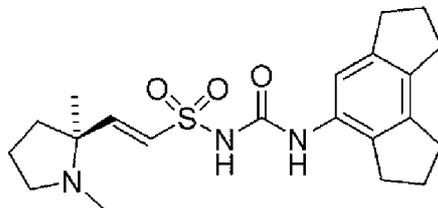
(S,E)-N-((1,2,3,6,7,8-гексагидро-as-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(2-метилпирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид 2,2,2-трифторацетат.



<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ=7,39 (с, 1H), 7,11 (д, J=15,6 Гц, 1H), 7,02 (д, J=15,6 Гц, 1H), 2,79 (кв., J=7,6 Гц, 5H), 2,71 (т, J=7,2 Гц, 4H), 2,01 (м, 9H), 1,47 (кв., J=7,2 Гц, 3H), 1,04 (д, J=6,0 Гц, 2H); MS (ESI): m/z (%) = 390,24 (100%) (M+1).

Пример-153.

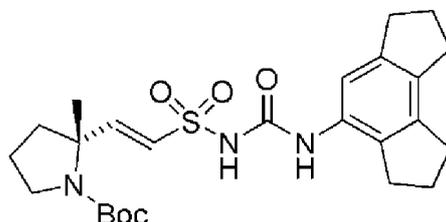
(S,E)-2-(1,2-диметилпирролидин-2-ил)-N-((1,2,3,6,7,8-гексагидро-ас-индацен-4-ил)карбамоил)этен-1-сульфонамид.



<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ=7,88 (с, 1H), 7,43 (с, 1H), 6,72 (д, J=15,2 Гц, 1H), 6,62 (д, J=15,2 Гц, 1H), 3,09 (кв., J=7,2 Гц, 4H), 2,75 (м, 4H), 2,60 (т, J=6,8 Гц, 4H), 2,21 (с, 3H), 1,95 (м, 4H), 1,78 (т, J=10 Гц, 4H), 1,17 (м, 8H); MS (ESI): m/z (%)=404,30 (100%) (M+1).

Пример-154.

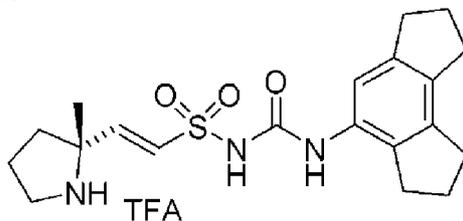
трет-бутил (R,E)-2-(2-(N-((1,2,3,6,7,8-гексагидро-ас-индацен-4-ил)карбамоил)сульфамоил)винил)-2-метилпирролидин-1-карбоксилат.



<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ=10,85 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,43 (д, J=9,2 Гц, 1H), 6,89 (кв., J=15,6 Гц, 1H), 6,58 (д, J=15,2 Гц, 1H), 3,42-3,36 (м, 2H), 2,81-2,74 (м, 4H), 2,70 (т, J=7,2 Гц, 4H), 2,21-1,94 (м, 5H), 1,88-1,75 (м, 2H), 1,72-1,66 (м, 1H), 1,48 (д, J=9,6 Гц, 3H), 1,32 (с, 9H); MS (ESI): m/z (%)=512,21 (40%) (M+Na)<sup>+</sup>; 502,28 (100%) (M-H)<sup>-</sup>.

Пример-155.

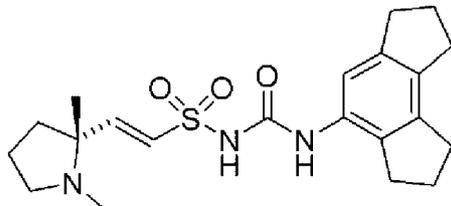
(R,E)-N-((1,2,3,6,7,8-гексагидро-ас-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(2-метилпирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид 2,2,2-трифторацетат.



<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ=9,09 (шир. с, 2H), 8,21 (с, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,13 (д, J=15,6 Гц, 1H), 7,03 (д, J=15,2 Гц, 1H), 2,81-2,64 (м, 10H), 2,10-1,89 (м, 9H), 1,48 (с, 3H); MS (ESI): m/z (%)=390,18 (100%) (M-TFA)<sup>+</sup>.

Пример-156.

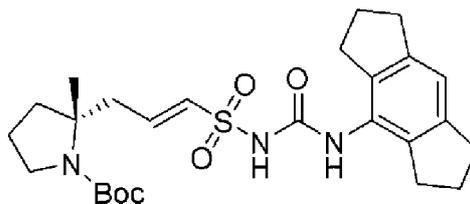
(R,E)-2-(1,2-диметилпирролидин-2-ил)-N-((1,2,3,6,7,8-гексагидро-ас-индацен-4-ил)карбамоил)этен-1-сульфонамид.



<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ=7,86 (с, 1H), 7,44 (с, 1H), 6,75 (д, J=15,6 Гц, 1H), 6,63 (д, J=15,2 Гц, 1H), 2,90-2,88 (м, 4H), 2,80 (кв., J=7,2 Гц, 5H), 2,20 (с, 3H), 2,04 (квин., J=7,2 Гц, 4H), 1,84-1,72 (м, 4H), 1,13 (с, 3H); MS (ESI): m/z (%)=404,30 (100%) (M+H)<sup>+</sup>; 402,50 (100%) (M-1)<sup>-</sup>.

Пример-157.

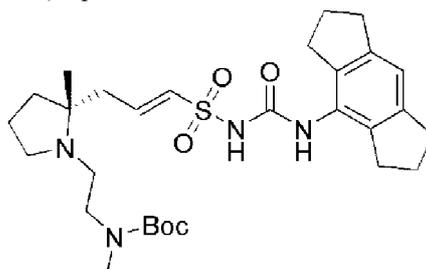
трет-бутил (R,E)-2-(3-(N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)сульфамоил)аллил)-2-метилпирролидин-1-карбоксилат.



<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ=10,38 (с, 1H), 8,07 (д, J=7,2 Гц, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,81 (кв., J=15,2 Гц, 1H), 6,64 (дд, J<sub>1</sub>=8,0 Гц, J<sub>2</sub>=15,2 Гц, 1H), 3,19-3,17 (м, 1H), 2,91-2,86 (м, 1H), 2,81 (т, J=7,2 Гц, 4H), 2,67 (т, J=7,2 Гц, 5H), 2,63-2,58 (м, 1H), 1,97 (квин., J=7,2 Гц, 4H), 1,88-1,83 (м, 1H), 1,70-1,62 (м, 3H), 1,41 (д, J=6,8 Гц, 9H), 1,30 (с, 3H); MS (ESI): m/z (%)=526,28 (50%) (M+Na)<sup>+</sup>; 502,28 (100%) (M-H)<sup>-</sup>.

Пример-158.

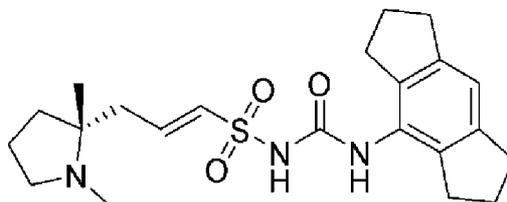
трет-бутил (R,E)-(2-(2-(3-(N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)сульфамоил)аллил)-2-метилпирролидин-1-ил)этил)(метил)карбамат.



<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ=10,37 (шир. с, 1H), 8,03 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,74 (д, J=8,0 Гц, 2H), 3,12 (кв., J=7,2 Гц, 2H), 2,90 (шир. с, 1H), 2,80 (т, J=7,2 Гц, 6H), 2,67 (т, J=6,8 Гц, 5H), 2,29-2,26 (м, 2H), 1,96 (квин., J=7,2 Гц, 4H), 1,68-1,67 (м, 4H), 1,38 (с, 12H), 1,28 (с, 3H); MS (ESI): m/z (%)=560,31 (100%) (M+H)<sup>+</sup>; 559,29 (100%) (M-1)<sup>-</sup>.

Пример-159.

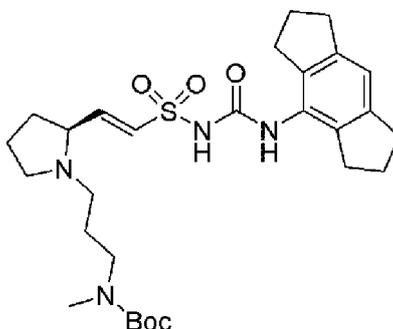
(R,E)-3-(1,2-диметилпирролидин-2-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)проп-1-ен-1-сульфонамид.



<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ=8,04 (с, 1H), 6,90 (с, 1H), 6,75-6,72 (м, 1H), 6,62-6,54 (м, 1H), 3,17-3,00 (м, 1H), 2,79 (т, J=6,8 Гц, 5H), 2,69 (шир. с, 4H), 2,36 (с, 5H), 1,95 (т, J=7,2 Гц, 4H), 1,81-1,74 (м, 3H), 1,58 (шир. с, 1H), 1,04 (с, 3H); MS (ESI): m/z (%)=418,21 (100%) (M+H)<sup>+</sup>.

Пример-160.

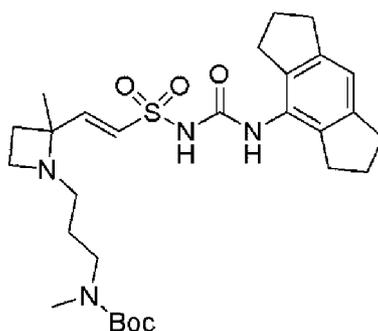
трет-бутил (S,E)-3-(2-(2-(N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)сульфамоил)винил)пирролидин-1-ил)пропил)(метил)карбамат.



<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ=8,05 (с, 1H), 6,94 (с, 1H), 6,82 (д, J=15,2 Гц, 1H), 6,62-6,57 (м, 1H), 3,26-3,22 (м, 1H), 3,30-2,94 (м, 1H), 2,82-2,65 (м, 13H), 2,20-2,18 (м, 2H), 2,03-1,92 (м, 5H), 1,77-1,71 (м, 3H), 1,59-1,48 (м, 3H), 1,40-1,37 (м, 9H); MS (ESI): m/z (%)=547,5 (100%) (M+H)<sup>+</sup>.

Пример-161.

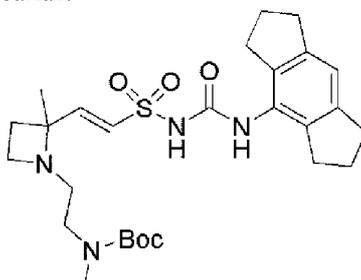
трет-бутил (E)-3-(2-(2-(N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)сульфамоил)винил)-2-метилазетидин-1-ил)пропил)(метил)карбамат.



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ =8,04 (с, 1H), 6,94 (с, 1H), 6,83 (д,  $J$ =15,2 Гц, 1H), 6,77 (д,  $J$ =15,2 Гц, 1H), 3,29-3,27 (м, 2H), 2,80 (т,  $J$ =7,2 Гц, 4H), 2,75-2,72 (м, 1H), 2,68 (т,  $J$ =7,2 Гц, 4H), 2,50 (с, 3H), 2,37-2,33 (м, 2H), 2,08-2,06 (м, 1H), 2,00-1,92 (м, 4H), 1,58-1,49 (м, 2H), 1,39-1,37 (м, 9H), 1,32 (с, 3H), 1,28-1,22 (м, 1H); MS (ESI):  $m/z$  (%)= 547,5 (100%) ( $M+H$ ) $^+$ , 545,7 (100%) ( $M-1$ ).

Пример-162.

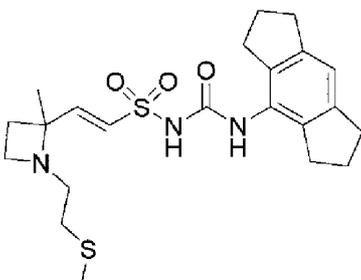
трет-бутил (E)-2-(2-(2-(N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)сульфамоил)винил)-2-метилазетидин-1-ил)этил(метил)карбамат.



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ =8,05 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,83 (д,  $J$ =14,8 Гц, 1H), 6,75-6,68 (м, 1H), 3,32-3,23 (м, 1H), 3,09-3,02 (м, 1H), 2,80 (т,  $J$ =7,2 Гц, 4H), 2,75-2,71 (м, 2H), 2,67 (т,  $J$ =7,2 Гц, 4H), 2,56-2,52 (м, 1H), 2,51 (с, 3H), 2,48-2,43 (м, 1H), 2,05-1,89 (м, 6H), 1,39-1,38 (м, 9H), 1,32 (с, 3H); MS (TOF):  $m/z$  (%)=533,3222 (40%) ( $M+H$ ) $^+$ , 531,3039 (100%) ( $M-1$ ).

Пример-163.

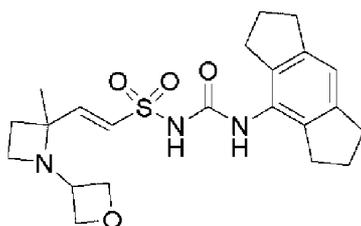
(E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(2-метил-1-(2-(метилтио)этил)азетидин-2-ил)этен-1-сульфонамид.



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ =10,36 (шир. с, 1H), 8,07 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,87 (д,  $J$ =14,8 Гц, 1H), 6,83 (д,  $J$ =14,8 Гц, 1H), 3,40-3,22 (м, 2H), 3,18-3,04 (м, 1H), 2,81 (т,  $J$ =7,2 Гц, 4H), 2,68 (т,  $J$ =7,2 Гц, 4H), 2,59-2,53 (м, 2H), 2,41- 2,38 (м, 2H), 2,08-1,88 (м, 8H), 1,32 (с, 3H); MS (TOF):  $m/z$  (%)=450,1660 (100%) ( $M+H$ ) $^+$ .

Пример-164.

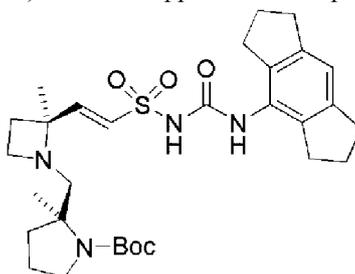
(E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(2-метил-1-(оксетан-3-ил)азетидин-2-ил)этен-1-сульфонамид.



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ =10,4 (шир. с, 1H), 8,13 (с, 1H), 6,96 (с, 1H), 6,84 (д,  $J$ =15,2 Гц, 1H), 6,80 (д,  $J$ =15,2 Гц, 1H), 4,56 (т,  $J$ =6,0 Гц, 1H), 4,48-4,44 (м, 2H), 4,31 (т,  $J$ =6,4 Гц, 1H), 3,93-3,87 (м, 1H), 3,38-3,28 (м, 3H), 2,81 (т,  $J$ =7,2 Гц, 4H), 2,68 (т,  $J$ =7,2 Гц, 4H), 2,12-2,06 (м, 1H), 2,01-1,97 (м, 5H), 1,24 (с, 3H); MS (TOF):  $m/z$  (%)=432,1744 (80%) ( $M+H$ ) $^+$ .

Пример-165.

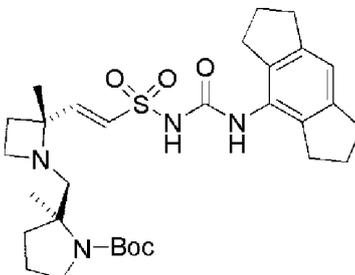
трет-бутил (S)-2-(((S)-2-((E)-2-(N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)сульфамойл)винил)-2-метилазетидин-1-ил)метил)-2-метилпирролидин-1-карбоксилат.



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ =10,4 (шир. с, 1H), 8,10 (с, 1H), 6,98-6,93 (м, 2H), 6,74 (дд,  $J$ =15,6 Гц,  $J$ =5,2 Гц, 1H), 3,30-3,27 (м, 2H), 3,20-3,16 (м, 2H), 2,80 (т,  $J$ =7,2 Гц, 4H), 2,69 (т,  $J$ =6,8 Гц, 4H), 2,04-1,91 (м, 7H), 1,75-1,46 (м, 3H), 1,39-1,37 (м, 9H), 1,27 (с, 3H), 1,17 (с, 3H); MS (TOF):  $m/z$  (%)=573,2813 (100%) ( $M+H$ ) $^+$ ;

Пример-166.

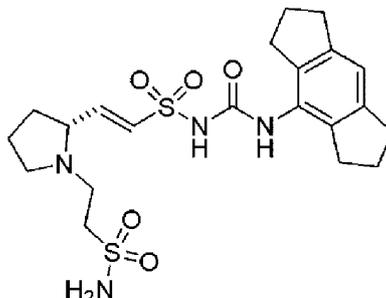
трет-бутил (S)-2-(((R)-2-((E)-2-(N-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)сульфамойл)винил)-2-метилазетидин-1-ил)метил)-2-метилпирролидин-1-карбоксилат.



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ =10,41 (шир. с, 1H), 8,10 (с, 1H), 6,96 (с, 1H), 6,77-6,73 (м, 2H), 3,41-3,34 (м, 1H), 3,26-3,15 (м, 3H), 2,81 (т,  $J$ =7,2 Гц, 4H), 2,57 (т,  $J$ =7,2 Гц, 4H), 2,16-1,89 (м, 7H), 1,79-1,47 (м, 3H), 1,40-1,37 (м, 9H), 1,30-1,28 (м, 3H), 1,21-1,20 (м, 3H); MS (TOF):  $m/z$  (%)=573,2814 (80%) ( $M+H$ ) $^+$ ;

Пример-167.

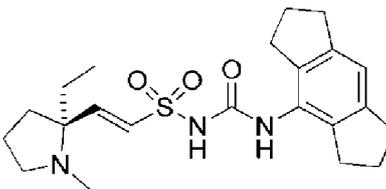
(R,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(1-(2-сульфамойлэтил)пирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид.



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ =10,42 (шир. с, 1H), 8,09 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,87 (д,  $J$ =14,8 Гц, 1H), 6,75 (с, 2H), 6,66 (дд,  $J$ =14,8 Гц,  $J$ =7,2 Гц, 1H), 3,23-3,07 (м, 4H), 3,01-2,94 (м, 1H), 2,80 (т,  $J$ =7,2 Гц, 4H), 2,67 (т,  $J$ =7,2 Гц, 4H), 2,63-2,56 (м, 1H), 2,33-2,27 (м, 1H), 2,02-1,93 (м, 5H), 1,73-1,70 (м, 2H), 1,55-1,50 (м, 1H); MS (TOF):  $m/z$  (%)=483,1490 (80%) ( $M+H$ ) $^+$ .

Пример-168.

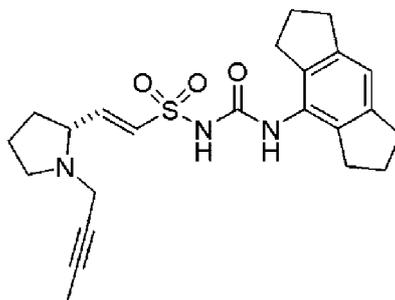
(S,E)-2-(2-этил-1-метилпирролидин-2-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)этен-1-сульфонамид.



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ =8,01 (с, 1H), 6,93 (с, 1H), 6,71 (д,  $J$ =15,2 Гц, 1H), 6,58 (д,  $J$ =15,6 Гц, 1H), 2,99 (м, 1H), 2,80 (т,  $J$ =7,2 Гц, 4H), 2,66 (т,  $J$ =7,2 Гц, 4H), 2,57 (м, 1H), 2,24 (с, 3H), 1,95 (м, 4H), 1,85 (м, 1H), 1,72 (м, 4H), 1,45 (м, 1H), 0,8 (т,  $J$ =7,2 Гц, 3H); MS (ESI):  $m/z$  (%)=418,19 (100%) ( $M+1$ );

Пример-169.

(R,E)-2-(1-(бут-2-ин-1-ил)пирролидин-2-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)этен-1-сульфонамид.



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ =8,84 (с, 1H), 7,03 (д, J=15,6 Гц, 1H), 6,91 (с, 1H), 6,35-6,23 (м, 1H), 4,31-4,03 (м, 3H), 3,26-3,07 (м, 2H), 2,82-2,67 (м, 8H), 2,20-2,05 (м, 1H), 1,97-1,83 (м, 6H), 1,74-1,61 (м, 4H); MS (TOF): m/z (%)=428,1884 (100%) (M+H) $^+$ .

Биологическая активность:

In-vitro анализ:

Моноциты THP1 дифференцировали при помощи PMA (100 нг/мл) и инкубировали при 37°C в течение 20 часов в присутствии 5% CO<sub>2</sub>. 2×10<sup>5</sup> дифференцированных клеток на лунку высевали в 96-луночные планшеты для тканевых культур. Клетки примировали с использованием липополисахарида 500 нг/мл и инкубировали в течение 4 часов в тех же условиях. Затем клетки обрабатывали различными концентрациями соединений в течение 30 минут с последующей обработкой 5 мМ АТФ в течение 1 часа. Супернатанты собирали и анализировали с использованием набора для детекции IL-1β (Mabtech Cat # 3415-1H-20) или TNF-α (Mabtech; Cat # 3510-1H-20). Данные анализировали с использованием GraphPad Prism V7.0. Строили кривую доза-ответ (DRC) для определения значения IC<sub>50</sub> путем подбора данных процентной выживаемости клеток для GraphPad Prism с использованием нелинейного регрессионного анализа. Ингибирующая активность *in vitro* IL-1β (IC<sub>50</sub>) для репрезентативных соединений приведена в табл. 1.

Таблица 1

Соединение	IC <sub>50</sub> (нМ)
Пример 4	7,4
Пример 8	10,7
Пример 10	64
Пример 13	9
Пример 14	17
Пример 21	2,4
Пример 23	14
Пример 56	8,8
Пример 63	8
Пример 71	87
Пример 84	8,5
Пример 90	16
Пример 91	2,9
Пример 100	70
Пример 105	61
Пример 111	4,3
Пример 125	16,4
Пример 127	5,6
Пример 129	5,9
Пример 131	16
Пример 139	21
Пример 144	8,6
Пример 147	11
Пример 149	11
Пример 153	32

Исследования эффективности *in vivo*:

Демонстрация эффективности исследуемых соединений *in vivo* на крысах и мышах, пероральные пути введения.

Животные.

Все эксперименты на животных осуществляли на самках крыс и мышей собственного разведения. Животных содержали группами по 6 животных в клетке в течение недели, чтобы приучить их к условиям вивария (25±4°C, относительная влажность 60-65%, цикл свет:темнота 12:12 часов, с включением света в 7:30 утра). Все эксперименты на животных осуществляли в соответствии с действующими на международном уровне руководящими принципами после одобрения "Комитетом по этике животных исследовательского центра Zydus".

Анализ LPS и АТФ-индуцированного IL-1β in vivo.

Самкам мышей C57 (6-8 недель) внутрибрюшинно вводили 50 мкг/мышь липополисахарида (LPS) в PBS. Животных немедленно обрабатывали испытываемыми соединениями или носителем. Через 2 часа после инъекции LPS животным внутрибрюшинно вводили АТФ в концентрации 12,5 мкг/мышь, растворенный в PBS. Через 30 минут после инъекции АТФ сыворотку собирали для оценки IL-1β методом ELISA.

Новые соединения по настоящему изобретению можно формулировать в подходящие фармацевтически приемлемые композиции путем объединения с подходящими эксципиентами с использованием процедур, способов и концентраций, которые хорошо известны.

Репрезентативные данные для некоторых испытанных соединений представлены в табл. 2.

Таблица 2

Соединения (доза 10 мг/кг, перорально)	% Ингибирования IL-1β у мышей C57, которым инъекцировали LPS+АТФ
Пример 4	90%
Пример 5	70%
Пример 22	83%
Пример 40	86%
Пример 55	82,5%
Пример 69	84%
Пример 73	80%
Пример 77	47%
Пример 101	82%
Пример 102	74%

Соединения формулы (I) или содержащие их фармацевтические композиции полезны в качестве лекарственного средства для ингибирования активности NLRP3 и подходят для людей и других теплокровных животных, и их можно вводить перорально, местно или парентерально.

Таким образом, фармацевтическая композиция, включающая соединения по настоящему изобретению, может включать подходящее связующее, подходящий наполнитель и/или разбавитель и любые другие подходящие агенты, которые могут быть необходимы. Необязательно, фармацевтическая композиция может быть покрыта подходящими покрывающими агентами.

Соединения по настоящему изобретению (I) являются ингибиторами NLRP3 и полезны для лечения болезненных состояний, опосредованных NLRP3, предпочтительно заболеваний или состояний, в которые вовлечена активность интерлейкина 1β, и соответствующих расстройств.

Количество активного компонента, то есть соединений формулы (I) в соответствии с настоящим изобретением, в фармацевтической композиции и ее стандартной лекарственной форме может широко варьироваться или корректироваться в зависимости от конкретного способа применения, эффективности конкретного соединения и желаемой концентрации. Как правило, количество активного компонента составляет от 0,5 до 90 мас.% в расчете на массу композиции.

Соединения по настоящему изобретению, формулы (I), можно использовать отдельно или в любой комбинации с одним или несколькими другими терапевтическими средствами, которые квалифицированный практикующий врач может легко идентифицировать. Такое другое терапевтическое средство может быть выбрано в зависимости от типа заболевания, которое лечат, тяжести, других лекарственных средств, принимаемых пациентами и т.д. Так, например, для лечения ревматоидного артрита один или несколько DMARD можно использовать в комбинации с соединениями по настоящему изобретению.

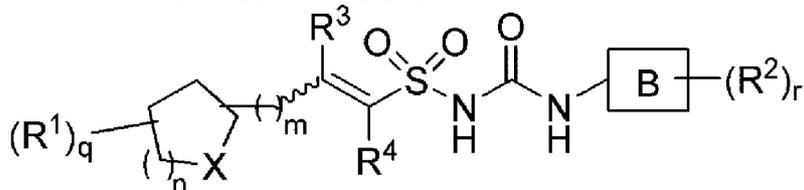
В одном из вариантов осуществления соединение формулы (I) по настоящему изобретению можно использовать в комбинации с одним или несколькими подходящими фармацевтически активными средствами, выбранными из следующих терапевтических средств, в любой комбинации. Ингибиторы интерлейкина-1β (например, рилонасепт, канакинумаб и анакинр); иммунодепрессанты (например, метотрексат, меркаптопурин, циклофосфамид), лекарственные средства от метаболических расстройств, глюкокортикоиды, нестероидные противовоспалительные препараты, специфические ингибиторы Cox-2, TNF-α-связывающие белки (например, инфликсимаб, этанерцепт), интерферон-13, интерферон, интерлейкин-2, антигистаминные препараты, бета-агонист, ингибиторы ВТК, антихолинергические средства, противораковые средства или их подходящие фармацевтически приемлемые соли. Дополнительные примеры для использования в комбинации с лекарственными средствами от неалкогольного стеатогепатита

(NASH) и фиброза, противораковыми антибиотиками, гормонами, ингибиторами ароматазы, антителами, цитокинами, вакцинами, конъюгатами лекарственных средств, ингибиторами передачи сигналов митоген-активируемой протеинкиназы (например: BAY 43-9006), ингибиторами Syc, ингибиторами mTOR, антителами (ритуксан) и антагонистом BCR/ABL.

Хотя настоящее изобретение было описано на примере его конкретных вариантов осуществления, определенные модификации и эквиваленты будут очевидны специалистам в данной области техники, и предполагается, что они включены в объем настоящего изобретения.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, имеющее структуру общей формулы (I)



#### Формула (I)

или его фармацевтически приемлемая соль, где,

$R^1$  в каждом случае независимо выбран из водорода, галогена и  $(C_1-C_6)$ алкила;

X представляет собой  $N-R^5$ ; O, S,  $SO_2$ ;

$R^5$  в каждом случае независимо выбран из водорода, галогена, циано,  $(C_1-C_6)$ алкила,  $(C_1-C_6)$ галогеналкила,  $(C_2-C_6)$ алкенила,  $(C_2-C_6)$ алкинила,  $(C_1-C_6)$ алкокси,  $(C_3-C_7)$ циклоалкила,  $(C_1-C_6)$ алкил $SO_2$  $(C_1-C_6)$ алкила,  $(C_1-C_6)$ алкилNH $(C_1-C_6)$ алкила,  $(C_1-C_6)$ алкилNH $(C_3-C_7)$ циклоалкила,  $(C_6-C_{10})$ арила,  $(C_5-C_{10})$ гетероарила с одним или более гетероатомами, выбранных из O, S и N,  $(C_4-C_{10})$ гетероциклила с одним или более гетероатомами, выбранных из азота, серы и кислорода, бензила, трет-бутилоксикарбонила, тиола,  $SO_2$  $(C_1-C_6)$ алкила,  $SO_2$  $(C_3-C_7)$ циклоалкила,  $SO_2$  $(C_6-C_{10})$ арила,  $SO_2$  $(C_4-C_{10})$ гетероциклила с одним или более гетероатомами, выбранных из азота, серы и кислорода,  $(C_1-C_6)$ тиоалкила,  $(C_1-C_6)$ тиоалкокси,  $(C_1-C_6)$ алкил $SO_2$ NH $_2$ , -CONH $_2$ , -CO $(C_1-C_6)$ алкила, -CO $(C_1-C_6)$ галогеналкила, -CO $(C_6-C_{10})$ арила, -CO $(C_5-C_{10})$ гетероарила с одним или более гетероатомами, выбранных из O, S и N, -CO $(C_4-C_{10})$ гетероциклила с одним или более гетероатомами, выбранных из азота, серы и кислорода,  $(C_3-C_{12})$ мостиковой или спиро-кольцевой системы, необязательно содержащей один или более одного гетероатомов, выбранных из азота, серы и кислорода; когда в  $R^5$  присутствует замещение, заместители выбирают из гидроксигруппы, циано, галогена,  $(C_1-C_6)$ галогеналкила,  $(C_1-C_6)$ галогеналкилокси,  $(C_1-C_6)$ алкилтио $(C_1-C_6)$ алкила,  $(C_2-C_6)$ алкенила,  $(C_2-C_6)$ алкинила,  $(C_3-C_7)$ циклоалкила,  $C_1-C_6$ алкокси,  $(C_6-C_{10})$ арила,  $(C_4-C_{10})$ гетероциклила с одним или несколькими гетероатомами, выбранными из азота, серы и кислорода,  $(C_5-C_{10})$ гетероарила с одним или несколькими гетероатомами, выбранными из группы O, S и N, -COR $^{12}$ , -CSR $^{12}$ , C(O)OR $^{12}$ , -C(O)-NR $^{12}$ R $^{13}$ , -C(S)-NR $^{12}$ R $^{13}$ , -SO $_2$ R $^{12}$ , где каждый из R $^{12}$  и R $^{13}$  независимо выбраны из водорода;

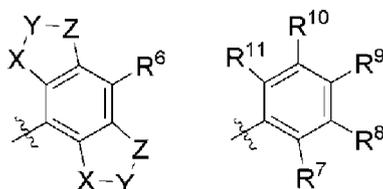
m и n независимо выбраны из целого числа 0-3;

q и r независимо выбраны из целого числа 1-4;

R $^2$  в каждом случае независимо выбран из галогена,  $(C_1-C_6)$ алкила;

каждый из R $^3$  и R $^4$  в каждом случае независимо выбран из водорода, галогена,  $(C_1-C_6)$ алкила;

'B' выбран из следующей кольцевой системы:



где X, Y, Z в каждом случае независимо выбран из C, N, S,  $SO_2$  и O;  
каждый из R $^6$ , R $^7$ , R $^8$ , R $^9$ , R $^{10}$  и R $^{11}$  в каждом случае независимо выбран из водорода или значений, указанных для R $^2$ .

2. Соединение, выбранное из группы, включающей:

(R,E)-2-(1-этилпирролидин-2-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-этансульфонамид;

(S,E)-2-(1-этилпирролидин-2-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-этансульфонамид;

(R,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(пирролидин-2-ил)этен-1-

сульфонамид;  
 (R,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(1-пропилпирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид;  
 (R,E)-2-(1-(циклопропилметил)пирролидин-2-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)этен-1-сульфонамид;  
 (R,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид;  
 (R,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(1-(метилсульфонил)-пирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид;  
 (R,E)-2-(1-ацетилпирролидин-2-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-этен-1-сульфонамид;  
 (E)-2-(1-бензилпиперидин-4-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-этансульфонамид;  
 трет-бутил(R,E)-2-(2-(N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)сульфамоил)винил)пирролидин-1-карбоксилат;  
 (R,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(1-(2-метоксиэтил)пирролидин-2-ил)этенсульфонамид;  
 (R,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(1-(изопропилсульфонил)пирролидин-2-ил)этенсульфонамид;  
 (R,E)-2-(1-(3-фторфенил)сульфонил)пирролидин-2-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)этенсульфонамид;  
 (R,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(1-(пиразин-2-карбонил)пирролидин-2-ил)этенсульфонамид;  
 (R,E)-2-(2-(N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)сульфамоил)винил)пирролидин-1-карбоксамид;  
 (R,E)-2-(1-(циклопропанкарбонил)пирролидин-2-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)этен-1-сульфонамид;  
 (R,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(1-(2,2,2-трифторацетил)пирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид;  
 (R,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(1-(2-(метилтио)этил)пирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид;  
 (R,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид;  
 (R,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(1-изобутилпирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид;  
 (R,E)-2-(1-(этилсульфонил)пирролидин-2-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)этен-1-сульфонамид;  
 (R,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(1-изопропилпирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид;  
 (R,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(1-(3-(метилсульфонил)пропил)пирролидин-2-ил)этенсульфонамид;  
 (R,E)-2-(1-бензоилпирролидин-2-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)этен-1-сульфонамид;  
 (R,E)-N-((2-(1-бензоилпирролидин-2-ил)винил)сульфонил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)бензамид;  
 (R,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(пирролидин-2-ил)этенсульфонамид;  
 (R,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(1-(тиофен-3-карбонил)пирролидин-2-ил)этенсульфонамид;  
 (R,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(пирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид метансульфонат;  
 (R,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(пирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид малеат;  
 (R,Z)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(пирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид;  
 (S,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-3-(пирролидин-2-ил)проп-1-ен-1-сульфонамид;  
 (R,E)-2-(1-(циклогексилсульфонил)пирролидин-2-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)этен-1-сульфонамид;  
 (R,Z)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид;  
 (R,E)-2-(1-(циклогексилметил)пирролидин-2-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)этен-1-сульфонамид;

(R,E)-2-(1-циклогексилпирролидин-2-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)этен-1-сульфонамид;  
 (R,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(1-(1-метилпиперидин-4-ил)пирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид;  
 (R,Z)-N-((1,2,3,5, 6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(1-изопропилпирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид;  
 (R,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид;  
 (R,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(1-(оксетан-3-ил)пирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид;  
 (R,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(1-(тетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)пирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид;  
 (R,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(1-(тиазол-2-илметил)пирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид;  
 (E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(пиперидин-4-ил)этенсульфонамид;  
 (E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(1-метилпиперидин-4-ил)этенсульфонамид;  
 (E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)этенсульфонамид;  
 (E)-2-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)этен-сульфонамид;  
 трет-бутил (E)-4-(2-(N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)сульфамоил)винил)-пиперидин-1-карбоксилат;  
 (E)-2-(1-этилпиперидин-4-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)этен-1-сульфонамид;  
 (R,E)-2-(1-этилпирролидин-3-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-этенсульфонамид;  
 (R,E)-1,1-диэтил-3-(2-(N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)сульфамоил)винил)пирролидин-1-ий бромид;  
 (E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(пирролидин-3-ил)этен-сульфонамид;  
 (R,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(2-метилпирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид;  
 трет-бутил (R,E)-2-(2-(N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)сульфамоил)винил)-2-метилпирролидин-1-карбоксилат;  
 (R,E)-2-(1-ацетил-2-метилпирролидин-2-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)этен-1-сульфонамид;  
 (R,E)-1,1-диэтил-2-(2-(N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)сульфамоил)винил)-2-метилпирролидин-1-ий бромид;  
 (R,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(2-метил-1-(метилсульфонил)-пирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид;  
 (R,E)-2-(1,2-диметилпирролидин-2-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)этен-1-сульфонамид;  
 (R,E)-2-(1-этил-2-метилпирролидин-2-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)этен-1-сульфонамид;  
 (R,E)-2-(1-(циклопропилметил)-2-метилпирролидин-2-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)этен-1-сульфонамид;  
 (S,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(пирролидин-2-ил)этен-сульфонамид;  
 (S,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)этенсульфонамид;  
 (S,E)-трет-бутил-2-(2-(N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)сульфамоил)винил)пирролидин-1-карбоксилат;  
 (S,E)-2-(1-(циклопропилметил)пирролидин-2-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)этенсульфонамид;  
 (S,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(1-(пиридин-3-илсульфонил)-пирролидин-2-ил)этенсульфонамид;  
 (S,E)-N-((2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-2-(пирролидин-2-ил)этенсульфонамид;  
 (S,E)-N-((2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-2-(1-этилпирролидин-2-ил)этенсульфонамид;  
 (S,E)-N-((2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-2-(1-(метилсульфонил)пирролидин-2-ил)этен-сульфонамид;  
 (S,E)-N-((2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)этенсульфонамид;  
 (S,E)-2-(1-ацетилпирролидин-2-ил)-N-((2,6-диизопропилфенил)карбамоил)этенсульфонамид;  
 (S,E)-2-(1-ацетилпирролидин-2-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-

этенсульфонамид;  
 (S,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(1-(тетрагидро-2H-пиран-4-карбонил)пирролидин-2-ил)этенсульфонамид;  
 (E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этенсульфонамид;  
 (S,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(1-никотиноилпирролидин-2-ил)этенсульфонамид;  
 (E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(тетрагидрофуран-2-ил)этен-1-сульфонамид;  
 (S,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(1-(тиофен-2-илметил)-пирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид;  
 трет-бутил(S,E)-2-(2-(N-((4-фтор-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)сульфамоил)винил)-пирролидин-1-карбоксилат;  
 (S,E)-N-((4-фтор-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-2-(пирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид;  
 (S,E)-N-((4-фтор-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид;  
 (R,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(1-изобутил-2-метил-пирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид;  
 (R,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(2-метил-1-пропилпирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид;  
 (S,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(1-(тиазол-2-ил)пирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид;  
 (E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(пиперидин-3-ил)этен-сульфонамид;  
 (E)-2-(1-этилпиперидин-3-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)этен-сульфонамид;  
 (E)-трет-бутил 3-(2-(N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)сульфамоил)винил)-пиперидин-1-карбоксилат;  
 (E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(1-(метилсульфонил)пиперидин-3-ил)этенсульфонамид;  
 (E)-2-(1-ацетилпиперидин-3-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)этен-сульфонамид;  
 трет-бутил(E)-2-(2-(N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)сульфамоил)винил)-азетидин-1-карбоксилат;  
 (E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(1-метилазетидин-2-ил)этен-1-сульфонамид;  
 (E)-2-(азетидин-2-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)этен-1-сульфонамид;  
 (R,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид;  
 (S,E)-2-(1-((5-хлортиофен-2-ил)сульфонил)пирролидин-2-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)этенсульфонамид;  
 (S,E)-2-(1-(бензилсульфонил)пирролидин-2-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)этенсульфонамид;  
 (S,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(1-((4-метоксифенил)сульфонил)пирролидин-2-ил)этенсульфонамид;  
 (S,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(1-((4-фторфенил)сульфонил)пирролидин-2-ил)этенсульфонамид;  
 (S,E)-2-(1-((2-цианофенил)сульфонил)пирролидин-2-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)этенсульфонамид;  
 (S,E)-2-(1-(циклогексилсульфонил)пирролидин-2-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)этенсульфонамид;  
 (S,E)-2-(1-(4-фторбензил)пирролидин-2-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)этенсульфонамид;  
 (S,E)-2-(1-((4-цианофенил)сульфонил)пирролидин-2-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)этен-1-сульфонамид;  
 (S,E)-2-(1-(4-цианобензил)пирролидин-2-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)этен-1-сульфонамид;  
 (S,E)-N-((1,2,3,6,7,8-гексагидро-as-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(пирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид;  
 (E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(пиперидин-2-ил)этен-1-сульфонамид;  
 (E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(1-метилпиперидин-2-ил)этен-1-сульфонамид;  
 (E)-N-((1,2,3,6,7,8-гексагидро-as-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)этен-1-

сульфонамид;

(E)-N-((1,2,3,6,7,8-гексагидро-as-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(1-(метилсульфонил)пирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид;

((E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-3-(пиперидин-2-ил)проп-1-ен-1-сульфонамид;

(S,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(2-метилпирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид;

(S,E)-2-(1,2-диметилпирролидин-2-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)этен-1-сульфонамид;

(E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(индолин-2-ил)этен-1-сульфонамид;

трет-бутил(E)-2-(2-(N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)сульфамоил)винил)индолин-1-карбоксилат;

((S,E)-2-(1-(циклопропилметил)-2-метилпирролидин-2-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)этен-1-сульфонамид;

(S,E)-2-(1-(циклопропилсульфонил)пирролидин-2-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)этен-1-сульфонамид;

трет-бутил (S,E)-2-(2-(N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)сульфамоил)винил)-2-метилпирролидин-1-карбоксилат;

трет-бутил (R,E)-2-(2-(N-((2,6-диизопропилфенил)карбамоил)сульфамоил)винил)-2-метилпирролидин-1-карбоксилат;

(R,E)-N-((2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-2-(2-метилпирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид 2,2,2-трифторацетат;

(R,E)-N-((2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-2-(1,2-диметилпирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид;

(S,E)-2-(1-этил-2-метилпирролидин-2-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)этен-1-сульфонамид;

Бис натрий (R,E)-((2-(1,2-диметилпирролидин-2-ил)винил)сульфонил)((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)амид;

Натрий (R,E)-((2-(1,2-диметилпирролидин-2-ил)винил)сульфонил)((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)амид;

трет-бутил (S,E)-2-(2-(N-((2,6-диизопропилфенил)карбамоил)сульфамоил)винил)-2-метилпирролидин-1-карбоксилат;

(S,E)-N-((2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-2-(2-метилпирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид 2,2,2-трифторацетат;

(S,E)-N-((2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-2-(1,2-диметилпирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид;

(R,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(2-метил-1-(оксетан-3-ил)пирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид;

трет-бутил (S,E)-2-(2-(N-((4-фтор-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)сульфамоил)винил)-2-метилпирролидин-1-карбоксилат;

(S,E)-N-((4-фтор-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-2-(2-метилпирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид 2,2,2-трифторацетат;

(S,E)-2-(1,2-диметилпирролидин-2-ил)-N-((4-фтор-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)этен-1-сульфонамид;

(E)-2-(1-ацетилазетидин-2-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)этен-1-сульфонамид;

трет-бутил (R,E)-2-(2-(2-(N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)сульфамоил)винил)пирролидин-1-ил)этил(метил)карбамат;

(S,E)-2-(1-аллилпирролидин-2-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)этен-1-сульфонамид;

(S,E)-2-(1-(1H-бензо[d]имидазол-6-карбонил)пирролидин-2-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)этен-1-сульфонамид;

(S,E)-2-(1-(циклопропилсульфонил)-2-метилпирролидин-2-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)этен-1-сульфонамид;

(S,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(1-(4-метоксибензил)пирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид;

трет-бутил 5-((R)-2-((E)-2-(N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)сульфамоил)винил)пирролидин-1-ил)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилат;

(E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-((2R)-1-(октагидроциклопента[с]пиррол-5-ил)пирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид 2,2,2-трифторацетат;

(E)-2-(1-(циклопропилсульфонил)азетидин-2-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)этен-1-сульфонамид;

(S,E)-N-((2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-2-(1-(тиазол-2-ил)пирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид;

трет-бутил (S,E)-(2-(2-(2-(N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)сульфамоил)винил)-2-метилпирролидин-1-ил)этил)(метил)карбамат;  
калий (R,E)-((2-(1,2-диметилпирролидин-2-ил)винил)сульфонил)((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)амид;  
трет-бутил (E)-(2-(2-(2-(N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)сульфамоил)винил)азетидин-1-ил)этил)(метил)карбамат;  
(S,E)-2-(1-(циклогексилметил)-2-метилпирролидин-2-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)этен-1-сульфонамид;  
Натрий (R,E)-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)((2-(1-(тетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)пирролидин-2-ил)винил)сульфонил)амид;  
натрий (R,E)-((2-(1-циклогексилпирролидин-2-ил)винил)сульфонил)((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)амид;  
натрий (S,E)-((2,6-диизопропилфенил)карбамоил)((2-(1,2-диметилпирролидин-2-ил)винил)сульфонил)амид;  
натрий (R,E)-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)((2-(1-метилпирролидин-2-ил)винил)сульфонил)амид;  
калий (R,E)-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)((2-(1-метилпирролидин-2-ил)винил)сульфонил)амид;  
натрий (S,E)-((2-(1,2-диметилпирролидин-2-ил)винил)сульфонил)((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)амид;  
натрий (S,E)-((2-(1-этилпирролидин-2-ил)винил)сульфонил)((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)амид;  
(S,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(1-(2-гидроксиэтил)пирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид;  
трет-бутил (E)-2-(2-(N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)сульфамоил)винил)-2-метилазетидин-1-карбоксилат;  
(E)-2-(1,2-диметилазетидин-2-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)этен-1-сульфонамид;  
трет-бутил (S,E)-2-этил-2-(2-(N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)сульфамоил)винил)пирролидин-1-карбоксилат;  
трет-бутил (S,E)-2-(2-(N-((1,2,3,6,7,8-гексагидро-as-индацен-4-ил)карбамоил)сульфамоил)винил)-2-метилпирролидин-1-карбоксилат;  
(S,E)-2-(2-этилпирролидин-2-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)этен-1-сульфонамид 2,2,2-трифторацетат;  
(S,E)-N-((1,2,3,6,7,8-гексагидро-as-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(2-метилпирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид 2,2,2-трифторацетат;  
(S,E)-2-(1,2-диметилпирролидин-2-ил)-N-((1,2,3,6,7,8-гексагидро-as-индацен-4-ил)карбамоил)этен-1-сульфонамид;  
трет-бутил (R,E)-2-(2-(N-((1,2,3,6,7,8-гексагидро-as-индацен-4-ил)карбамоил)сульфамоил)винил)-2-метилпирролидин-1-карбоксилат;  
(R,E)-N-((1,2,3,6,7,8-гексагидро-as-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(2-метилпирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид 2,2,2-трифторацетат;  
(R,E)-2-(1,2-диметилпирролидин-2-ил)-N-((1,2,3,6,7,8-гексагидро-as-индацен-4-ил)карбамоил)этен-1-сульфонамид;  
трет-бутил (R,E)-2-(3-(N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)сульфамоил)аллил)-2-метилпирролидин-1-карбоксилат;  
трет-бутил (R,E)-2-(2-(3-(N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)сульфамоил)аллил)-2-метилпирролидин-1-ил)этил)(метил)карбамат;  
(R,E)-3-(1,2-диметилпирролидин-2-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)проп-1-ен-1-сульфонамид;  
трет-бутил (S,E)-(3-(2-(2-(N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)сульфамоил)винил)пирролидин-1-ил)пропил)(метил)карбамат;  
трет-бутил (E)-(3-(2-(2-(N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)сульфамоил)винил)-2-метилазетидин-1-ил)пропил)(метил)карбамат;  
трет-бутил (E)-(2-(2-(2-(N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)сульфамоил)винил)-2-метилазетидин-1-ил)этил)(метил)карбамат;  
(E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(2-метил-1-(2-(метилтио)этил)азетидин-2-ил)этен-1-сульфонамид;  
(E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(2-метил-1-(оксетан-3-ил)азетидин-2-ил)этен-1-сульфонамид;  
трет-бутил (S)-2-(((S)-2-((E)-2-(N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)сульфамоил)винил)-2-метилазетидин-1-ил)метил)-2-метилпирролидин-1-карбоксилат;

трет-бутил (S)-2-(((R)-2-((E)-2-(N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)сульфамойл)винил)-2-метилазетидин-1-ил)метил)-2-метилпирролидин-1-карбоксилат;

(R,E)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(1-(2-сульфамойлэтил)пирролидин-2-ил)этен-1-сульфонамид;

(S,E)-2-(2-этил-1-метилпирролидин-2-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)этен-1-сульфонамид;

(R,E)-2-(1-(бут-2-ин-1-ил)пирролидин-2-ил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)этен-1-сульфонамид.

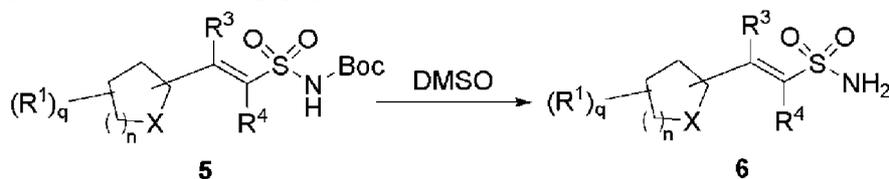
3. Фармацевтическая композиция, включающая терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли по п.1 или соединения по п.2 и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей или эксципиентов.

4. Способ лечения заболеваний, которые лечат модуляторами белка семейства NOD-подобных рецепторов (NLRP3), который включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли по п.1, или соединения по п.2 или фармацевтической композиции по п.3.

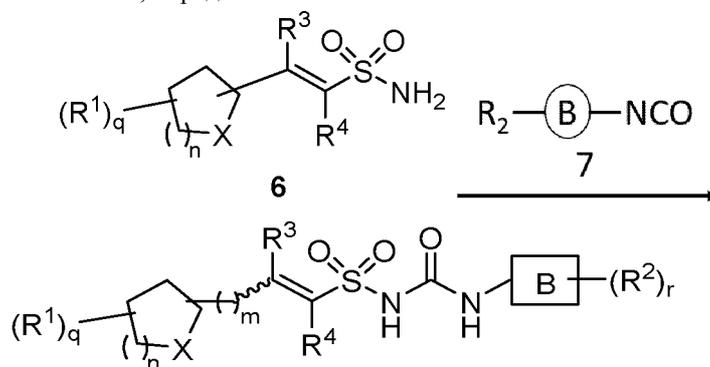
5. Применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли по п.1, или соединения по п.2 или фармацевтической композиции по п.3, для лечения заболеваний, в которых модулятор белка семейства NOD-подобных рецепторов (NLRP3) имеет патофизиологическую функцию.

6. Способ получения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли по п.1, где  $m=0$ , включающий следующие стадии:

(i) взаимодействие соединения формулы (5) с DMSO, где все символы имеют значение, определенное в п.1, с получением соединения формулы (6).



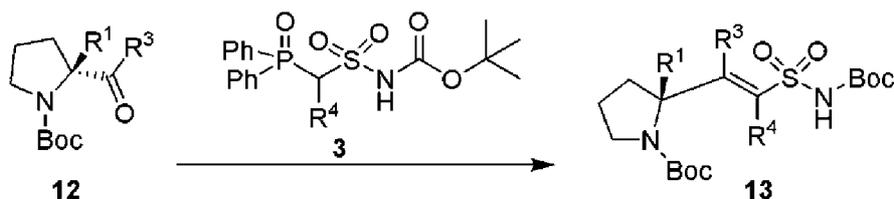
(ii) взаимодействие соединения формулы (6) с изоцианато-производным соединения формулы (7), где все символы имеют значение, определенное в п.1.



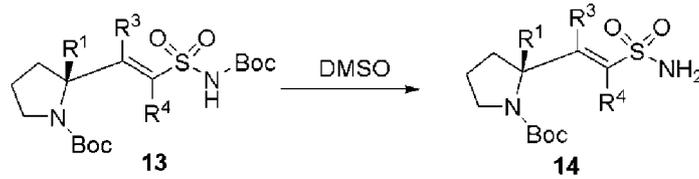
(I).

7. Способ получения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли по п.1, где  $m=0$  и  $q=1$ , которое имеет структурную формулу (IA), включающий следующие стадии:

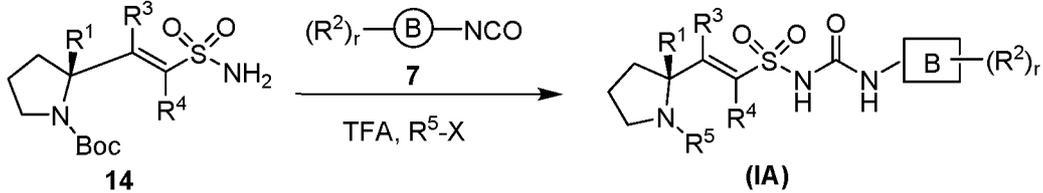
(i) взаимодействие соединения формулы (12) с соединением формулы (3), где все символы имеют значение, определенное в п.1, с получением соединения формулы (13).



(ii) взаимодействие соединения формулы (13) с DMSO, где все символы имеют значение, определенное в п.1, с получением соединения формулы (14).

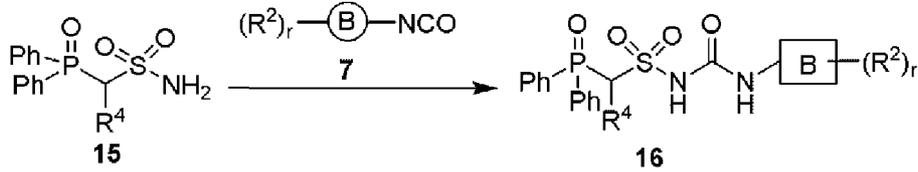


(iii) взаимодействие соединения формулы (14) с изоцианато-производным соединения формулы (7), где все символы имеют значение, определенное в п.1.

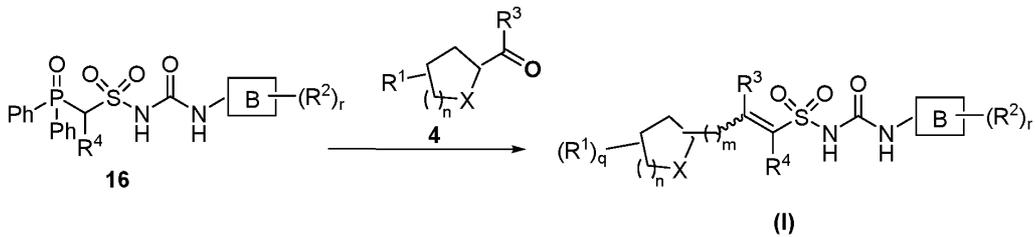


8. Способ получения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли по п.1, где  $m=0$  и  $q=1$ , включающий следующие стадии:

(i) взаимодействие соединения формулы (15) с изоцианато-производным соединения формулы (7), где все символы имеют значение, определенное в п.1, с получением соединения формулы (16).



(ii) взаимодействие соединения формулы (16) с соединением формулы (4), где все символы имеют значение, определенное в п.1.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2