

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2015113959, 01.10.2013

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
11.10.2012 US 61/712,317

(43) Дата публикации заявки: 10.12.2016 Бюл. № 34

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 12.05.2015(86) Заявка РСТ:
EP 2013/070407 (01.10.2013)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2014/056755 (17.04.2014)Адрес для переписки:
197101, Санкт-Петербург, а/я 128, "АРС-
ПАТЕНТ", М.В. Хмара

(71) Заявитель(и):

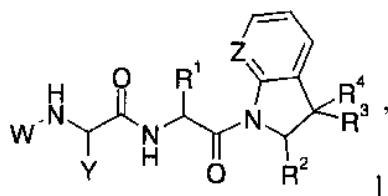
Ф. ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ (CH)

(72) Автор(ы):

**ХОГГ Джоан Хизер (US),
РЕМИСЗЕВСКИ Стейси (US),
ЮНЬ Вэйя (US)**(54) **ИНДОЛИНЫ**

(57) Формула изобретения

1. Соединение формулы I:



отличающееся тем, что

W выбран из группы, включающей:

а) C₁₋₆-алкил, который необязательно содержит 1-3 атома дейтерия,б) C₁₋₆-алкил, который необязательно замещен SO₂R⁵ и OR⁵;Y представляет собой C₁₋₆-алкил;

Z представляет собой CH;

R¹ выбран из группы, включающей:а) C₁₋₆-алкил и

б) арил;

R² представляет собой CONHR⁶;R³ и R⁴ могут быть одинаковыми или различными и каждый из них независимо

выбран из группы, включающей:

- a) H и
- b) C₁₋₆-алкил;

R⁵ выбран из группы, включающей:

- a) C₁₋₆-алкил и
- b) арил;

R⁶ выбран из группы, включающей:

- a) H

b) арил, который необязательно замещен C₁₋₆-алкилом, OR⁵, галогеном, арилом и C(O)R⁷, и

c) C₁₋₆-алкил, который необязательно замещен арилом, который необязательно замещен C₁₋₆-алкилом и галогеном;

R⁷ выбран из группы, включающей:

- a) C₁₋₆-алкил и
- b) арил;

или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения.

2. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что W и Y оба представляют собой C₁₋₆-алкил или его фармацевтически приемлемую соль, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения.

3. Соединение по п. 2, отличающееся тем, что W и Y оба представляют собой метил, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения.

4. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что R¹ представляет собой C₁₋₆-алкил, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения.

5. Соединение по п. 4, отличающееся тем, что R¹ представляет собой пропанил, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения.

6. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что R¹ представляет собой арил, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения.

7. Соединение по п. 6, отличающееся тем, что R¹ представляет собой фенил, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения.

8. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что R³ и R⁴ представляют собой H, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения.

9. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что один из R³ и R⁴ или они оба представляют собой C₁₋₆-алкил.

10. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что R⁵ представляет собой C₁₋₆-алкил, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения.

11. Соединение по п. 10, отличающееся тем, что R⁵ представляет собой метил, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения.

12. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что R⁵ представляет собой арил или его фармацевтически приемлемую соль, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения.

13. Соединение по п. 12, отличающееся тем, что R⁵ представляет собой фенил, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения.

14. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что R⁶ представляет собой арил, который

необязательно замещен OR^5 , галогеном и арилом, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения.

15. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что R^6 представляет собой C_{1-6} -алкил, который необязательно замещен фенилом, который необязательно замещен C_{1-6} -алкилом и галогеном, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения.

16. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что W, Y и R^1 представляют собой C_{1-6} -алкил, R^2 представляет собой $CONHR^6$ и R^6 представляет собой арил, который необязательно замещен арилом, C_{1-6} -алкилом и OR^5 , или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения.

17. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что W, Y и R^1 представляют собой C_{1-6} -алкил, R^2 представляет собой $CONHR^6$ и R^6 представляет собой H, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения.

18. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что W, Y и R^1 представляют собой C_{1-6} -алкил, R^2 представляет собой $CONHR^6$ и R^6 представляет собой C_{1-6} -алкил, который необязательно замещен фенилом, который необязательно замещен галогеном, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения.

19. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что W, Y представляют собой C_{1-6} -алкил, R^1 представляет собой арил, R^2 представляет собой $CONHR^6$ и R^6 представляет собой арил, который необязательно замещен арилом, C_{1-6} -алкилом, галогеном и OR^5 , или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения.

20. Соединение по п. 19, отличающееся тем, что R^6 представляет собой фенил, который необязательно замещен фенилом и OR^5 , или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения.

21. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что W, Y представляют собой C_{1-6} -алкил, R^1 представляет собой арил, R^2 представляет собой $CONHR^6$ и R^6 представляет собой C_{1-6} -алкил, который необязательно замещен арилом, который необязательно замещен галогеном, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения.

22. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что W, Y представляют собой C_{1-6} -алкил, R^1 представляет собой арил, R^2 представляет собой $CONHR^6$ и R^6 представляет собой H, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения.

23. Соединение, выбранное из группы, включающей:
(2,6-дифторфенил)-амид (S)-3,3-диметил-1-[(S)-3-метил-2-((S)-2-метиламинопропиониламино)-бутирил]-2,3-дигидро-1H-индол-2-карбоновой кислоты;
гидрохлорид амида (S)-1-[(S)-3-метил-2-((S)-2-метиламинопропиониламино)-бутирил]-2,3-дигидро-1H-индол-2-карбоновой кислоты;

бензиламид (S)-1-[(S)-3-метил-2-((S)-2-метиламинопропиониламино)-бутирил]-2,3-дигидро-1H-индол-2-карбоновой кислоты;

5-фтор-2-метилбензиламид (S)-1-[(S)-3-метил-2-((S)-2-метиламинопропиониламино)-бутирил]-2,3-дигидро-1H-индол-2-карбоновой кислоты;

(2-бензоилфенил)-амид (S)-1-[(S)-3-метил-2-((S)-2-метиламинопропиониламино)-бутирил]-2,3-дигидро-1H-индол-2-карбоновой кислоты;

гидрохлорид 5-фтор-2-метил-бензиламида (S)-1-[(S)-2-((S)-2-

метиламинопропиониламино)-2-фенил-ацетил]-2,3-дигидро-1H-индол-2-карбоновой кислоты;

гидрохлорид амида (S)-1-[(S)-2-((S)-2-метиламинопропиониламино)-2-фенил-ацетил]-2,3-дигидро-1H-индол-2-карбоновой кислоты;

гидрохлорид фениламида (S)-1-[(S)-2-((S)-2-метиламинопропиониламино)-2-фенил-ацетил]-2,3-дигидро-1H-индол-2-карбоновой кислоты;

гидрохлорид бифенил-2-иламида (S)-1-[(S)-2-((S)-2-метиламинопропиониламино)-2-фенилацетил]-2,3-дигидро-1H-индол-2-карбоновой кислоты;

гидрохлорид (2-метоксифенил)-амида (S)-1-[(S)-2-((S)-2-метиламинопропиониламино)-2-фенилацетил]-2,3-дигидро-1H-индол-2-карбоновой кислоты;

гидрохлорид 5-фтор-2-метилбензиламида (S)-1-[(S)-2-((S)-2-метиламинопропиониламино)-2-фенилацетил]-2,3-дигидро-1H-индол-2-карбоновой кислоты; и

(2,6-дифторфенил)-амид (S)-1-[(S)-3-метил-2-((S)-2-метиламинопропиониламино)-бутирил]-2,3-дигидро-1H-индол-2-карбоновой кислоты;

или фармацевтически приемлемую соль любого из указанных выше соединений.

24. Соединение, выбранное из:

(2,6-дифторфенил)-амида (S)-3,3-диметил-1-[(S)-3-метил-2-((S)-2-метиламинопропиониламино)-бутирил]-2,3-дигидро-1H-индол-2-карбоновой кислоты; и

(2,6-дифторфенил)-амида (S)-1-[(S)-3-метил-2-((S)-2-метиламинопропиониламино)-бутирил]-2,3-дигидро-1H-индол-2-карбоновой кислоты; или фармацевтически приемлемая соль любого из указанных выше соединений.

25. Фармацевтическая композиция, содержащая в качестве активного компонента любое из соединений по пп. 1-24 или фармацевтически приемлемую соль указанных соединений вместе с фармацевтически приемлемым носителем или эксципиентом.

26. Соединение по любому из пп. 1-24 для применения в качестве терапевтически активного вещества.

27. Соединение по любому из пп. 1-24 для применения при терапевтическом и/или профилактическом лечении рака.

28. Применение соединения по любому из пп. 1-24 или фармацевтически приемлемой соли указанных соединений для производства лекарственного средства для терапевтического и/или профилактического лечения рака.

29. Способ лечения или облегчения симптомов рака, включающий введение субъекту, который нуждается в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-24.