

R U 2 4 7 0 0 2 3 C 2

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ	(19) RU (11) 2 470 023 (13) C2
	(51) МПК <i>C07D 471/04</i> (2006.01) <i>C07D 471/10</i> (2006.01) <i>C07D 471/14</i> (2006.01) <i>C07D 491/04</i> (2006.01) <i>C07D 491/147</i> (2006.01) <i>A61K 31/4353</i> (2006.01) <i>A61P 19/02</i> (2006.01) <i>A61P 19/08</i> (2006.01)
ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ	

R U 2 4 7 0 0 2 3 C 2

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2010101279/04, 24.06.2008

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
24.06.2008

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

26.06.2007 US 60/946,178
07.04.2008 US 61/042,840

(43) Дата публикации заявки: 10.08.2011 Бюл. № 22

(45) Опубликовано: 20.12.2012 Бюл. № 35

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: WO 03048123 A1, 12.06.2003. US 0007012075 B2, 14.03.2006. EP 1248612 B1, 27.02.2008. WO 0109110 A1, 08.02.2001. Kim M.K. et al. "An orally active cathepsin K inhibitor, furan-2-carboxylic acid, 1-{1-[4-fluoro-2-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-3-oxo-piperidin-4-ylcarbamoyl}-cyclohexyl)-amide (OST-4077), inhibits osteoclast activity in vitro and bone (см. прод.)

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 26.01.2010

(86) Заявка РСТ:
GB 2008/050486 (24.06.2008)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2009/001129 (31.12.2008)

Адрес для переписки:

191036, Санкт-Петербург, а/я 24,
"НЕВИНПАТ", пат.пов. А.В.Поликарпову,
рег.№ 9

(72) Автор(ы):

ДОССЕТТЕР Александр Грэм (GB),
ЭРОН Никола Мардок (GB)

(73) Патентообладатель(и):

АстраЗенека АБ (SE)

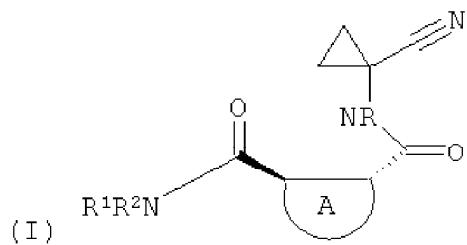
цистеиновой протеазы, и к способам ингибирования катепсина К у млекопитающего, нуждающегося в таком лечении, путем введения млекопитающему эффективного количества соединения. В изобретении также заявлено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного средства для

(54) 1-ЦИАНОЦИКЛОСОЛЕИДНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ КАТЕПСИНА К

(57) Реферат:

Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), где значения заместителей представлены в описании, обладающим ингибитирующей активностью в отношении катепсина К. Также к фармацевтическим композициям для лечения заболеваний, ассоциированных с активностью

применения в ингибировании катепсина К у теплокровного животного. 4 н. и 6 з.п. ф-лы, 45 пр., 5 сх.



(56) (продолжение):

"loss in ovariectomized rats", J Pharmacol Exp Ther., 2006 Aug; 318(2): 555-562. RU 2278863 C2, 27.06.2006.

R U 2 4 7 0 0 2 3 C 2

R U 2 4 7 0 0 2 3 C 2



(51) Int. Cl.
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 471/10 (2006.01)
C07D 471/14 (2006.01)
C07D 491/04 (2006.01)
C07D 491/147 (2006.01)
A61K 31/4353 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61P 19/08 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: 2010101279/04, 24.06.2008

(24) Effective date for property rights:
24.06.2008

Priority:

(30) Convention priority:
26.06.2007 US 60/946,178
07.04.2008 US 61/042,840

(43) Application published: 10.08.2011 Bull. 22

(45) Date of publication: 20.12.2012 Bull. 35

(85) Commencement of national phase: 26.01.2010

(86) PCT application:
GB 2008/050486 (24.06.2008)(87) PCT publication:
WO 2009/001129 (31.12.2008)

Mail address:

191036, Sankt-Peterburg, a/ja 24, "NEVNPAT",
pat.pov. A.V.Polikarpovu, reg.№ 9

(72) Inventor(s):

DOSSETTER Aleksandr Grehm (GB),
EhRON Nikola Mardok (GB)

(73) Proprietor(s):

AstraZeneca AB (SE)

R U 2 4 7 0 0 2 3 C 2

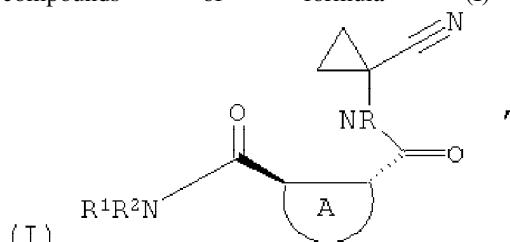
R U 2 4 7 0 0 2 3 C 2

(54) 1-CYANOCYCLOPROPYL DERIVATIVES AS CATHEPSIN K INHIBITORS

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceutics.

SUBSTANCE: claimed invention relates to compounds of formula (I)



where values of substituents are given in

description, possessing inhibiting activity with respect to cathepsin K as well as to pharmaceutical compositions for treating diseases, associated with cysteine protease activity and to methods of inhibiting cathepsin K in mammals, requiring such treatment by introduction of efficient amount of compound to mammal.

EFFECT: claimed is application of formula (I) compound or its pharmaceutically acceptable salt in manufacturing medication for application in cathepsin K inhibition in a warm-blooded animal.

10 cl, 45 ex, 5 dwg

Текст описания приведен в факсимильном виде.

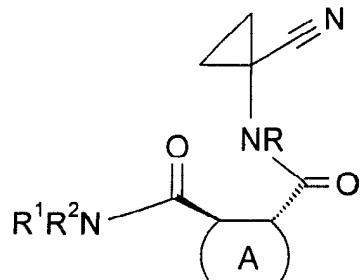
Настоящее изобретение относится к соединениям и композициям для лечения заболеваний, ассоциированных с активностью цистеиновой протеазы.

5 Эти соединения представляют собой обратимые ингибиторы цистеиновых протеаз, включая катепсины B, K, C, F, H, L, O, S, W и X. Особый интерес представляют заболевания, ассоциированные с катепсином K. Кроме того, в 10 изобретении также раскрыты способы получения таких ингибиторов.

Катепсин K является членом папаинового суперсемейства цистеиновых протеаз, которое также охватывает катепсины B, C, F, H, L, O, S, W и X.

15 Катепсин K представляет собой лизосомальный коллагеназоподобный фермент, высоко экспрессирующийся в остеокластах и играющий ключевую роль в обороте и деградации костного органического матрикса при росте и развитии скелета, а также при заболеваниях. В этой связи ингибиторы 20 катепсина K могут представлять собой полезные агенты в лечении остеопороза, остеоартрита, астмы, ревматоидного артрита, метастазирования в кости, остеолиза костей и связанной с костями невропатической боли, но не 25 ограничиваясь ими.

Таким образом, в настоящем изобретении предложено соединение формулы (I)



(I)

40 где:

А представляет собой 5-7-членное алифатическое кольцо, возможно

45

50

содержащее двойную связь и возможно содержащее атом кислорода в качестве кольцевого атома, и возможно замещенное заместителями в количестве вплоть до трех, каждый из которых независимо выбран из галогена, С₁₋₂алкила и С₃₋₄карбоциклила;

R представляет собой водород или С₁₋₆алкил;

R¹ и R² вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-7-членное моноциклическое насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, которое имеет по меньшей мере один общий атом со вторым моноциклическим насыщенным, частично ненасыщенным или 15 ненасыщенным кольцом так, что образуется бициклическая кольцевая система;

где бициклическая кольцевая система имеет по меньшей мере один общий атом с третьим насыщенным, частично ненасыщенным или 20 ненасыщенным кольцом так, что образуется трициклическая кольцевая система, содержащая вплоть до 19 кольцевых атомов,

и где трициклическая кольцевая система возможно содержит вплоть до 25 пяти гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из атомов O, S или N и возможно замещен заместителями в количестве вплоть до трех, каждый из которых независимо выбран из фенила, бензила, нафтила, С₁₋₆алкила, С₂₋₆алкенила, С₂₋₆алкинила, циано, галогена, COOR³, COR³, NO₂, OR³, 30 CONR⁴R⁵, NR⁴R⁵, группы С₁₋₂алкансульфонил-, моноциклического гетероарила, содержащего вплоть до 7 кольцевых атомов, и бициклического гетероарила, содержащего вплоть до 12 атомов углерода,

и где трициклическая кольцевая система возможно замещена по соседним 35 атомам углерода группой -O-C(R⁸)₂-O-, где каждый R⁸ представляет собой атом водорода или галогена, так, что образуется группа 1,3-диоксоло,

и где

(1) фенил, нафтил, С₁₋₆алкил, С₂₋₆алкенил, С₂₋₆алкинил и бензил 40 возможно дополнительно замещены заместителями в количестве вплоть до трех, каждый из которых независимо выбран из галогена, NR⁴R⁵, SO₂R³, CONR⁴R⁵, циано, OR³, SO₂NR⁴R⁵, NSO₂R³, NR⁴COR⁵ и С₁₋₆алкила, который сам 45 возможно замещен заместителями в количестве вплоть до трех, независимо выбранными из галогена, циано, SO₂R³, NR⁴R⁵, OR³, SO₂NR⁴R⁵, NSO₂R³, NR⁴COR⁵ и CONR⁴R⁵,

и

(2) моноциклический или бициклический гетероарил возможно дополнительно замещены заместителями в количестве вплоть до трех, каждый из которых независимо выбран из галогена, NR^4R^5 , $SO_2NR^4R^5$, NSO_2R^3 , NR^4COR^5 , $CONR^4R^5$, SO_2R^3 , циано, OR^3 и фенила, который сам возможно замещен группами галогена, SO_2R^3 в количестве вплоть до трех, или C_{1-6} алкила, который сам возможно замещен заместителями в количестве вплоть до трех, независимо выбранными из галогена, циано, SO_2R^3 , $SO_2NR^4R^5$, NSO_2R^3 , NR^4COR^5 , NR^4R^5 , OR^3 , C_{3-7} карбоциклица и $CONR^4R^5$;

R^3 выбран из водорода, C_{1-6} алкила, C_{3-7} карбоциклица, фенила, C_{1-6} алкильного гетероарила, 4-7-членного моноциклического насыщенного гетероциклического кольца, содержащего вплоть до трех гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из атомов O, S или N, и где каждый C_{1-6} алкил и фенил, и моноциклический гетероарил возможно может быть замещен группами в количестве вплоть до трех, независимо выбранными из галогена, циано, $CONR^4R^5$, NR^4R^5 , $SO_2NR^4R^5$, NSO_2R^3 и SO_2R^3 ;

R^4 и R^5 независимо представляют собой водород, C_{1-6} алкил, COR^3 , моноциклический гетероарил, содержащий вплоть до 7 кольцевых атомов, или бициклический гетероарил, содержащий вплоть до 12 кольцевых атомов, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-7-членное моноциклическое насыщенное гетероциклическое кольцо, возможно содержащее вплоть до трех дополнительных гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из атомов O, S или N, и возможно замещенное C_{1-6} алкилом, возможно замещенным NR^6R^7 ;

R^6 и R^7 независимо представляют собой водород, C_{1-6} алкил, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-7-членное моноциклическое насыщенное гетероциклическое кольцо, возможно содержащее вплоть до трех дополнительных гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из атомов O, S или N;

и его фармацевтически приемлемые соли.

В контексте настоящего описания, если не указано иное, алкильная, алкенильная или алкинильная группа или алкильная, алкенильная или алкинильная группировка в замещающей группе может быть линейной или разветвленной. Однако ссылки на индивидуальные алкильные группы, такие как "пропил", специфичны только для варианта с прямой цепью, а ссылки на

индивидуальные алкильные группы с разветвленной цепью, такие как *трет*-бутил, специфичны только для варианта с разветвленной цепью. Например, "С₁-залкил" включает в себя метил, этил, пропил и изопропил, а примеры "С₁-залкила" включают в себя примеры "С₁-залкила" и дополнительно *трет*-бутил, пентил, 2,3-диметилпропил, 3-метилбутил и гексил. Примеры "С₁-залкила" включают в себя примеры "С₁-залкила" и дополнительно гептил, 2,3-диметилпентил, 1-пропилбутил и октил. Аналогичное правило применяют к другим терминам, например, "С₂-залкенил" включает в себя винил, аллил, 1-пропенил, 2-бутенил, 3-бутенил, 3-метилбут-1-енил, 1-пентенил и 4-гексенил, а примеры "С₂-залкинила" включают в себя этинил, 1-пропинил, 3-бутинил, 2-пентинил и 1-метилпент-2-инил.

"С₃₋₄карбоциклил" представляет собой насыщенное, частично насыщенное или ненасыщенное моноциклическое кольцо, содержащее от 3 до 4 кольцевых атомов углерода, где группа -CH₂- возможно может быть замещена -C(O)-. Подходящие примеры "С₃₋₄карбоциклила" представляют собой циклопропил и циклобутил.

"С₃₋₇карбоциклил" представляет собой насыщенное, частично насыщенное или ненасыщенное моноциклическое кольцо, содержащее от 3 до 7 кольцевых атомов углерода, где группа -CH₂- возможно может быть замещена -C(O)-. Подходящие примеры "С₃₋₇карбоциклила" представляют собой циклопропил, циклопентил, циклобутил, циклогексил, циклогексенил, 4-оксоциклогекс-1-ил и 3-оксоциклогепт-5-ен-1-ил.

Арильные группы включают в себя фенил и нафтил.

"Моноциклические гетероарильные" группы включают в себя 5- или 6-членные кольца, содержащие один или более гетероатомов, выбранных из N, S, O. Примеры включают в себя пиридинил, пиримидинил, пиразинил, пирролил, пиридинил, тиазолил, оксазолил, пиразолил, имидазолил, фуранил, тиофенил и триазолил. Конкретные примеры моноциклических гетероарильных групп включают в себя пиридинил и, в частности, пиридин-2-ил и пиридин-6-ил.

Примеры "5-7-членного моноциклического насыщенного или частично насыщенного гетероциклического кольца" включают в себя пирролидинил, пиперидинил, гомопиперидинил, пиперазинил, морфолинил, гомо-морфолинил, тиоморфолинил, 1,1-диоксотиоморфолинил, 1,4-диазепанил и

5 гомопиперазинил. Конкретные примеры 5-, 6- или 7-членного моноциклического насыщенного гетероциклического кольца, возможно содержащего один или более атомов O, S или N, включают в себя пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, гомопиперазинил, 1,4-диазепанил и, в частности, пирролидин-1-ил, пиперидин-1-ил, пиперазин-1-ил, гомопиперазин-1-ил и 1,4-диазепан-1-ил.

10 Примеры “4-7-членного моноциклического насыщенного гетероциклического кольца” включают в себя азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, гомопиперидинил, пиперазинил, морфолинил, гомо-морфолинил, тиоморфолинил, 1,1-диокситиоморфолинил и гомопиперазинил. Конкретные 15 примеры 5-, 6- или 7-членного моноциклического насыщенного гетероциклического кольца, возможно содержащего один или более атомов O, S или N, включают в себя азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, гомопиперазинил и, в частности, азетидин-1-ил, пирролидин-1-ил, 20 пиперидин-1-ил, пиперазин-1-ил, гомопиперазин-1-ил.

25 Примеры “трициклической кольцевой системы” включают в себя 1,3,4,5-тетрагидро-2H-пиридо[4,3-*b*]индолил, 5,7,8,9-тетрагидро-6H-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c*]дипиридинил, 1,3,4,5-тетрагидро-2H-пирроло[2,3-*c*:4,5-*c*]дипиридинил, 1,3,4,5-тетрагидро-2H-пирроло[3,2-*c*:4,5-*c*]дипиридинил, 5,6,7,9-тетрагидро-8H-пиридо[3',4':4,5]пирроло[2,3-*b*]пиразинил, 5,6,7,9-тетрагидро-8H-пирроло[3,2-*b*:4,5-*c*]дипиридинил, 5,7,8,9-тетрагидро-6H-пиридо[3',4':4,5]пирроло[2,3-*c*]пиридазинил, 1,2,3,4-тетрагидро[1]бензофуро[3,2-*c*]пиридинил, 6,7,8,9-тетрагидрофуро[3,2-*b*:4,5-*c*]дипиридинил, 5,6,7,8-тетрагидротиено[2,3-*b*:4,5-*c*]дипиридинил, 1,2,3,4-тетрагидро[1]бензотиено[3,2-*c*]пиридинил, 6,7,8,9-тетрагидротиено[3,2-*b*:4,5-*c*]дипиридинил, 5,6,7,8-тетрагидро-4H-[1,3]тиазоло[4',5':4,5]пирроло[3,2-*c*]пиридинил, 5,6,7,8-тетрагидро-4H-[1,3]тиазоло[5',4':4,5]пирроло[3,2-*c*]пиридинил, 40 5,6,7,8-тетрагидро-4H-тиено[2',3':4,5]пирроло[3,2-*c*]пиридинил, 5,6,7,8-тетрагидро-4H-тиено[3',2':4,5]пирроло[3,2-*c*]пиридинил, 5,6,7,8-тетрагидро-4H-фуро[2',3':4,5]пирроло[3,2-*c*]пиридинил, 5,6,7,8-тетрагидро-4H-фуро[3',2':4,5]пирроло[3,2-*c*]пиридинил, 45 5,6,7,8-тетрагидро-4H-[1,3]оксазоло[4',5':4,5]пирроло[3,2-*c*]пиридинил, 5,6,7,8-тетрагидро-4H-[1,3]оксазоло[5',4':4,5]пирроло[3,2-*c*]пиридинил, 1,4,5,6,7,8-гексагидроимидазо[4',5':4,5]пирроло[3,2-*c*]пиридинил, 3,4,5,6,7,8-гексагидроимидазо[4',5':4,5]пирроло[3,2-*c*]пиридинил, 50 2,3,4,5-тетрагидро-1H-

пиридо[4,3-*b*]-7-азаиндолил, 2,3-дигидро-1*H*-спиро[изохинолин-4,4'-пиперидинил], бензофуро[3,2-*c*]-1,2,3,4-тетрагидропиридилил. Конкретные примеры трициклической кольцевой системы, возможно содержащей один или более атомов O, S или N, включают в себя 1,3,4,5-тетрагидро-2*H*-пиридо[4,3-*b*]индолил, 5,7,8,9-тетрагидро-6*H*-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c*]дипиридинил, 2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-пиридо[4,3-*b*]-7азаиндолил, 2,3-дигидро-1*H*-спиро[изохинолин-4,4'-пиперидинил], бензофуро[3,2-*c*]-1,2,3,4-тетрагидропиридилил и, в частности, 1,3,4,5-тетрагидро-2*H*-пиридо[4,3-*b*]индол-2-ил и 5,7,8,9-тетрагидро-6*H*-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c*]дипиридин-6-ил, 2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-пиридо[4,3-*b*]-7азаиндол-2-ил, 2,3-дигидро-1*H*-спиро[изохинолин-4,4'-пиперидин-2-ил], бензофуро[3,2-*c*]-1,2,3,4-тетрагидропирид-2-ил.

Термин "галогено" относится к фторо, хлоро, бромо и йодо.

Когда возможные заместители выбраны из "вплоть до трех групп", тогда понятно, что это определение включает в себя все заместители, выбранные из одной из конкретных групп, или заместители, выбранные из двух или более чем двух конкретных групп. Аналогичное правило применяют к заместителям, выбранным из "1 или 2" групп.

Некоторые соединения формулы (I) могут существовать в стереоизомерных формах. Понятно, что изобретение охватывает все геометрические и оптические изомеры соединений формулы (I) и их смеси, включающие рацематы.

Понятно, что некоторые соединения формулы I, определенные выше, могут демонстрировать явление таутомерии. Конкретно, таутомерия может влиять на любые гетероциклические группы, которые несут 1 или 2 оксозаместителя. Понятно, что настоящее изобретение включает в своем определении любую такую таутомерную форму, или их смесь, которая обладает вышеупомянутой активностью и не должна ограничиваться только какой-либо одной таутомерной формой, используемой в изображении формул или названной в Примерах.

Также понятно, что некоторые соединения формулы (I) и их соли могут существовать в сольватированной, а также несольватированной формах, таких как, например, гидратированные формы. Понятно, что изобретение охватывает все такие сольватированные формы.

Подходящая фармацевтически приемлемая соль соединения Формулы

(I) представляет собой, например, соль присоединения кислоты соединения Формулы (I), например соль присоединения неорганической или органической кислоты, такой как соляная, бромистоводородная, серная, трифтруксусная, лимонная, пара-толуолсульфоновая, метансульфоновая, винная или малеиновая кислота; или, например соль соединения Формулы (I), которое является достаточно кислым, например соль щелочного или щелочноземельного металла, такая как соль кальция или магния, или соль аммония. Другая подходящая фармацевтически приемлемая соль соединения Формулы (I) представляет собой, например соль, образующуюся в организме человека или животного после введения соединений Формулы (I).

Соединения по изобретению могут быть введены в форме пролекарства, то есть соединения, которое разрушается в организме человека или животного с высвобождением соединения по изобретению. Пролекарство может быть использовано для изменения физических свойств и/или фармакокинетических свойств соединений по изобретению. Пролекарство может быть образовано, когда соединение по изобретению содержит подходящую группу или заместитель, к которому может быть присоединена подходящим образом модифицированная группа. Примеры пролекарств включают в себя расщепляемые *in vivo* сложноэфирные производные, которые могут образовываться по карбоксильной группе или гидроксильной группе в соединении Формулы (I), и расщепляемые *in vivo* амидные производные, которые могут быть образованы по карбоксильной группе или аминогруппе в соединении Формулы (I).

Соответственно, настоящее изобретение включает соединения Формулы (I), как определено выше, получаемые с помощью органического синтеза и образующиеся в организме человека или животного при расщеплении их пролекарства. Соответственно, настоящее изобретение включает соединения Формулы (I), которые получены с помощью способов органического синтеза, а также такие соединения, которые производятся в организме человека или животного при метаболизме соединения-предшественника, то есть соединение Формулы (I) может представлять собой синтетически полученное соединение или метаболически производимое соединение.

Подходящее фармацевтически приемлемое пролекарство соединений Формулы (I) представляет собой пролекарство, которое в соответствии с

целесообразным медицинским показанием, подходит для введения в организм человека или животного без нежелательной фармакологической активности и без избыточной токсичности.

5 Различные формы пролекарства описаны, например, в следующих документах:

- 10 а) Methods in Enzymology, Vol. 42, p. 309-396, edited by K. Widder, *et al.* (Academic Press, 1985);
- 15 б) Design of Pro-drugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985);
в) A Textbook of Drug Design and Development, edited by Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5 "Design and Application of Pro-drugs", by H. Bundgaard p. 113-191 (1991);
- 20 г) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992);
д) H. Bundgaard, *et al.*, Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988);
е) N. Kakeya, *et al.*, Chem. Pharm. Bull., 32, 692 (1984);
ж) T. Higuchi and V. Stella, "Pro-Drugs as New Delivery Systems", A.C.S. 25 Symposium Series, Volume 14; и
- 30 з) E. Roche (editor), "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987.

Подходящее фармацевтически приемлемое соединения пролекарства Формулы (I), которое имеет карбоксильную группу, представляет собой, например, расщепляемый *in vivo* его сложный эфир. Расщепляемый *in vivo* сложный эфир соединения Формулы (I), содержащий карбоксильную группу, представляет собой, например, фармацевтически приемлемый сложный эфир, расщепляемый в организме человека или животного с образованием родительской кислоты. Подходящие фармацевтически приемлемые сложные эфиры карбокси включают в себя (1-6C)алкиловые эфиры, такие как метиловые, этиловые и *трет*-бутиловые, (1-6C)алcoxиметиловые эфиры, такие как метоксиметиловые эфиры, (1-6C)алканоилоксиметиловые эфиры, такие как пивалоилоксиметиловые эфиры, 3-фталидиловые эфиры, (3-8C)циклоалкилкарбонилокси-(1-6C)алкиловые эфиры, такие как циклопентилкарбонилоксиметиловые и 1-циклогексилкарбонилоксиэтиловые эфиры, 2-оксо-1,3-диоксоленилметиловые эфиры, такие как 5-метил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-илметиловые эфиры и (1-6C)алcoxикарбонилокси-(1-50

6С)алкиловые эфиры, такие как метоксикарбонилоксиметиловые и 1-метоксикарбонилоксиэтиловые эфиры.

Подходящее фармацевтически приемлемое пролекарство соединения Формулы (I), которое имеет гидроксигруппу, представляет собой, например, расщепляемый *in vivo* его сложный или простой эфир. Расщепляемый *in vivo* сложный эфир или простой эфир соединения Формулы (I), содержащий гидроксильную группу, представляет собой, например, фармацевтически приемлемый сложный эфир или простой эфир, который расщепляется в организме человека или животного с образованием родительского гидроксисоединения. Подходящие фармацевтически приемлемые, образующие сложный эфир группы для гидроксигруппы включают в себя неорганические сложные эфиры, такие как фосфатные эфиры (включающие фосфорамидатные циклические сложные эфиры). Дополнительные подходящие фармацевтически приемлемые, образующие сложный эфир группы для гидроксигруппы включают в себя (1-10С)алканоильные группы, такие как ацетильные, бензоильные, фенилацетильные и замещенные бензоильные и фенилацетильные группы, (1-10С)алкоксикарбонильные группы, такие как этоксикарбонильные, *N,N*-[ди-(1-4С)алкил]карбамоильные, 2-диалкиламиноацетильные и 2-карбоксиацетильные группы. Примеры кольцевых заместителей по фенилацетильной и бензоильной группам включают в себя аминометил, *N*-алкиламинометил, *N,N*-диалкиламинометил, морфолинометил, пiperазин-1-илметил и 4-(1-4С)алкилпiperазин-1-илметил. Подходящие фармацевтически приемлемые, образующие простой эфир группы для гидроксигруппы включают в себя α -ацилоксиалкильные группы, такие как ацетоксиметильные и пивалоилоксиметильные группы.

Подходящие фармацевтически приемлемые пролекарства соединения Формулы (I), которые несут аминогруппу, представляют собой, например, его расщепляемое *in vivo* амидное производное. Подходящие фармацевтически приемлемые амиды аминогруппы включают в себя, например, амид, образованный с (1-10С)алканоильными группами, такими как ацетильные, бензоильные, фенилацетильные и замещенные бензоильные и фенилацетильные группы. Примеры кольцевых заместителей по фенилацетильной и бензоильной группам включают в себя аминометил, *N*-алкиламинометил, *N,N*-диалкиламинометил, морфолинометил, пiperазин-1-

илметил и 4-(1-4С)алкилпиперазин-1-илметил.

Эффекты *in vivo* соединения Формулы (I) могут обеспечиваться, частично, одним или более метаболитами, которые образуются в организме человека или животного после введения соединения Формулы (I). Как указано выше, эффекты *in vivo* соединения Формулы (I) также могут обеспечиваться путем метаболизма соединения предшественника (пролекарство).

Конкретные новые соединения по изобретению включают в себя, например, соединения Формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли, где, если не указано иное, каждый из A, R, R¹ и R² имеет любое из значений, определенных выше или ниже:

Предпочтительно, A представляет собой 5-7-членное алифатическое кольцо, возможно содержащее двойную связь и возможно содержащее атом кислорода в качестве кольцевого атома, и возможно замещенное 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена и C₃₋₄карбоциклила. Двойная связь может быть представлена в любом подходящем положении кольца A. Атом кислорода может быть представлен в любом подходящем положении кольца A, дополнительно к двойной связи, если желательно.

Предпочтительно, A представляет собой 5-7-членное алифатическое кольцо, возможно замещенное 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена и C₃₋₄карбоциклила. Более предпочтительно, A выбран из любого одного из циклопентана, норпинана, циклогептана и циклогексана. Более предпочтительно, A представляет собой циклогексан.

Предпочтительно, R представляет собой водород или C₁₋₄алкил.

Более предпочтительно, R представляет собой водород, метил, этил или пропил.

Более предпочтительно, R представляет собой водород.

Предпочтительно, R¹ и R² вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-6-членное моноциклическое насыщенное или частично насыщенное гетероциклическое кольцо, которое имеет два общих атома со вторым насыщенным или ненасыщенным кольцом так, что образуется бициклическая кольцевая система, которая имеет один или два общих атома с третьим насыщенным или ненасыщенным кольцом так, что образуется трициклическая кольцевая система, содержащая в общем вплоть до 18 атомов, где трициклическая кольцевая система возможно может содержать вплоть до

трех гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из атомов O, S или N, и возможно может быть замещен заместителями в количестве вплоть до трех, как определено выше или ниже.

Предпочтительно, трициклическая кольцевая система, образованная R¹ и R² вместе с атомом азота, к которому они присоединены, содержит вплоть до 15 атомов.

Предпочтительно, трициклическая кольцевая система, образованная R¹ и R² вместе с атомом азота, к которому они присоединены, возможно может содержать вплоть до трех гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из атомов O или N, и возможно может быть замещен заместителями в количестве вплоть до трех, как определено выше или ниже. Более предпочтительно, трициклическая кольцевая система возможно может быть замещена 1 или 2 заместителями, как определено выше или ниже.

Предпочтительно, трициклическая кольцевая система, образованная R¹ и R² вместе с атомом азота, к которому они присоединены, возможно может содержать вплоть до трех гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из атомов O, S или N, и возможно может быть замещена заместителями в количестве вплоть до трех, независимо выбранными из C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, циано, галогена, COOR³, COR³, NO₂, OR³, SO₂R³, SR³, CONR⁴R⁵, NR⁴R⁵, где C₁₋₆алкильные, C₂₋₆алкенильные и C₂₋₆алкинильные группы возможно могут быть замещены дополнительно 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из галогена, NR⁴R⁵, SO₂R³, CONR⁴R⁵, циано, OR³, SO₂NR⁴R⁵, NSO₂R³, NR⁸COR⁹ или C₃₋₄карбоциклила.

Предпочтительно, R¹ и R² вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют любой из 1,3,4,5-тетрагидро-2Н-пиридо[4,3-b]индолила, 5,7,8,9-тетрагидро-6Н-пирроло[2,3-b:4,5-c]дипиридинильного кольца, 2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-b]-7азаиндолила, 2,3-дигидро-1Н-спиро[изохинолин-4,4'-пиперидинила], бензофуро[3,2-c]-1,2,3,4-тетрагидропиридила, 5,6,7,8-тетрагидрофуро[2,3-b:4,5-c]дипиридина, где любое из колец возможно может быть замещено 1, 2 или 3 группами-заместителями, как определено выше или ниже.

Предпочтительно, R³ представляет собой водород, C₃₋₇карбоциклик или C₁₋₆алкил, возможно замещенный NR⁶R⁷.

Предпочтительно, R⁴ представляет собой водород или C₁₋₆алкил,

возможно замещенный галогеном, циано, CONR^5R^6 , NR^6R^7 , $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, NSO_2R^3 или SO_2R^3 .

Более предпочтительно, R^4 представляет собой водород или C_{1-6} алкил, возможно замещенный галогеном.

Предпочтительно, R^5 представляет собой водород или C_{1-6} алкил.

Предпочтительно, R^6 и R^7 независимо представляют собой водород или C_{1-6} алкил.

Понятно, что предпочтительные соединения по изобретению включают в себя каждое примерное соединение, каждое из которых выбрано независимо, и их фармацевтически приемлемые соли, гидролизуемые *in vivo* сложные эфиры.

Каждая(ый) из следующих групп соединений, и любая комбинация соединений в каждой группе и фармацевтически приемлемых солей, их гидролизуемых *in vivo* сложных эфиров, представляет собой независимый аспект изобретения:

(1*R,2R*)-*N*-(1-цианоциклогексанкарбоксамид)-2-[(8-фтор-1,3,4,5-тетрагидро-2*H*-пиридо[4,3-*b*]индол-2-ил)карбонил]циклогексанкарбоксамид

(1*R,2R*)-2-[(8-хлор-1,3,4,5-тетрагидро-2*H*-пиридо[4,3-*b*]индол-2-ил)карбонил]-*N*-(1-цианоциклогексанкарбоксамид)

(1*R,2R*)-*N*-(1-цианоциклогексанкарбоксамид)-2-[(6-фтор-1,3,4,5-тетрагидро-2*H*-пиридо[4,3-*b*]индол-2-ил)карбонил]циклогексанкарбоксамид

(1*R,2R*)-*N*-(1-цианоциклогексанкарбоксамид)-2-(1,3,4,5-тетрагидро-2*H*-пиридо[4,3-*b*]индол-2-илкарбонил)циклогексанкарбоксамид

(1*R,2R*)-2-[(8-бром-1,3,4,5-тетрагидро-2*H*-пиридо[4,3-*b*]индол-2-ил)карбонил]-*N*-(1-цианоциклогексанкарбоксамид)

(1*R,2R*)-*N*-(1-цианоциклогексанкарбоксамид)-2-[(6-метил-1,3,4,5-тетрагидро-2*H*-пиридо[4,3-*b*]индол-2-ил)карбонил]циклогексанкарбоксамид

(1*R,2R*)-*N*-(1-цианоциклогексанкарбоксамид)-2-[(8-(трифторметил)-1,3,4,5-тетрагидро-2*H*-пиридо[4,3-*b*]индол-2-ил)карбонил]циклогексанкарбоксамид

(1*R,2R*)-*N*-(1-цианоциклогексанкарбоксамид)-2-[(8-метокси-1,3,4,5-тетрагидро-2*H*-пиридо[4,3-*b*]индол-2-ил)карбонил]циклогексанкарбоксамид

(1*R,2R*)-*N*-(1-цианоциклогексанкарбоксамид)-2-[(8-изопропил-1,3,4,5-тетрагидро-2*H*-пиридо[4,3-*b*]индол-2-ил)карбонил]циклогексанкарбоксамид

(1*R,2R*)-*N*-(1-цианоциклогексанкарбоксамид)-2-[(9-фтор-1,3,4,5-тетрагидро-2*H*-пиридо[4,3-*b*]индол-2-ил)карбонил]циклогексанкарбоксамид

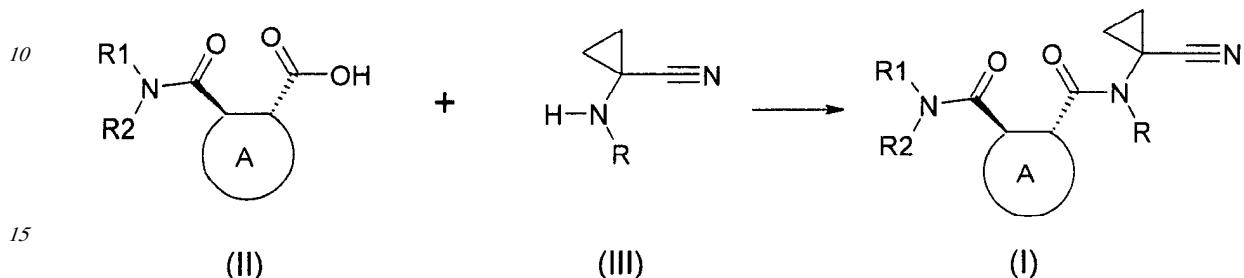
(1*R,2R*)-*N*-(1-цианоциклогексанкарбоксамид)-2-[(7-фтор-1,3,4,5-тетрагидро-2*H*-пиридо[4,3-*b*]индол-2-ил)карбонил]циклогексанкарбоксамид
 5 (1*R,2R*)-*N*-(1-цианоциклогексанкарбоксамид)-2-[(8-фтор-5-метил-1,3,4,5-тетрагидро-2*H*-пиридо[4,3-*b*]индол-2-ил)карбонил]циклогексанкарбоксамид
 (1*R,2R*)-2-[(6-бром-1,3,4,5-тетрагидро-2*H*-пиридо[4,3-*b*]индол-2-ил)карбонил]-*N*-(1-цианоциклогексанкарбоксамид)
 10 (1*R,2R*)-*N*-(1-цианоциклогексанкарбоксамид)-2-[(1,3,4,5-тетрагидро-1*H*-пиридо[4,3-*b*]-7-азаиндол-2-ил)карбонил]циклогексанкарбоксамид
 (1*R,2R*)-*N*-(1-цианоциклогексанкарбоксамид)-2-[(8-[(диметиламино)метил]-1,3,4,5-тетрагидро-2*H*-пиридо[4,3-*b*]индол-2-ил)карбонил]циклогексанкарбоксамид
 15 (1*R,2R*)-*N*-(1-цианоциклогексанкарбоксамид)-2-[(8-(метилсульфонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2*H*-пиридо[4,3-*b*]индол-2-ил)карбонил]циклогексанкарбоксамид
 (1*R,2R*)-*N*-(1-цианоциклогексанкарбоксамид)-2-[(6-метокси-1,3,4,5-тетрагидро-2*H*-пиридо[4,3-*b*]индол-2-ил)карбонил]циклогексанкарбоксамид
 20 (1*R,2R*)-*N*-(1-цианоциклогексанкарбоксамид)-2-[(1*H*-спиро[изохинолин-4,4'-пиперидин]-2(3*H*)-ил)карбонил]циклогексанкарбоксамид
 (1*R,2R*)-2-[(6-хлор-1,3,4,5-тетрагидро-2*H*-пиридо[4,3-*b*]индол-2-ил)карбонил]-*N*-(1-цианоциклогексанкарбоксамид)
 25 (1*R,2R*)-*N*-(1-цианоциклогексанкарбоксамид)-2-[(6-циано-1,3,4,5-тетрагидро-2*H*-пиридо[4,3-*b*]индол-2-ил)карбонил]циклогексанкарбоксамид
 (1*R,2R*)-*N*-(1-цианоциклогексанкарбоксамид)-2-[(9-метил-5,7,8,9-тетрагидро-6*H*-пирроло[2,3-*b*:4,5-*c*]дипиридин-6-ил)карбонил]циклогексанкарбоксамид
 30 (1*R,2R*)-*N*-(1-цианоциклогексанкарбоксамид)-2-[(6-(метилтио)-1,3,4,5-тетрагидро-2*H*-пиридо[4,3-*b*]индол-2-ил)карбонил]циклогексанкарбоксамид
 (1*R,2R*)-*N*-(1-цианоциклогексанкарбоксамид)-2-[(бензофуро[3,2-*c*]-1,2,3,4-тетрагидропиридинил)карбонил]циклогексанкарбоксамид
 35 (1*R,2R*)-*N*-(1-цианоциклогексанкарбоксамид)-2-[(6-(трифторметокси)-1,3,4,5-тетрагидро-2*H*-пиридо[4,3-*b*]индол-2-ил)карбонил]циклогексанкарбоксамид
 (1*R,2R*)-*N*-(1-цианоциклогексанкарбоксамид)-2-[(6-этокси-1,3,4,5-тетрагидро-2*H*-пиридо[4,3-*b*]индол-2-ил)карбонил]циклогексанкарбоксамид
 40 (1*R,2R*)-*N*-(1-цианоциклогексанкарбоксамид)-2-[(5-метоксикарбонилметил-1,3,4,5-тетрагидро-2*H*-пиридо[4,3-*b*]индол-2-ил)карбонил]циклогексанкарбоксамид
 (1*R,2R*)-*N*-(1-цианоциклогексанкарбоксамид)-2-[(5-гидроксикарбонилметил-1,3,4,5-тетрагидро-2*H*-пиридо[4,3-*b*]индол-2-ил)карбонил]циклогексанкарбоксамид
 45 (1*R,2R*)-*N*-(1-цианоциклогексанкарбоксамид)-2-[(5-метокси-1,3,4,5-тетрагидро-2*H*-пиридо[4,3-*b*]индол-2-ил)карбонил]циклогексанкарбоксамид
 (1*R,2R*)-*N*-(1-цианоциклогексанкарбоксамид)-2-[(5-гидрокси-1,3,4,5-тетрагидро-2*H*-пиридо[4,3-*b*]индол-2-ил)карбонил]циклогексанкарбоксамид
 50 (1*R,2R*)-*N*-(1-цианоциклогексанкарбоксамид)-2-[(5-метокси-1,3,4,5-тетрагидро-2*H*-пиридо[4,3-*b*]индол-2-ил)карбонил]циклогексанкарбоксамид

$(1R,2R)$ -*N*-(1-цианоциклогексанкарбоксамид)-2-[(5-циклогексанкарбоксамид-1,3,4,5-тетрагидро-2*H*-пиридо[4,3-*b*]индол-2-ил)карбонил]циклогексанкарбоксамид
 $(1R,2R)$ -*N*-(1-цианоциклогексанкарбоксамид)-2-[(5-метоксиэтил-1,3,4,5-тетрагидро-2*H*-пиридо[4,3-*b*]индол-2-ил)карбонил]циклогексанкарбоксамид
 $(1R,2R)$ -*N*-(1-цианоциклогексанкарбоксамид)-2-[(6-(трифторметил)-1,3,4,5-тетрагидро-2*H*-пиридо[4,3-*b*]индол-2-ил)карбонил]циклогексанкарбоксамид.
 $(1R,2R)$ -*N*-(1-цианоциклогексанкарбоксамид)-2-[(6-(метилсульфонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2*H*-пиридо[4,3-*b*]индол-2-ил)карбонил]циклогексанкарбоксамид
 $(1R,2R)$ -2-[(6-(бензилокси)-1,3,4,5-тетрагидро-2*H*-пиридо[4,3-*b*]индол-2-ил)карбонил]-*N*-(1-цианоциклогексанкарбоксамид)
 $(1R,2R)$ -*N*-(1-цианоциклогексанкарбоксамид)-2-[(6-гидрокси-1,3,4,5-тетрагидро-2*H*-пиридо[4,3-*b*]индол-2-ил)карбонил]циклогексанкарбоксамид.
 $(1R,2R)$ -*N*-(1-цианоциклогексанкарбоксамид)-2-[(6-пропокси-1,3,4,5-тетрагидро-2*H*-пиридо[4,3-*b*]индол-2-ил)карбонил]циклогексанкарбоксамид
 $(1R,2R)$ -*N*-(1-цианоциклогексанкарбоксамид)-2-[(6-(цианометокси)-1,3,4,5-тетрагидро-2*H*-пиридо[4,3-*b*]индол-2-ил)карбонил]циклогексанкарбоксамид
 $(1R,2R)$ -*N*-(1-цианоциклогексанкарбоксамид)-2-(6-(2-(диметиламино)этокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-пиридо[4,3-*b*]индол-2-карбонил)циклогексанкарбоксамид
 $(1R,2R)$ -*N*-(1-цианоциклогексанкарбоксамид)-2-(6-(2-морфолиноэтокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-пиридо[4,3-*b*]индол-2-карбонил)циклогексанкарбоксамид
 $(1R,2R)$ -*N*-(1-цианоциклогексанкарбоксамид)-2-(6-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-пиридо[4,3-*b*]индол-2-карбонил)циклогексанкарбоксамид
 $(1R,2R)$ -*N*-(1-цианоциклогексанкарбоксамид)-2-(6-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-пиридо[4,3-*b*]индол-2-карбонил)циклогексанкарбоксамид
 $(1R,2R)$ -*N*-(1-цианоциклогексанкарбоксамид)-2-[(5-метансульфонил-1,3,4,5-тетрагидро-2*H*-пиридо[4,3-*b*]индол-2-ил)карбонил]циклогексанкарбоксамид
 $(1R,2R)$ -2-(7,8-Дигидро-5*H*-фуро[2,3-*b*:4,5-*c*']дипиридин-6-карбонил)-циклогексанкарбоновой кислоты (1-цианоциклогексанкарбоксамид)-
 $(1R,2R)$ -2-(7-Метансульфонил-1,3,4,5-тетрагидропиридо[4,3-*b*]индол-2-карбонил)циклогексанкарбоновой кислоты (1-цианоциклогексанкарбоксамид)-
 $(1R,2R)$ -2-(9-Метансульфонил-1,3,4,5-тетрагидропиридо[4,3-*b*]индол-2-карбонил)циклогексанкарбоновой кислоты (1-цианоциклогексанкарбоксамид)-
 $(1R,2R)$ -*N*-(1-цианоциклогексанкарбоксамид)-2-(2,2-дифтор-7,8,9,10-тетрагидро-6*H*-[1,3]диоксоло[4,5-*g*]пиридо[4,3-*b*]индол-7-карбонил)циклогексанкарбоксамид

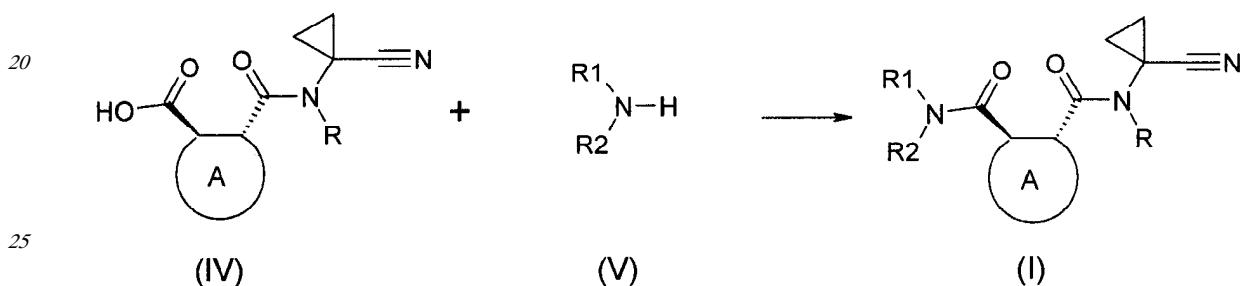
(1*R*,2*R*)-*N*-(1-цианоциклогексил)-2-(8-фтор-6-метокси-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-пиридо[4,3-*b*]индол-2-карбонил)циклогексанкарбоксамид

Соединения формулы (I) могут быть получены любым из следующих путей:

Путь А

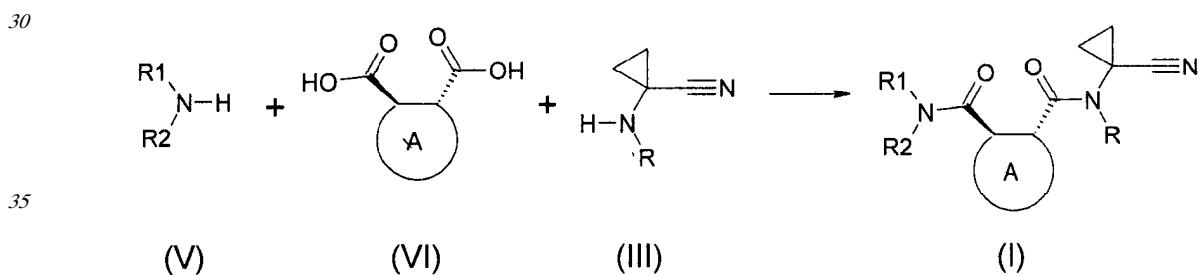


Путь В



Эти пути дополнительно проиллюстрированы следующими схемами:

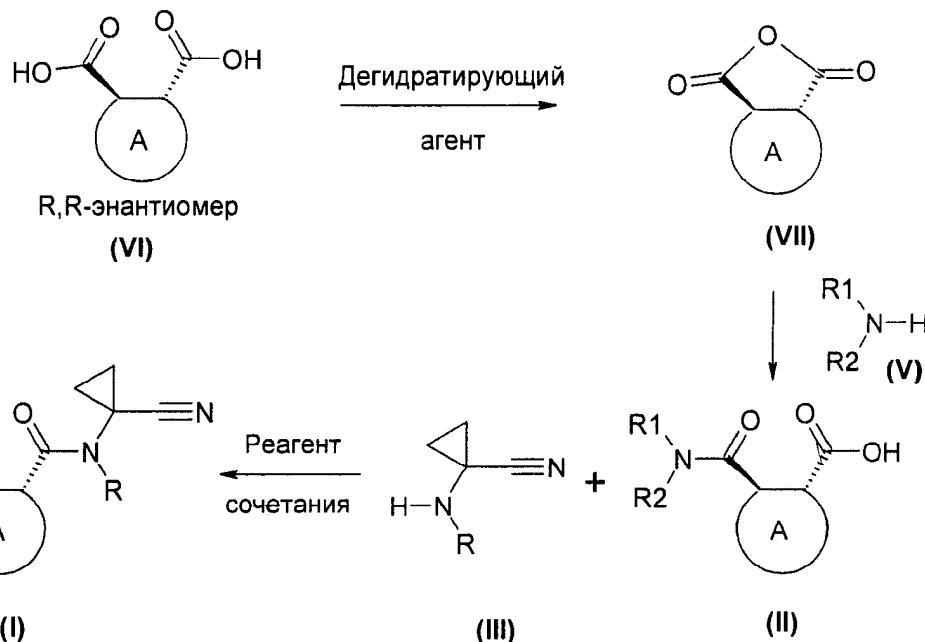
Схема 1



Соединения типа (I) могут быть синтезированы путем объединения трех структурных блоков, представленных выше. Вторичный амин типа, представленного общей структурой (V), подвергают сочетанию с единственным энантиомером циклической 1,2-дикислоты типа (VI), затем соответствующим образом замещенный 1-аминоциклогексилкарбонитрил (III) подвергают сочетанию с оставшейся кислотой.

Схема 2

5



10

15

25

30

35

40

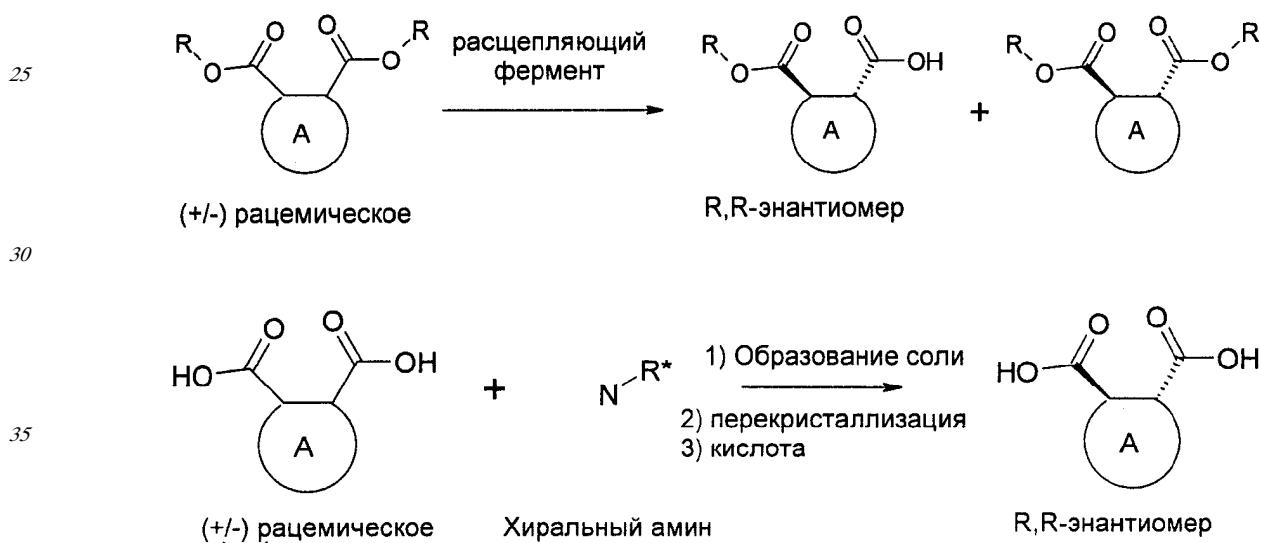
45

50

Более подробно, хиральная циклическая 1,2-дикислота (VI) может быть дегидратирована подходящим реагентом, таким как ацетангирид, ацетилхлорид, дициклогексилкарбодиимид (DCC), тионилхлорид и т.п., предпочтительно ацетангиридом, при температуре от комнатной температуры до 100°C, затем удаление избытка дегидратирующего агента позволяет получить бициклический ангидрид типа (VII). Ангирид (VII) является реакционноспособным в отношении вторичных аминов типа (V) в присутствии или в отсутствие подходящего основания, такого как триэтиламин, диэтилизопропиламин, 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU) и т.п., или ионных оснований, таких как карбонат калия, в подходящем аprotонном растворителе, таком как дихлорметан (DCM), тетрагидрофуран (THF), диэтиловый эфир, диметилформамид (DMF), диметилацетамид (DMA), *трет*-бутилметиловый эфир (TBME), толуол. Следующую кислоту объединяют с соответствующим образом замещенным 1-аминоциклогексилпропилкарбонитрилом путем применения агента сочетания, такого как O-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилурония гексафторфосфат (HATU), дициклогексилкарбодиимид (DCC)/гидроксилбензотриазол (HOBr), 1-бензотриазолилокси-трист-диметиламинофосфония гексафторфосфат (BOP), бензотриазолилокси-трист-пирролидинофосфония гексафторфосфат (PyBOP), *N,N*-диметиламиноэтилциклогексилкарбодиимид (EDC), 4-(4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-ил)-4-метилморфолиния хлорид (DMTMM), трихлорацетилхлорид,

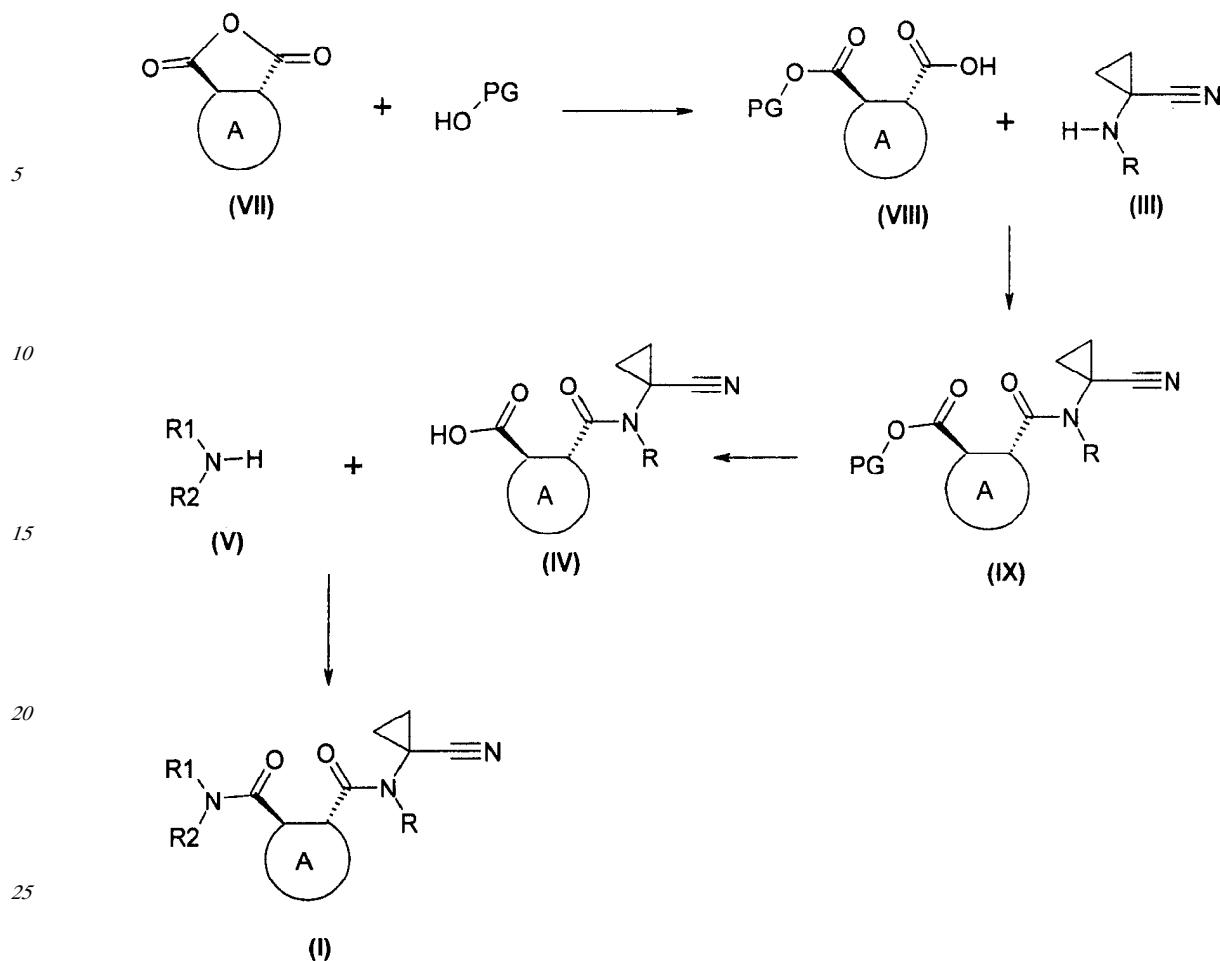
5 путем образования активного сложного эфира в присутствии подходящих оснований триэтиламина, диэтилизопропиламина, DBU и т.п., или ионных оснований, таких как карбонат калия, в присутствии или в отсутствие активирующего основания, такого как *N,N*-диметил-4-аминопиридин (DMAP), в подходящем растворителе дихлорметане (DCM), тетрагидрофуране (THF), 10 диэтиловом эфире, диметилформамиде (DMF), диметилацетамиде (DMA), *трет*-бутилметиловом эфире (TBME), толуоле, при температуре от 0°C до 60°C, с получением соединения типа (I). Комбинация HATU или PyBOP в DMF или DCM при температуре от комнатной температуры до 35°C является 15 предпочтительной.

Хиральная циклическая 1,2-дикислота типа **(VI)** может быть получена способами, известными в литературе - WO2004000825, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2948-2952, которые включают хиральное разрешение, хиральное разделение хроматографическими способами, десимметризация с использованием 20 ферментов эстераз, таких как эстераза печени свиньи, как обобщено ниже.



Предпочтительная *R,R*-циклогексил-1,2-дикарбоновая кислота может быть получена путем разрешения имеющейся в продаже рацемической дикислоты с помощью способа разрешения с использованием хиральных аминооснований с образованием диастереоизомерных солей и перекристаллизации единичных энантиомеров, как изложено в *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2948-2952.

Схема 3

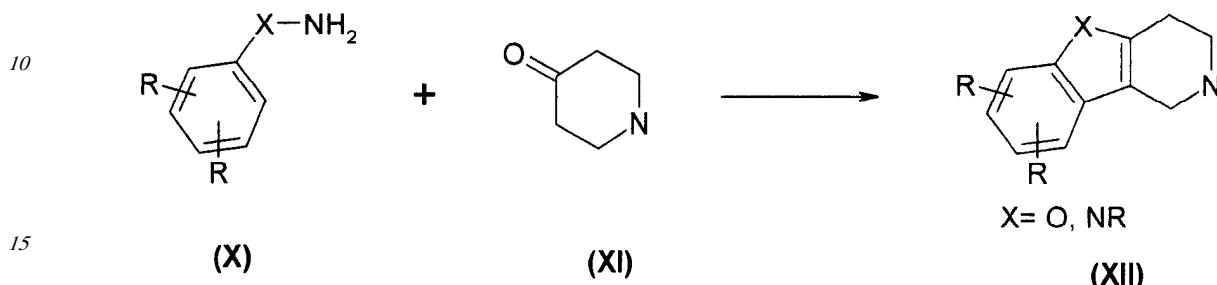


Альтернативный синтез соединений типа (I) может быть осуществлен при помощи пути, представленного на схеме 3 выше. Ранее описанная хиральная 1,2-дикислота может быть подвергнута взаимодействию с подходящим спиртом, таким как бензиловый спирт, замещенный бензиловый спирт (например 4-метоксибензиловый спирт), этанол, метанол, пропан-1-ол, изопропанол, бутан-1-ол, при температуре от комнатной температуры до 50°C, в подходящем нереакционноспособном растворителе, таком как THF, DCM, DMF и т.п., с получением сложного эфира-кислоты типа (VIII). Реакционная смесь с бензиловым и замещенным бензиловым спиртами является предпочтительной. Сложноэфирная группа здесь представлена группой PG, поскольку последняя формально представляет собой защитную группу, маскирующую кислоту. Описания подходящих защитных групп в органическом синтезе можно найти в Green and Wuts *Protective Groups in Organic synthesis*, 1991, John Wiley. В соответствии со способом, аналогичным описанному выше, свободная кислота типа (VIII) может быть подвергнута сочетанию с соответствующим образом замещенным 1-аминоциклогексилкарбонитрилом

(III) путем использования агента сочетания, такого как HATU, PyBOP, EDC, DCC/HOBt, BOP, PyBOP, EDC, DMTMM, трихлорацетилхлорида, путем образования активного сложного эфира в присутствии подходящих оснований триэтиламина, диэтилизопропиламина, DBU и т.п., или подходящих ионных оснований, таких как карбонат калия, в соответствующем растворителе дихлорметане (DCM), тетрагидрофуране (THF), диэтиловом эфире, диметилформамиде (DMF), диметилацетамиде (DMA), *трет*-бутилметиловом эфире (TBME), толуоле при температуре от 0°C до 100°C с получением соединения типа (IX), где альтернативный способ представляет собой превращение в хлорангидрид с использованием подходящего реагента, такого как оксалилхлорид, тионилхлорид и т.п., затем добавление вторичного амина (V) в присутствии оснований, перечисленных выше. Предпочтительной является комбинация HATU или PyBOP в DMF или DCM при температуре от комнатной температуры до 50°C. Защитная группа может быть удалена из соединений типа (IX) для выявления кислоты типа (IV) с помощью способов, описанных в Green and Wuts, *Protective Groups in Organic synthesis*, 1991, John Wiley. В предпочтительном случае бензильной группы (PG = CH₂-фенил) она может быть удалена путем обработки газообразным водородом и подходящим катализатором, таким как палладий на углероде (загрузка от 5 до 10%), гидроксид палладия и т.п., или с помощью гидрирования с переносом с использованием таких систем, как ацетат палладия (II) и формиат аммония, в подходящем растворителе, таком как метанол, этанол, этилацетат и т.п., и нагревания при температуре от 0°C до 100°C. Подходящий вторичный амин (V) (HNR₁R₂) затем может быть быть подвергнут сочетанию с кислотами типа (IV) с использованием агента сочетания, такого как HATU, PyBOP, EDC, DCC, HOBt, BOP, PyBOP, EDC, DMTMM, путем образования активного эфира в присутствии подходящих оснований триэтиламина, диэтилизопропиламина, DBU и т.п., или подходящих ионных оснований, таких как карбонат калия, в подходящем растворителе дихлорметане (DCM), тетрагидрофуране (THF), диэтиловом эфире, диметилформамиде (DMF), диметилацетамиде (DMA), *трет*-бутилметиловом эфире (TBME), толуоле, при температуре от 0°C до 100°C, с получением соединений типа (I). Предпочтительной является комбинация HATU или PyBOP в DMF или DCM при температуре от комнатной температуры до 50°C.

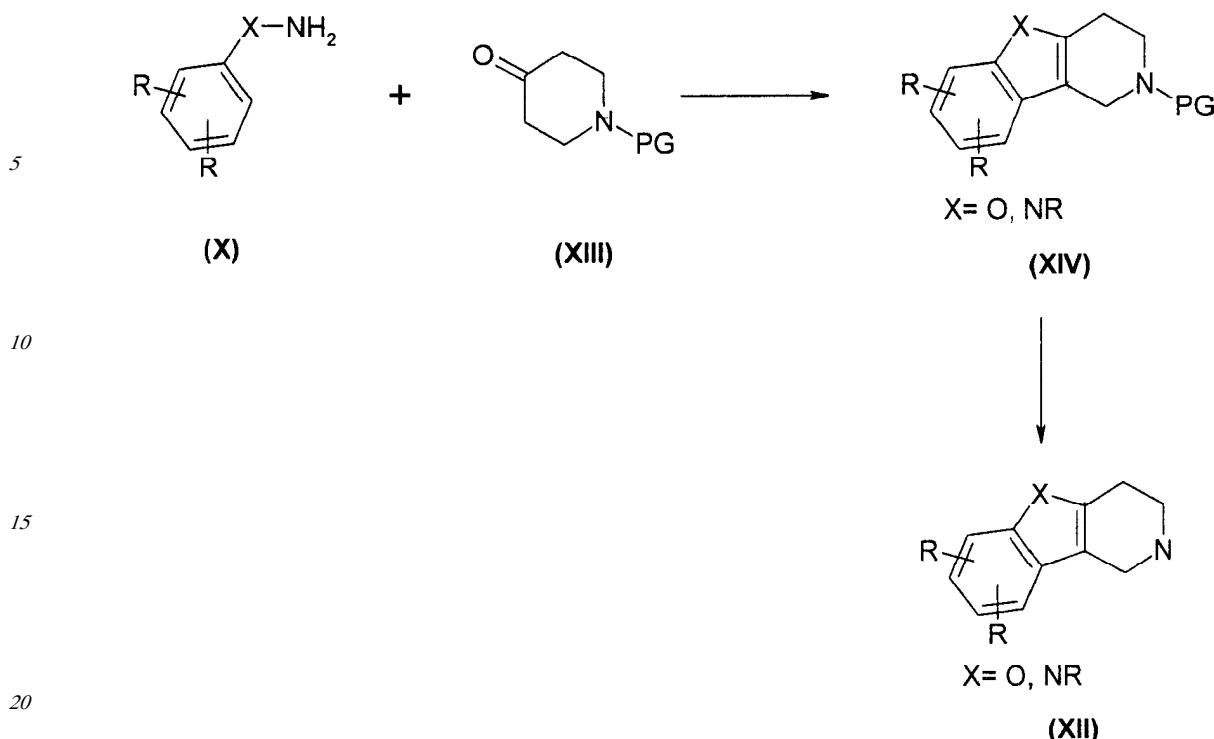
Множество вторичных аминов (HNR1R2), используемых в синтезе 5
нижеупомянутых примеров, получены из коммерческих источников или при
помощи путей, ранее описанных в литературе. В общем, соединения могут
быть получены при помощи путей, описанных ниже.

Схема 4



20 В общем, трициклические соединения типа (XII) могут быть синтезированы с помощью реакции синтеза индола по Фишеру или эквивалентной [3,3] сигматропной реакции перегруппировки с пиперидоном (XI) (схема 4). Подходящим образом замещенное ароматическое соединение (X) 25 конденсируют с пиперидоном с образованием и промежуточным гидрозоном путем смешивания в подходящем инертном растворителе, таком как дихлорметан, метанол, этанол и т.п., в присутствии или в отсутствие кислоты, такой как соляная кислота, серная кислота или TFA (трифторуксусная кислота). 30 Промежуточный гидрозон может быть выделен и охарактеризован или непосредственно подвергнут стадии циклизации путем нагревания в 35 подходящем растворителе с высокой температурой кипения, таком как толуол, *n*BuOH, или ксилол, уксусная кислота, и, возможно, с использованием микроволновой технологии. Реакционную смесь также можно обрабатывать в 40 присутствии сильной кислоты, такой как полифосфорная кислота, соляная кислота, серная кислота, или кислоты Льюиса, такой как хлорид цинка, эфират трифтогида бора и т.п., обычно в комбинации с нагреванием при температуре от 50°C до 200°C, в зависимости от растворителя. Таким образом, 45 трициклические соединения могут быть выделены непосредственно.

Схема 5



В некоторых случаях для атома азота пиперидона требуется введение 25 защиты для осуществления реакции циклизации. Подходящие защитные группы, способы присоединения и удаления можно найти в Greene and Wuts *Protective Groups in Organic synthesis*, 1991, John Wiley. Например, 30 бензилкарбамат, *трет*-бутилкарбамат, трифторацетил и бензил, которые представлены выше на схеме 5 в качестве группы PG. В синтезе могут быть использованы условия, описанные выше для циклизации с получением 35 соединений типа (XIV) и затем удаления защитной группы с получением требуемого вторичного амина (XII).

В соответствии с другим признаком изобретения предложено соединение 40 формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в качестве терапевтического агента.

В соответствии с другим признаком изобретения предложено соединение 45 формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в качестве терапевтического агента, для которого желательно, чтобы он ингибирировал катепсин K.

В соответствии с другим признаком настоящего изобретения предложен 50 способ обеспечения ингибирирования цистеиновой протеазы у теплокровного животного, такого как человек, нуждающегося в таком лечении, включающий введение указанному животному эффективного количества соединения по

настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли.

В изобретении также предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в качестве лекарственного средства; и применение соединения формулы (I) по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного средства для применения в ингибиции цистеиновой протеазы у теплокровного животного, такого как человек. В частности, соединения по изобретению полезны в лечении воспаления и иммунных расстройств, таких как остеопороз, ревматоидный артрит, остеоартрит, метастазирование в кости, остеолиз кости и связанная с костями невропатическая боль.

В частности, в изобретении предложено применение соединения формулы (I) по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного средства для применения в ингибиции катепсина К у теплокровного животного, такого как человек. Для применения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для терапевтического лечения млекопитающих, включающих людей, в частности, в ингибиции цистеиновой протеазы, его обычно готовят в соответствии со стандартной фармацевтической практикой в виде фармацевтической композиции.

Таким образом, в еще одном аспекте настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, которая содержит соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.

Фармацевтические композиции по изобретению могут быть введены стандартным образом для болезненного состояния, которое желательно лечить, например посредством перорального, ректального или парентерального введения. Для этих целей соединения по изобретению могут быть получены способами, известными в области техники, в форме, например, таблеток, капсул, водных или масляных растворов или супспензий, (жидких) эмульсий, диспергируемых порошков, суппозиториев, мазей, кремов, капель и стерильных инъецируемых водных или масляных растворов или супспензий.

Подходящая фармацевтическая композиция по изобретению представляет собой фармацевтическую композицию, которая подходит для перорального введения в стандартной лекарственной форме, например в виде

таблетки или капсулы, которая содержит от 1 мг до 1 г соединения по изобретению.

5 В еще одном аспекте фармацевтическая композиция по изобретению представляет собой композицию, которая подходит для внутривенной, подкожной, внутримышечной или внутрисуставной инъекции.

10 Каждый пациент может получать, например внутривенную, подкожную или внутримышечную дозу от 0,01 мг/кг до 100 мг/кг соединения, предпочтительно, в диапазоне от 0,1 мг/кг до 20 мг/кг по изобретению, где 15 композицию вводят от 1 до 4 раз в сутки. Внутривенная, подкожная и внутримышечная доза может быть введена посредством болюсной инъекции. Альтернативно, внутривенная доза может быть введена посредством непрерывной инфузии в течение периода времени. Альтернативно, каждый 20 пациент получает суточную пероральную дозу, которая приблизительно эквивалента суточной парентеральной дозе, причем композицию вводят от 1 до 4 раз в сутки.

25 Изобретение дополнительно относится к комбинированным способам лечения, где соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемую соль, или фармацевтическую композицию или препарат, содержащие соединение по изобретению, вводят одновременно или 30 последовательно, или в виде комбинированного препарата с другим терапевтическим агентом или агентами, для лечения одного или более чем одного из перечисленных состояний.

35 В частности, для лечения (но без ограничения) остеопороза, ревматоидного артрита, остеоартрита, метастазирования в кости, остеолиза кости и связанной с костями невропатической боли соединения по изобретению можно объединять с агентами, перечисленными ниже.

40 Нестероидные противовоспалительные агенты (далее NSAID) включающие неселективные ингибиторы циклооксигеназы COX-1/COX-2 при местном или системном применении (такие как пиroxикам, диклофенак, 45 пропионовые кислоты, такие как напроксен, флуорбипрофен, фенопрофен, кетопрофен и ибuproфен, фенаматы, такие как мефенамовая кислота, индометацин, сулиндак, азапропазон, пиразолоны, такие как фенилбутазон, 50 салицилаты, такие как аспирин); избирательные ингибиторы COX-2 (такие как мелоксикам, целекоксиб, рофекоксиб, валдекоксиб, лумарококсиб, парекоксиб и

этоксико-оксиб); доноры оксида азота, ингибирующие циклооксигеназу (CINOD); глюкокортикоиды (вводимые местным, пероральным, внутримышечным, внутривенным или внутрисуставным путями); метотрексат; лефлуномид; гидроксихлорхин; d-пеницилламин; ауранофин или другие препараты на основе золота для парентерального или перорального введения; аналгетики; диацерин; способы внутрисуставной терапии, такие как производные 10 гиалуроновой кислоты; и пищевые добавки, такие как глюкозамин.

Настоящее изобретение также относится к комбинации соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли вместе с цитокином или агонистом, или антагонистом цитокиновой функции (включая агенты, которые действуют на сигнальные цитокиновые пути, такие как модуляторы системы SOCS), включающими альфа-, бета- и гамма-интерфероны; инсулиноподобный фактор роста I (IGF-1); интерлейкины (IL), включающие IL1-17, и интерлейкиновые антагонисты или ингибиторы, такие как анакинра; ингибиторы фактора некроза опухолей альфа (TNF- α), такие как моноклональные антитела против TNF (например инфликсимаб; адалимумаб и 20 CDP-870) и антагонисты рецептора TNF, включающие молекулы иммуноглобулина (такие как этанерцепт) и низкомолекулярные агенты, такие как пентоксифиллин.

Дополнительно, изобретение относится к комбинации соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли с моноклональным антителом, нацеленным на В-лимфоциты (таким как CD20 (ритуксимаб), MRA-aIL6R и Т-лимфоциты, CTLA4-Ig, HuMax II-15).

Настоящее изобретение также относится к комбинации соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли с модулятором хемокиновой рецепторной функции, таким как антагонист CCR1, CCR2, CCR2A, 35 CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 и CCR11 (для C-C семейства); CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 и CXCR5 (для C-X-C семейства) и CX₃CR1 для C-X₃-C семейства.

Настоящее изобретение также относится к комбинации соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли с ингибитором матриксной металлопротеазы (MMP), т.е. стромелизинами, коллагеназами и желатиназами, а также агреканазой; в частности, коллагеназой-1 (MMP-1), коллагеназой-2 (MMP-8), коллагеназой-3 (MMP-13), стромелизином-1 (MMP-3), 45 50

стромелизином-2 (MMP-10) и стромелизином-3 (MMP-11), и MMP-9, и MMP-12, включая агенты, такие как доксоциклин.

5 Настоящее изобретение также относится к комбинации соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли и ингибитора биосинтеза лейкотриенов, ингибитора 5-липоксигеназы (5-LO) или антагониста белка-активатора 5-липоксигеназы (FLAP), таким как зилейтон; ABT-761; 10 фенфлейтон; тепоксалин; Abbott-79175; Abbott-85761; N-(5-замещеный)-тиофен-2-алкилсульфонамид; 2,6-ди-трет-бутилфеноолгидразоны; метокситетрагидропираны, такие как Zeneca ZD-2138; соединение SB-210661; 15 пиридинил-замещенное 2-цианонафтиалиновое соединение, такое как L-739,010; 2-цианохинолиновое соединение, такое как L-746,530; или индольное или хинолиновое соединение, такое как MK-591, MK-886, и BAY x 1005.

20 Настоящее изобретение также относится к комбинации соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли и антагониста рецептора лейкотриенов (LT) B4, LTC4, LTD4 и LTE4, выбранного из группы, состоящей из фенотиазин-3-онов, таких как L-651,392; аминосоединений, 25 таких как CGS-25019c; бензоксаламинов, таких как онтазоласт; бензолкарбоксимидамидов, таких как BIIЛ 284/260; и соединений, таких как зафирлукаст, аблюкаст, монтелукаст, пранлукаст, верлукаст (MK-679), RG- 30 12525, Ro-245913, иралукаст (CGP 45715A) и BAY x 7195.

35 Настоящее изобретение также относится к комбинации соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли и ингибитора фосфодиэстеразы (PDE), такого как метилксантанин, включающий теофиллин и аминофиллин; селективный ингибитор изофермента PDE, включающий ингибитор PDE4, ингибитор изоформы PDE4D или ингибитор PDE5.

40 Настоящее изобретение также относится к комбинации соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли и антагониста гистаминового рецептора 1 типа, такого как цетиризин, лоратадин, деслоратадин, фексофенадин, акривастин, ферфенадин, астемизол, азеластин, 45 левокабастин, хлорфенирамин, прометазин, циклизин или мизоластин; используемых перорально, местно или парентерально.

50 Настоящее изобретение также относится к комбинации соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли и ингибитора протонного насоса (такого как омепразол) или гастропротективного антагониста

гистаминового рецептора 2 типа.

Настоящее изобретение также относится к комбинации соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли и антагониста гистаминового рецептора 4 типа.

Настоящее изобретение также относится к комбинации соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли и сосудосуживающего симпатомиметика, представляющего собой агонист альфа-1/альфа-2-адренорецептора, такого как пропилгекседрин, фенилэфрин, фенилпропаноламин, эфедрин, псевдоэфедрин, нафазолина гидрохлорид, оксиметазолина гидрохлорид, тетрагидрозолина гидрохлорид, ксилометазолина гидрохлорид, трамазолина гидрохлорид или этилнорэпинефрина гидрохлорид.

Настоящее изобретение также относится к комбинации соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли и антихолинергических агентов, включающих антагонист мускаринового рецептора (M1, M2 и M3), такой как атропин, гиосцин, гликопирролат, ипратропия бромид, тиотропия бромид, окситропия бромид, пирензепин или телензепин.

Настоящее изобретение также относится к комбинации соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли и агониста бета-адренорецептора (включающего бета-рецептор 1-4 подтипов), таким как изопреналин, сальбутамол, формотерол, салметерол, тербуталин, орципреналин, битолтерола мезилат или пирбутерол, или его хирального энантиомера.

Настоящее изобретение также относится к комбинации соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли и хромона, такого как кромогликат натрия или недокромил натрия.

Настоящее изобретение также относится к комбинации соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли с глюкокортикоидом, таким как флунизолид, триамцинолона ацетонид, беклометазона дипропионат, будесонид, флутиказона пропионат, циклезонид или мометазона фуроат.

Настоящее изобретение также относится к комбинации соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли с агентом, который модулирует ядерный гормональный рецептор, такой как PPAR.

Настоящее изобретение также относится к комбинации соединения по

изобретению или его фармацевтически приемлемой соли вместе с иммуноглобулином (Ig) или препаратом Ig или антагонистом или антителом, модулирующим функцию Ig, таким как антитело против IgE (например омализумаб).

Настоящее изобретение также относится к комбинации соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли и другого противовоспалительного агента, используемого системно или местно, такого как талидомид или его производное, ретиноид, дитранол или кальципотриол.

Настоящее изобретение также относится к комбинации соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли и комбинаций аминосалицилатов и сульфапиридина, такого как сульфасалазин, месалазин, балсалазид и олсалазин; и иммуномодулирующих агентов, таких как тиопурины, и кортикоステроиды, такие как будесонид.

Настоящее изобретение также относится к комбинации соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли вместе с антибактериальным агентом, таким как производное пенициллина, тетрациклин, макролид, бета-лактам, фторхинолон, метронидазол, ингируемый аминогликозид; противовирусный агент, включающий ацикловир, фамцикловир, валацикловир, ганцикловир, цидофовир, амантадин, римантадин, рибавирин, занамавир и осельтамивир; ингибитором протеазы, таким как индинавир, нелфинавир, ритонавир и саквинавир; нуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы, таким как диданозин, ламивудин, ставудин, залцитабин или зидовудин; или ненуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы, таким как невирапин или эфавиренз.

Настоящее изобретение также относится к комбинации соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли и сердечно-сосудистого агента, такого как блокатор кальциевых каналов, блокатор бета-адренорецептора, ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (ACE), антагонист рецептора ангиотензина-2; агента, уменьшающего уровень липидов, такого как статин или фибрят; модулятора морфологии клеток крови, такого как пентоксифиллин; тромболитического агента или антикоагулянта, такого как ингибитор агрегации тромбоцитов.

Настоящее изобретение также относится к комбинации соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли и агента CNS

(центральной нервной системы), такого как антидепрессант (такой как сертралин), лекарственное средство против болезни Паркинсона (такое как депренил, L-допа, ропинирол, прамипексол, ингибитор МАОВ (моноаминоксидазы В), такой как селегин и разагилин, ингибитор сомР, такой как тасмар, ингибитор А-2, ингибитор обратного захвата дофамина, NMDA (N-метил-D-аспартат) антагонист, никотиновый агонист, дофаминовый агонист или ингибитор нейрональной синтазы оксида азота), или лекарственное средство против болезни Паркинсона, такое как донепезил, ривастигмин, такрин, ингибитор СОХ-2, пропентофиллин или метрифонат.

Настоящее изобретение также относится к комбинации соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли и агента для лечения острой или хронической боли, такого как аналгетик центрального или периферического действия (например опиоид или его производное), карбамазепин, фенитоин, натрия валпроат, амитриптилин или другой(ие) антидепрессан(ы), парацетамол или нестероидный противовоспалительный агент.

Настоящее изобретение также относится к комбинации соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли вместе с используемым парентерально или местно (включая ингаляцию) анестезиологическим агентом, таким как лигнокайн или его производное.

Соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемая соль также могут быть использованы в комбинации с агентом против остеопороза, включающим гормональный агент, такой как ралоксифен, или бифосфонат, такой как алендронат.

Настоящее изобретение также относится к комбинации соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли с: (1) ингибитором триптазы; (2) антагонистом тромбоцит-активирующего фактора (PAF); (3) ингибитором интерлейкин-превращающего фермента (ICE); (4) ингибитором IMPDH (инозинмонофосфатдегидрогеназы); (5) ингибиторами молекул адгезии, включающими антагонист VLA-4; (6) катепсином; (7) ингибитором киназы, таким как ингибитор тирозинкиназы (такой как Btk, Itk, Jak3 или MAP, например гефитиниб или иматиниба мезилат), ингибитором серин/треонинкиназы (таким как ингибитор MAP киназы, такой как p38, JNK, протеинкиназы A, B или C, или IKK), или киназы, вовлеченной в регуляцию клеточного цикла (такой как циклин-

5 зависимая киназа); (8) ингибитором глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы; (9) антагонистом В₁- или В₂-кининового рецептора; (10) средством против подагры, например колхицином; (11) ингибитором ксантиноксидазы, например аллопуринолом; (12) агентом, способствующим выведению мочевой кислоты, например, пробенецидом, сульфинпиразоном или бензбромароном; (13) средством, усиливающим секрецию гормона роста; (14) трансформирующим фактором роста (TGF β); (15) тромбоцитарным фактором роста (PDGF); (16) фактором роста фибробластов, например основным фактором роста фибробластов (bFGF); (17) колониестимулирующим фактором гранулоцитов-макрофагов (GM-CSF); (18) капсаициновым кремом; (19) антагонистом тахикининового NK₁ или NK₃ рецептора, таким как NKP-608C, SB-233412 (талнетант) или D-4418; (20) ингибитором эластазы, таким как UT-77 или ZD-0892; (21) ингибитором TNF-альфа-превращающего фермента (TACE); (22) ингибитором индуцибелльной синтазы оксида азота (iNOS); (23) молекулой, гомологичной рецептору хемоаттрактанта, экспрессирующейся на клетках TH2 (такой как антагонист CTRH2); (24) ингибитором P38; (25) агентом, модулирующим функцию Toll-подобных рецепторов (TLR), (26) агентом, модулирующим активность пуринергических рецепторов, таких как P2X7; или (27) ингибитором активации транскрипционного фактора, таким как NF_κB, API или STAT5.

30 Соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемые соли
 35 сап также могут быть использованы в комбинации с существующим терапевтическим агентом для лечения рака, например подходящие агенты включают:

40 (1) антипролиферативное/антинеопластическое лекарственное средство или их комбинацию, используемые в медицинской онкологии, такое как алкилирующий агент (например цисплатин, карбоплатин, циклофосфамид, азотистый иприт, мелфалан, хлорамбуцил, бусульфан или нитрозомочевина);
 45 антиметаболит (например антифолат, такой как фторпиримидин, такой как 5-фторурацил или тегафур, ралтитрексед, метотрексат, цитозинарабинозид, гидроксимочевина, гемцитабин или паклитаксел); противоопухолевый антибиотик (например антрациклин, такой как адриамицин, блеомицин, доксорубицин, дауномицин, эпирюбицин, идарубицин, митомицин-С, дактиномицин или митрамицин); антимитотический агент (например алкалоид

5 барвинка, такой как винкристин, винбластин, виндезин или винорелбин, или анатоксин, такой как таксол или таксотер); или ингибитор топоизомеразы (например эпиподофиллотоксин, такой как этопозид, тенипозид, амсакрин, топотекан или камптотецин);

10 (2) цитотатический агент, такой как антиэстроген (например тамоксифен, торемифен, ралоксифен, дролоксифен или иодоксифен), понижающий регулятор эстрогенового рецептора (например фулвестрант), антиандроген (например бикалутамид, флутамид, нилутамид или ципротерона ацетат), антагонист LHRH (лютеинизирующий релизинг-гормон) или агонист LHRH (например гoserелин, лейпрорелин или бусерелин), прогестоген (например мегестрола ацетат), ингибитор ароматазы (например в виде анастразола, летrozола, воразола или эксеместрана) или ингибитор 5 α -редуктазы, такой как финастерид;

15 (3) агент, который ингибирует инвазию раковых клеток (например ингибитор металлопротеиназы, такой как маримастат, или ингибитор рецепторной функции урокиназного активатора плазминогена);

20 (4) ингибитор функции фактора роста, например: антитело против фактора роста (например антитело против erbB2 трастузумаб, или антитело против erbB1 цетуксимаб [C225]), ингибитор фарнезилтрансферазы, ингибитор тирозинкиназы или ингибитор серин/треонинкиназы, ингибитор семейства эпидермальных факторов роста (например, ингибитор тирозинкиназы семейства EGFR, такой как N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-метокси-6-(3-морфолинопропокси)хиназолин-4-амин (гефитиниб, AZD1839), N-(3-этинилфенил)-6,7-бис(2-метоксиэтокси)хиназолин-4-амин (эрлотиниб, OSI-774) или 6-акриламидо-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(3-морфолинопропокси)хиназолин-4-амин (CI 1033), ингибитор семейства 35 тромбоцитарных факторов роста или ингибитор семейства фактора роста 40 гепатоцитов;

45 (5) антиangiогенный агент, такой как агент, который ингибирует эффекты сосудистого эндотелиального фактора роста (например антитело бевацизумаб против фактора роста сосудистых эндотелиальных клеток, соединение, раскрытое в WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 или WO 98/13354), или соединение, которое работает по другому механизму (например линомид, ингибитор функции интегрина α ν β 3 или ангиостатин);

(6) агент, повреждающий сосуды, такой как комбретастатин А4, или соединение, раскрытое в WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 или WO 02/08213;

5 (7) агент, используемый в антисмысловой терапии, например агент, направленный на одну из перечисленных выше мишеней, такой как ISIS 2503, антисмысловой агент против ras;

10 (8) агент, используемый в генотерапевтическом подходе, например в подходах по замене аберрантных генов, таких как подходы с использованием аберрантного p53 или аберрантного BRCA1 или BRCA2, GDEPT (ген-направленная ферментная пролекарственная терапия), такие как подходы с 15 использованием цитозиндеаминазы, тимидинкиназы или бактериального фермента нитроредуктазы, и подходы для увеличения переносимости пациентом химиотерапии или радиотерапии, такие как генная терапия 20 множественной лекарственной устойчивости; или

25 (9) агент, используемый в иммунотерапевтическом подходе, например подходах *ex-vivo* и *in-vivo* для увеличения иммуногенности опухолевых клеток пациента, таких как трансфекция цитокинами, такими как интерлейкин 2, интерлейкин 4 или колониестимулирующий фактор гранулоцитов и макрофагов, 30 подходы по уменьшению Т-клеточной толерантности, подходы с использованием трансфицированных иммунных клеток, таких как цитокин-транфицированные дендритные клетки, подходы с использованием цитокин-транфицированных опухолевых клеточных линий и подходы с использованием 35 антиидиотипических антител.

35 Изобретение далее проиллюстрировано следующими Примерами, в которых использовали, при необходимости, стандартные способы, известные специалистам в области химии, и способы, аналогичные описанным в этих 40 Примерах:

Спектры ^1H ЯМР (ядерного магнитного резонанса) регистрировали с использованием спектрометра Bruker DPX300 FT или способа проточного ЯМР 45 с использованием спектрометра AVANCE 500 FT, и с использованием d6-диметилсульфоксида (d6-DMSO) или дейтерированного хлороформа (CDCl_3) с данными, выраженными в виде химических сдвигов в млн^{-1} относительно внутреннего стандарта TMS (тетраметилсилана) по шкале δ и с 50 мультиплетностью (b=шир., s=синглет, d=дублеты, t=триплет, q=квартет,

qн=квинтет, sx=секстет, h=гептет) и интегрированием.

Масс-спектры низкого разрешения получены с использованием системы жидкостной хроматографии/масс-спектрометрии Waters, где чистоту определяли по УФ-поглощению при длине волны 254 нм, и массовый ион определяли посредством ионизации с электрораспылением (Micromass instrument). Используемая колонка с обращенной фазой представляла собой 4,6 мм x 50 м Phenomenex Synergi Max-RP 80Å, и система растворителей, если не указано иное, представляла собой содержащую воду 0,1%-ную муравьиную кислоту и ацетонитрил. Типичный анализ проводили в течение 5,5 минут с 4,0-минутным градиентом 0-95% ацетонитрил.

Реакции в микроволновом реакторе осуществляли в Smith Synthesiser (300 Kwatts) в нормальном режиме или режиме с увеличенными параметрами с использованием соответствующих пробирок, рекомендованных производителем.

Очистку посредством колоночной хроматографии типично осуществляли с использованием силикагеля (Merck 7734) и указанных здесь смесей растворителей и градиентов. Очистку посредством высокоэффективной хроматографии с обращенной фазой типично осуществляли с использованием прибора Perkin Elmer с использованием УФ-детекции при 254 нм и колонки C18 1500 x 21,2 мм Phenomenex 100 Å. Кислотные условия (от 0,1 до 0,5% муравьиной кислоты) или основные условия (аммиак до pH 10) использовали с градиентами смесей растворителей ацетонитрила и воды.

Колонки Scx поставлялись из International Sorbent Technology и использовались в соответствии с тем, как указано в этом описании.

Высокочистые и безводные растворители поставлялись из Aldrich и использовались по мере доставки.

В данной заявке использованы следующие сокращения:

BOP 1-бензотриазолилокси-трис-диметиламинофосфония гексафторфосфат

PyBOP бензотриазолилокси-трис-пирролидинофосфония гексафторфосфат

EDC N,N-диметиламиноэтилциклогексилкарбодииimid]

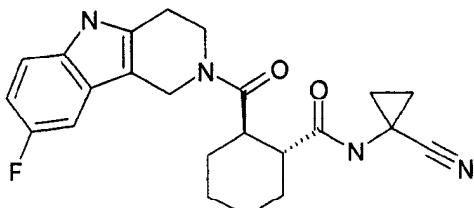
DMTMM 4-(4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-ил)-4-метилморфолина хлорид

5 НАТУ O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония
гексаафторфосфат

10	NMP	1-метил-2-пирролидинон
15	DMAP	N,N-диметил-4-аминопиридин
20	DIPEA	ди-изо-пропилэтамин
25	HPLC	высокоэффективная жидкостная хроматография
30	TBAF	тетра-бутиламмония фторид
35	LCMS	жидкостная хроматография/масс-спектрометрия
40	DMF	диметилформамид
45	TFA	трифтормуксусная кислота
50	NaHMDS	гексаметилдисилиамид натрия
55	DMA	диметилацетамид
60	DEAD	диэтилазодикарбоксилат
65	mCPBA	мета-хлорпербензойная кислота
70	DMSO	диметилсульфоксид
75	DBU	1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен
80	DCM	дихлорметан
85	Реагент 10	1,0 М соляная кислота в метаноле

Пример 1

30 (1*R*,2*R*)-N-(1-цианоциклогексил)-2-[(8-фтор-1,3,4,5-тетрагидро-2*H*-
пиридо[4,3-*b*]индол-2-ил)карбонил]циклогексанкарбоксамид



5 гидрохлорид (114 мг, 0,96 ммоль), затем триэтиламин (0,36 мл, 2,61 ммоль) и
 бензотриазол-1-илокситрипирролидинофосфония гексафторфосфат (РуВОР,
 499 мг, 0,96 ммоль), и смесь перемешивали в течение ночи. DMF удаляли в
 вакууме, и остаток распределяли между DCM (дихлорметаном) (2 x 30 мл) и
 10 50%-ным рассолом (10 мл). Объединенные органические вещества
 обрабатывали насыщенным водным бикарбонатом натрия (10 мл) и рассолом
 15 (10 мл), сушили (сульфат магния), концентрировали в вакууме и адсорбировали
 на силикагеле для очистки посредством флэш-хроматографии (0-80%
 этилацетат/изогексан). Для дополнительной очистки образец дважды
 20 сусpendировали с безводным диэтиловым эфиром (2 x 5 мл), фильтровали и
 сушили в вакууме. Последнее позволило получить (1*R*,2*R*)-*N*-(1-
 цианоциклогексанкарбоксамид в виде белого твердого вещества (24,0
 мг, 7%).

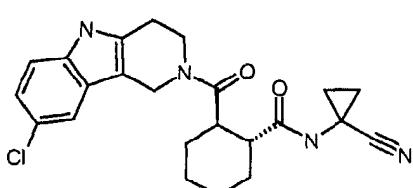
25 MS (масс-спектрометрия) (+ve ESI (ионизация электрораспылением,
 режим положительных ионов)): 408,9 (M+H)⁺

30 ¹H ЯМР (ядерный магнитный резонанс) (400 МГц, DMSO
 (диметилсульфоксид)) δ 0.8-1.1 (м, 2H), 1.3 (м, 6H), 1.75 (м, 4H), 2.4 (м, 1H),
 2.7-3.0 (м, 3H), 3.8 (м, 2H), 4.5-4.7 (м, 2H), 9.9 (м, 1H), 7.2 (м, 1H), 7.3 (s, 1H),
 8.65 (s, 1H), 11.0 (s, 1H)

Пример 2

35 (1*R*,2*R*)-2-[(8-хлор-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-пиридо[4,3-*b*]индол-2-
 ил)карбонил]-*N*-(1-цианоциклогексанкарбоксамид

40



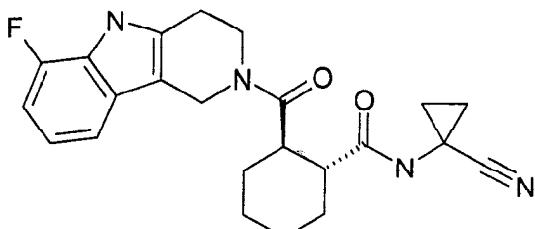
45 В соответствии с Примером 1, но начиная с 8-хлор-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-
 пиридо[4,3-*b*]индола (91,0 мг, 0,44 ммоль) и очистки посредством
 хроматографии на силикагеле (элюция 0-100% этилацетат/изогексан), получали
 желаемое соединение в виде белого твердого вещества (62,0 мг, выход 17%).

50 MS (-ve ESI (ионизация электрораспылением, режим отрицательных
 ионов)): 426 (M+H)⁺

5 ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 0.8-1.1 (m, 2H), 1.3 (m, 6H), 1.75 (m, 4H), 2.4 (m, 1H), 2.7-3.0 (m, 3H), 3.8 (m, 2H), 4.5-4.7 (m, 2H), 7.0 (m, 1H), 7.2 (m, 1H), 7.5 (m, 1H), 8.6 (m, 1H), 11.1 (s, 1H)

Пример 3

10 (1R,2R)-N-(1-цианоциклогексил)-2-[(6-фтор-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-пиридо[4,3-*b*]индол-2-ил)карбонил]циклогексанкарбоксамид



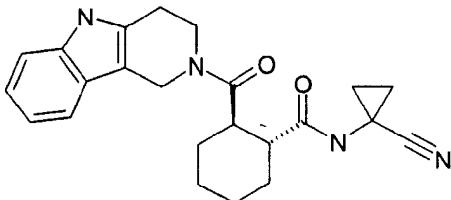
20 В соответствии с Примером 1, но начиная с 6-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индола (166 мг, 0,87 ммоль), получали желаемое соединение в виде белого твердого вещества (119 мг, выход 34%).

25 MS (-ve ESI): 410 (M+H)⁺

30 ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 0.8-1.1 (m, 2H), 1.3 (m, 6H), 1.75 (m, 4H), 2.4 (m, 1H), 2.7-3.0 (m, 3H), 3.8 (m, 2H), 4.5-4.7 (m, 2H), 6.85 (m, 1H), 7.3 (m, 2H), 8.5 (m, 1H), 11.0 (s, 1H)

Пример 4

35 (1R,2R)-N-(1-цианоциклогексил)-2-(1,3,4,5-тетрагидро-2Н-пиридо[4,3-*b*]индол-2-илкарбонил)циклогексанкарбоксамид



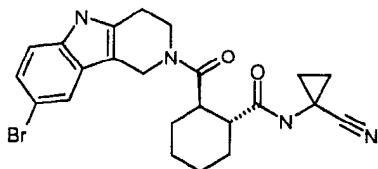
45 В соответствии с Примером 1, но начиная с 2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индола (149 мг, 0,87 ммоль), получали желаемое соединение в виде белого твердого вещества (109 мг, выход 32%).

50 MS (-ve ESI): 392 (M+H)⁺

45 ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 0.8-1.1 (m, 2H), 1.3 (m, 6H), 1.75 (m, 4H), 2.4 (m, 1H), 2.7-3.0 (m, 3H), 3.8 (m, 2H), 4.5-4.7 (m, 2H), 7.0 (m, 2H), 7.4 (m, 2H), 8.5 (m, 1H), 11.0 (s, 1H)

Пример 5

(1*R*,2*R*)-2-[(8-бром-1,3,4,5-тетрагидро-2*H*-пиридо[4,3-*b*]индол-2-ил)карбонил]-N-(1-цианоциклогексанкарбоксамид



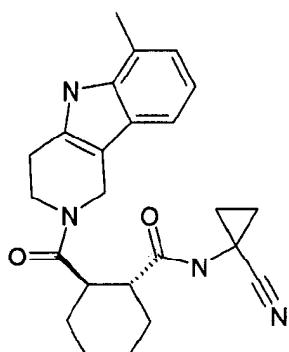
10 В соответствии с Примером 1, но начиная с 8-бром-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-пиридо[4,3-*b*]индола (106 мг, 0,42 ммоль), получали желаемое соединение в виде не совсем белого твердого вещества (23,0 мг, выход 12%).

15 MS (-ve ESI): 470 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 0.8-1.1 (m, 2H), 1.3 (m, 6H), 1.75 (m, 4H), 2.4 (m, 1H), 2.7-3.0 (m, 3H), 3.8 (m, 2H), 4.5-4.7 (m, 2H), 7.1 (m, 1H), 7.3 (m, 1H), 7.6 (m, 1H), 8.65 (s, 1H), 11.0 (s, 1H)

20 Пример 6

(1*R*,2*R*)-N-(1-цианоциклогексанкарбоксамид)-2-[(6-метил-1,3,4,5-тетрагидро-2*H*-пиридо[4,3-*b*]индол-2-ил)карбонил]циклогексанкарбоксамид



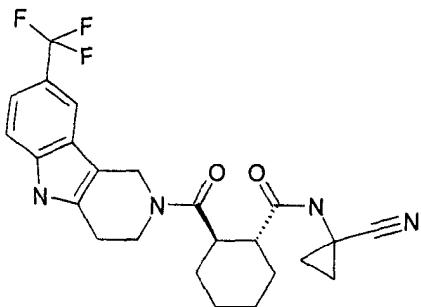
30 В соответствии с Примером 1, но начиная с 6-хлор-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-пиридо[4,3-*b*]индола (206 мг, 1,00 ммоль), получали желаемое соединение в виде белой пены (179 мг, выход 42%).

35 MS (+ve ESI): 425 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400,132 МГц, CDCl₃) (0.85 - 1.96 (11H, m), 2.62 (1H, t), 2.87 (2H, m), 3.03 (2H, m), 3.61 - 4.40 (2H, m), 4.67 - 4.90 (2H, m), 6.63 (1H, d), 7.04 (1H, m), 7.16 (1H, t), 7.35 (1H, m), 8.16 (1H, m).

40 Пример 7

(1*R*,2*R*)-N-(1-цианоциклогексанкарбоксамид)-2-[(8-(трифторметил)-1,3,4,5-тетрагидро-2*H*-пиридо[4,3-*b*]индол-2-ил)карбонил]циклогексанкарбоксамид

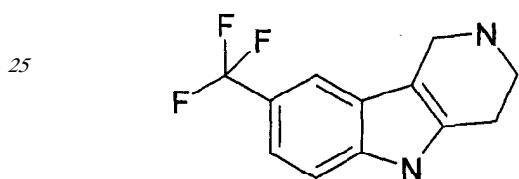


10 В соответствии с Примером 1, но начиная с 8-(трифторметил)-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-пиридо[4,3-*b*]индола (240 мг, 1,00 ммоль), получали желаемое соединение в виде желтой смолы (249 мг, выход 54%).

15 MS (+ve ESI): 459 (M+H)⁺

¹Н ЯМР (400,132 МГц, CDCl₃) δ 0.83 - 1.96 (12H, m), 2.59 - 3.10 (4H, m), 3.72 - 4.21 (2H, m), 4.52 - 5.06 (2H, m), 6.81 (1H, d), 7.33 (1H, m), 7.39 (1H, s), 7.70 (1H, d), 8.45 (1H, d).

20 **8-(трифторметил)-1,3,4,5-тетрагидро-2*H*-пиридо[4,3-*b*]индол** получали следующим образом:



30 В соответствии с вышеприведенным примером, но начиная с (4-трифторметил)фенилгидразина гидрохлорида (1,36 г, 10 ммоль), получали желаемое соединение в виде не совсем белого твердого вещества (1,60 мг, выход 66%).

35 MS (+ve ESI): 240 (M+H)⁺

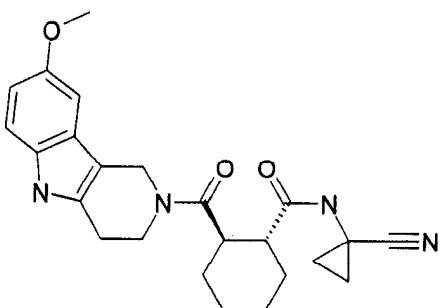
¹Н ЯМР (400,132 МГц, DMSO) δ 2.75 (2H, t), 3.08 (2H, t), 3.94 (2H, s), 7.34 (1H, d), 7.50 (1H, d), 7.75 (1H, s), 11.30 (1H, s)

40 **Пример 8**

(1*R*,2*R*)-*N*-(1-цианоциклогексил)-2-[(8-метокси-1,3,4,5-тетрагидро-2*H*-пиридо[4,3-*b*]индол-2-ил)карбонил]циклогексанкарбоксамид

45

50



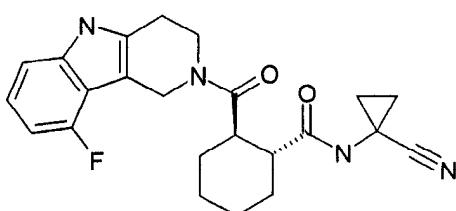
10 В соответствии с Примером 1, но начиная с 8-метокси-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индола (202 мг, 1 ммоль), получали желаемое соединение в виде желтого твердого вещества (192 мг, выход 46%).

15 MS (+ve ESI): 421 (M+H)⁺

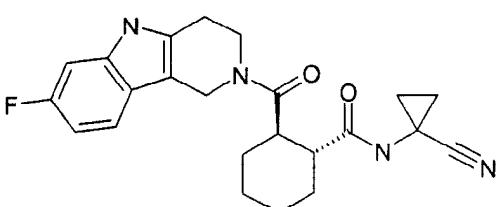
1H ЯМР (400,132 МГц, CDCl₃) δ 0.82 - 1.91 (13H, m), 2.63 (1H, m), 2.82 (1H, m), 3.00 (1H, m), 3.61 и 4.38 (1H, m), 3.86 (3H, d), 3.86 (1H, m), 4.76 (2H, m), 6.68 (1H, d), 6.81 (1H, m), 6.90 (1H, m), 7.19 (1H, m), 7.82 (1H, d)

20 **Примеры 9 и 10**

25 **(1R,2R)-N-(1-цианоциклогексил)-2-[(9-фтор-1,3,4,5-тетрагидро-2H-пиридо[4,3-b]индол-2-ил)карбонил]циклогексанкарбоксамид**



35 **(1R,2R)-N-(1-цианоциклогексил)-2-[(7-фтор-1,3,4,5-тетрагидро-2H-пиридо[4,3-b]индол-2-ил)карбонил]циклогексанкарбоксамид**



45 В соответствии с Примером 1, но начиная со смеси 1H-пиридо[4,3-b]индол-9-фтор-2,3,4,5-тетрагидро и 1H-пиридо[4,3-b]индол-7-фтор-2,3,4,5-тетрагидро (30:70) (390 мг, 2,05 ммоль) и нагревания реакционной смеси Рубор при 60°C в течение 18 часов, получали желаемое соединение в виде смеси изомеров. В результате очистки посредством колоночной хроматографии (0-80% этилацетат/изогексан) получили (1R,2R)-N-(1-цианоциклогексил)-2-[(9-фтор-1,3,4,5-тетрагидро-2H-пиридо[4,3-b]индол-2-

ил)карбонил]циклогексанкарбоксамид в виде желтого твердого вещества (34,0 мг, выход 5%) и (1*R,2R*)-*N*-(1-цианоциклогексил)-2-[(7-фтор-1,3,4,5-тетрагидро-2*H*-пиридо[4,3-*b*]индол-2-ил)карбонил]циклогексанкарбоксамид в виде желтого твердого вещества (66,0 мг, выход 8%).

(1*R,2R*)-*N*-(1-цианоциклогексил)-2-[(9-фтор-1,3,4,5-тетрагидро-2*H*-пиридо[4,3-*b*]индол-2-ил)карбонил]циклогексанкарбоксамид

MS (+ve ESI): 409 (M+H)⁺

¹Н ЯМР (400,132 МГц, DMSO) δ 0.8-1.1 (м, 2H), 1.3 (м, 6H), 1.75 (м, 4H), 2.4 (м, 1H), 2.7-3.0 (м, 3H), 3.8 (м, 2H), 4.5-4.7 (м, 2H), 6.7 (м, 1H), 7.0 (м, 1H), 7.1 (s, 1H), 8.7 (s, 1H), 11.2 (s, 1H)

(1*R,2R*)-*N*-(1-цианоциклогексил)-2-[(7-фтор-1,3,4,5-тетрагидро-2*H*-пиридо[4,3-*b*]индол-2-ил)карбонил]циклогексанкарбоксамид

MS (+ve ESI): 409 (M+H)⁺

¹Н ЯМР (400,132 МГц, DMSO) δ 0.8-1.1 (м, 2H), 1.3 (м, 6H), 1.75 (м, 4H), 2.4 (м, 1H), 2.7-3.0 (м, 3H), 3.8 (м, 2H), 4.5-4.7 (м, 2H), 6.8 (м, 1H), 7.05 (м, 1H), 7.4 (м, 1H), 8.7 (s, 1H), 11.0 (s, 1H)

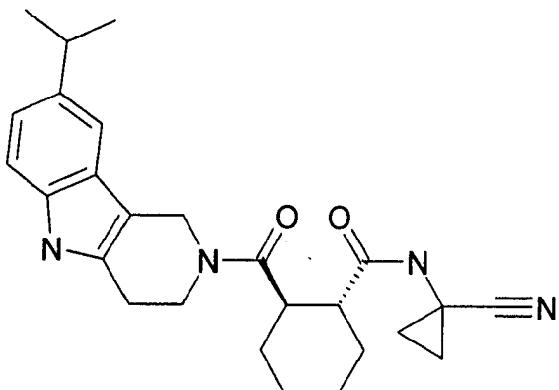
1*H*-пиридо[4,3-*b*]индол-9-фтор-2,3,4,5-тетрагидро и 1*H*-пиридо[4,3-*b*]индол-7-фтор-2,3,4,5-тетрагидро, используемые в качестве исходного вещества, получали следующим образом:

Пиперидин-4-она гидрохлорид (3,37 г, 24,8 ммоль) растворяли в этаноле (80 мл). Добавляли воду (3 капли), затем 3-фторфенилгидразина гидрохлорид (4,04 г, 24,8 ммоль), и реакционную смесь нагревали при температуре флегмообразования в течение 1 часа. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, и газообразный хлористый водород продували через раствор в течение приблизительно 15 минут. Дефлегмация рекомендована в течение 1,5 часов. Сусpenзию охлаждали до комнатной температуры в течение ночи, охлаждали до 0°C и полученный раствор фильтровали и промывали этанолом (30 мл). Остаток сусpenдировали в воде (30 мл), подщелачивали 2 М водным гидроксидом натрия, и полученный осадок отфильтровывали и промывали водой с получением желаемого соединения в виде не совсем белого твердого вещества, состоящего из смеси изомеров (9-фтор-2,3,4,5-тетрагидропиридо[4,3-*B*]индол: 7-фтор-2,3,4,5-тетрагидропиридо[4,3-*B*]индол (30:70)) (1,76 г, выход 37%). Изомеры не разделялись посредством колоночной

хроматографии, и смесь использовали непосредственно на следующей стадии.

Пример 11

(1*R*,2*R*)-*N*-(1-цианоциклогексил)-2-[(8-изопропил-1,3,4,5-тетрагидро-2*H*-пиридо[4,3-*b*]индол-2-ил)карбонил]циклогексанкарбоксамид



В соответствии с Примером 1, но начиная с 8-изопропил-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-пиридо[4,3-*b*]индола (214 мг, 1 ммоль), получали желаемое соединение в виде желтого твердого вещества (180 мг, выход 42%).

MS (+ve ESI): 433 (M+H)⁺

¹Н ЯМР (400,132 МГц, CDCl₃) δ 0.83 - 1.92 (19H, m), 2.58 - 3.09 (5H, m), 3.59 и 4.40 (1H, m), 3.88 (1H, m), 4.65 - 4.92 (2H, m), 7.05 (1H, t), 7.23 (1H, t), 7.29 (1H, d), 7.85 (1H, d)

8-изопропил-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-пиридо[4,3-*b*]индол

В соответствии с Примерами 9 и 10, но начиная с 4-изопропилфенилгидразина гидрохлорида (1,86 г, 10 ммоль), получали желаемое соединение в виде не совсем белого твердого вещества (1,50 г, выход 71%).

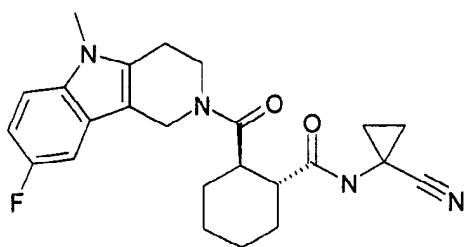
MS (+ve ESI): 215 (M+H)⁺

¹Н ЯМР (400,132 МГц, CDCl₃) δ 1.29 (6H, d), 2.74 (2H, t), 2.99 (1H, m), 3.22 (2H, t), 4.07 (2H, s), 7.02 (1H, m), 7.22 (2H, m), 7.69 (1H, s)

Пример 12

(1*R*,2*R*)-*N*-(1-цианоциклогексил)-2-[(8-фтор-5-метил-1,3,4,5-тетрагидро-2*H*-пиридо[4,3-*b*]индол-2-ил)карбонил]циклогексанкарбоксамид

5



В соответствии с Примером 1, но начиная с 8-фтор-5-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-пиридо[4,3-*b*]индола (250 мг, 1,04 ммоль) и нагревания реакционной смеси Рубор при 60°C в течение ночи, получали желаемое соединение в виде желтого твердого вещества (76,0 мг, выход 17%).

15 MS (+ve ESI): 423 (M+H)⁺

1H ЯМР (400,132 МГц, DMSO) δ 0.8-1.1 (m, 2H), 1.3 (m, 6H), 1.75 (m, 4H), 2.4 (m, 1H), 2.7-3.0 (m, 3H), 3.65 (d, 3H), 3.9 (m, 2H), 4.5-4.75 (m, 2H), 6.9 (m, 1H), 7.3 (m, 2H), 8.5 (m, 1H)

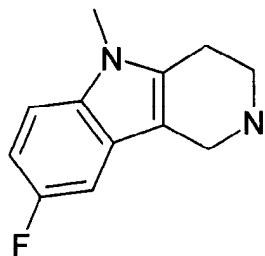
20

8-фтор-5-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-пиридо[4,3-*b*]индол

гидрохлорид, используемый в качестве исходного вещества, получали следующим образом:

25

30



35 *трем*-Бутил-8-фтор-5-метил-1,3,4,5-тетрагидро-2*H*-пиридо[4,3-*b*]индол-2-карбоксилат⁴ (340 мг, 1,12 ммоль) растворяли в метаноле (10 мл). Добавляли 4 н. хлористый водород в 1,4-диоксане (1 мл), и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, подвергали однократной азеотропной перегонке с толуолом и сушили в вакууме с получением желаемого соединения в виде коричневого твердого вещества (260 мг, выход 97%).

40

45 1H ЯМР (400,132 МГц, DMSO) δ 3.05 (t, 2H), 3.45 (t, 2H), 3.65 (s, 3H), 4.25 (s, 2H), 7.0 (t, 1H), 7.3(d, 1H), 7.5(m, 1H), 9.7 (s, 1H)

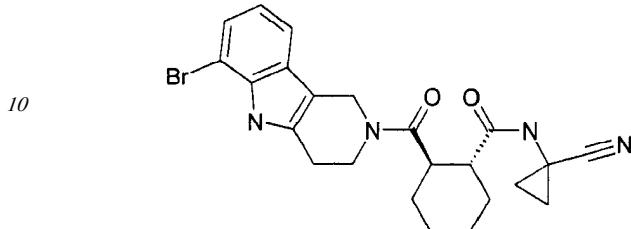
50

⁴ Ruediger, Edward H.; Deon, Daniel H.; Kadow, John F. **Preparation of tetrahydrocarbolines for treatment of HIV infection and AIDS.** U.S. Pat. Appl. Publ. (2005), 12 pp. CODEN: USXXCO US 2005267130 A1 20051201 CAN

144:22907 AN 2005:1262744 CAPLUS

Пример 13

5 (1*R*,2*R*)-2-[(6-бром-1,3,4,5-тетрагидро-2*H*-пиридо[4,3-*b*]индол-2-
ил)карбонил]-*N*-(1-цианоциклогексанкарбоксамид



15 В соответствии с Примером 1, но начиная с 6-бром-2,3,4,5-тетрагидро-
1*H*-пиридо[4,3-*b*]индола (251 мг, 1,0 ммоль) и нагревания реакционной смеси
Рубор при 60°C в течение ночи, получали желаемое соединение в виде белой
20 пены (306 мг, выход 65%).

25 MS (+ve ESI): 469 (M+H)⁺

20 ¹H ЯМР (400,132 МГц, CDCl₃) δ 0.83 - 1.96 (13H, m), 2.62 (1H, t), 2.87 (1H,
25 m), 3.03 (1H, m), 3.61 - 4.39 (2H, m), 4.77 (2H, m), 6.68 (1H, d), 6.99 (1H, m), 7.31
(1H, t), 7.38 (1H, t), 8.12 (1H, s)

6-бром-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-пиридо[4,3-*b*]индол, используемый в
качестве исходного вещества, получали следующим образом:

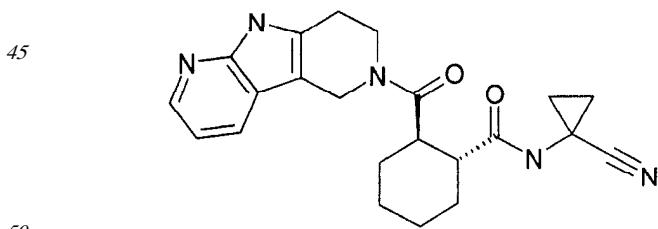
30 В соответствии с Примерами 9 и 10, но начиная с (2-
бромфенил)гидразина (2,24 г, 10 ммоль), получали желаемое соединение в
виде не совсем белого твердого вещества (716 мг, выход 29%).

35 MS (+ve ESI): 251 (M+H)⁺

1H ЯМР (400,132 МГц, DMSO) δ 2.70 (2H, t), 3.01 (2H, t), 3.84 (2H, s), 6.88
(1H, t), 7.20 (1H, d), 7.33 (1H, d), 10.88 (1H, s)

Пример 14

40 (1*R*,2*R*)-*N*-(1-Цианоциклогексанкарбонил)-2-[1,3,4,5-тетрагидро-1*H*-пиридо[4,3-*B*]-7-азаиндол-2-ил)карбонил]циклогексанкарбоксамид



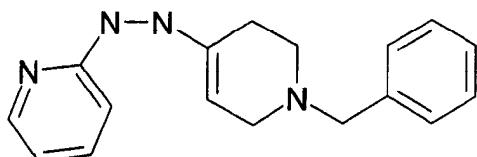
50 В соответствии с Примером 1, но начиная с 2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-

пиридо[4,3-*b*]-7-азаиндола (200 мг, 1,15 ммоль) и нагревания реакционной смеси Рубор при 60°C в течение ночи, получали желаемое соединение в виде не совсем белого твердого вещества (40,0 мг, выход 9%).

5 MS (+ve ESI): 392 (M+H)⁺

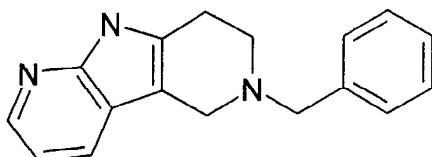
10 ¹Н ЯМР (400,132 МГц, DMSO) δ 0.8-1.1 (m, 2H), 1.3 (m, 6H), 1.75 (m, 4H), 8.13 (m, 1H), 8.65 (s, 1H), 11.4 (s, 1H).

15 **2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]-7азаиндол**, используемый в качестве исходного вещества, получали следующим образом:



20 а) 2-Гидразинопиридина дигидрохлорид (5 г, 27,5 ммоль) и 1-бензилпиперидин-4-он (6,18 г, 27,5 ммоль) суспензировали в этаноле (70 мл). Добавляли уксусную кислоту (2 мл), и смесь перемешивали при температуре 25 флегмообразования в течение 2 часов, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Остаток распределяли между 2 н. водным гидроксидом натрия (10 мл) и дихлорметаном (2 x 30 мл), и объединенные 30 органические вещества сушили (сульфат натрия), концентрировали в вакууме и адсорбировали на силикагеле для очистки посредством хроматографии с элюзией 0-15% метанол/дихлорметан. В результате получили 1-бензилпиперидин-4-она пиридин-2-илгидразон в виде бледно-желтой смолы, 35 которую использовали неочищенной в следующей реакции (7,70 г, выход 100%).

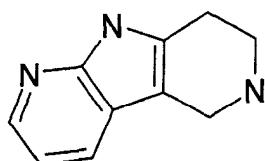
40 ¹Н ЯМР (400,132 МГц, DMSO) δ 2.3 (t, 2H), 2.4 (t, 2H), 2.6 (m, 2H), 3.5 (m, 2H), 6.7 (m, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.35 (m, 5H), 7.55 (t, 1H), 8.05 (d, 1H), 9.4 (s, 1H)



45 б) Полифосфорную кислоту (60 г) добавляли к 1-бензилпиперидин-4-она пиридин-2-илгидразону (7,69 г, 27,5 ммоль), и смесь осторожно перемешивали при 150°C в течение 24 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и

добавляли лед (50 г) для разрушения смолы полифосфорной кислоты. Реакционную смесь подщелачивали 2 М водным гидроксидом натрия и экстрагировали этилацетатом (3 x 300 мл). Объединенные органические экстракты обрабатывали рассолом (90 мл), сушили (сульфат натрия), концентрировали в вакууме и адсорбировали на силикагеле для очистки посредством хроматографии с элюцией 0-10% метанол/дихлорметан. Как показано ЯМР, полученное твердое вещество горчичного цвета (3,80 г) не является чистым и поэтому его титровали небольшим объемом дихлорметана, фильтровали и сушили с получением желаемого соединения в виде твердого вещества песочного цвета (3,00 г, выход 42%).

¹Н ЯМР (400,132 МГц, DMSO) δ 2.8 (s, 4H), 3.6 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 6.95 (m, 1H), 7.35 (m, 5H), 7.7 (d, 1H), 8.1 (s, 1H), 11.35 (s, 1H)



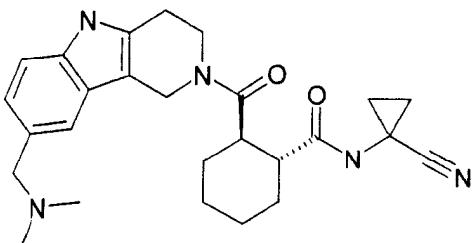
в) 2,3,4,5-Тетрагидро-1-бензилпиридо[4,3-В]-7-азаиндол (2,90 г, 11,0 ммоль), формиат аммония (2,78 г, 44,0 ммоль) и 20%-ный гидроксид палладия на углероде (290 мг) суспензировали в этаноле (200 мл) и перемешивали при температуре флегмообразования. Через 1 час добавляли дополнительное количество формиата аммония (695 мг, 1 эквивалент) и кипячение с обратным холодильником продолжали в течение 1 часа. Катализатор отфильтровывали через целит, промывали небольшим объемом дихлорметана, и объединенный фильтрат концентрировали в вакууме и сушили в вакууме с получением желаемого соединения в виде не совсем белого твердого вещества (1,90 г, выход 100%).

¹Н ЯМР (400,132 МГц, DMSO) δ 2.7 (t, 2H), 3.05 (t, 2H), 3.85 (s, 2H), 6.9 (m, 1H), 7.7 (d, 1H), 8.05 (m, 1H), 11.2 (s, 1H)

Пример 15

(1*R*,2*R*)-*N*-(1-цианоциклогексил)-2-{8-[(диметиламино)метил]-1,3,4,5-тетрагидро-2*H*-пиридо[4,3-*b*]индол-2-ил}карбонил)циклогексанкарбоксамид

5



В соответствии с Примером 1, но начиная с *N,N*-диметил-1-(2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-пиридо[4,3-*b*]индол-8-ил)метанамина (330 мг, 1,44 ммоль) и нагревания реакционной смеси Рубор при 60°C в течение ночи, получали желаемое соединение в виде не совсем белого твердого вещества (102 мг, выход 16%).

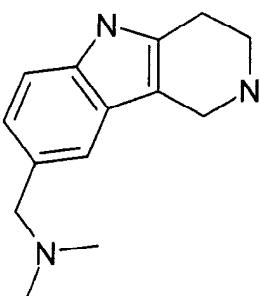
MS (+ve ESI): 448 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400,132 МГц, DMSO) δ 0.8-1.1 (m, 2H), 1.3 (m, 6H), 1.75 (m, 4H), 2.7 (m, 8H), 3.0 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 4.3 (m, 2H), 4.4-4.9 (m, 2H), 7.1 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.6 (m, 1H), 8.65 (m, 1H), 11.1 (s, 1H)

***N,N*-диметил-1-(2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-пиридо[4,3-*b*]индол-8-ил)метанамин**

25

30



35

40

45

В соответствии с Примером 13, но начиная с диметиламинометилфенилгидразина гидрохлорида⁵ (3,90 г, 5,36 ммоль). Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле. В результате элюции 100%-ным дихлорметаном, затем увеличивая полярность до 5% водного аммиака в смеси 50% этанол/дихлорметан, получали желаемое соединение в виде светло-коричневой смолы (450 мг, выход 37%).

¹H ЯМР (400,132 МГц, DMSO) δ 2.1 (s, 6H), 2.7 (m, 3H), 3.2 (m, 3H), 3.85 (s, 2H), 6.90 (d, 1H), 7.2 (m, 2H), 10.6 (s, 1H)

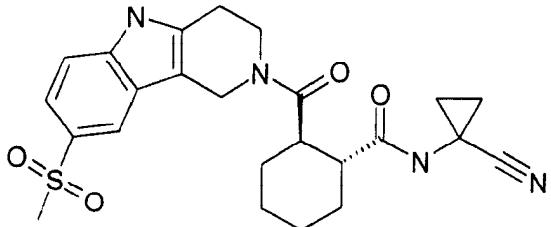
⁵J. Moron, etc, J. Heterocyclic Chemistry, 1992, 29(6), 1573-1576

Пример 16

50

(1*R*,2*R*)-*N*-(1-цианоциклогексил)-2-{[8-(метилсульфонил)-1,3,4,5-

тетрагидро-2*H*-пиридо[4,3-*b*]индол-2-
ил]карбонил]циклогексанкарбоксамид

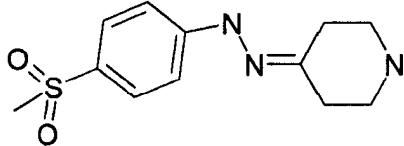


В соответствии с Примером 1, но начиная с 8-(метилсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-пиридо[4,3-*b*]индола (200 мг, 0,80 ммоль) и нагревания реакционной смеси Рубор при 60°C в течение ночи, получали желаемое соединение в виде не совсем белого твердого вещества (156 мг, выход 42%).

MS (+ve ESI): 469 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400,132 МГц, DMSO) δ 0.8-1.1 (m, 2H), 1.3 (m, 6H), 1.75 (m, 4H), 2.4 (m, 1H), 2.7-3.0 (m, 3H), 3.15 (m, 3H), 3.85 (m, 2H), 4.4-4.9 (m, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 8.1 (m, 1H), 8.65 (s, 1H), 11.5 (s, 1H)

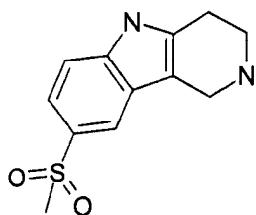
8-(Метилсульфонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2*H*-пиридо[4,3-*b*]индол
получали следующим образом:



4-(Метилсульфонил)фенилгидразин (1,00 г, 5,37 ммоль) суспендировали в этаноле (30 мл). Добавляли воду (3 капли), затем 4-пиперидона дигидрохлорид (925 мг, 5,37 ммоль) и уксусную кислоту (1 мл), и смесь перемешивали при температуре флегмообразования в течение 1 часа. Ее оставляли охлаждаться до комнатной температуры и концентрировали в вакууме, подвергали однократной азеотропной перегонке с толуолом и сушили в вакууме. В результате получили 4-метилсульфонил-*N*-(4-пиперидилиденамино)анилина гидрохлорид в виде желтого твердого вещества (1,57 г, 96%).

MS (+ve ESI): 268 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 2.7(m, 4H), 3.3(s, 3H), 3.6 (m, 4H), 7.25 (d, 2H), 7.7 (d, 2H).

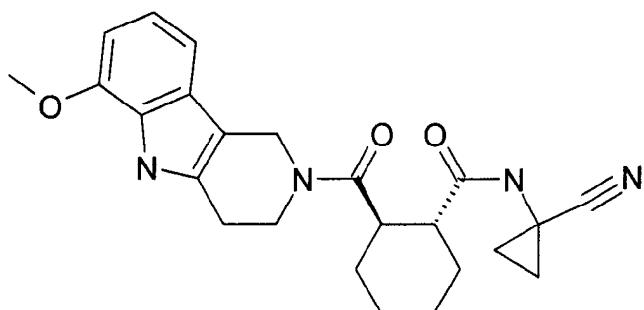


10 4-Метилсульфонил-*N*-(4-пиперидилиденамино)анилина гидрохлорид (1,56 г, 5,13 ммоль) суспендировали в уксусной кислоте (30 мл) и перемешивали при комнатной температуре в атмосфере аргона. Трифторида бора диэтилэфират (1,26 мл, 10,3 ммоль) добавляли одной порцией, и желтую суспензию перемешивали при 90°C в течение 2 часов, получая в результате темно-красный раствор. Его охлаждали до комнатной температуры, и уксусную кислоту удаляли в вакууме. Остаток распределяли между 2 н. водным гидроксидом натрия (30 мл) и дихлорметаном (2 x 100 мл). Объединенные органические вещества сушили (сульфат натрия), концентрировали в вакууме и адсорбировали на силикагеле для очистки посредством фланш-хроматографии на силикагеле (от 100% DCM до 5% водного аммония 50% этанола/DCM). В результате получили 8-метансульфонил-2,3,4,5-тетрагидропиридо[4,3-*b*]индол в виде бледно-желтой пены (560 мг, 44%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 2.7 (m, 2H), 3.05(m, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.9 (s, 2H), 7.5 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 11.4 (s, 1H).

Пример 17

(1R,2R)-N-(1-цианоциклогексил)-2-[(6-метокси-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-пиридо[4,3-б]индол-2-ил)карбонил]циклогексанкарбоксамид



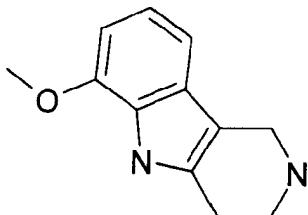
45 В соответствии с Примером 1, но начиная с 6-метокси-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-пиридо[4,3-*b*]индола (202 мг, 1 ммоль), получали желаемое соединение в виде желтой смолы (271 мг, выход 65%).

MS (+ve ESI): 421 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400,132 МГц, CDCl₃) δ 0.82 - 1.97 (12H, m), 2.59 - 3.08 (4H, m).

3.56 (1H, m), 3.86 (1H, m), 3.94 (3H, d), 4.42 (0H, m), 4.65 - 4.90 (2H, m), 6.64 (1H, t), 6.89 (1H, s), 7.04 (2H, m), 8.17 (1H, d)

5 **6-метокси-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол**, используемый в качестве исходного вещества, получали следующим образом:

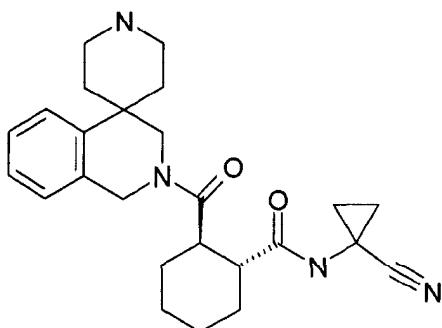


15 Как для Примера 13, но начиная с 2-метоксифенилгидразина гидрохлорида (1,38 г, 10 ммоль), получали желаемое соединение в виде коричневого твердого вещества (712 мг, выход 35%), которое использовали непосредственно на следующей стадии.

20 ¹Н ЯМР (400,132 МГц, DMSO) δ 2.65 (2H, t), 3.01 (2H, t), 3.83 (2H, s), 3.89 (3H, s), 6.59 (1H, d), 6.84 (1H, t), 6.91 (1H, d), 10.71 (1H, s)

Пример 18

25 **(1*R*,2*R*)-N-(1-цианоциклогексил)-2-(1*H*-спиро[изохинолин-4,4'-пиперидин]-2(3*H*)-илкарбонил)циклогексанкарбоксамид**



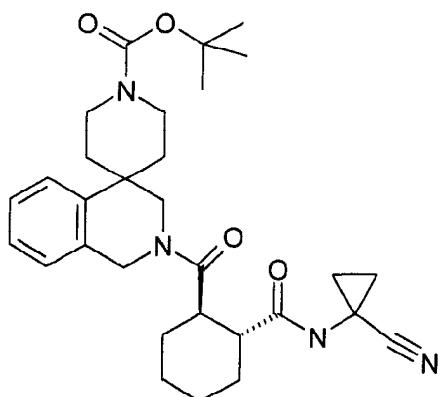
35 К раствору *трем*-бутил-2-[((1*R*,2*R*)-2-[(1-цианоциклогексил)амино]карбонил}циклогексил)карбонил]-2,3-дигидро-1*H*,1'*H*-спиро[изохинолин-4,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (100 мг, 0,19 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли по каплям TFA (трифторуксусную кислоту) (22 мг, 0,19 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 4 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, и остаток очищали посредством щелочной HPLC (высокоэффективная жидкостная хроматография) (соединение разбавляли смесью ацетонитрил/H₂O; фильтровали; pH доводили до более 9 с помощью NH₃, наносили на колонку Waters 100 мм x 19 мм XBridge C18 5 мкм; поток 16 мл/мин; растворитель A =

0,1%NH₃/вода, растворитель В = CH₃CN; λ =230 нм) с получением желаемого соединения в виде белого твердого вещества (58,0 мг, выход 73%).

5 MS (+ve ESI): 421 (M+H)⁺

¹⁰ ¹Н ЯМР (400,13 МГц, CDCl₃) δ 1.04 - 1.13 (1H, m), 1.15 - 1.21 (1H, m), 1.31-1.62 (6H, m), 1.86-1.92 (6H, m), 2.03 - 2.11 (1H, m), 2.61 (1H, m), 2.88-3.11 (5H, m), 3.48-4.34 (2H, m), 4.75-4.79 (2H, m), 7.06 (1H, s), 7.11 (1H, m), 7.19 (1H, m), 7.26 (1H, d), 7.45 (1H, m).

¹⁵ *трет*-бутил-2-[(1*R*,2*R*)-2-{{[(1-цианоциклогексил)амино]карбонил}циклогексил}карбонил]-2,3-дигидро-1*H*,1'*H*-спиро[изохинолин-4,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат

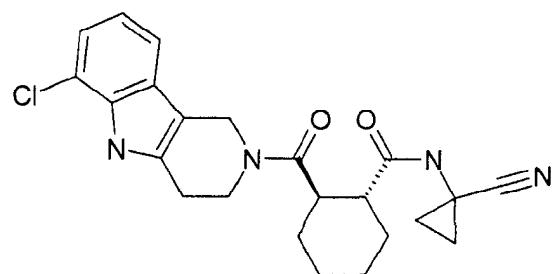


30 В соответствии с Примером 1, но начиная с *трет*-бутил-2,3-дигидро-1*H*,1'*H*-спиро[изохинолин-4,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (655 мг, 1,93 ммоль), получали желаемое соединение в виде бесцветного масла (285 мг, выход 30%).

35 MS (-ve ESI): 519 (M-H)⁺

Пример 19

³⁵ (1*R*,2*R*)-2-[(6-хлор-1,3,4,5-тетрагидро-2*H*-пиридо[4,3-*b*]индол-2-ил)карбонил]-*N*-(1-цианоциклогексил)циклогексанкарбоксамид

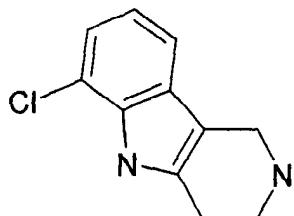


50 В соответствии с Примером 1, но начиная с 6-хлор-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-пиридо[4,3-*b*]индола (206 мг, 1,9 ммоль), получали желаемое соединение в виде белой пены (179 мг, выход 42%).

5 MS (+ve ESI): 425 (M+H)⁺

10 ¹Н ЯМР (400,13 МГц, CDCl₃) δ 0.85 - 1.96 (11H, m), 2.62 (1H, t), 2.87 (2H, m), 3.03 (2H, m), 3.61 - 4.40 (2H, m), 4.67 - 4.90 (2H, m), 6.63 (1H, d), 7.04 (1H, m), 7.16 (1H, t), 7.35 (1H, m), 8.16 (1H, m)

15 **6-хлор-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол**



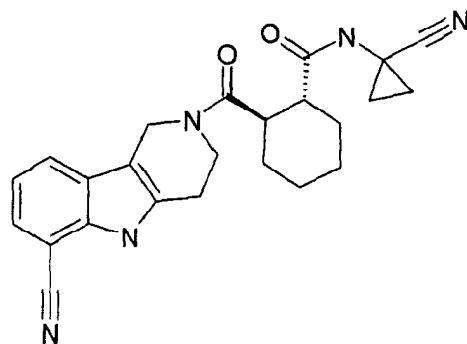
20 В соответствии с Примером 13, но начиная с (2-хлорфенил)гидразина гидрохлорида (1,79 г, 10 ммоль), получали желаемое соединение в виде не совсем белого твердого вещества (592 мг, выход 29%).

25 MS (+ve ESI): 207 (M+H)⁺

1H ЯМР (400,13 МГц, DMSO) δ 2.70 (2H, m), 3.02 (2H, m), 3.85 (2H, m), 6.93 (1H, m), 7.07 (1H, m), 7.23 - 7.38 (1H, m), 11.00 (1H, s)

30 **Пример 20**

35 **(1*R*,2*R*)-*N*-(1-цианоциклогексил)-2-[(6-циано-1,3,4,5-тетрагидро-2*H*-пиридо[4,3-*b*]индол-2-ил)карбонил]циклогексанкарбоксамид**



40 В соответствии с Примером 1, но начиная с 2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол-6-карбонитрила [WO 2004/056324] (198 мг, 1,00 ммоль), получали желаемое соединение в виде белого твердого вещества (247 мг, выход 59%).

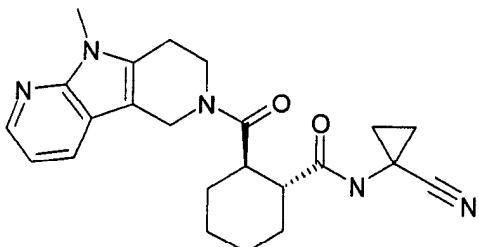
45 MS (+ve ESI): 416 (M+H)⁺

1H ЯМР (400,132 МГц, DMSO) 0.69 - 1.04 (m, 2H), 1.11 - 1.46 (m, 6H), 1.60 - 1.88 (m, 4H), 2.40 - 2.48 (m, 1H), 2.55 - 3.07 (m, 3H), 3.68 - 3.94 (m, 2H), 4.61 (q, 1H), 4.78 (s, 1H), 7.09 - 7.19 (m, 1H), 7.53 (t, 1H), 7.85 (q, 1H), 8.71 (d, 1H), 11.86

(s, 1H)

Пример 21

5 (1*R*,2*R*)-*N*-(1-цианоциклогексил)-2-[(9-метил-5,7,8,9-тетрагидро-6*H*-
пирроло[2,3-*b*:4,5-*c*]дипиридин-6-ил)карбонил]циклогексанкарбоксамид



15 (1*R*,2*R*)-*N*-(1-Цианоциклогексил)-2-[1,3,4,5-тетрагидро-1*H*-пиридо[4,3-В]-
7-азаиндол-2-ил)карбонил]циклогексанкарбоксамид (Пример 14, 80,0 мг, 0,20
ммоль) растворяли в DMF (5 мл) и перемешивали при комнатной температуре в
20 атмосфере аргона. Добавляли йодметан (0,012 мл), затем гидрид натрия (9,0
мг, 0,20 ммоль). Через 1 час реакционную смесь гасили рассолом (10 мл) и
распределяли с этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические
25 экстракты сушили (сульфат натрия), концентрировали в вакууме и
адсорбировали на силикагеле для очистки посредством флэш-хроматографии
(0-5% метанол/дихлорметан). В результате получили (1*R*,2*R*)-*N*-(1-
цианоциклогексил)-2-[1,3,4,5-тетрагидро-1*H*-пиридо[4,3-В]-7-*N*-метилазаиндол-
30 2-ил)карбонил]циклогексанкарбоксамид в виде белого твердого вещества (42,0
мг, 52%).

MS (+ve ESI): 406 (M+H)⁺

35 ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 0.8-1.1 (m, 2H), 1.3 (m, 6H), 1.75 (m, 4H), 2.4
(m, 1H), 2.65-3.2 (m, 3H), 3.65 (m, 3H), 3.9 (m, 2H), 4.5-4.75 (m, 2H), 7.0 (m, 1H),
7.85 (m, 1H), 8.15 (m, 1H), 8.65 (s, 1H).

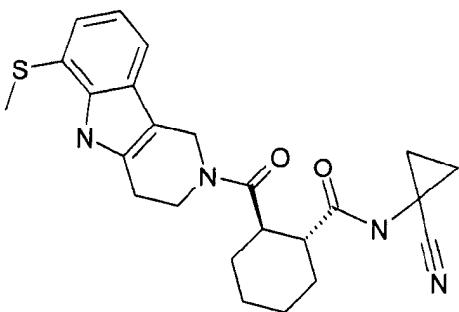
Пример 22

40 (1*R*,2*R*)-*N*-(1-цианоциклогексил)-2-{{6-(метилтио)-1,3,4,5-тетрагидро-
2*H*-пиридо[4,3-*b*]индол-2-ил}карбонил}циклогексанкарбоксамид

45

50

5



10

В соответствии с Примером 1, но начиная с 6-метилсульфанил-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индола (510 мг, 2,00 ммоль), получали желаемое соединение в виде белого твердого вещества (224 мг, выход 24%).

15

MS (+ve ESI): 454 (M+H)⁺

20

¹Н ЯМР (400,132 МГц, DMSO) δ 0.70 - 1.05 (m, 2H), 1.22 - 1.54 (m, 4H), 2.31 - 2.47 (m, 1H), 2.65 - 2.75 (m, 1H), 2.85 (t, 2H), 2.91 - 3.07 (m, 2H), 3.20 (t, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.48 - 3.93 (m, 4H), 4.48 - 4.75 (m, 2H), 6.97 (q, 1H), 7.05 (q, 1H), 7.36 (q, 1H), 8.69 (s, 2H), 10.94 (s, 1H)

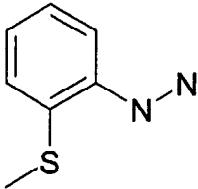
25

6-метилсульфанил-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол
синтезировали следующим образом:

20

[2-(метилтио)фенил]гидразин

30



35

Частичный раствор 2-метилмеркаптоанилина (10,0 мл, 80,0 ммоль) в конц. соляной кислоте (100 мл) и трифторуксусной кислоте (60 мл) охлаждали до приблизительно 0°C и поддерживали во время добавления раствора нитрита натрия (6,63 г, 96,0 ммоль) в воде (22 мл) в течение 30 мин. Реакционную смесь перемешивали при той же темп. в течение еще 1 ч, добавляя хлорид олова (30,3 г, 160 ммоль) в соляной кислоте (50 мл) в течение 15 мин. Реакционную смесь оставляли нагреваться при перемешивании в течение ночи. Полученное в результате твердое вещество отфильтровывали, промывали IPA (изопропиловым спиртом) и сушили (17,8 г).

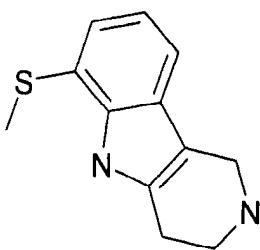
45

MS (+ve ESI): 454 (M+H)⁺

50

¹Н ЯМР (400,132 МГц, DMSO) δ 2.43 (s, 3H), 7.03 (q, 2H), 7.21 - 7.28 (m,

1H), 7.35 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 10.23 (s, 2H)

6-(метилтио)-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-пиридо[4,3-*b*]индол

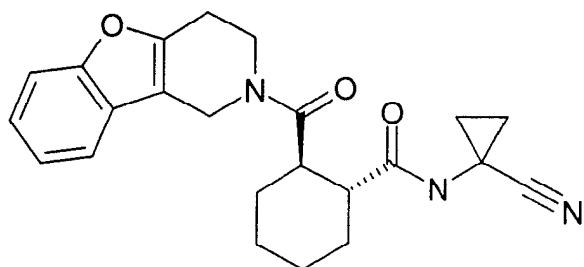
10 2-(Метилтио)фенилгидразин (5,32 г, 30,0 ммоль) и 4-пиперидон (4,07 г, 30,0 ммоль) частично растворяли в этаноле (75 мл) и нагревали первоначально до температуры флегмообразования в течение 1 ч. Тяжелый осадок 15 образовывался из почти прозрачного раствора. Реакционную смесь затем обрабатывали конц. соляной кислотой (2,5 мл) и разбавляли дополнительным количеством этанола (25 мл) для обеспечения перемешивания, и нагревание продолжали в течение еще 4 ч. После охлаждения до КТ в течение ночи 20 твердое вещество фильтровали, промывали изопропанолом (25 мл). Получали 7,70 г.

25 MS (+ve ESI): 454 (M+H)⁺

1H ЯМР (400,132 МГц, DMSO) δ 1.90 (t, 2H), 2.98 (s, 2H), 3.04 (t, 1H), 3.39 (s, 3H), 4.27 (s, 1H), 7.02 (t, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.30 - 7.46 (m, 1H), 9.15 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 11.17 (s, 1H).

30 **Пример 23**

(1*R*,2*R*)-*N*-(1-цианоциклогексил)-2-[(бензофуро[3,2-*c*]-1,2,3,4-тетрагидропиридилил)карбонил]циклогексанкарбоксамид



45 В соответствии с Примером 1, но начиная с бензофуро[3,2-*c*]-1,2,3,4-тетрагидропиридина (562 мг, 3,24 ммоль), получали желаемое соединение в виде белого твердого вещества (331 мг, выход 26%).

50 MS (+ve ESI): 392 (M+H)⁺

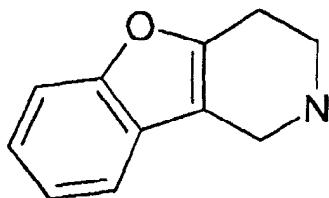
1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 0.8-1.1 (m, 2H), 1.3 (m, 6H), 1.75 (m, 4H), 2.4 (m, 1H), 2.65-3.2 (m, 3H), 3.8 (m, 2H), 4.5-4.8 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.6 (m, 2H),

8.75 (m, 1H).

Бензофуро[3,2-c]-1,2,3,4-тетрагидропиридин, используемый в качестве исходного вещества, получали следующим образом:

5

10



О-Фенилгидроксиламина гидрохлорид (2,00 г, 13,7 ммоль) и 4-пиперидона гидрохлорид (1,87 г, 13,7 ммоль) супендировали в этаноле (15 мл).
15 Добавляли концентрированную соляную кислоту (5 мл), и смесь перемешивали при температуре флегмообразования в течение 3 часов. Ее оставляли охлаждаться до комнатной температуры, затем гасили в ледяной бане, и 20 полученный осадок фильтровали и промывали небольшим объемом охлажденного этанола. Его затем супендировали в воде (20 мл) и экстрагировали DCM (3 x 30 мл). Объединенные органические вещества 25 промывали рассолом (20 мл), сушили (сульфат натрия), концентрировали в вакууме и адсорбировали на силикагеле для очистки посредством флэш-хроматографии (от 100% DCM до 5% метанольного аммиака в смеси 50% 30 этанол/дихлорметан). В результате получили бензофуро[3,2-c]-1,2,3,4-тетрагидропиридин в виде белого твердого вещества (1,28 г, 54%).

MS (+ve ESI): 392 (M+H)⁺

35

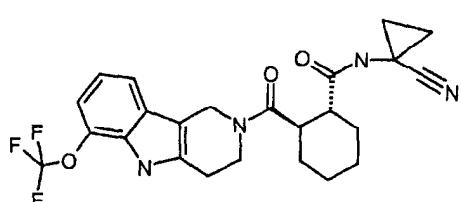
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 2.7 (t, 2H), 3.05 (t, 2H), 3.8 (s, 2H), 6.9 (m, 1H),
7.2 (m, 2H), 7.5 (m, 2H).

Пример 24

40

(1R,2R)-N-(1-цианоциклогексил)-2-{{[6-(трифторметокси)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-пиридо[4,3-b]индол-2-ил]карбонил}циклогексанкарбоксамид}

45



50

6-Трифторметокси-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-b]индол (232 мг, 0,79

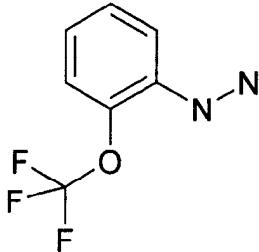
ммоль) и (3aR,7aR)-гексагидро-2-бензофуран-1,3-дион (122 мг, 0,79 ммоль) в DCM (15 мл) в атмосфере аргона обрабатывали дизопропилэтиламином (550 мкл, 3,16 ммоль) и перемешивали в течение 1 ч. Растворитель в значительной степени упаривали и замещали DMF (5 мл), затем добавляли аминоциклогексанкарбонитрила гидрохлорид (140 мг, 1,19 ммоль), НАТУ (451 мг, 1,19 ммоль) и дополнительное количество дизопропилэтиламина (550 мкл, 3,16 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разделяли на две части и разбавляли водным ацетонитрилом, очищенным посредством препаративной HPLC (2 инжекции) (пики муравьиной кислоты с градиентом $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$). Фракции продукта объединяли и упаривали с получением белого порошка (121 мг, 32%).

MS (+ve ESI): 475 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

¹H ЯМР (400,132 МГц, DMSO) δ 0.68 - 1.05 (m, 2H), 1.11 - 1.47 (m, 6H), 1.58 - 1.87 (m, 4H), 2.64 - 3.09 (m, 4H), 3.66 - 3.94 (m, 2H), 4.60 (q, 1H), 4.76 (s, 1H), 6.98 - 7.09 (m, 2H), 7.41 - 7.57 (m, 1H), 8.71 (s, 1H), 11.50 (s, 1H)

6-Трифторметокси-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол
получали следующим образом.

[2-(Трифторметокси)фенил]гидразина гидрохлорид

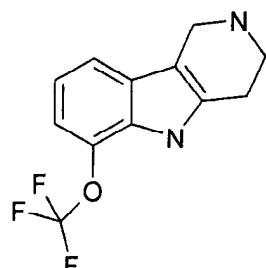


2-(Трифторметокси)анилин (2,00 мл, 15,0 ммоль) охлаждали и добавляли конц. соляную кислоту (10 мл). После повторного охлаждения до 0°C добавляли по каплям раствор нитрита натрия (1,25 г, 18,0 ммоль) в воде (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при той же темп. в течение 30 мин, добавляя по каплям хлорид олова (8,53 г 45,0 ммоль) в соляной кислоте (10 мл), снова поддерживая темп. приблизит. 0°C. Реакционную смесь хранили в холодильнике в течение ночи и затем повторно охлаждали до 0°C. Полученное в результате твердое вещество отфильтровывали, промывали насыщенным NaCl (10 мл) и затем смесью простой эфир:гексан 1:2, затем сушили с получением твердого вещества (2,36 г, 69%).

MS (+ve ESI): 193 (M+H)⁺

⁵ ¹H ЯМР (400,132 МГц, DMSO) δ 7.04 (t, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.30 - 7.39 (m, 2H), 8.34 (s, 1H), 10.26 (s, 2H)

6-(трифторметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-пиридо[4,3-*b*]индол

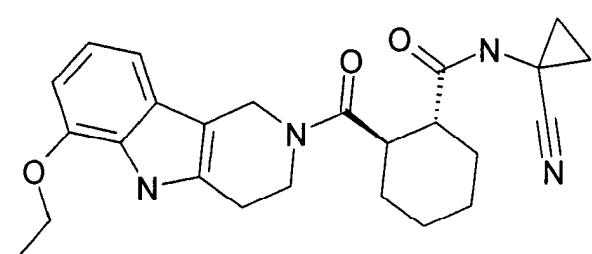


¹⁵ 2-(Метилтио)фенилгидразин (442 мг, 2,30 ммоль) и 4-пиперидон (312 мг, 2,30 ммоль) частично растворяли в этаноле (5 мл) и нагревали первоначально до температуры флегмообразования в течение 1 ч. Тяжелый осадок ²⁰ образовывался из почти прозрачного раствора. Реакционную смесь затем обрабатывали конц. соляной кислотой (1 мл) и разбавляли дополнительным количеством этанола (5 мл) для обеспечения перемешивания, и нагревание ²⁵ продолжали в течение еще 4 ч. После охлаждения до комнатной температуры в течение ночи твердое вещество фильтровали и промывали изопропанолом (25 мл), материал использовали неочищенным.

³⁰ MS (+ve ESI): 219 (M+H)⁺

Пример 25

³⁵ **(1*R*,2*R*)-*N*-(1-цианоциклогексил)-2-[(6-этокси-1,3,4,5-тетрагидро-2*H*-пиридо[4,3-*b*]индол-2-ил)карбонил]циклогексанкарбоксамид**



⁴⁵ В соответствии с Примером 24, но начиная с 6-этокси-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-пиридо[4,3-*b*]индола (253 мг, 1,00 ммоль), получали желаемое соединение в виде белого твердого вещества (261 мг, выход 60%).

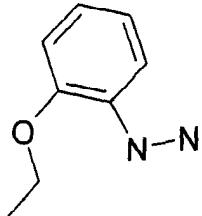
MS (+ve ESI): 435 (M+H)⁺

⁵⁰ ¹H ЯМР (400,132 МГц, DMSO) δ 0.73 - 1.03 (m, 2H), 1.11 - 1.44 (m, 9H), 1.60 - 1.85 (m, 4H), 2.41 - 2.50 (m, 1H), 2.54 - 3.06 (m, 3H), 3.63 - 3.94 (m, 2H), 4.17 (q,

2H), 4.55 (q, 1H), 4.70 (s, 1H), 6.62 (t, 1H), 6.83 - 6.92 (m, 1H), 7.02 (q, 1H), 8.69 (s, 1H), 10.87 (s, 1H).

5 **6-Этокси-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол** синтезировали
следующим образом:

10 **(2-Этоксифенил)гидразин**

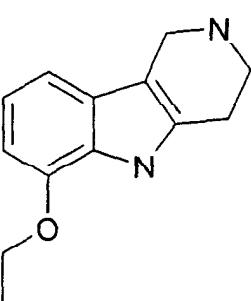


15 2-Фенетидин (6,53 мл, 50,0 ммоль) охлаждали и добавляли конц. соляную кислоту (80 мл). После повторного охлаждения до 0°C добавляли по каплям раствор нитрита натрия (4,14 г, 60,0 ммоль) в воде (20 мл). Реакционную смесь 20 перемешивали при той же темп. в течение 30 мин, добавляя по каплям хлорид олова (33,9 г 150 ммоль) в соляной кислоте (40 мл), снова поддерживая темп. прибл. 0°C. Полученное в результате твердое вещество отфильтровывали, 25 промывали насыщ. NaCl и затем смесь простой эфир:гексан 1:2, затем супензировали во льду/воде и простом эфире и подщелачивали 10 M NaOH. Эфирный слой отделяли от водного и супензировали твердый материал. 30 После объединения с дополнительным экстрактом простой эфир сушили и упаривали с получением желтого кристаллического твердого вещества 10 (9,71 г, 69%).

35 MS (+ve ESI): 177 (M+H)⁺

1Н ЯМР (400,132 МГц, DMSO) δ 1.33 (t, 3H), 3.93 (s, 1H), 3.98 (q, 2H), 5.85 (s, 1H), 6.58 (t, 1H), 6.76 - 6.83 (m, 1H), 7.00 (d, 1H)

40 **6-Этокси-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол**



45 50 (2-Этоксифенил)гидразин (1,22 г 8,00 ммоль) и 4-пиперидона гидрохлорид (1,09 г 8,00 ммоль) в этаноле (20 мл) нагревали до температуры

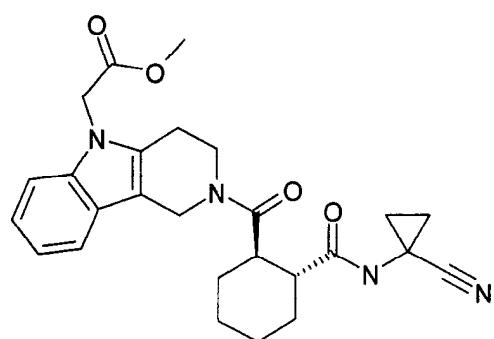
флэгмообразования в течение 1 ч. Добавляли 4 М HCl (1 мл) в диоксане (немедленное потемнение), и нагревание продолжали в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ. Растворитель упаривали, и остаток растирали с простым эфиром (10 мл) с получением темно-коричневого твердого вещества. Твердое вещество суспендировали с минимальным количеством воды, фильтровали и сушили ($MgSO_4$). Процедуру повторяли с получением не совсем белого твердого вещества (1,19 г, 59%). Материал использовали без дополнительной очистки.

MS (+ve ESI): 177 ($M+H$)⁺

1H ЯМР (400,132 МГц, DMSO) δ 1.42 (t, 3H), 3.00 (t, 1H), 3.44 (q, 2H), 4.18 (q, 2H), 4.26 (s, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.91 (t, 1H), 7.03 (d, 1H), 9.38 (s, 1H), 11.12 (s, 1H).

Пример 26

(1*R*,2*R*)-*N*-(1-цианоциклогексил)-2-[(5-метоксикарбонилметил-1,3,4,5-тетрагидро-2*H*-пиридо[4,3-*b*]индол-2-ил)карбонил]циклогексанкарбоксамид



В соответствии с Примером 24, но начиная с 5-метоксикарбонилметил-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-пиридо[4,3-*b*]индола гидрохлорида (305 мг, 1,09 ммоль), получали желаемое соединение в виде твердого вещества соломенного цвета (199 мг, выход 40%).

MS (+ve ESI): 463 ($M+H$)⁺

1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 0.8-1.1 (m, 2H), 1.3 (m, 6H), 1.75 (m, 4H), 2.4 (m, 1H), 2.65-3.1 (m, 3H), 3.7 (m, 3H), 3.9 (m, 2H), 4.5-4.85 (m, 2H), 5.05 (m, 2H), 7.1 (m, 2H), 7.35-7.6 (m, 2H), 8.7 (s, 1H).

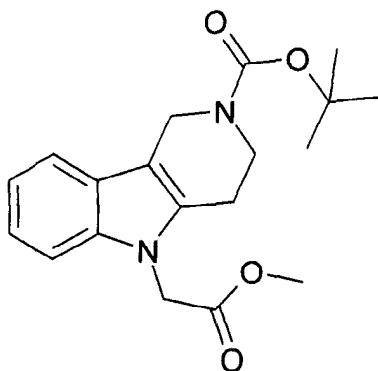
5-метоксикарбонилметил-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-пиридо[4,3-*b*]индола гидрохлорид синтезировали следующим образом.

трем-Бутил-5-метоксикарбонилметил-1,3,4,5-тетрагидро-2*H*-

пиридо[4,3-*b*]индол-2-карбоксилат

5

10



15 N-boc-2,3,4,5-tetrahydro-1H-пиридо[4,3-*b*]индол (450 мг, 1,65 ммоль) растворяли в DMF (7 мл) и перемешивали при комнатной температуре. Сосуд продували аргоном и добавляли гидрид натрия (67,0 мг, 1,65 ммоль). Через 30 минут добавляли метилбромацетат (253 мг, 1,65 ммоль) в DMF (2 мл) и смесь перемешивали в течение ночи. Растворитель удаляли в вакууме и остаток распределяли между рассолом (20 мл) и этилацетатом (2 x 40 мл). 20 Объединенные органические вещества сушили (сульфат натрия), концентрировали в вакууме и адсорбировали на силикагеле для очистки посредством флэш-хроматографии (0-40% этилацетат/изогексан). В результате получили *трет*-бутил-5-метоксикарбонилметил-1,3,4,5-тетрагидро-2H-пиридо[4,3-*b*]индол-2-карбоксилат в виде бледно-желтой пены (387 мг, 68%).

25

30 MS (+ve ESI): 245,2 (M+H)⁺

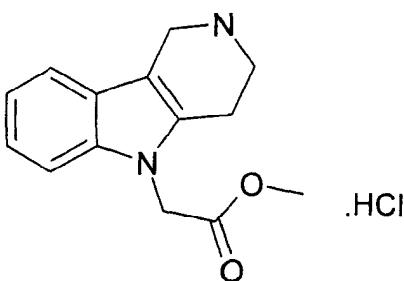
1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 1.45 (s, 9H), 2.7 (m, 2H), 3.7 (s, 3H), 3.75 (t, 2H), 4.55 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 7.1 (m, 2H), 7.4 (m, 2H).

35

5-метоксикарбонилметил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-*b*]индол гидрохлорид

40

45



50

трет-Бутил-5-метоксикарбонилметил-1,3,4,5-тетрагидро-2H-пиридо[4,3-*b*]индол-2-карбоксилат (377 мг, 1,09 ммоль) растворяли в метаноле (15 мл). Добавляли 4 н. HCl в 1,4-диоксане (1,5 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Раствор концентрировали в вакууме,

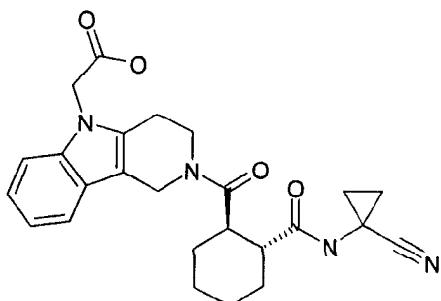
подвергали однократной азеотропной перегонке с толуолом и сушили в вакууме с получением 5-метоксикарбонилметил-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индола гидрохлорида в виде не совсем белого твердого вещества (314 мг, 100%, что подразумевает соль HCl).

MS (+ve ESI): 245,2 (M+H)⁺

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 3.0 (t, 2H), 3.5 (m, 2H), 3.7 (s, 3H), 4.3 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 7.05 (t, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.5 (d, 1H), 9.5 (m, 2H).

Пример 27

(1*R*,2*R*)-*N*-(1-цианоциклогексил)-2-[(5-гидроксикарбонилметил-1,3,4,5-тетрагидро-2*H*-пиридо[4,3-*b*]индол-2-ил)карбонил]циклогексанкарбоксамид



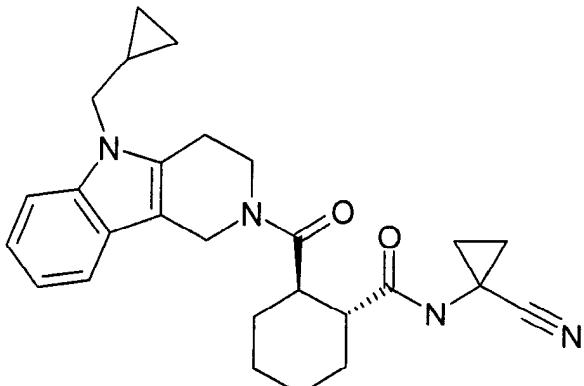
(1*R*,2*R*)-*N*-(1-цианоциклогексил)-2-[(5-метоксикарбонилметил-1,3,4,5-тетрагидро-2*H*-пиридо[4,3-*b*]индол-2-ил)карбонил]циклогексанкарбоксамид (150 мг, 0,32 ммоль) и йодид лития (520 мг, 3,89 ммоль) супензировали в пиридине (5 мл) в закрытом сосуде для микроволнового реактора. Его нагревали в микроволновом реакторе при 150°C в течение одного часа (поглощение: N). Пиридин удаляли в вакууме, и остаток подвергали однократной азеотропной перегонке с толуолом. Его супензировали в 50%-ном рассоле (20 мл), подкисляли уксусной кислотой и распределяли с этилацетатом (2 x 80 мл). Объединенные органические вещества сушили (сульфат магния), концентрировали в вакууме, подвергали однократной азеотропной перегонке с толуолом и адсорбировали на силикагеле для очистки посредством флэш-хроматографии (0-20% метанол/DCM). В результате получили (1*R*,2*R*)-*N*-(1-цианоциклогексил)-2-[(5-гидроксикарбонилметил-1,3,4,5-тетрагидро-2*H*-пиридо[4,3-*b*]индол-2-ил)карбонил]циклогексанкарбоксамид в виде бледно-желтого твердого вещества (84,0 мг, 59%).

MS (+ve ESI): 449 (M+H)⁺

5 ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 0.8-1.1 (m, 2H), 1.3 (m, 6H), 1.75 (m, 4H), 2.4 (m, 1H), 2.65-3.1 (m, 3H), 3.7-4.0 (m, 2H), 4.5-4.85 (m, 4H), 7.1 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.4-7.55 (m, 1H), 8.8 (s, 1H).

10 **Пример 28**

15 (1R,2R)-N-(1-цианоциклогексанкарбоксамил)-2-[(5-циклогексанкарбоксамил)-
20 тетрагидро-2Н-пиридо[4,3-b]индол-2-
25 ил)карбонил]циклогексанкарбоксамид



25 В соответствии с Примером 24, но начиная с 5-циклогексанкарбоксамил-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-b]индола гидрохлорида (365 мг, 1,39 ммоль), получали желаемое соединение в виде хрупкого белого твердого вещества (199 мг, выход 40%).

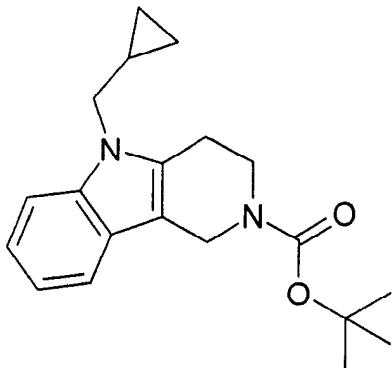
30 MS (+ve ESI): 445 (M+H)⁺

35 ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 0.35 (m, 2H), 0.45 (m, 2H), 0.75-1.0 (m, 2H), 1.15-1.4 (m, 7H), 1.75 (m, 4H), 2.4 (m, 1H), 2.75-3.1 (m, 3H), 3.7-4.0 (m, 4H), 4.55-4.75 (m, 2H), 7.05 (m, 2H), 7.5 (m, 2H), 8.7 (s, 1H).

40 **5-Циклогексанкарбоксамил-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-b]индол гидрохлорид** синтезировали следующим образом.

45 **трет-Бутил-5-циклогексанкарбоксамил-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-пиридо[4,3-b]индол-2-карбоксилат**

5



10

15

20

25

N-boc-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-пиридо[4,3-*b*]индол (450 мг, 1,65 ммоль) растворяли в DMF (7 мл) и перемешивали при комнатной температуре. Сосуд продували аргоном и добавляли гидрид натрия (67 мг, 1,65 ммоль). Через 30 минут добавляли циклопропилметилбромид (0,16 мл, 1,65 ммоль) в DMF (2 мл), и смесь перемешивали в течение ночи. Растворитель удаляли в вакууме, и остаток распределяли между рассолом (20 мл) и этилацетатом (2 x 40 мл). Объединенные органические вещества сушили (сульфат натрия), концентрировали в вакууме и адсорбировали на силикагеле для очистки посредством флэш-хроматографии (0-40% этилацетат/изогексан). В результате получили *трет*-бутил-5-циклопропилметил-1,3,4,5-тетрагидро-2*H*-пиридо[4,3-*b*]индол-2-карбоксилат в виде бледно-желтой смолы (451 мг, 84%).

MS (+ve ESI): 327 (M+H)⁺

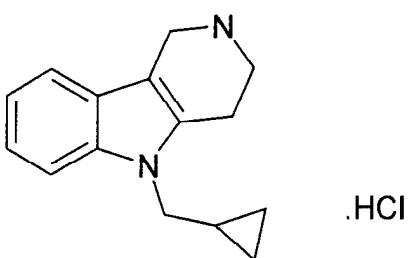
30

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 0.0 (m, 2H), 0.1 (m, 2H), 0.8 (m, 1H), 1.1 (s, 9H), 2.5 (t, 2H), 3.4 (t, 2H), 3.65 (d, 2H), 4.2 (s, 2H), 6.65 (t, 1H), 6.75 (t, 1H), 7.1 (m, 2H).

35

5-циклопропилметил-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-пиридо[4,3-*b*]индола гидрохлорид

40



45

50

трет-Бутил-5-циклопропилметил-1,3,4,5-тетрагидро-2*H*-пиридо[4,3-*b*]индол-2-карбоксилат (440 мг, 1,35 ммоль) растворяли в метаноле (15 мл). Добавляли 4 н. HCl в 1,4-диоксане (1,5 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Раствор концентрировали в вакууме, подвергали однократной азеотропной перегонке с толуолом с получением 5-

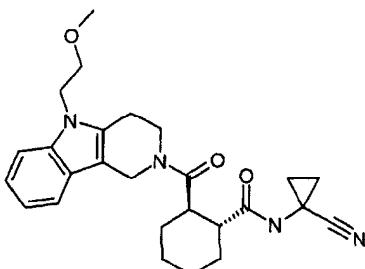
циклогексанкарбоксамид в виде не совсем белого твердого вещества (374 мг, 100%, что подразумевает соль HCl).

5 MS (+ve ESI): 227 (M+H)⁺

10 ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 0.15 (м, 2H), 0.25 (м, 2H), 0.9 (м, 1H), 2.85 (т, 2H), 3.25 (м, 2H), 3.8 (д, 2H), 4.1 (с, 2H), 6.8 (т, 1H), 6.9 (т, 1H), 7.25 (м, 2H), 9.2 (м, 2H).

Пример 29

15 **(1R,2R)-N-(1-цианоциклогексил)-2-[(5-метоксиэтил-1,3,4,5-ил)карбонил]циклогексанкарбоксамид**



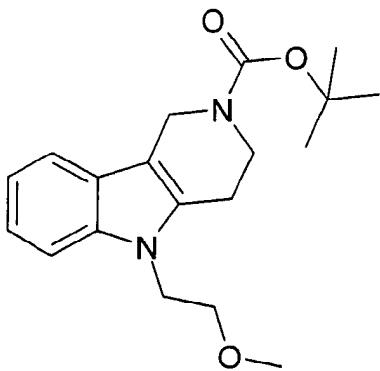
30 В соответствии с Примером 24, но начиная с 5-метоксиэтил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индола гидрохлорида (340 мг, 1,27 ммоль), получали желаемое соединение в виде хрупкого твердого вещества соломенного цвета (148 мг, 26%).

35 MS (+ve ESI): 449 (M+H)⁺

40 ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 0.75-1.0 (м, 2H), 1.15-1.4 (м, 6H), 1.75 (м, 4H), 2.4 (м, 1H), 2.75-3.1 (м, 3H), 3.2 (м, 3H), 3.55-4.0 (м, 4H), 4.25 (м, 2H), 4.55-4.8 (м, 2H), 7.05 (м, 2H), 7.5 (м, 2H), 8.7 (с, 1H).

45 **5-метоксиэтил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индола гидрохлорид** синтезировали следующим образом:

трет-Бутил-5-циклогексилметил-1,3,4,5-тетрагидро-2H-пиридо[4,3-b]индол-2-карбоксилат



5

10

15

20

25

N-boc-2,3,4,5-tetrahydro-1H-пиридо[4,3-*b*]индол (450 мг, 1,65 ммоль) растворяли в DMF (7 мл) и перемешивали при комнатной температуре. Сосуд продували аргоном и добавляли гидрид натрия (67 мг, 1,65 ммоль). Через 30 минут добавляли 1-бром-2-метоксиэтан (230 мг, 1,65 ммоль) в DMF (2 мл), и смесь перемешивали в течение ночи. Растворитель удаляли в вакууме, и остаток распределяли между рассолом (20 мл) и этилацетатом (2 x 40 мл). Объединенные органические вещества сушили (сульфат натрия), концентрировали в вакууме и адсорбировали на силикагеле для очистки посредством флэш-хроматографии (0-40% этилацетат/изогексан). В результате получили *трем*-бутил-5-(2-метокси)этил-1,3,4,5-тетрагидро-2H-пиридо[4,3-*b*]индол-2-карбоксилат в виде бледно-желтой смолы (443 мг, 81%).

MS (+ve ESI): 331 (M+H)⁺

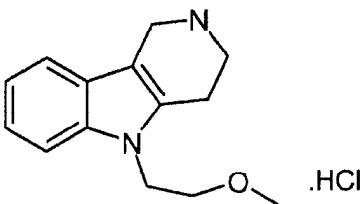
30

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 1.45 (s, 9H), 2.8 (t, 2H), 3.2 (s, 3H), 3.55 (t, 2H), 3.75 (t, 2H), 4.25 (t, 2H), 4.55 (s, 2H), 7.0 (t, 1H), 7.1 (t, 1H), 7.4 (m, 2H).

5-метоксиэтил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-*b*]индола

35

гидрохлорид



40

45

50

трем-Бутил-5-(2-метокси)этил-1,3,4,5-тетрагидро-2H-пиридо[4,3-*b*]индол-2-карбоксилат (430 мг) растворяли в метаноле (15 мл). Добавляли 4 н. HCl в 1,4-диоксане (1,5 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Раствор концентрировали в вакууме, подвергали однократной азеотропной перегонке с толуолом и сушили в вакууме. В результате получили

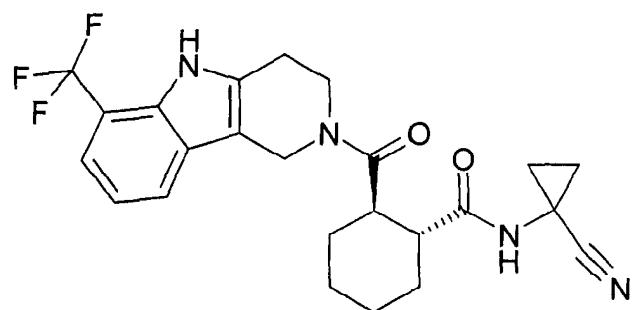
5-((2-метокси)этил)-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-пиридо[4,3-*b*]индола гидрохлорид в виде серой пены (350 мг, 100%, что подразумевает соль HCl).

5 MS (+ve ESI): 331 (M+H)⁺

10 ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 3.2 (t, 2H), 3.4 (s, 3H), 3.6 (m, 4H), 4.3 (m, 4H), 7.15 (m, 2H), 7.5 (d, 2H), 9.6 (m, 2H).

15 **Пример 30**

10 (1*R*,2*R*)-N-(1-цианоциклогексил)-2-{{6-(трифторметил)-1,3,4,5-
тетрагидро-2*H*-пиридо[4,3-*b*]индол-2-
ил}карбонил}циклогексанкарбоксамид.

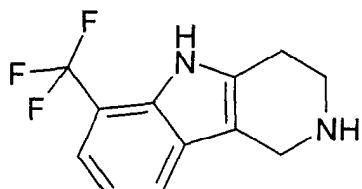


30 В соответствии с Примером 24, но начиная с 6-(трифторметил)-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-пиридо[4,3-*b*]индола (481 мг, 2,00 ммоль), получали желаемое соединение в виде белого твердого вещества (314 мг, 34%).

35 ¹H ЯМР (400,13 МГц, CDCl₃) δ 0.87 - 1.89 (12H, m), 2.58 - 2.64 (1H, m), 2.83 - 3.10 (3H, m), 3.64 - 3.71 (0.5H, m), 3.87 - 3.99 (1H, m), 4.35 - 4.41 (0.5H, m), 4.74 - 4.77 (1.5H, m), 4.88 (0.5H, d), 6.49 и 6.57 (2 x 0.5H, 2 x s), 7.14 - 7.21 (1H, m), 7.42 (1H, t), 7.62 (1H, t), 8.29 (1H, d)

40 **6-(Трифторметил)-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-пиридо[4,3-*b*]индол**
35 синтезировали следующим образом:

45 **6-(Трифторметил)-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-пиридо[4,3-*b*]индол**



50 К 4-пиперидону.HCl (1,36 г, 10,0 ммоль) и 2-трифторметилфенилгидразину.HCl (2,13 г, 10,0 ммоль) в уксусной кислоте (50 мл) добавляли 1,0 М эфират трифтормида бора (2,46 мл, 20,0 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 8 часов и затем

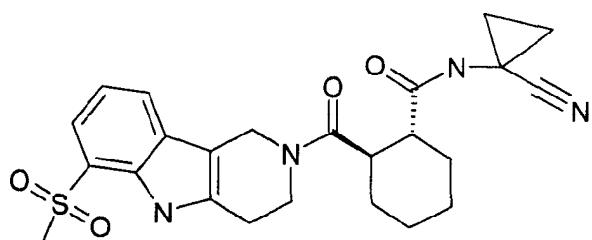
оставляли охлаждаться. Смесь концентрировали в вакууме и добавляли этанол (прибл. 20 мл) и затем охлаждали до 0°C, твердое вещество отфильтровывали и маточный раствор концентрировали в вакууме, и к остатку добавляли воду (доводили до pH 14 с помощью 2 M NaOH). Твердое вещество отфильтровывали и промывали водой и сушили в глубоком вакууме.

MS (+ve ESI): 240 (M+H)⁺

¹⁰ ¹H ЯМР (400,132 МГц, DMSO) δ 3.07 (2H, t), 3.47 (2H, t), 4.33 (2H, s), 7.19 (1H, t), 7.45 (1H, d), 7.79 (1H, d), 11.52 (1H, s)

Пример 31

¹⁵ **(1*R*,2*R*)-*N*-(1-цианоциклогексил)-2-{[6-(метилсульфонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2*H*-пиридо[4,3-*b*]индол-2-ил]карбонил}циклогексанкарбоксамид**



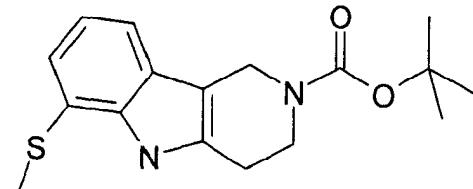
В соответствии с Примером 24, но начиная с 6-метансульфонил-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-пиридо[4,3-*b*]индола (155 мг, 0,61 ммоль), получали желаемое соединение в виде не совсем белого твердого вещества (23,4 мг, 8,2%).

MS (+ve ESI): 469 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400,132 МГц, DMSO) δ 0.70 - 1.08 (m, 2H), 1.09 - 1.49 (m, 6H), 1.52 - 1.87 (m, 4H), 2.32 - 2.47 (m, 1H), 2.54 - 3.21 (m, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.69 - 3.97 (m, 2H), 4.64 (q, 1H), 4.80 (s, 1H), 7.16 - 7.25 (m, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.87 (q, 1H), 8.71 (d, 1H), 11.24 (d, 1H)

⁴⁰ **6-метансульфонил-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-пиридо[4,3-*b*]индол** синтезировали следующим образом:

6-метилсульфанил-1,3,4,5-тетрагидропиридо[4,3-*b*]индол-2-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир

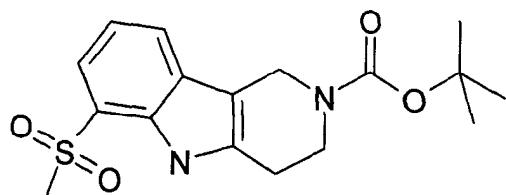


6-Метилсульфанил-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол (1,10 г 5,00
ммоль) в безводном THF (20 мл) обрабатывали ди-*трет*-бутил-дикарбонатом
(2,40 г, 11,0 ммоль), затем несколькими кристаллами 4-диметиламинопиридина.
Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 2 часов. В результате
растирания с небольшим количеством простого эфира получили чистый
продукт в виде белого твердого вещества (191 мг). Материал использовали
неочищенным.

MS (+ve ESI): 319 (M-tBu)⁺

¹Н ЯМР (400,132 МГц, DMSO) δ 1.50 (s, 9H), 2.85 (t, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.76
(t, 2H), 4.57 (s, 2H), 7.03 (t, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 10.93 (s, 1H)

**6-Метансульфонил-1,3,4,5-тетрагидропиридо[4,3-*b*]индол-2-
карбоновой кислоты *трет*-бутиловый эфир**

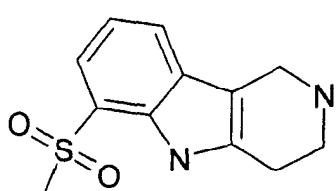


25 6-Метилсульфанил-1,3,4,5-тетрагидропиридо[4,3-*b*]индол-2-карбоновой
кислоты *трет*-бутиловый эфир (99,0 мг, 0,31 ммоль) в DCM (10 мл) охлаждали
до более чем 0°C и добавляли по каплям MCPBA (148 мг, 0,62 ммоль) в DCM (5
30 мл) в течение 30 мин. Реакционную смесь оставляли нагреваться до КТ.
Реакционную смесь промывали насыщ. раствором NaHCO₃ (2 x 20 мл), сушили
(MgSO₄) и упаривали с получением желтой смолы (109 мг, 100%).

35 MS (+ve ESI): 249 (M-tBu)⁺

¹Н ЯМР (400,132 МГц, DMSO) δ 1.45 (s, 9H), 2.86 (t, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.72
(t, 2H), 4.58 (s, 2H), 7.20 (t, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 11.17 (s, 1H)

40 **6-метансульфонил-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол**



50 6-Метансульфонил-1,3,4,5-тетрагидропиридо[4,3-*b*]индол-2-карбоновой
кислоты *трет*-бутиловый эфир (214 мг, 0,61 ммоль) растворяли в DCM (1 мл) и
добавляли 4 M HCl в диоксане (1 мл). Немедленно начиналось выделение газа,

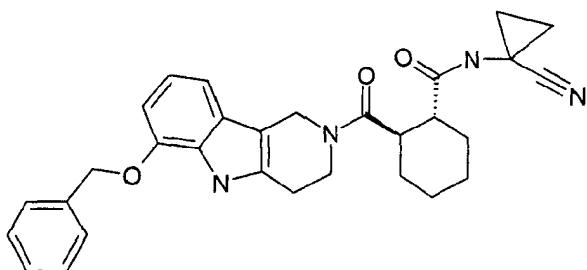
и реакционную смесь перемешивали в течение 2,5 ч до тех пор, пока не прекращалось выделение газа, и темное твердое вещество выделяли из реакционной смеси.

5 LCMS Время удерживания 0,62 мин

MS (+ve ESI): 251 (M+H)⁺

Пример 32

10 **(1*R*,2*R*)-2-{[6-(бензилокси)-1,3,4,5-тетрагидро-2*H*-пиридо[4,3-*b*]индол-2-ил]карбонил}-N-(1-цианоциклогексанкарбоксамид**



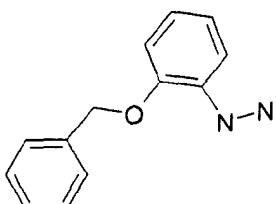
25 В соответствии с Примером 24, но начиная с 6-бензилокси-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-пиридо[4,3-*b*]индола.НСl (945 мг, 3,00 ммоль), получали желаемое соединение в виде не совсем белого твердого вещества (822 мг, 55%).

30 MS (+ve ESI): 497 (M+H)⁺

35 ¹Н ЯМР (400,132 МГц, DMSO) δ 0.72 - 1.04 (m, 2H), 1.15 - 1.44 (m, 6H), 1.60 - 1.86 (m, 4H), 2.42 - 2.49 (m, 1H), 2.64 - 3.09 (m, 3H), 3.63 - 3.96 (m, 2H), 4.56 (q, 1H), 4.71 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 6.73 (t, 1H), 6.88 (квинтет, 1H), 7.05 (q, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.41 (t, 2H), 7.56 (d, 2H), 8.64 (s, 1H), 10.94 (s, 1H)

40 **6-Бензилокси-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-пиридо[4,3-*b*]индол.НСl** получали следующим образом:

(2-Бензилоксифенил)гидразин

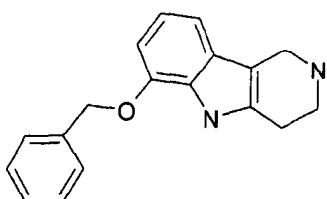


50 2-Бензилоксианилин (4,99 г, 25,0 ммоль) частично растворяли в конц. соляной кислоте (15 мл), охлаждали до менее чем 0°C и добавляли по каплям раствор нитрита натрия (2,07 г, 30,0 ммоль) в воде (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при той же темп. в течение 30 мин, добавляя по каплям хлорид

олова (16,9 г, 75,0 ммоль) в соляной кислоте (10 мл), снова поддерживая темп. прибл. 0°C. Реакционную смесь хранили в течение ночи в холодильнике. Водный слой декантировали, полученную в результате темную маслянистую смолу растирали с насыщ. NaCl (50 мл) и затем со смесью простой эфир:тексан 1:2 (50 мл), затем нейтрализовали 10 М NaOH (водн.) с внешним охлаждением и экстрагировали в простом эфире (2 x 100 мл). Объединенные эфирные слои промывали водой (100 мл), сушили ($MgSO_4$) и упаривали с получением коричневого масла, которое кристаллизовалось при стоянии (4,52 г, 84%). Материал использовали неочищенным без дополнительной очистки.

¹⁵ 1H ЯМР (400,132 МГц, DMSO) δ 3.95 (s, 2H), 5.09 (s, 2H), 5.96 (s, 1H), 6.58 (t, 1H), 6.79 - 6.90 (m, 2H), 7.04 (d, 1H), 7.29 - 7.36 (m, 1H), 7.40 (t, 2H), 7.49 (d, 2H).

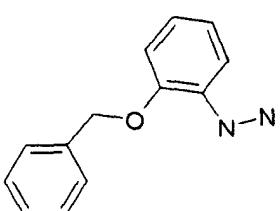
²⁰ **6-Бензилокси-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-пиридо[4,3-*b*]индол.НСl**



(2-Бензилоксифенил)гидразин (3,39 г, 15,8 ммоль) и 4-пиперидона гидрохлорид (2,15 г, 15,8 ммоль) в этаноле (30 мл) нагревали до температуры флегмообразования в течение 45 мин. Добавляли 4 М HCl в диоксане (1,0 М, 6 мл) и нагревание продолжали. Через 30 мин образовывался тяжелый осадок. Реакционную смесь охлаждали в ледяной бане, и твердое вещество фильтровали, промывали небольшим количеством изопропилового спирта, затем простым эфиром (5 мл), затем сушили с получением 2,61 г 52,5% белого твердого вещества.

⁴⁰ 1H ЯМР (400,132 МГц, DMSO) δ 3.01 (t, 2H), 3.40 - 3.49 (m, 2H), 4.27 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 6.78 (d, 1H), 6.92 (t, 1H), 7.31 - 7.38 (m, 1H), 7.42 (t, 3H), 7.56 (d, 2H), 9.34 (s, 2H), 11.22 (s, 1H)

⁴⁵ **(2-Бензилоксифенил)гидразин**

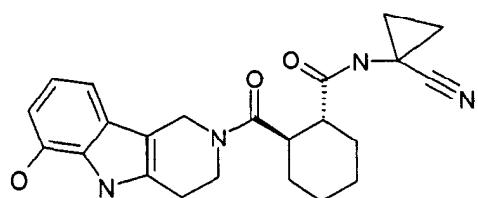


2-Бензилоксианилин (4,99 г, 25,0 ммоль) частично растворяли в конц. соляной кислоте (15 мл), охлаждали до менее чем 0°C и добавляли по каплям раствор нитрита натрия (2,07 г, 30,0 ммоль) в воде (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при той же темп. в течение 30 мин, добавляя по каплям хлорид олова (16,9 г, 75,0 ммоль) в соляной кислоте (10 мл), снова поддерживая темп. прибл. 0°C. Реакционную смесь хранили в течение ночи в холодильнике. Водный слой декантировали, полученную в результате темную маслянистую смолу растирали с насыщ. NaCl (50 мл) и затем со смесью простой эфир:гексан 1:2 (50 мл), затем нейтрализовали 10 M NaOH (водн.) с внешним охлаждением и экстрагировали в простом эфире (2 x 100 мл). Объединенные эфирные слои промывали водой (100 мл), сушили ($MgSO_4$) и упаривали с получением коричневого масла, которое кристаллизовалось при стоянии (4,52 г, 84%). Материал использовали неочищенным без дополнительной очистки.

²⁰ 1H ЯМР (400,132 МГц, DMSO) δ 3.95 (s, 2H), 5.09 (s, 2H), 5.96 (s, 1H), 6.58 (t, 1H), 6.79 - 6.90 (m, 2H), 7.04 (d, 1H), 7.29 - 7.36 (m, 1H), 7.40 (t, 2H), 7.49 (d, 2H).

²⁵ **Пример 33**

(1*R*,2*R*)-*N*-(1-цианоциклогексил)-2-[(6-гидрокси-1,3,4,5-тетрагидро-2*H*-пиридо[4,3-*b*]индол-2-ил)карбонил]циклогексанкарбоксамид



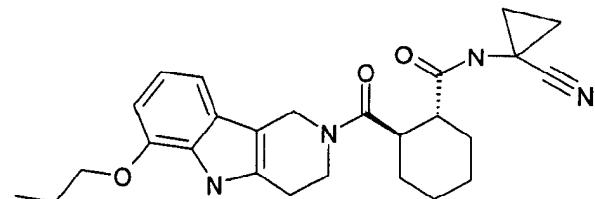
³⁵ $(1R,2R)$ -2-(6-Бензилокси-1,3,4,5-тетрагидропиридо[4,3-*b*]индол-2-карбонил)циклогексанкарбоновой кислоты (1-цианоциклогексил)амид в этилацетате (15 мл) гидрировали над 5%-ным палладием на углероде (10 мг). После очевидного потребления 5 мл (30 мин) реакцию останавливали и образец отбирали для LCMS. Катализатор отфильтровывали и добавляли другую партию катализатора и этанола (5 мл), и гидрирование продолжали. Хотя дальнейшего потребления после 3 ч не наблюдали, реакцию останавливали, и LCMS показала, что восстановление прошло до требуемого продукта. Очищали посредством препаративной HPLC (0,5% HCOOH, градиент CH_3CN/H_2O) с получением белого порошка (34,7 мг, 43%).

MS (+ve ESI): 407 (M+H)+

⁵ ¹Н ЯМР (400,132 МГц, DMSO) δ 0.73 - 1.07 (m, 2H), 1.10 - 1.48 (m, 6H), 1.61 - 1.86 (m, 4H), 2.54 - 2.58 (m, 1H), 2.64 - 3.07 (m, 3H), 3.60 - 3.97 (m, 2H), 4.54 (q, 1H), 4.68 (s, 1H), 6.48 (t, 1H), 6.76 (квинтет, 1H), 6.88 (q, 1H), 8.64 (s, 1H), 9.35 (d, 1H), 10.63 (s, 1H).

Пример 34

¹⁰ **(1R,2R)-N-(1-цианоциклогексил)-2-[(6-пропокси-1,3,4,5-тетрагидро-2H-пиридо[4,3-*b*]индол-2-ил)карбонил]циклогексанкарбоксамид**



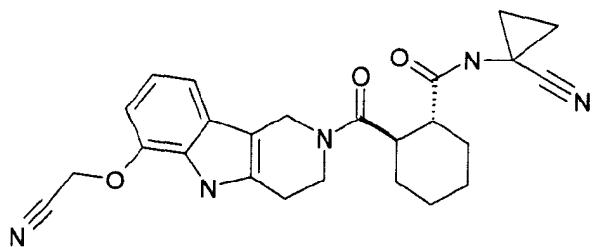
²⁰ ²⁵ ³⁰ ³⁵ (1R,2R)-2-(6-Гидрокси-1,3,4,5-тетрагидропиридо[4,3-*b*]индол-2-карбонил)-циклогексанкарбоновой кислоты (1-цианоциклогексил)амид (102 мг, 0,25 ммоль), 1-бромпропан (28,0 мкл, 0,30 ммоль) и карбонат калия (35,0 мг, 0,25 ммоль) в ацетоне (5 мл) нагревали до температуры флегмообразования в течение 3 ч. Добавляли дополнительное количество 1-бромпропана (58,0 мкл, 0,60 ммоль) и карбоната калия (70,0 мг, 0,50 ммоль) и нагревали в течение ночи. Реакционная смесь значительно темнела, и LCMS показала 60% требуемого продукта и 40% SM. Реакционную смесь фильтровали и жидкую фазу упаривали досуха, затем перерастворяли в ацетонитриле и очищали посредством preparative HPLC (0,5% HCOOH, градиент CH₃CN/H₂O) с получением коричневого стекловидного вещества (21,3 мг, 18%)

MS (+ve ESI): 449 (M+H)+

¹Н ЯМР (400,132 МГц, DMSO) δ 0.64 - 1.00 (m, 5H), 1.01 - 1.34 (m, 6H), 1.47 - 1.76 (m, 6H), 2.42 - 2.96 (m, 4H), 3.49 - 3.84 (m, 2H), 3.94 (t, 2H), 4.43 (q, 1H), 4.58 (s, 1H), 6.49 (t, 1H), 6.70 - 6.98 (m, 2H), 8.51 (s, 1H), 10.67 (s, 1H).

Пример 35

⁴⁵ **(1R,2R)-N-(1-цианоциклогексил)-2-{{[6-(цианометокси)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-пиридо[4,3-*b*]индол-2-ил]карбонил}циклогексанкарбоксамид**



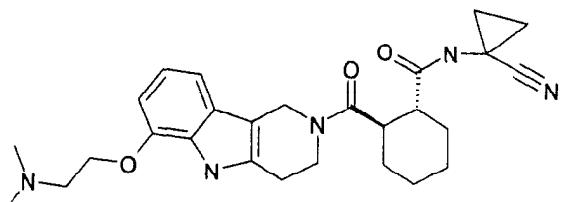
В соответствии с Примером 34, (1*R*,2*R*)-2-(6-гидрокси-1,3,4,5-тетрагидропиридо[4,3-*b*]индол-2-карбонил)циклогексанкарбоновой кислоты (1-циано-циклогексапропил)амид (102 мг, 0,25 ммоль), бромацетонитрил (50 мкл, 0,75 ммоль) и карбонат калия (104 мг, 0,75 ммоль) в DMF (5 мл) нагревали до 80°C в течение 1 часа, когда реакция была завершена приблизительно на 60%. В результате preparативной HPLC (0,5% HCOOH, градиент CH₃CN/H₂O) получили желтое твердое вещество (51,9, 47%).

MS (+ve ESI): 446(M+H)+

²⁰ ¹H ЯМР (400,132 МГц, DMSO) δ 0.71 - 1.04 (m, 2H), 1.09 - 1.47 (m, 6H), 1.59 - 1.85 (m, 4H), 2.54 - 2.57 (m, 1H), 2.59 - 3.28 (m, 3H), 3.62 - 3.98 (m, 2H), 4.57 (q, 1H), 4.72 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 6.80 (t, 1H), 6.95 (квинтет, 1H), 7.18 (q, 1H), 8.70 (s, 1H), 11.14 (s, 1H).

Пример 36

(1*R*,2*R*)-N-(1-цианоциклогексил)-2-(6-(2-(диметиламино)этокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-пиридо[4,3-*b*]индол-2-карбонил)циклогексанкарбоксамид



40 (3a*R*,7a*R*)-Гексагидроизобензофуран-1,3-дион (125 мг, 0,81 ммоль) добавляли к *N,N*-диметил-2-(2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-пиридо[4,3-*b*]индол-6-илокси)этанамину (210 мг, 0,81 ммоль) в DMF (10 мл) при комнатной температуре в потоке воздуха. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем к смеси добавляли *N,N*-дизопропилэтиламин (0,535 мл, 3,24 ммоль), HATU (462 мг, 1,21 ммоль) и 1-амино-1-циклогексанкарбонитрил HCl (144 мг, 1,21 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов.

45

50

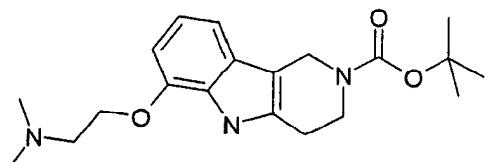
Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (0,1% NH₃, градиент CH₃CN/H₂O в качестве элюентов) с получением коричневой смолы (89 мг, 23%).

5 MS (+ve ESI): 478(M+H)+

10 ¹Н ЯМР (400,13 МГц, CDCl₃) δ 0.71 - 1.52 (4H, m), 1.64 - 2.00 (8H, m), 2.56 - 2.60 (1H, m), 2.64 (3H, s), 2.65 (3H, s), 2.91 - 3.03 (3H, m), 3.11 (2H, t), 3.88 - 3.90 (1H, m), 4.13 и 4.40 (1H, m), 4.29 (2H, t), 4.73 -4.78 (1H, m), 4.78 -4.81 (1H, m), 6.53 - 6.61 (2H, m), 6.93 - 7.01 (1H, m), 7.09 - 7.12 (1H, m), 8.59 (1H, s)

15 **N,N-диметил-2-(2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол-6-илокси)этанамин** получали следующим образом.

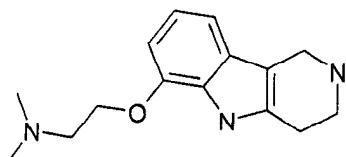
20 **трем-Бутил-6-(2-(диметиламино)этокси)-3,4-дигидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол-2(5Н)-карбоксилат**



25 **трем-Бутил-6-йод-3,4-дигидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол-2(5Н)-карбоксилат** (500 мг, 1,26 ммоль), йодид меди (I) (71,7 мг, 0,38 ммоль) и трикалия ортофосфат (533 мг, 2,51 ммоль) суспендировали в 2-диметиламиноэтаноле (10 мл, 99,40 ммоль) и герметизировали в пробирки для микроволнового 30 реактора. Реакционную смесь нагревали до 150°C в течение 1 часа в микроволновом реакторе, и охлаждали до КТ. Реакционную смесь разбавляли DCM (100 мл) и промывали 2 н. NaOH (3 x 50 мл). Органический слой сушили 35 над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (0,1% NH₃, градиент CH₃CN/H₂O) с получением *трем*-бутил-6-(2-(диметиламино)этокси)-40 3,4-дигидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол-2(5Н)-карбоксилата (304 мг, 67%) в виде желтой смолы.

45 MS (+ve ESI): 360 (M+H)+

N,N-диметил-2-(2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол-6-илокси)этанамин

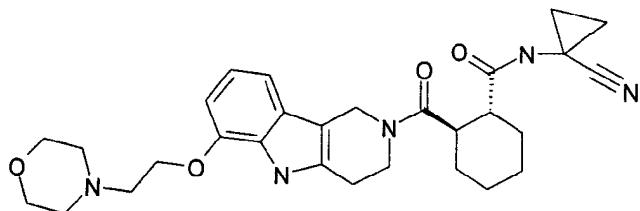


5

5 *трем-Бутил-6-(2-(диметиламино)этокси)-3,4-дигидро-1Н-пиридо[4,3-
b]индол-2(5Н)-карбоксилат* (304 мг, 0,85 ммоль) добавляли к метанольному HCl
10 (20 мл, Реагент 10) при 0°C в потоке воздуха. Полученный раствор
перемешивали при комнатной температуре в течение 19 часов. Растворитель
удаляли при пониженном давлении с получением *N,N*-диметил-2-(2,3,4,5-
15 тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол-6-илокси)этанамина (205 мг, 93%) в виде
желтого твердого вещества.

Пример 37

20 **(1*R*,2*R*)-*N*-(1-цианоциклогексил)-2-(6-(2-морфолиноэтокси)-2,3,4,5-
тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол-2-карбонил)циклогексанкарбоксамид**



25

25 В соответствии с Примером 34, 4-(2-хлорэтил)морфолина гидрохлорид
30 (90 мг, 0,48 ммоль) при 25°C в потоке воздуха добавляли к (1*R*,2*R*)-*N*-(1-
цианоциклогексил)-2-(6-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол-2-
35 карбонил)циклогексанкарбоксамиду (131 мг, 0,32 ммоль) и карбонату калия (134
мг, 0,97 ммоль) в DMF (5 мл). Полученный раствор перемешивали при
комнатной температуре в течение 45 часов с получением после очистки
твердого вещества кремового цвета (4,00 мг, 2,4%).

35

MS (+ve ESI): 520(M+H)+

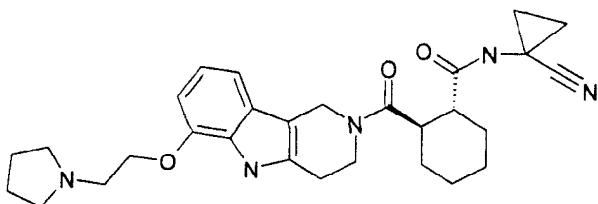
40

40 ¹H ЯМР (400,13 МГц, CDCl₃) δ 1.05 -1.75 (8H, m), 1.83-1.90 (4H, m), 2.61
(4H, t), 2.79-2.84 (2H, m), 2.82 (2H, t), 2.97-2.98 (2H, m), 3.40 и 4.38 (1H, 2 x m),
3.61-3.92 (1H, m), 3.75 - 3.78 (4H, m), 4.24 - 4.27 (2H, m), 4.73-4.78 (2H, m), 6.42 и
45 6.53 (1H, 2 x s), 6.66 (1H, t), 6.96 - 7.03 (1H, m), 7.08 - 7.12 (1H, m), 9.13 (1H, m)

45

Пример 38

50 **(1*R*,2*R*)-*N*-(1-цианоциклогексил)-2-(6-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-
2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол-2-
карбонил)циклогексанкарбоксамид**



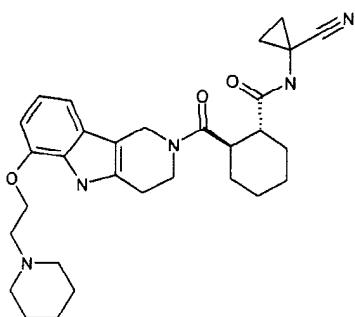
В соответствии с Примером 34, 1-(2-хлорэтил)пирролидина гидрохлорид (82,0 мг, 0,48 ммоль) при 25°C в потоке воздуха добавляли к (1*R*,2*R*)-N-(1-цианоциклогексил)-2-(6-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол-2-карбонил)циклогексанкарбоксамиду (131 мг, 0,32 ммоль) и карбонату калия (134 мг, 0,97 ммоль) в DMF (5 мл). Полученный в результате раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 45 часов с получением после очистки твердого вещества кремового цвета (6,00 мг, 3,7%).

MS (+ve ESI): 504 (M+H)+

¹Н ЯМР (400,13 МГц, CDCl₃) δ 1.27 - 1.88 (13H, m), 1.90 - 1.92 (2H, m), 2.01 - 2.05 (1H, m), 2.38 (1H, t) 2.59 (1H, t), 2.71 - 2.82 (4H, m), 2.86 - 3.04 (4H, m), 3.85 и 4.41 (1H, 2 x m), 3.87-3.89 (1H, m), 4.26 (2H, t), 4.73 - 4.77 (2H, m), 6.51 и 6.59 (1H, 2 x s), 6.64 (1H, t), 6.94 - 7.01 (1H, m), 7.08 - 7.11 (1H, m), 10.03 (1H, m).

Пример 39

(1*R*,2*R*)-*N*-(1-цианоциклогексил)-2-(6-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-пиридо[4,3-*b*]индол-2-карбонил)циклогексанкарбоксамид



В соответствии с Примером 24, но начиная с 6-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индола (1.00 г, 3,34 ммоль), получали желаемое соединение в виде белого твердого вещества (356 мг, выход 21%)

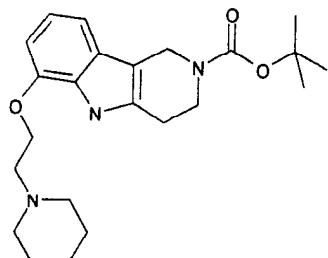
MS (+ve ESI): 518 (M+H)+

¹Н ЯМР (400,13 МГц, CDCl₃) δ 0.86 - 1.21 (2H, m), 1.27 - 1.51 (6H, m), 1.64-1.68 (5H, m), 1.72 - 1.89 (4H, m), 2.63-2.67 (8H, m), 2.70 - 3.05 (3H, d), 3.55 и 4.45

(2 x 1H, m), 3.86 - 3.92 (1H, m), 4.24 (2H, t), 4.70-4.91 (2H, m), 6.66 - 6.75 (2H, m), 6.95 - 7.03 (1H, m), 7.12 (1H, t), 9.90 - 9.96 (1H, m)

⁵ **6-(2-(Пиперидин-1-ил)этокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол** получали следующим образом.

¹⁰ **трет-Бутил-6-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)-3,4-дигидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол-2(5Н)-карбоксилат**

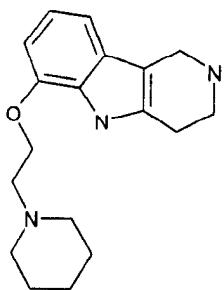


¹⁵ Трикалия ортофосфат (1,92 г, 9,04 ммоль), *трет*-бутил-6-йод-3,4-дигидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол-2(5Н)-карбоксилат (1,80 г, 4,52 ммоль) и йодид меди (I) (0,430 г, 2,26 ммоль) суспенсировали в 2-(пиперидин-1-ил)этаноле (15 мл, значительный избыток) и герметизировали в пробирку для микроволнового реактора после продувания аргона через раствор в течение 5 минут. ²⁰ Реакционную смесь нагревали до 150°C в течение 1,5 часов в микроволновом реакторе и охлаждали до КТ. Эту реакцию повторяли трижды, и объединенную неочищенную реакционную смесь обрабатывали следующим образом. Смесь разбавляли DCM (50 мл) и промывали NaOH (3 x 30 мл), сушили над сульфатом натрия, и растворитель удаляли при пониженном давлении. ²⁵ Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (0,1% HCOOH, CH₃CN, H₂O). Фракции, содержащие желаемое соединение, упаривали досуха с получением *трет*-бутил-6-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)-3,4-дигидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол-2(5Н)-карбоксилата (1,33 г, выход 25%) в виде желтой смолы.

³⁰ LCMS, время удерживания 1,60 мин

MS (+ve ESI): 400 (M+H)⁺

³⁵ **6-(2-(Пиперидин-1-ил)этокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол**

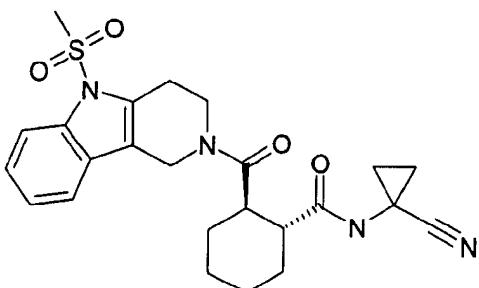


10 *трет*-Бутил-6-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)-3,4-дигидро-1Н-пиридо[4,3-
 b]индол-2(5Н)-карбоксилат (1,33 г, 3,32 ммоль) при 25°C в потоке воздуха
 добавляли к HCl в MeOH (Реагент 10, 25 мл). Полученный раствор
 15 перемешивали при комнатной температуре в течение 3 суток. Растворитель
 удаляли при пониженном давлении с получением (1,00 г, 100%) желтой смолы.
 Материал использовали неочищенным.

20 LCMS, время удерживания 2,17 мин
 MS (+ve ESI): 300 (M+H)+

Пример 40

25 **(1*R*,2*R*)-N-(1-цианоциклогексил)-2-[(5-метансульфонил-1,3,4,5-
 ил)карбонил]циклогексанкарбоксамид**



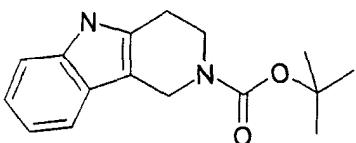
35 В соответствии с Примером 24, но начиная с 5-метансульфонил-2,3,4,5-
 тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индола гидрохлорида (130 мг, 0,52 ммоль),
 получали желаемое соединение в виде светло-коричневого твердого вещества
 (37 мг, 16%).

40 MS (+ve ESI): 469 (M+H)+
 45 ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 0.8-1.1 (m, 2H), 1.3 (m, 6H), 1.75 (m, 4H), 2.4
 (m, 1H), 2.9-3.3 (m, 3H), 3.35(s, 3H), 3.9 (m, 2H), 4.5-4.8 (m, 2H), 7.3 (m, 2H), 7.65
 (m, 1H), 7.9 (d, 1H), 8.7 (s, 1H).

50 **5-Метансульфонил-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индола
 гидрохлорид** получали следующим образом.

N-Boc-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол

5



10

15

20

2,3,4,5-Тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индола гидрохлорид (3,64 г, 17,4 ммоль) супендиравали в дихлорметане (120 мл) и перемешивали при комнатной температуре в атмосфере аргона. Добавляли триэтиламин (7,29 мл, 52,3 ммоль), затем ди-*трет*-бутил-дикарбонат (3,81 г, 17,4 ммоль) в DCM (30 мл), и полученный раствор перемешивали в течение ночи с источником аргона, который удаляли. DCM удаляли в вакууме и остаток распределяли между рассолом (50 мл) и этилацетатом (2 x 100 мл). Объединенные органические вещества сушили (сульфат натрия) и концентрировали в вакууме с получением *N*-Boc-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индола в виде бледно-желтого твердого вещества (4,23 г, 89%).

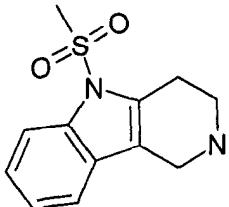
MS (+ve ESI): 271(M+H)+

25

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 1.45 (s, 9H), 2.8 (t, 2H), 3.7 (t, 2H), 4.55 (s, 2H), 6.95 (t, 1H), 7.05 (t, 1H), 7.3 (d, 1H), 7.4 (d, 1H), 10.85 (s, 1H).

5-Метансульфонил-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол

30



35

40

45

50

N-Boc-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол (800 мг, 2,94 ммоль) растворяли в DMF (20 мл) и перемешивали при комнатной температуре. Сосуд продували аргоном и добавляли гидрид натрия (235 мг, 5,87 ммоль). Через 30 минут реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли по каплям метансульфонилхлорид (0,46 мл, 5,87 ммоль) в течение 5 минут. Смесь перемешивали и оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение ночи, и растворитель удаляли в вакууме. TLC и LCMS показали, что группа BOC удаляется в этом способе. Поэтому остаток распределяли между 2 M водным гидроксидом натрия (30 мл) и дихлорметаном (2 x 100 мл), и объединенные органические вещества обрабатывали рассолом (30 мл), сушили (сульфат натрия), концентрировали в вакууме. В результате колоночной фланш-

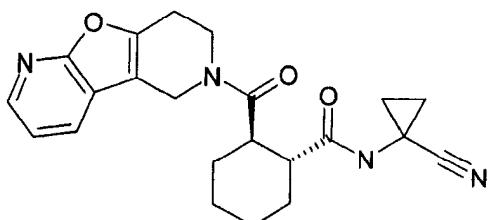
хроматографии (диоксид кремния, с элюцией 100% дихлорметан/5% метанольный аммиак в смеси 50% этанол/дихлорметан) получили 5-метансульфонил-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол в виде бледно-желтого хрупкого твердого вещества (135 мг, 18%).

MS (+ve ESI): 251 (M+H)+

¹⁰ ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 2.85 (t, 2H), 3.1 (t, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.9 (s, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.5 (d, 1H), 7.9 (d, 1H).

Пример 41

¹⁵ **(1*R*,2*R*)-2-(7,8-Дигидро-5Н-фуро[2,3-*b*:4,5-*c*']дипиридин-6-карбонил)-циклогексанкарбоновой кислоты (1-цианоциклогексил)амид**



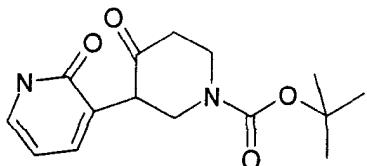
В соответствии с Примером 24, но начиная с 1,5,6,7,8,9а-гексагидро-фуро[2,3-*b*:4,5-*c*']дипиридина (209 мг, 1,20 ммоль), получали желаемое соединение в виде светло-коричневого твердого вещества (44,0 мг, 9,3%).

MS (+ve ESI): 393 (M+H)+

³⁰ ¹Н ЯМР (500.13 МГц, DMSO-d6) δ 0.93 (2H, d), 1.26 - 1.43 (6H, m), 1.73 - 1.86 (4H, m), 2.52 - 2.56 (2H, m), 2.90 (1H, obs), 3.00 - 3.07 (1H, m), 3.89 - 3.98 (2H, m), 4.66 - 4.71 (2H, m), 7.29 - 7.32 (1H, m), 8.03 (1H, d), 8.22 - 8.23 (1H, m), 8.29 (1H, s)

³⁵ **1,5,6,7,8,9а-Гексагидро-фуро[2,3-*b*:4,5-*c*']дипиридин** получали следующим образом.

⁴⁰ **трем-Бутил-4-оксо-3-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилат**



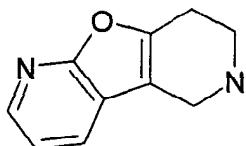
Калия *трем*-бутилат (1,22 г, 10,8 ммоль) добавляли к *трем*-бутил-4-(гидроксиимино)пиперидин-1-карбоксилату (2,11 г, 9,85 ммоль) в DMF (10 мл) при 0°C в атмосфере аргона. Полученную в результате суспензию

перемешивали в течение 20 минут. 2-Фторпиридин (0,85 мл, 9,85 ммоль) добавляли к реакционной смеси, и полученный раствор перемешивали при 80°C в течение 21 часа. Реакционную смесь выливали в ледяную воду (100 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 50 мл). Органические слои объединяли и промывали рассолом (2 x 50 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали с получением неочищенного продукта. В результате колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния, градиент от 5 до 100% EtOAc в изогексане) получили *трет*-бутил-4-оксо-3-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилат (0,654 г, 23%) в виде твердого вещества кремового цвета.

MS (+ve ESI): 293 (M+H)+

^1H ЯМР (400,13 МГц, CDCl_3) δ 1.50 (9H, s), 2.64 (2H, s), 3.41 (1H, s), 3.48 (2H, t), 3.73 (1H, s), 4.26 (2H, s), 6.26 (1H, t), 7.24 - 7.27 (1H, m), 7.30 - 7.32 (1H, m)

1,5,6,7,8,9a-Гексагидро-фуро[2,3-*b*:4,5-*c*']дипиридин

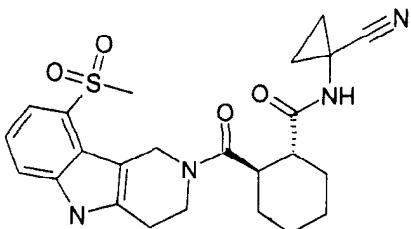


Концентрированную серную кислоту (1,0 мл, 18,8 ммоль) добавляли к *трет*-бутил-4-оксо-3-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилату (350 мг, 1,20 ммоль). Полученный густой раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь нагревали при 60°C до завершения реакции согласно LCMS. Реакционную смесь разбавляли смесью 90% ацетонитрил/ 10% вода, и твердый карбонат калия осторожно добавляли до нейтрального pH (выделение газа), супензию фильтровали, и фильтрат упаривали, полученный остаток использовали без дополнительной очистки.

MS (+ve ESI): 175 (M+H)+

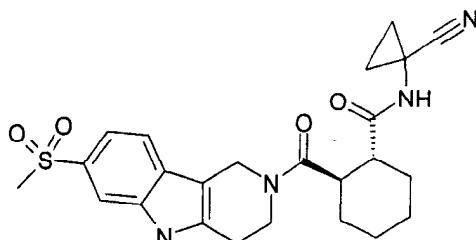
Пример 42

(1*R*,2*R*)-2-(7-Метансульфонил-1,3,4,5-тетрагидропиридо[4,3-*b*]индол-2-карбонил)циклогексанкарбоновой кислоты (1-цианоциклогексил)амид



Пример 43

10 **(1*R*,2*R*)-2-(9-Метансульфонил-1,3,4,5-тетрагидропиридо[4,3-*b*]индол-2-карбонил)циклогексанкарбоновой кислоты (1-цианоциклогексил)амид**



20 В соответствии с Примером 23, смесь 9-метансульфонил-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индола и 7-метансульфонил-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индола 1:1 (220 мг, 0,88 ммоль). Два продукта выделяли
25 посредством хиральной HPLC (растворитель А = 0,1% NH₃/вода, растворитель В = CH₃CN). (1*R*,2*R*)-2-(7-Метансульфонил-1,3,4,5-тетрагидропиридо[4,3-*b*]индол-2-карбонил)циклогексанкарбоновой кислоты (1-цианоциклогексил)-амид в виде белого твердого вещества (65,0 мг, 14%), и (1*R*,2*R*)-2-(9-
30 метансульфонил-1,3,4,5-тетрагидропиридо[4,3-*b*]индол-2-карбонил)циклогексанкарбоновой кислоты (1-цианоциклогексил)амид в виде белого твердого вещества (56,0 мг, 12%).

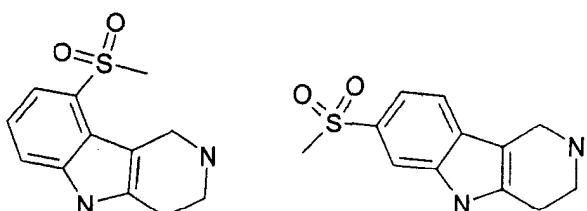
35 **Пример 42**

LCMS время удерживания 1,71 мин (+ve ESI): 469 (M+H)⁺

Пример 43

40 LCMS время удерживания 1,70 (+ve ESI): 469 (M+H)⁺

Смесь 9-метансульфонил-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индола и 7-
45 метансульфонил-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индола готовили следующим образом.

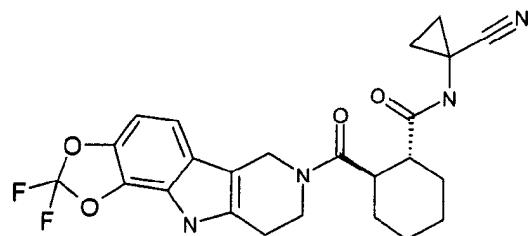


5 (3-Метансульфонилфенил)гидразин (605 мг, 3,25 ммоль) и 4-пиперидона
 гидрохлорид (443 мг, 3,25 ммоль) суспенсировали в уксусной кислоте (15 мл) и
 перемешивали при комнатной температуре в атмосфере аргона. Трифторида
 бора диэтилэфират (0,80 мл, 6,51 ммоль) добавляли одной порцией, и желтую
 10 супензию перемешивали при 110°C в течение 2 часов с образованием в
 результате темно-красного раствора. Его охлаждали до комнатной
 15 температуры и уксусную кислоту удаляли в вакууме. Остаток распределяли
 между 2 н. водным гидроксидом натрия (30 мл) и дихлорметаном (2 x 100 мл).
 Объединенные органические вещества сушили (Na_2SO_4), концентрировали в
 20 вакууме. В результате колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния,
 градиент от 100% дихлорметана до 5% водн. аммиака в смеси 50%
 этианол/дихлорметан) получили продукты в виде смеси 1:1 (480 мг, 60%).

25 LCMS время удерживания 1,34 мин (+ve ESI): 251 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Пример 44

20 **(1*R*,2*R*)-*N*-(1-цианоциклогексил)-2-(2,2-дифтор-7,8,9,10-тетрагидро-
 25 6Н-[1,3]диоксоло[4,5-*g*]пиридо[4,3-*b*]индол-7-
 карбонил)циклогексанкарбоксамид**



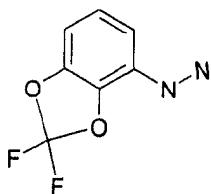
30 В соответствии с Примером 24, за исключением использования 2,2-
 35 дифтор-7,8,9,10-тетрагидро-6Н-[1,3]диоксоло[4,5-*g*]пиридо[4,3-*b*]индола (147 мг,
 0,58 ммоль), после очистки получали продукт (1*R*,2*R*)-*N*-(1-цианоциклогексил)-
 40 2-(2,2-дифтор-7,8,9,10-тетрагидро-6Н-[1,3]диоксоло[4,5-*g*]пиридо[4,3-*b*]индол-7-
 карбонил)циклогексанкарбоксамид (58,0 мг, 21%) в виде твердого вещества
 бежевого цвета.

45 MS (+ve ESI): 175 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

45 ¹Н ЯМР (400,132 МГц, DMSO) δ 0.70 - 1.07 (m, 2H), 1.10 - 1.56 (m, 6H),
 1.55 - 1.87 (m, 4H), 2.61 - 3.15 (m, 4H), 3.66 - 3.96 (m, 2H), 4.58 (q, J = 23.0 Hz,
 1H), 4.74 (s, 1H), 6.98 - 7.39 (m, 2H), 8.65 (s, 1H), 11.52 (s, 1H)

50 **2,2-Дифтор-7,8,9,10-тетрагидро-6Н-[1,3]диоксоло[4,5-*g*]пиридо[4,3-*b*]индол** получали следующим образом.

(2,2-Дифтор-1,3-бензодиоксол-4-ил)гидразин

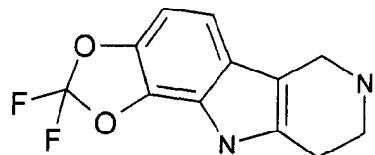


2,2-Дифтор-бензо[1,3]диоксол-4-иламин (1,99 г, 11,5 ммоль) охлаждали и добавляли конц. соляную кислоту (10 мл). После повторного охлаждения до 0°C или меньше добавляли по каплям раствор нитрита натрия (873 мг, 12,7 ммоль) в воде (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при той же темп. в течение 30 мин, добавляя по каплям хлорид олова (6,55 г, 34,5 ммоль) в соляной кислоте (10 мл), снова поддерживая темп. приблизит. 0°C (указание: исходные добавления SnCl_2 весьма экзотермичны, и исходная густая смесь требовала большой мешалки для перемешивания компонентов). Реакционную смесь хранили в морозильнике в течение ночи при 0°C. Полученное в результате твердое вещество отфильтровывали, промывали насыщ. NaCl (50 мл) и затем смесью простой эфир:гексан 1:2 (50 мл), затем сушили с получением белого твердого вещества. Твердое вещество обрабатывали 50%-ным водным гидроксидом натрия (100 мл) и экстрагировали простым эфиром (3 x 50 мл). Объединенные экстракты сушили и фильтровали с получением желтого масла, которое кристаллизовалось в длинные иглы при стоянии (1,28 г, 60%).

MS (+ve ESI): 205 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

^1H ЯМР (400,132 МГц, DMSO) δ 4.15 (s, 2H), 6.57 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.99 (t, 1H), 7.07 (s, 1H)

2,2-Дифтор-7,8,9,10-тетрагидро-6Н-[1,3]диоксоло[4,5-*g*]пиридо[4,3-*b*]индол



(2,2-Дифтор-бензо[1,3]диоксол-4-ил)гидразин (753 мг, 4,00 ммоль) и 4-пиперидона гидрохлорид (543 мг, 4,00 ммоль) в этаноле (10 мл) нагревали до температуры флегмообразования в течение 45 мин. Добавляли 4 М HCl в диоксане (2 мл) и нагревание продолжали в течение 2 ч. Образец удаляли и после продувания газообразного HCl быстро нагревали в микроволновом

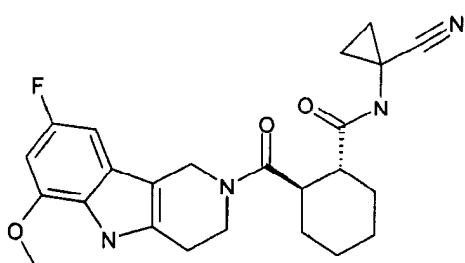
реакторе до 110°C в течение 10 мин. Оставшуюся часть вещества обрабатывали в 5 партиях и объединенные темные реакционные смеси фильтровали, промывали небольшим количеством воды и затем осаждали смесью Et₂O:гексан 1:2 (10 мл), затем полученное серое твердое вещество сушили (147 мг, выход 13%).

MS (+ve ESI): 253 (M+H)⁺

¹⁰ ¹H ЯМР (400,132 МГц, DMSO) δ 3.04 (s, 1H), 3.26 - 3.54 (m, 5H), 4.30 (s, 1H), 7.07 - 7.40 (m, 2H).

Пример 45

¹⁵ **(1*R*,2*R*)-*N*-(1-цианоциклогексил)-2-(8-фтор-6-метокси-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол-2-карбонил)циклогексанкарбоксамид**



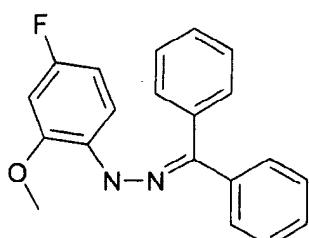
В соответствии с Примером 24, за исключением использования 8-фтор-6-метокси-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индола (20,0 мг, 0,09 ммоль), получали указанное в заголовке соединение в виде белой пены (31,6 мг, 79%).

³⁰ MS (+ve ESI): 439,4 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400,13 МГц, CDCl₃) δ 0.83 - 0.89 (0.5H, m), 0.98 - 1.50 (6H, m), 1.62 1.90 (5H, m), 2.56 - 2.62 (1H, m), 2.75 - 2.98 (3H, m), 3.62 - 3.90 (2H, m), 3.92 (3H, d), 4.29 - 4.35 (0.5H, m), 4.60 - 4.85 (2H, m), 6.37 - 6.47 (2H, m), 6.69 - 6.75 (1H, m), 7.99 (1H, s)

³⁵ **8-Фтор-6-метокси-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол** получали следующим образом.

⁴⁰ **Дифенилметанона (4-фтор-2-метоксифенил)гидразон**

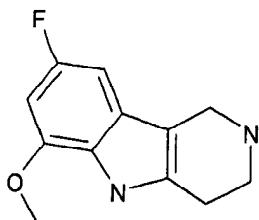


⁵⁰ В смесь 2-хлор-5-фторанизола (0,52 мл, 4,10 ммоль), бензофенона

5 гидразона (0,98 г, 5,00 ммоль), *трет*-бутилата натрия (561 мг, 5,80 ммоль) в толуоле (8,0 мл) загружали $Pd_2(db\alpha)_3$ (77,0 мг, 0,08 ммоль) и 2-(ди-*трет*-бутилфосфино)бифенил (50,0 мг, 0,17 ммоль) и нагревали до 80°C в атмосфере аргона. Смесь перемешивали в течение ночи и проверяли с помощью LCMS и TLC. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, и реакционную смесь разбавляли EtOAc (20 мл) и фильтровали.

10 Вещество использовали неочищенным на следующей стадии.

8-Фтор-6-метокси-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол



20 *пара*-Толуолсульфоновую кислоту (129 мг, 0,75 ммоль) добавляли к пиперидин-4-она гидрохлориду (50,8 мг, 0,37 ммоль) и 1-(дифенилметилен)-2-(4-фтор-2-метоксифенил)гидразину (80,0 мг, 0,25 ммоль) в этаноле (1,25 мл) при 25°C в течение 1 мин в потоке воздуха. Полученную в результате супензию перемешивали при 80°C в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли EtOH (20 мл) и EtOAC (100 мл), затем последовательно промывали насыщенным $NaHCO_3$ (75 мл), насыщенным $NaHCO_3$ (75 мл) и насыщенным рассолом (75 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством ионообменной хроматографии с использованием колонки SCX. Желаемый продукт элюировали с колонки с использованием 7 М $NH_3/MeOH$, и чистые фракции упаривали досуха с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (содержащей 0,1% NH_3 , CH_3CN/H_2O в качестве элюентов). Фракции, содержащие желаемое соединение, упаривали досуха с получением 8-фтор-6-метокси-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индола (25,0 мг, 46%) в виде не совсем белого твердого вещества.

45

MS (+ve ESI): 221.3 (M+H)+

50 1H ЯМР (400,13 МГц, $CDCl_3$) δ 1.63 (1H, bs), 2.75 (2H, t), 3.21 (2H, t), 3.92 (3H, s), 3.99 (2H, t), 6.39 - 6.42 (1H, m), 6.67 - 6.70 (1H, m), 7.99 (1H, s)

Анализ для идентификации ингибиторов катепсина К

Технологию QFRET (тушение флуоресценции за счет резонансного переноса энергии флуоресценции) использовали для измерения ингибиции 5 тестируемыми соединениями опосредованного катепсином К расщепления синтетического пептида Z-Phe-Arg-AMC. Соединения подвергали скринингу в двенадцати концентрациях ($3,5 \times 10^{-8}$ - 10 мкМ), в двух параллелях, и приводили 10 средние значения для pIC50 (отрицательного десятичного логарифма средней ингибирующей концентрации).

0,5 нМ [конечная концентрация] человеческого катепсина К в фосфатном 15 буфере добавляли в 384-луночный темный микротитрационный планшет, содержащий исследуемые соединения. Фермент и соединение предварительно 20 инкубировали при комнатной температуре в течение 30 минут, затем добавляли 50 мМ [конечная концентрация] синтетического субстрата Z-Phe-Arg-AMC в фосфатном буфере. Планшеты накрывали и инкубировали в течение 1 ч при комнатной температуре, защищая от света. После инкубации реакцию 25 останавливали с помощью 7,5% [конечная концентрация] уксусной кислоты. Относительную флуоресценцию измеряли с использованием планшет-ридера 30 Ultra при длине волны возбуждения 360 нм и излучения 425 нм.

Данные корректировали относительно фоновой флуоресценции 35 (минимальные контроли без фермента). Эти данные использовали для построения кривых ингибиции и значения pIC50 рассчитывали посредством нелинейной регрессии с использованием вариабельного наклона, смещение=нулевая модель в пакете для анализа Origin 7.5. Воспроизводимость 40 данных оценивали с использованием пакета для статистического анализа контроля качества, при этом внутренняя вариабельность анализируемых данных указывала на необходимость повторного тестирования ($n=3$), если pIC50 SD составляло более 0,345.

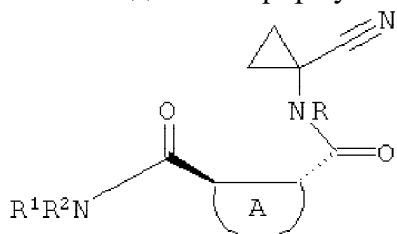
Соединения из Примеров обладали конкурентным связыванием с 45 катепсином К согласно FRET, как измерено с помощью вышеописанного анализа, каждое с pIC50 более 6,5. Индивидуальные значения представлены ниже.

Пример №	Среднее значение pIC50 для катепсина К согласно FRET
5	
1	9,071
2	8,524
3	9,115
10	
4	8,887
5	8,195
6	8,553
15	
7	7,376
8	7,39
9	7,302
20	
10	7,991
11	8,435
12	8,547
25	
13	8,649
14	8,969
15	8,05
30	
16	7,105
17	9,182
18	8,149
35	
19	8,75
20	8,718
21	8,835
40	
22	8,365
23	8,649
24	8,725
25	9,046
45	
26	8,545
27	н/а
28	8,462
29	8,41
50	
30	8,26
31	7,759

5	32	8,999
10	33	8,989
15	34	9,313
20	35	9,253
25	36	9,489
30	37	8,495
35	38	8,785
40	39	9,138
45	40	7,965
50	41	8,191
55	42	6,903
60	43	7,141
65	44	8,671
70	45	9,093

Формула изобретения

1. Соединение формулы (I)



(I)

где А представляет собой циклогексановое кольцо;

R представляет собой водород;

40 R¹ и R² вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-7-членное моноциклическое насыщенное гетероциклическое кольцо, которое имеет по меньшей мере один общий атом со вторым моноциклическим насыщенным или ненасыщенным кольцом так, что образуется бициклическая кольцевая система;

45 где бициклическая кольцевая система имеет по меньшей мере один общий атом с третьим насыщенным или ненасыщенным кольцом так, что образуется

50 трициклическая кольцевая система, содержащая вплоть до 19 кольцевых атомов, и

55 где трициклическая кольцевая система возможно содержит вплоть до трех гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из атомов O или N, и возможно замещена заместителями в количестве вплоть до трех, каждый из которых независимо выбран из C₁₋₆алкила, галогена, COOR³ или OR³, и

60 трициклическая кольцевая система возможно замещена по соседним атомам углерода группой -O-C(R⁸)₂-O-, где каждый R⁸ представляет собой атом водорода или галогена так, что образуется группа 1,3-диоксоло, и где

5 (1) фенил, представляющий собой часть трициклической кольцевой системы, возможно дополнительно замещен заместителями в количестве вплоть до трех, каждый из которых независимо выбран из галогена, SO_2R^3 , циано, OR^3 и $\text{C}_{1-6}\text{алкила}$, который сам возможно замещен заместителями в количестве вплоть до трех, независимо выбранными из NR^4R^5 , и

10 (2) бициклический гетероарил, представляющий собой часть трициклической кольцевой системы, возможно дополнительно замещен заместителями в количестве вплоть до трех, каждый из которых независимо выбран из галогена, SO_2R^3 или $\text{C}_{1-6}\text{алкила}$, который сам возможно замещен заместителями в количестве вплоть до трех, независимо выбранными из OR^3 и $\text{C}_{3-7}\text{карбоциклила}$;

15 R^3 выбран из водорода, $\text{C}_{1-6}\text{алкила}$, фенила, 4-7-членного моноциклического насыщенного гетероциклического кольца, содержащего вплоть до трех гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из атомов О или N, и где каждый $\text{C}_{1-6}\text{алкил}$ возможно может быть замещен группами в количестве вплоть до трех, независимо выбранными из NR^4R^5 ;

20 R^4 и R^5 независимо представляют собой $\text{C}_{1-6}\text{алкил}$;

25 и его фармацевтически приемлемые соли.

2. Соединение по п.1, где R^1 и R^2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-6-членное моноциклическое насыщенное гетероциклическое кольцо, которое имеет два общих атома со вторым насыщенным или ненасыщенным кольцом так, что образуется бициклическая кольцевая система, которая имеет один или два общих атома с третьим насыщенным или ненасыщенным кольцом так, что образуется трициклическая кольцевая система, содержащая в общем вплоть до 15 кольцевых атомов, где трициклическая кольцевая система возможно может содержать вплоть до трех гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из атомов О или N, и возможно может быть замещена заместителями в количестве вплоть до трех, как определено в п.1.

3. Соединение по п.2, где второе кольцо представляет собой 5-6-членное ненасыщенное кольцо, содержащее один гетероатом, выбранный из N и O, и третье кольцо представляет собой 6-членное кольцо, возможно содержащее один гетероатом, выбранный из N.

4. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, выбранное из любого из:

40 (1R,2R)-N-(1-цианоциклогексанкарбоксамида)-2-[(8-фтор-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-пиридо[4,3-*b*]

индол-2-ил)карбонил]циклогексанкарбоксамида;

(1R,2R)-2-[(8-хлор-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-пиридо[4,3-*b*]индол-2-ил)карбонил]-N-(1-цианоциклогексанкарбоксамида);

45 (1R,2R)-N-(1-цианоциклогексанкарбоксамида)-2-[(6-фтор-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-пиридо[4,3-*b*]

индол-2-ил)карбонил]циклогексанкарбоксамида;

(1R,2R)-N-(1-цианоциклогексанкарбоксамида)-2-[(1,3,4,5-тетрагидро-2Н-пиридо[4,3-*b*]индол-2-ил)карбонил]циклогексанкарбоксамида;

(1R,2R)-2-[(8-бром-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-пиридо[4,3-*b*]индол-2-ил)карбонил]-N-(1-цианоциклогексанкарбоксамида);

50 (1R,2R)-N-(1-цианоциклогексанкарбоксамида)-2-[(6-метил-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-пиридо[4,3-*b*]

индол-2-ил)карбонил]циклогексанкарбоксамида;

(1R,2R)-N-(1-цианоциклогексанкарбоксамида)-2-[(8-(трифторметил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-пиридо[4,3-*b*]индол-2-ил)карбонил]циклогексанкарбоксамида;

- (1R,2R)-N-(1-цианоциклогексанкарбоксамида);
- (1R,2R)-N-(1-цианоциклогексанкарбоксамида);
- ⁵ (1R,2R)-N-(1-цианоциклогексанкарбоксамида);
- (1R,2R)-N-(1-цианоциклогексанкарбоксамида);
- ¹⁰ (1R,2R)-N-(1-цианоциклогексанкарбоксамида);
- (1R,2R)-N-(1-цианоциклогексанкарбоксамида);
- ¹⁵ (1R,2R)-N-(1-цианоциклогексанкарбоксамида);
- (1R,2R)-N-(1-цианоциклогексанкарбоксамида);
- ²⁰ (1R,2R)-N-(1-цианоциклогексанкарбоксамида);
- (1R,2R)-N-(1-цианоциклогексанкарбоксамида);
- ²⁵ (1R,2R)-N-(1-цианоциклогексанкарбоксамида);
- (1R,2R)-N-(1-цианоциклогексанкарбоксамида);
- ³⁰ (1R,2R)-N-(1-цианоциклогексанкарбоксамида);
- (1R,2R)-N-(1-цианоциклогексанкарбоксамида);
- ³⁵ (1R,2R)-N-(1-цианоциклогексанкарбоксамида);
- (1R,2R)-N-(1-цианоциклогексанкарбоксамида);
- ⁴⁰ (1R,2R)-N-(1-цианоциклогексанкарбоксамида);
- (1R,2R)-N-(1-цианоциклогексанкарбоксамида);
- ⁴⁵ (1R,2R)-N-(1-цианоциклогексанкарбоксамида);
- (1R,2R)-N-(1-цианоциклогексанкарбоксамида);
- ⁵⁰ (1R,2R)-N-(1-цианоциклогексанкарбоксамида);
- (1R,2R)-N-(1-цианоциклогексанкарбоксамида);

(1R,2R)-N-(1-цианоциклогексанкарбоксамида)-2-[(5-метансульфонил-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-пиридо[4,3-в]индол-2-ил)карбонил]циклогексанкарбоксамида;

(1R,2R)-2-(7,8-дигидро-5Н-фуро[2,3-в:4,5-с']дипиридин-6-карбонил)-циклогексанкарбоновой кислоты (1-цианоциклогексанкарбоксамида);

⁵ (1R,2R)-2-(7-метансульфонил-1,3,4,5-тетрагидропиридо[4,3-в]индол-2-карбонил)циклогексанкарбоновой кислоты(1-цианоциклогексанкарбоксамида);

(1R,2R)-2-(9-метансульфонил-1,3,4,5-тетрагидропиридо[4,3-в]индол-2-карбонил)циклогексанкарбоновой кислоты(1-цианоциклогексанкарбоксамида);

¹⁰ (1R,2R)-N-(1-цианоциклогексанкарбоксамида)-2-(2,2-дифтор-7,8,9,10-тетрагидро-6Н-[1,3]диоксоло[4,5-г]пиридо[4,3-в]индол-7-карбонил) циклогексанкарбоксамида и

(1R,2R)-N-(1-цианоциклогексанкарбоксамида)-2-(8-фтор-6-метокси-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-в]индол-2-карбонил)циклогексанкарбоксамида.

¹⁵ 5. Соединение по п.4 или его фармацевтически приемлемая соль, представляющая собой (1R,2R)-N-(1-цианоциклогексанкарбоксамида)-2-[(8-фтор-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-пиридо[4,3-в]индол-2-ил)карбонил]циклогексанкарбоксамид.

²⁰ 6. Соединение по п.4 или его фармацевтически приемлемая соль, представляющая собой (1R,2R)-N-(1-цианоциклогексанкарбоксамида)-2-[(6-метокси-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-пиридо[4,3-в]индол-2-ил)карбонил]циклогексанкарбоксамид.

7. Соединение формулы (I) по любому из пп.1-6, обладающее ингибирующей активностью в отношении катепсина К.

²⁵ 8. Фармацевтическая композиция, обладающая ингибирующей активностью в отношении катепсина К, содержащая эффективное количество соединения формулы (I) по любому из пп.1-6 или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.

³⁰ 9. Способ ингибиования катепсина К у млекопитающего, нуждающегося в таком лечении, включающий введение указанному млекопитающему эффективного количества соединения по любому из пп.1-6 или его фармацевтически приемлемой соли.

10. Применение соединения формулы (I) по любому из пп.1-6 или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного средства для применения в ингибиовании катепсина К у теплокровного животного.

³⁵

40

45

50