



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 602 19 068 T2 2007.12.13

(12)

## Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 453 801 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 602 19 068.1

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/EP02/13221

(96) Europäisches Aktenzeichen: 02 787 799.2

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 2003/048123

(86) PCT-Anmeldetag: 25.11.2002

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 12.06.2003

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 08.09.2004

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 21.03.2007

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 13.12.2007

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: C07D 209/42 (2006.01)

C07D 209/08 (2006.01)

C07D 215/40 (2006.01)

C07D 215/48 (2006.01)

C07D 215/54 (2006.01)

C07D 215/60 (2006.01)

C07D 277/62 (2006.01)

C07D 213/81 (2006.01)

C07D 241/44 (2006.01)

C07D 217/02 (2006.01)

C07D 231/38 (2006.01)

C07D 231/56 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

336750 P 04.12.2001 US

(73) Patentinhaber:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG, Basel, CH

(74) Vertreter:

Vossius & Partner, 81675 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,  
GR, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR

(72) Erfinder:

GABRIEL, Tobias, San Francisco, CA 94117, US;  
KRAUSS, Nancy Elisabeth, Sunnyvale, CA 94086,  
US; MIRZADEGAN, Taraneh, Los Altos, CA  
94024-4707, US; PALMER, Wylie Solang, Mountain  
View, CA 94043, US; SMITH, David Bernard, San  
Mateo, CA 94403, US

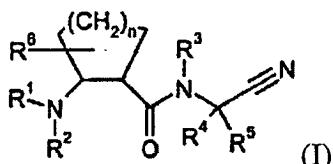
(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE 2-AMINO-CYKLOALKANKARBOXAMIDE UND IHRE VERWENDUNG ALS CY-  
STEINPROTEASE-INHIBITOREN

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingeleitet, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

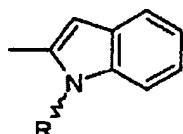
**Beschreibung**

**[0001]** Die vorliegende Erfindung betrifft neue Heteroarylinitrildervative, ihre Herstellung und Verwendung als Medikamente. Insbesondere betrifft die Erfindung neue Nitrile der allgemeinen Formel (I)

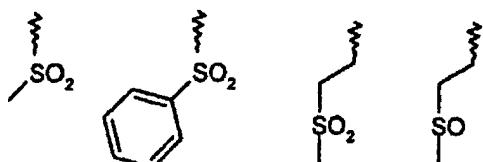
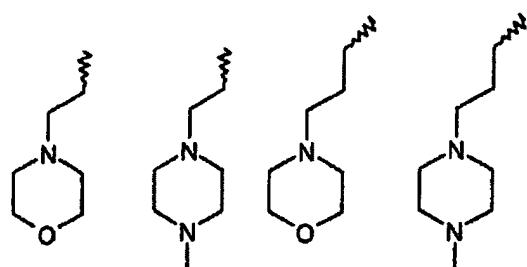
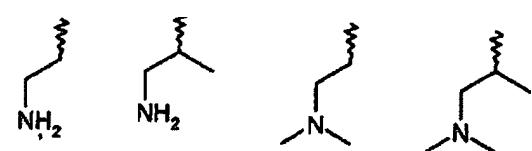
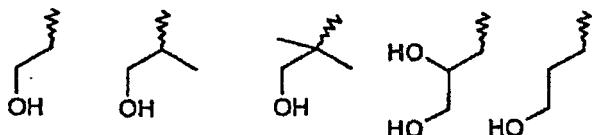


wobei

R<sup>1</sup> Chinolin-8-yl oder -CO-R<sup>a</sup> ist, wobei R<sup>a</sup> 1H-Indol-2-yl, 1-Methyl-1H-indol-2-yl, 1H-Indol-5-yl, Chinolin-2-yl, 6-[2-(4-Methylpiperazin-1-yl)ethoxy]-1H-indol-2-yl, 1-Methyl-6-(2-pyridin-2-ylethoxy)-1H-indol-2-yl oder 1-(2-Hydroxyethyl)-1H-indol-2-yl ist, oder der Formel



entspricht, wobei R ausgewählt ist aus



R<sup>2</sup> Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkyl ist;

R<sup>3</sup> Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkyl ist;

R<sup>4</sup> Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkyl ist;

R<sup>5</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkyl, Heteroalkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkoxy carbonyl-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkyl, Aryl, Aralkyl, Heteroaryl oder Heteroaryl-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkyl ist;

R<sup>6</sup> Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl ist; und

n eine ganze Zahl von 1 bis 3 ist;

und pharmazeutisch verträgliche Salze und/oder pharmazeutisch verträgliche Ester davon.

**[0002]** Cysteinproteasen werden als lysosomale Mediatoren des terminalen Proteinabbaus angesehen. Verschiedene neu entdeckte Mitglieder dieser Enzymklasse sind jedoch regulierte Proteasen mit eingeschränkter Gewebeexpression, was spezifische Rollen in der Zellphysiologie impliziert und deshalb ein spezifisches Zielen auf diese Aktivitäten erlauben würde, ohne den allgemeinen lysosomalen Proteinabbau zu stören. Die Entwicklung von Inhibitoren spezifischer Cysteinproteasen verspricht, neue Arzneistoffe zur Modifikation von Immunität, Osteoporose, Neurodegeneration, chronischer Entzündung, Krebs und Malaria bereitzustellen (Brömmel, Drug News Perspect. 1999, 12 (2), 73 – 82; Chapman et al., Annu. Rev. Phys. 1997, 59, 63 – 88).

**[0003]** Cysteinproteasen können in zwei Überfamilien eingeordnet werden: die Familie von Enzymen, die mit dem Interleukin-1 $\beta$ -Converting-Enzym (ICE) verwandt ist, und die Papain-Überfamilie der Cysteinproteasen. Gegenwärtig gibt es mindestens 12 humane Proteasen der Papainfamilie, von denen man die Sequenzen erhalten hat (Cathepsin B, L, H, S, O, K, C, W, F, V(L2), Z(X) und Bleomycinhydrolase). Cathepsin K war zunächst als in Kaninchen-Osteoklasten hervorstechende cDNA entdeckt worden und wurde als OC-2 bezeichnet (Tezuka et al., J. Biol. Chem. 1994, 269, 1106 – 1109). Jüngste Beobachtungen weisen darauf hin, dass Cathepsin K die am meisten potente Säuger-Elastase ist, die bisher beschrieben wurde. Cathepsin K sowie die Cathepsine S und L sind auch potente Collagenasen und Gelatinasen. Makrophagen scheinen dazu in der Lage zu sein, die aktiven Proteasen innerhalb des endosomalen und/oder lysosomalen Kompartiments unter bestimmten Umständen an der Zelloberfläche zu mobilisieren. In diesem Fall wird die Zelloberflächen/Substrat-Grenzfläche ein Kompartiment, von dem endogene Inhibitoren ausgeschlossen sind und das eine physiologische Ausdehnung des Lysosoms angesehen werden kann. Diese Art von Physiologie ist ein immanentes Merkmal der Osteoklasten, einem Knochenmakrophagen, und kann auch von anderen Makrophagen oder Zellen im Kontext einer Entzündung ausgenutzt werden.

**[0004]** Die Fülle von Cathepsin K in Osteoklasten führt zu der Annahme, das Cathepsin K eine wichtige Rolle in der Knochenresorption spielt. Studien machen deutlich, dass Cathepsin K in Osteoklasten die vorherrschende Cysteinprotease ist und speziell in humanen Osteoklasten exprimiert wird. Es ist über eine Korrelation zwischen der Hemmung der Cysteinproteaseaktivität und der Knochenresorption berichtet worden (Lerner et al., J. Bone Min. Res. 1992, 7, 433; Everts et al., J. Cell. Physiol. 1992, 150, 221). Cathepsin K ist in synovialen Fibroblasten von RA-Patienten nachgewiesen worden, ebenso in hypertrofischen Maus-Chondrozyten (Hummel et al., J. Rheumatol. 1998, 25 (10), 1887 – 1894). Beide Ergebnisse weisen auf eine unmittelbare Rolle von Cathepsin K in der Knorpelgewebeererosion hin. P. Libby (Libby et al., J. Clin. Invest. 1998, 102 (3), 576 – 583) berichtete, dass normale Arterien wenig oder kein Cathepsin K oder S enthalten, wohingegen Makrophagen in einem Atherom übermäßig immunoreaktives Cathepsin K und S enthielten. Der Großteil der elastolytischen Aktivität von Gewebeextrakten, die mit einem humanen Atherom in Verbindung stehen, konnte verglichen mit nicht-atherosklerotischen Arterien mit E64, einem nicht selektiven Cysteinprotease-Inhibitor, gehemmt werden.

**[0005]** Tumorprogression und Metastasenbildung sind durch die Invasion von Tumoren in benachbarte Gewebe gekennzeichnet, ebenso wie durch die Dissoziation von Krebszellen von Primärtumoren und die Infiltration von metastatischen Zellen in Organe. Diese Vorgänge stehen mit dem Abbau extrazellulärer Matrixproteine in Zusammenhang und erfordern deshalb proteolytische Aktivität. Cathepsin K ist in primären Brusttumoren identifiziert worden, ebenso in von Brusttumoren abgeleiteten Knochenmetastasen (Littlewood-Evans et al., Cancer Res. 1997, 57, 5386 – 5390).

**[0006]** Verschiedene Klassen von Verbindungen wie Aldehyde,  $\alpha$ -Ketocarbonylverbindungen, Halogenmethyleketone, Diazomethylketone, (Acyloxy)methylketone, Ketomethylsulfoniumsalze, Epoxysuccinylverbindungen, Vinylsulfone, Aminoketone und Hydrazide sind als Cysteinprotease-Inhibitoren identifiziert worden (Schirmeister et al., Chem. Rev. 1997, 97, 133 – 171; Veber et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1997, 94, 14249 – 14254). Das Manko dieser Verbindungen besteht darin, dass sie einen Mangel an Selektivität, schlechte Löslichkeit, schnelle Plasma-Clearance und Zytotoxizität einschließen. Deshalb besteht ein Bedarf an neuen Inhibitoren, die in der Behandlung von Erkrankungen nützlich sind, die durch pathologische Spiegel von Proteasen, insbesondere Cysteinproteasen, einschließlich Cathepsinen, insbesondere Cathepsin K, verursacht werden.

**[0007]** WO 01/47886 beschreibt N-Prolyl- $\alpha$ -aminonitrilderivate, die eine Cathepsin-K-Hemmung aufweisen. WO 01/96285 (eingereicht am 08.06.2001; EP20010943489) beschreibt Verbindungen, in denen R<sup>a</sup> in den meisten Fällen Aryl ist und nur in einer Minderheit von Fällen Heteroaryl ist, welche Thiophenyl, Benzodioxolyl und Benzofuranyl offenbaren.

**[0008]** Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung weisen eine Hemmwirkung auf Cysteinproteasen auf,

besonders auf Cysteinproteasen der Papain-Überfamilie, insbesondere auf Cysteinproteasen der Cathepsin-Familie, vor allem auf Cathepsin K. Es wurde überraschenderweise entdeckt, dass die Hemmwirkung auf Cathepsin K in Bezug auf die anderen Cathepsine selektiv ist. Während Verbindungen der allgemeinen Formel (I) Cathepsin K sehr wirksam hemmen, ist die Hemmung anderer Protease-Inhibitoren wie Cathepsin S, Cathepsin L und Cathepsin B viel schwächer. Deshalb sind die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nützlich, um speziell Cathepsin K zu hemmen. Sie können dementsprechend zur Behandlung von Störungen verwendet werden, welche mit Cysteinproteasen in Zusammenhang stehen, wie Osteoporose, Osteoarthritis, rheumatoide Arthritis, Tumormetastasenbildung, Glomerulonephritis, Atherosklerose, Myokardinfarkt, Angina pectoris, instabile Angina pectoris, Schlaganfall, Plaqueruptur, transitorische ischämische Attacken, Amaurosis fugax, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Restenose nach Angioplastie und Stent-Einbringung, Bildung eines abdominalen Aortenaneurysmas, Entzündung, Autoimmunerkrankung, Malaria, Zytopathie des Augenhintergrundgewebes und Atemwegserkrankung. Die vorliegende Erfindung betrifft auch Arzneimittel umfassend eine Verbindung der Formel (I) und einen pharmazeutisch verträglichen Träger und/oder Hilfsstoff. Darüber hinaus betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung von derartigen Verbindungen zur Herstellung von Medikamenten zur Behandlung von Störungen, die mit Cysteinproteasen in Zusammenhang stehen. Die vorliegende Erfindung betrifft auch Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I).

**[0009]** Wenn nicht anders angegeben, werden die folgenden Definitionen dargelegt, um die Bedeutung und den Umfang der verschiedenen Begriffe, die hierin verwendet wurden, um die Erfindung zu beschreiben, zu veranschaulichen und zu definieren.

**[0010]** In dieser Beschreibung wird der Begriff "nieder" verwendet, um einen Rest zu bedeuten, der aus einem bis sieben, bevorzugt einem bis vier Kohlenstoffatomen) besteht.

**[0011]** Der Begriff "Alkyl" bezieht sich auf einen verzweigten oder geradkettigen, einwertigen, gesättigten, aliphatischen Kohlenwasserstoffrest mit einem bis acht Kohlenstoffatomen.

**[0012]** Der Begriff "Niederalkyl" bezieht sich auf einen verzweigten oder geradkettigen einwertigen Alkylrest von einem bis sieben Kohlenstoffatomen, bevorzugt einem bis vier Kohlenstoffatomen. Dieser Begriff wird ferner durch solche Reste wie Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, s-Butyl, t-Butyl und dergleichen beispielhaft ausgeführt. Niederalkylreste sind bevorzugte Alkylreste.

**[0013]** "Alkylen" bedeutet einen linearen gesättigten zweiwertigen Kohlenwasserstoffrest mit einem bis sechs Kohlenstoffatomen oder einen verzweigten oder gesättigten zweiwertigen Kohlenwasserstoffrest mit drei bis sechs Kohlenstoffatomen, z. B. Methylen, Ethylen, 2,2-Dimethylethylen, Propylen, 2-Methylpropylen, Butylen, Pentylen und dergleichen.

**[0014]** Der Begriff "Cycloalkyl" bezieht sich auf einen einwertigen carbocyclischen Rest von 3 bis 10 Kohlenstoffatomen, bevorzugt 3 bis 6 Kohlenstoffatomen.

**[0015]** "Alkylamino" oder "Monoalkylamino" bedeutet einen Rest -NHR, wobei R einen Alkyl-, Cycloalkyl- oder Cycloalkylalkylrest wie hierin definiert darstellt. Repräsentative Beispiele schließen Methylamino, Ethylamino, Isopropylamino, Cyclohexylamino und dergleichen ein, sind jedoch nicht auf diese beschränkt.

**[0016]** "Dialkylamino" bedeutet einen Rest -NRR', wobei R und R' unabhängig voneinander einen Alkyl-, Cycloalkyl- oder Cycloalkylalkylrest wie hierin definiert darstellen. Repräsentative Beispiele schließen Dimethylamino, Methylethylamino, Di-(1-methylethyl)amino, (Cyclohexyl)(methyl)amino, (Cyclohexyl)(ethyl)amino, (Cyclohexyl)(propyl)amino, (Cyclohexylmethyl)(methyl)amino, (Cyclohexylmethyl)(ethyl)amino und dergleichen ein, sind jedoch nicht auf diese beschränkt.

**[0017]** Der Begriff "Halogen" bezieht sich auf Fluor, Chlor, Brom und Iod, wobei Fluor, Chlor und Brom bevorzugt sind und Chlor und Brom stärker bevorzugt sind.

**[0018]** "Halogenalkyl" bedeutet Alkyl, das mit einem oder mehreren gleichen oder verschiedenen Halogenatomen substituiert ist, z. B. -CH<sub>2</sub>Cl, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CCl<sub>3</sub> und dergleichen.

**[0019]** "Heteroalkyl" bedeutet einen Alkylrest wie hierin definiert, wobei eins, zwei oder drei Wasserstoffatome mit einem Substituenten ersetzt wurden, der unabhängig ausgewählt ist aus -OR<sup>a</sup>, -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup> und -S(O)<sub>n</sub>R<sup>d</sup> (wobei n eine ganze Zahl von 0 bis 2 ist), vorausgesetzt, dass der Befestigungspunkt des Heteroalkylrests über ein Kohlenstoffatom erfolgt, wobei R<sup>a</sup> Wasserstoff, Acyl, Alkyl, Cycloalkyl oder Cycloalkylalkyl ist; R<sup>b</sup> und R<sup>c</sup> unab-

hängig voneinander Wasserstoff, Acyl, Alkyl, Cycloalkyl oder Cycloalkylalkyl sind; wenn n 0 ist, ist R<sup>d</sup> Wasserstoff, Alkyl, Cycloalkyl oder Cycloalkylalkyl, und wenn n 1 oder 2 ist, ist R<sup>d</sup> Alkyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Amino, Acylamino, Monoalkylamino oder Dialkylamino. Repräsentative Beispiele schließen 2-Hydroxyethyl, 3-Hydroxypropyl, 2-Hydroxy-1-hydroxymethylethyl, 2,3-Dihydroxypropyl, 1-Hydroxymethylethyl, 3-Hydroxybutyl, 2,3-Dihydroxybutyl, 2-Hydroxy-1-methylpropyl, 2-Aminoethyl, 2-Dimethylaminopropyl, 3-Aminopropyl, 3-Amino-2-methylpropyl, 3-Dimethylamino-2-methylpropyl, 2-Methylsulfonylethyl, Aminosulfonylmethyl, Aminosulfonylethyl, Aminosulfonylpropyl, Methylaminosulfonylmethyl, Methylaminosulfonylethyl, Methylaminosulfonylpropyl und dergleichen ein, sind jedoch nicht auf diese beschränkt.

**[0020]** "Heteroaryl" bedeutet einen monocyclischen oder bicyclischen Rest von 5 bis 12 Ringatomen mit mindestens einem aromatischen Ring, der ein, zwei oder drei Ringheteroatome ausgewählt aus N, O oder S enthält, wobei die restlichen Ringatome C sind, vorausgesetzt, dass der Befestigungspunkt des Heteroarylrests an einem aromatischen Ring sein wird. Der Heteroarylring ist gegebenenfalls unabhängig substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, bevorzugt einem oder zwei Substituenten, ausgewählt aus Alkyl, Halogenalkyl, Hydroxyalkyl, Heteroalkyl, Acyl, Alkylen-C(O)-XR (wobei X eine Bindung, O oder NR' ist (wobei R' Wasserstoff oder Niederalkyl ist) und R Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Hydroxy, Alkoxy, Amino, Monoalkylamino oder Dialkylamino ist), Acylamino, Amino, Monoalkylamino, Dialkylamino, NR'C(O)OR" (wobei R' Wasserstoff oder Alkyl ist und R" Alkyl oder Alkenyl ist), Alkylthio, Alkylsulfinyl, Alkylsulfonyl, Arylsulfonyl, Alkylsulfonylalkyl, Alkylsulfinylalkyl, -SO<sub>2</sub>NR'R" (wobei R' und R" unabhängig voneinander Wasserstoff, Alkyl, Cycloalkyl oder Cycloalkylalkyl sind), NRSO<sub>2</sub>R' (wobei R Wasserstoff oder Niederalkyl ist, und R' Alkyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Amino, Monoalkylamino oder Dialkylamino ist), Alkoxy, Halogenalkoxy, Alkoxy carbonyl, Carbamoyl, Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano, Cyanoalkyl, Mercapto, Methylendioxy, Ethyldioxy, Benzyloxy, Pyridylalkyl, Pyridylalkoxy, Heterocyclalkyl, Heterocyclalkoxy, Heterocycloxy oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl. Stärker spezifisch schließt der Begriff Heteroaryl Pyridyl, Furanyl, Thienyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Triazolyl, Imidazolyl, Isoxazolyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, Pyrimidinyl, Naphthyridinyl, Benzofuranyl, Tetrahydrobenzofuranyl, Isobenzofuranyl, Benzothiazolyl, Benzoisothiazolyl, Benzotriazolyl, Indolyl, Isoindolyl, Indazolyl, Benzoxazolyl, Chinolyl, Tetrahydrochinolinyl, Isochinolyl, Benzimidazolyl, Benzisoxazolyl oder Benzothienyl und Derivate davon ein, ist jedoch nicht auf diese beschränkt.

**[0021]** "Heteroarylalkoxy" bedeutet einen Rest -O-Niederalkylheteroaryl. Repräsentative Beispiele schließen (Pyridin-2-yl)methoxy und 2-(Pyridin-2-yl)ethoxy ein, sind jedoch nicht auf diese beschränkt.

**[0022]** "Heterocycl" bedeutet einen gesättigten oder ungesättigten nicht aromatischen cyclischen Rest von 3 bis 8 Ringatomen, in dem ein oder zwei Ringatome Heteroatome sind, ausgewählt aus N, N(O), O oder S(O)<sub>n</sub> (wobei n eine ganze Zahl von 0 bis 2 ist), die restlichen Ringatome sind C. Der Heterocyclring kann gegebenenfalls unabhängig voneinander mit einem, zwei oder drei Substituenten substituiert sein, ausgewählt aus Alkyl, Halogenalkyl, Heteroalkyl, Halogen, Nitro, Cyanoalkyl, Hydroxy, Alkoxy, Amino, Monoalkylamino oder Dialkylamino. Stärker spezifisch schließt der Begriff Heterocycl Tetrahydropyran, Piperidino, N-Methylpiperidin-3-yl, Piperazino, 4-Methylpiperazino, N-Methylpyrrolidin-3-yl, 3-Pyrrolidino, Morpholino, Thiomorpholino, Thiomorpholino-1-oxid, Thiomorpholino-1,1-dioxid, Pyrrolinyl, Imidazolinyl und die Derivate davon ein.

**[0023]** "Heterocyclalkyl" bedeutet einen Rest -R<sup>x</sup>-R<sup>y</sup>, wobei R<sup>x</sup> ein Alkylenrest ist und R<sup>y</sup> ein Heterocyclrest ist. Repräsentative Beispiele schließen 2-(Morpholin-4-yl)ethyl, 3-(Morpholin-4-yl)propyl, 2-(4-Methylpiperazin-1-yl)ethyl, 3-(4-Methylpiperazin-1-yl)propyl, 3-(Piperidin-1-yl)propyl und dergleichen ein, sind jedoch nicht auf diese beschränkt.

**[0024]** "Heterocyclalkoxy" bedeutet einen Rest -OR<sup>x</sup>-R<sup>y</sup>, wobei R<sup>x</sup> ein Alkylenrest ist und R<sup>y</sup> ein Heterocyclrest ist. Repräsentative Beispiele schließen 2-(Morpholin-4-yl)ethoxy, 2-(4-Methylpiperazin-1-yl)ethoxy und dergleichen ein, sind jedoch nicht auf diese beschränkt.

**[0025]** "Heterocycloxy" bedeutet einen Rest O-R<sup>y</sup>, wobei R<sup>y</sup> ein Heterocyclrest ist. Repräsentative Beispiele schließen Tetrahydropyryloxy und dergleichen ein, sind jedoch nicht auf diese beschränkt.

**[0026]** "Hydroxyalkyl" bedeutet einen Alkylrest wie hierin definiert, substituiert mit einer oder mehreren, bevorzugt einer, zwei oder drei Hydroxygruppen, mit der Maßgabe, dass dasselbe Kohlenstoffatom nicht mehr als eine Hydroxygruppe trägt. Repräsentative Beispiele schließen 2-Hydroxyethyl, 2-Hydroxypropyl, 3-Hydroxypropyl, 1-(Hydroxymethyl)-2-methylpropyl, 2-Hydroxybutyl, 3-Hydroxybutyl, 4-Hydroxybutyl, 2,3-Dihydroxypropyl, 2-Hydroxy-1-hydroxymethylethyl, 2,3-Dihydroxybutyl, 3,4-Dihydroxybutyl und 2-(Hydroxymethyl)-3-hydroxypropyl, bevorzugt 2-Hydroxyethyl, 2,3-Dihydroxypropyl und 1-(Hydroxymethyl)-2-hydroxyethyl ein, sind jedoch nicht auf diese beschränkt. Demgemäß wird, wie hierin verwendet, der Begriff "Hydroxyalkyl" verwen-

det, um eine Untergruppe von Heteroalkylresten zu definieren.

**[0027]** Der Begriff "Alkoxy" bezieht sich auf den Rest R'-O-, wobei R' ein Alkyl ist. Der Begriff "Niederalkoxy" bezieht sich auf den Rest R'-O-, wobei R' ein Niederalkyl ist.

**[0028]** Der Begriff "Alkenyl" bedeutet, allein oder in Kombination mit anderen Resten, einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest, der eine olefinische Bindung und bis zu 20, bevorzugt bis zu 16 C-Atome umfasst. Der Begriff "Niederalkenyl" bezieht sich auf einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest, der eine olefinische Bindung und bis zu 7, bevorzugt bis zu 4 C-Atome umfasst.

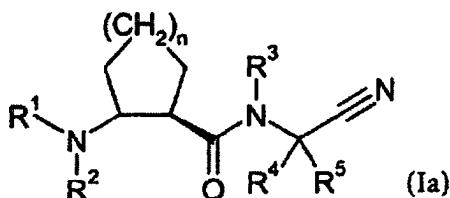
**[0029]** "Aryl" bedeutet einen monocyclischen oder bicyclischen aromatischen Kohlenwasserstoffrest, der gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten, bevorzugt einem, zwei oder drei Substituenten, substituiert ist, bevorzugt ausgewählt aus Alkyl, Halogenalkyl, Hydroxalkyl, Heteroalkyl, Acyl, Acylamino, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Alkylthio, Alkylsulfinyl, Alkylsulfonyl, -SO<sub>2</sub>NR'R" (wobei R' und R" unabhängig voneinander Wasserstoff oder Alkyl sind), Alkoxy, Halogenalkoxy, Alkoxy carbonyl, Carbamoyl, Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano, Mercapto, Methylendioxy oder Ethylenedioxy. Stärker spezifisch schließt der Begriff Chlorphenyl, Fluorphenyl, Methoxyphenyl, 1-Naphthyl, 2-Naphthyl und die Derivate davon ein, ist jedoch nicht auf diese beschränkt. Bevorzugte Arylreste sind Phenyl, gegebenenfalls substituiert mit Halogen, Niederalkyl, Niederalkoxy, Hydroxy, NO<sub>2</sub>, CN oder CF<sub>3</sub>.

**[0030]** "Aralkyl" bedeutet einen Rest Aryl-Niederalkyl, wobei Aryl und Niederalkyl wie vorstehend definiert sind.

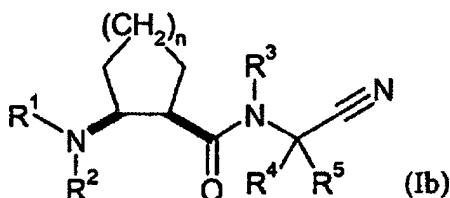
**[0031]** Der Begriff "pharmazeutisch verträgliche Salze" umfasst Salze der Verbindungen der Formel (I) mit anorganischen oder organischen Säuren wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Citronensäure, Ameisensäure, Maleinsäure, Essigsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure und dergleichen, welche für lebende Organismen nicht toxisch sind.

**[0032]** Der Begriff "pharmazeutisch verträgliche Ester" umfasst Ester der Verbindungen der Formel (I), in denen Hydroxygruppen mit anorganischen oder organischen Säuren wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Citronensäure, Ameisensäure, Maleinsäure, Essigsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure und dergleichen, welche für lebende Organismen nicht toxisch sind, in die entsprechenden Ester umgewandelt worden sind.

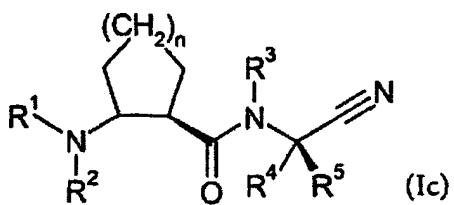
**[0033]** Die Verbindungen der Formel (I) weisen mindestens 2 asymmetrische Kohlenstoffatome auf und können in Form von optisch reinen Enantiomeren oder als Racemate vorkommen. Die Erfindung umfasst alle diese Formen. Bevorzugte Verbindungen der Formel (I) sind Verbindungen der Formel (Ia),



wobei R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und n die vorstehenden Bedeutungen aufweisen, und pharmazeutisch verträgliche Salze und/oder pharmazeutisch verträgliche Ester davon. Die Verbindungen der Formel (Ia) umfassen sowohl cis- als auch trans-Verbindungen. Andere bevorzugte Verbindungen der Formel (I) sind cis-Verbindungen der Formel (Ib)



wobei R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und n die vorstehend gegebenen Bedeutungen aufweisen, und pharmazeutisch verträgliche Salze und/oder pharmazeutisch verträgliche Ester davon. Weitere bevorzugte Verbindungen der Formel (I) sind Verbindungen der Formel (Ic)



wobei R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und n die vorstehend gegebenen Bedeutungen aufweisen, und pharmazeutisch verträgliche Salze und/oder pharmazeutisch verträgliche Ester davon. Die Verbindungen der Formel (Ic) umfassen sowohl cis- als auch trans-Verbindungen.

**[0034]** Darüber hinaus sind Verbindungen der Formel (I) wie vorstehend definiert, wobei R<sup>2</sup> Wasserstoff ist, bevorzugt. Verbindungen, wobei R<sup>3</sup> Wasserstoff ist, sind ebenfalls bevorzugt. Zudem sind Verbindungen, wobei R<sup>4</sup> Wasserstoff ist, bevorzugt.

**[0035]** Eine andere bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung betrifft Verbindungen wie vorstehend definiert, wobei R<sup>5</sup> Wasserstoff, Niederalkyl, Hydroxy-Niederalkyl, Niederalkoxy-Carbonyl-Niederalkyl, Niederalkylthio-Niederalkyl, Cycloalkyl, Heteroaryl-Niederalkyl oder Aryl-Niederalkyl, bevorzugt Wasserstoff, Niederalkyl oder Cycloalkyl, stärker bevorzugt Wasserstoff, iso-Butyl oder Cyclopropyl ist.

**[0036]** Andere bevorzugte Verbindungen sind solche, in denen R<sup>6</sup> Wasserstoff ist. In einer weiter bevorzugten Ausführungsform ist n zwei.

**[0037]** Bevorzugte Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind solche, ausgewählt aus  
 N-[(1S,2R)-2-({[Cyano(cyclopropyl)methyl]amino}carbonyl)cyclohexyl]-1H-indol-2-carboxamid,  
 N-((1S,2R)-2-{{[Cyanomethyl]amino}carbonyl}cyclohexyl)-1H-indol-2-carboxamid,  
 N-[(1S,2R)-2-{{[Cyano(cyclopropyl)methyl]amino}carbonyl}cyclohexyl]-1H-indol-2-carboxamid,  
 N-[(1S,2R)-2-{{[Cyano(cyclopropyl)methyl]amino}carbonyl}cyclohexyl]-5-fluor-1H-indol-2-carboxamid,  
 N-[(1S,2R)-2-{{[Cyano(cyclopropyl)methyl]amino}carbonyl}cyclohexyl]-1-methyl-1H-indol-2-carboxamid,  
 5-Chlor-N-[(1S,2R)-2-{{[cyano(cyclopropyl)methyl]amino}carbonyl}cyclohexyl]-1H-indol-2-carboxamid,  
 N-[(1S,2R)-2-{{[Cyano(cyclopropyl)methyl]amino}carbonyl}cyclohexyl]-1H-indol-5-carboxamid,  
 6-(Benzoyloxy)-N-[(1S,2R)-2-{{[cyano(cyclopropyl)methyl]amino}carbonyl}cyclohexyl]-5-methoxy-1H-indol-2-carboxamid,  
 N-[(1S,2R)-2-{{[Cyano(cyclopropyl)methyl]amino}carbonyl}cyclohexyl]-1H-indol-3-carboxamid,  
 N-[(1S,2R)-2-{{[Cyano(cyclopropyl)methyl]amino}carbonyl}cyclohexyl]-5-ethyl-1H-indol-2-carboxamid,  
 5-Brom-N-[(1S,2R)-2-{{[cyano(cyclopropyl)methyl]amino}carbonyl}cyclohexyl]-1H-indol-2-carboxamid,  
 N-[(1S,2R)-2-{{[Cyano(cyclopropyl)methyl]amino}carbonyl}cyclohexyl]-4-methoxy-1H-indol-2-carboxamid,  
 N-[(1S,2R)-2-{{[Cyano(cyclopropyl)methyl]amino}carbonyl}cyclohexyl]-6-methoxy-1H-indol-2-carboxamid,  
 N-[(1S,2R)-2-{{[Cyano(cyclopropyl)methyl]amino}carbonyl}cyclohexyl]-5-hydroxy-1H-indol-2-carboxamid,  
 N-[(1S,2R)-2-{{[Cyano(cyclopropyl)methyl]amino}carbonyl}cyclohexyl]-4,6-dimethoxy-1H-indol-2-carboxamid,  
 N-((1S,2R)-2-{{[Cyanomethyl]amino}carbonyl}cyclohexyl)-1-methyl-1H-indol-2-carboxamid,  
 N-((1S,2R)-2-{{[Cyanomethyl]amino}carbonyl}cyclohexyl)-6-(methylthio)-1H-indol-2-carboxamid,  
 N-[(1S,2R)-2-{{[Cyano(cyclopropyl)methyl]amino}carbonyl}cyclohexyl]-6-(methylthio)-1H-indol-2-carboxamid,  
 2-Butyl-N-[(1S,2R)-2-{{[cyanomethyl]amino}carbonyl}cyclohexyl]-1H-indol-6-carboxamid,  
 2-Butyl-N-[(1S,2R)-2-{{[cyano(cyclopropyl)methyl]amino}carbonyl}cyclohexyl]-1H-indol-6-carboxamid,  
 N-[(1S,2R)-2-{{[Cyano(cyclopropyl)methyl]amino}carbonyl}cyclohexyl]-1H-indol-6-carboxamid,  
 6-Chlor-N-[(1S,2R)-2-{{[cyano(cyclopropyl)methyl]amino}carbonyl}cyclohexyl]-1H-indol-2-carboxamid,  
 N-[(1S,2R)-2-{{[Cyano(cyclopropyl)methyl]amino}carbonyl}cyclohexyl]-4,6-difluor-1H-indol-2-carboxamid,  
 N-((1S,2R)-2-{{[Cyanomethyl]amino}carbonyl}cyclohexyl)-6-methoxy-1-methyl-1H-indol-2-carboxamid,  
 5-(Aminosulfonyl)-N-[(1S,2R)-2-{{[cyanomethyl]amino}carbonyl}cyclohexyl]-1H-indol-2-carboxamid,  
 5-(Aminosulfonyl)-N-[(1S,2R)-2-{{[cyano(cyclopropyl)methyl]amino}carbonyl}cyclohexyl]-1H-indol-2-carboxamid,  
 N-[(1S,2R)-2-{{[Cyano(cyclopropyl)methyl]amino}carbonyl}cyclohexyl]-1-ethyl-1H-indol-2-carboxamid,  
 N-((1S,2R)-2-{{[Cyanomethyl]amino}carbonyl}cyclohexyl)-1-ethyl-1H-indol-2-carboxamid,  
 N-[(1S,2R)-2-{{[(S)-Cyano(cyclopropyl)methyl]amino}carbonyl}cyclohexyl]-1-methyl-1H-indol-2-carboxamid,  
 N-[(1S,2R)-2-{{[(R)-Cyano(cyclopropyl)methyl]amino}carbonyl}cyclohexyl]-1-methyl-1H-indol-2-carboxamid,  
 N-[(1S,2R)-2-{{[(1S)-1-Cyano-2-thien-3-ylethyl]amino}carbonyl}cyclohexyl]-1H-indol-2-carboxamid,

N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-Cyano-2-thien-3-ylethyl]amino}carbonyl)cyclohexyl]-1H-indol-5-carboxamid,  
 N-[(1S,2R)-2-({[(S)-Cyano(cyclopropyl)methyl]amino}carbonyl)cyclohexyl]-6-methoxy-1-methyl-1H-indol-2-carboxamid,  
 N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-Cyano-2-phenylethyl]amino}carbonyl)cyclohexyl]-6-methoxy-1-methyl-1H-indol-2-carboxamid,  
 N-[(1S,2R)-2-({[Cyano(cyclopropyl)methyl]amino}carbonyl)cyclohexyl]isonicotinamid,  
 N-[(1S,2R)-2-({[Cyano(cyclopropyl)methyl]amino}carbonyl)cyclohexyl]chinolin-2-carboxamid,  
 N-[(1S,2R)-2-({[Cyano(cyclopropyl)methyl]amino}carbonyl)cyclohexyl]chinolin-3-carboxamid,  
 N-[(1S,2R)-2-({[Cyano(cyclopropyl)methyl]amino}carbonyl)cyclohexyl]chinoxalin-2-carboxamid,  
 N-[(1S,2R)-2-({[Cyano(cyclopropyl)methyl]amino}carbonyl)cyclohexyl]isochinolin-7-carboxamid,  
 5-Amino-N-[(1S,2R)-2-({[cyano(cyclopropyl)methyl]amino}carbonyl)cyclohexyl]-1-phenyl-1H-pyrazol-4-carboxamid,  
 N-[(1S,2R)-2-({[Cyano(cyclopropyl)methyl]amino}carbonyl)cyclohexyl]chinolin-6-carboxamid,  
 N-[(1S,2R)-2-({[(S)-Cyano(cyclopropyl)methyl]amino}carbonyl)cyclohexyl]chinolin-2-carboxamid-1-oxid,  
 N-[(1S,2R)-2-{[(Cyanomethyl)amino}carbonyl)cyclohexyl]chinolin-2-carboxamid,  
 N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-Cyano-2-phenylethyl]amino}carbonyl)cyclohexyl]chinolin-2-carboxamid,  
 N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-Cyano-2-phenylethyl]amino}carbonyl)cyclohexyl]chinoxalin-2-carboxamid,  
 N-[2-({[(1S)-1-Cyano-2-(4-nitrophenyl)ethyl]amino}carbonyl)cyclohexyl]chinolin-2-carboxamidtrifluoracetat,  
 N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-Cyano-2-methylpropyl]amino}carbonyl)cyclohexyl]-1-methyl-1H-indol-2-carboxamid,  
 2-({[(1S,2R)-2-({[(S)-Cyano(cyclopropyl)methyl]amino}carbonyl)cyclohexyl]amino}carbonyl)-1H-indol-5-ylcarbamidsäure-tert-butylester,  
 N-[(1S,2R)-2-{[(Cyanomethyl)amino}carbonyl)cyclohexyl]-6-hydroxy-1-methyl-1H-indol-2-carboxamid,  
 N-[(1S,2R)-2-({[(S)-Cyano(cyclopropyl)methyl]amino}carbonyl)cyclohexyl]-6-hydroxy-1H-indol-2-carboxamid,  
 N-[(1S,2R)-2-({[(S)-Cyano(cyclopropyl)methyl]amino}carbonyl)cyclohexyl]-6-hydroxy-1-methyl-1H-indol-2-carboxamid,  
 N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-Cyano-3-methylbutyl]amino}carbonyl)cyclohexyl]-1-methyl-1H-indol-2-carboxamid,  
 N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-Cyanoethyl]amino}carbonyl)cyclohexyl]-1-methyl-1H-indol-2-carboxamid,  
 N-[(1S,2R)-2-({[Cyano(cyclopropyl)methyl]amino}carbonyl)cyclohexyl]-1H-indol-4-carboxamid,  
 N-[(1S,2R)-2-{[(Cyanomethyl)amino}carbonyl)cyclohexyl]-5-fluor-1-methyl-1H-indol-2-carboxamid,  
 N-[(1S,2R)-2-{[(1R)-1-Cyano-2-hydroxyethyl]amino}carbonyl)cyclohexyl]-1-methyl-1H-indol-2-carboxamid,  
 N-[(1S,2R)-2-({[(S)-Cyano(cyclopropyl)methyl]amino}carbonyl)cyclohexyl]-5-fluor-1-methyl-1H-indol-2-carboxamid,  
 N-[(1S,2R)-2-{[(1-Cyano-2-phenylethyl)amino}carbonyl)cyclohexyl]-6-hydroxy-1H-indol-2-carboxamid,  
 N-[(1S,2R)-2-{[(1-Cyano-2-phenylethyl)amino}carbonyl)cyclohexyl]-6-hydroxy-1-methyl-1H-indol-2-carboxamid,  
 N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-Cyano-3-methylbutyl]amino}carbonyl)cyclohexyl]-6-methoxy-1-methyl-1H-indol-2-carboxamid,  
 N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-Cyano-2-phenylethyl]amino}carbonyl)cyclohexyl]-1-methyl-1H-indol-2-carboxamid,  
 N-[(1S,2R)-2-{[(Cyanomethyl)amino}carbonyl)cyclohexyl]-6-[2-4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy]-1H-indol-2-carboxamid,  
 N-[(1S,2R)-2-{[(Cyanomethyl)amino}carbonyl)cyclohexyl]-1-methyl-6-(2-morpholin-4-ylethoxy)-1H-indol-2-carboxamid,  
 N-[(1S,2R)-2-{[(Cyanomethyl)amino}carbonyl)cyclohexyl]-6-(2-morpholin-4-ylethoxy)-1H-indol-2-carboxamid,  
 2-({[(1S,2R)-2-({[(S)-Cyano(cyclopropyl)methyl]amino}carbonyl)cyclohexyl]amino}carbonyl)-1H-indol-6-ylcarbamidsäurereallyester,  
 N-[(1S,2R)-2-({[(S)-Cyano(cyclopropyl)methyl]amino}carbonyl)cyclohexyl]-4,6-dimethoxy-1H-indol-2-carboxamid,  
 (1R,2S)-N-[Cyano(cyclopropyl)methyl]-2-[(1H-indol-1-ylacetyl)amino]cyclohexancarboxamid,  
 N-[(1S,2R)-2-({[(S)-Cyano(cyclopropyl)methyl]amino}carbonyl)cyclohexyl]chinolin-2-carboxamid,  
 N-[(1S,2R)-2-{[(Cyanomethyl)amino}carbonyl)cyclohexyl]-1H-indazol-5-carboxamid,  
 N-[(1S,2R)-2-{[(S)-Cyano(cyclopropyl)methyl]amino}carbonyl)cyclohexyl]-6-[(methylsulfonyl)amino]-1H-indol-2-carboxamid,  
 N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-cyano-3-(methylthio)propyl]amino}carbonyl)cyclohexyl]-1-methyl-1H-indol-2-carboxamid,  
 N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-Cyano-3-methylbutyl]amino}carbonyl)cyclohexyl]-1H-indazol-5-carboxamid,  
 N-[(1S,2R)-2-{[(1R)-1-Cyano-2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]amino}carbonyl)cyclohexyl]-1-methyl-1H-indol-2-carboxamid,  
 N-[(1S,2R)-2-{[(1R,2R)-1-Cyano-2-hydroxypropyl]amino}carbonyl)cyclohexyl]-1-methyl-1H-indol-2-carboxamid

mid,  
 (3S)-3-Cyano-3-{[((1R,2S)-2-{[(1-methyl-1H-indol-2-yl)carbonyl]amino}cyclohexyl)carbonyl]amino}propansäure-tert-butylester,  
 N-[(1S,2R)-2-{[(1S)-1-Cyanobutyl]amino}carbonyl)cyclohexyl]-1-methyl-1H-indol-2-carboxamid,  
 (4S)-4-Cyano-4-{[((1R,2S)-2-{[(1-methyl-1H-indol-2-yl)carbonyl]amino}cyclohexyl)carbonyl]amino}butansäure-tert-butylester,  
 N-[(1S,2R)-2-{[(1S)-1-Cyano-3-methylbutyl]amino}carbonyl)cyclohexyl]-6-fluor-1H-indol-2-carboxamid,  
 N-(Cyanomethyl)-2-(chinolin-8-ylamino)cyclohexan carboxamid, Benzothiazol-6-carbonsäure-[(1S,2R)-2-(1-(S)-cyano-3-methylbutylcarbamoyl)cyclohexyl]amid,  
 1-Methyl-6-(pyridin-2-ylmethoxy)-1H-indol-2-carbonsäure-[(1S,2R)-2-(1-(S,R)-cyano-3-methylbutylcarbamoyl)cyclohexyl]amid,  
 1-Methyl-6-(2-pyridin-2-ylethoxy)-1H-indol-2-carbonsäure-[(1S,2R)-2-(1-(S)-cyano-3-methylbutylcarbamoyl)cyclohexyl]amid,  
 1-Methyl-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-1H-indol-2-carbonsäure-[(1S,2R)-2-(1-(S,R)-cyano-3-methylbutylcarbamoyl)cyclohexyl]amid,  
 6-Methoxy-1-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-carbonsäure-[(1S,2R)-2-(cyanomethylcarbamoyl)cyclohexyl]amid,  
 Benzo[d]imidazo[2,1-b]thiazol-2-carbonsäure-[(1S,2R)-2-(1-(S)-cyano-3-methylbutylcarbamoyl)cyclohexyl]amid,  
 Indolizin-2-carbonsäure-[(1S,2R)-2-(1-(S)-cyano-3-methylbutylcarbamoyl)cyclohexyl]amid, 6-Methylindolizin-2-carbonsäure-[(1S,2R)-2-(1-(S)-cyano-3-methylbutylcarbamoyl)cyclohexyl]amid, und  
 1-(2-Hydroxyethyl)-1H-indol-2-carbonsäure-[(1S,2R)-2-(1-(S)-cyano-3-methylbutylcarbamoyl)cyclohexyl]amid.

**[0038]** Besonders bevorzugte Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind solche, die aus N-[(1S,2R)-2-{[(1S)-1-Cyano-3-methylbutyl]amino}carbonyl)cyclohexyl]-1-methyl-1H-indol-2-carboxamid, N-[(1S,2R)-2-{[(Cyanomethyl)amino}carbonyl)cyclohexyl]-1H-indol-2-carboxamid, N-[(1S,2R)-2-{[(Cyano(cyclopropyl)methyl]amino}carbonyl)cyclohexyl]-1-methyl-1H-indol-2-carboxamid, N-[(1S,2R)-2-{[(Cyano(cyclopropyl)methyl]amino}carbonyl)cyclohexyl]-1H-indol-5-carboxamid, N-[(1S,2R)-2-{[(S)-Cyano(cyclopropyl)methyl]amino}carbonyl)cyclohexyl]-1-methyl-1H-indol-2-carboxamid, N-[(1S,2R)-2-{[(Cyano(cyclopropyl)methyl]amino}carbonyl)cyclohexyl]chinolin-2-carboxamid, N-[(1S,2R)-2-{[(Cyanomethyl)amino}carbonyl)cyclohexyl]-6-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy]-1H-indol-2-carboxamid, 1-Methyl-6-(2-pyridin-2-ylethoxy)-1H-indol-2-carbonsäure-[(1S,2R)-2-(1-(S)-cyano-3-methylbutylcarbamoyl)cyclohexyl]amid und 1-(2-Hydroxyethyl)-1H-indol-2-carbonsäure-[(1S,2R)-2-(1-(S)-cyano-3-methylbutylcarbamoyl)cyclohexyl]amid ausgewählt sind.

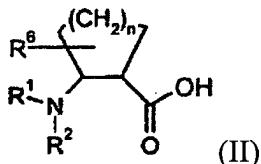
**[0039]** Ferner betrifft die Erfindung Verbindungen wie vorstehend definiert zur Verwendung als therapeutisch wirksame Stoffe, insbesondere zur Behandlung und/oder Vorbeugung von Erkrankungen, die mit Cysteinproteasen, insbesondere Cathepsin K, in Zusammenhang stehen, wie Osteoporose, Osteoarthritis, rheumatoide Arthritis, Tumorabsiedlung, Glomerulonephritis, Atherosklerose, Myokardinfarkt, Angina pectoris, instabile Angina pectoris, Schlaganfall, Plaqueruptur, transitorische ischämische Attacken, Amaurosis fugax, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Restenose nach Angioplastie und Stenteinbringung, Bildung eines abdominalen Aortenaneurysmas, Entzündung, Autoimmunerkrankung, Malaria, Zytopathie des Augenhintergrundgewebes und Atemwegserkrankung. In einer bevorzugten Ausführungsform betrifft die Erfindung Verbindungen wie vorstehend definiert zur Verwendung als therapeutisch wirksame Stoffe, insbesondere zur Behandlung und/oder Vorbeugung von Osteoporose, Tumorabsiedlung, instabiler Angina pectoris oder Plaqueruptur.

**[0040]** Die Erfindung betrifft auch Arzneimittel umfassend eine Verbindung wie vorstehend definiert und einen pharmazeutisch verträglichen Träger und/oder Hilfsstoff, insbesondere zur Behandlung und/oder Vorbeugung von Erkrankungen, die mit Cysteinproteasen, insbesondere Cathepsin K, in Zusammenhang stehen, wie Osteoporose, Osteoarthritis, rheumatoide Arthritis, Tumorabsiedlung, Glomerulonephritis, Atherosklerose, Myokardinfarkt, Angina pectoris, instabile Angina pectoris, Schlaganfall, Plaqueruptur, transitorische ischämische Attacken, Amaurosis fugax, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Restenose nach Angioplastie und Stenteinbringung, Bildung eines abdominalen Aortenaneurysmas, Entzündung, Autoimmunerkrankung, Malaria, Zytopathie des Augenhintergrundgewebes und Atemwegserkrankung. In einer bevorzugten Ausführungsform betrifft die Erfindung Arzneimittel umfassend eine Verbindung wie vorstehend definiert und einen pharmazeutisch verträglichen Träger und/oder ein Hilfsmittel zur Behandlung und/oder Vorbeugung von Osteoporose, Tumorabsiedlung, instabiler Angina pectoris oder Plaqueruptur.

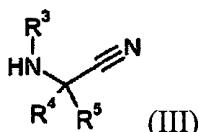
**[0041]** Eine weitere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung betrifft die Verwendung von Verbindungen wie vorstehend definiert zur Herstellung von Medikamenten zur Behandlung und/oder Vorbeugung von Erkrankungen, die mit Cysteinproteasen, insbesondere Cathepsin K, in Zusammenhang stehen, wie Osteoporose, Osteoarthritis, rheumatoide Arthritis, Tumorabsiedlung, Glomerulonephritis, Atherosklerose, Myokardinfarkt, Angina pectoris, instabile Angina pectoris, Schlaganfall, Plaqueruptur, transitorische ischämische Attacken, Amaurosis fugax, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Restenose nach Angioplastie und Stenteinbringung, Bildung eines abdominalen Aortenaneurysmas, Entzündung, Autoimmunerkrankung, Malaria, Zytopathie des Augenhintergrundgewebes und Atemwegserkrankung. In einer bevorzugten Ausführungsform betrifft die Erfindung die Verwendung von Verbindungen wie vorstehend definiert zur Herstellung von Medikamenten zur Behandlung und/oder Vorbeugung von Osteoporose, Tumorabsiedlung, instabiler Angina pectoris oder Plaqueruptur. Derartige Medikamente umfassen eine Verbindung wie vorstehend definiert.

**[0042]** Die Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), umfassend

a) Umsetzen einer Verbindung der Formel (II)

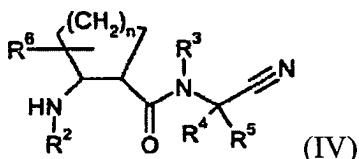


mit einer Verbindung der Formel (III)

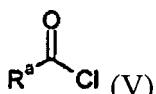


wobei R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> und n wie vorstehend definiert sind,  
oder

b) Umsetzen einer Verbindung der Formel (IV)

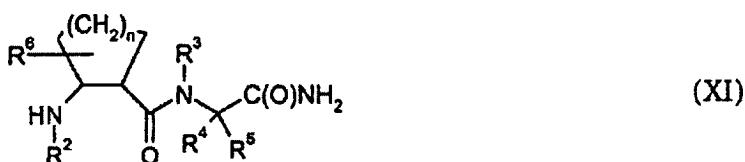


mit einer Verbindung der Formel (V)



wobei R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>a</sup> und n wie vorstehend definiert sind,  
oder

c) Behandeln einer Verbindung der Formel (XI)



wobei R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> und n wie vorstehend definiert sind,  
mit einem Dehydratisierungsmittel.

**[0043]** Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren wie vorstehend beschrieben, wobei das Verfahren die Herstellung von pharmazeutisch verträglichen Salzen und/oder pharmazeutisch verträglichen Estern umfasst. Die Bildung der Ester und/oder der Salze kann in verschiedenen Stadien des Verfahrens durchgeführt werden, z. B. mit einer Verbindung der Formel (I) oder mit den entsprechenden Ausgangsmaterialien.

**[0044]** Die Umsetzung einer Verbindung der Formel (II) mit einer Verbindung der Formel (III) kann durch Fachleuten bekannte Verfahren durchgeführt werden. Die Umsetzung kann geeigneterweise durch Lösen der Verbindung (II), Verbindung (III), TPTU (O-1,2-Dihydro-2-oxo-1-pyridyl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluorborat und Hünig-Base (N-Ethyldiisopropylamin) in MCN und Rühren des Gemischs bei Raumtemperatur für 6 bis 16 Stunden durchgeführt werden. Das Reaktionsgemisch kann eingeengt werden und das Produkt kann durch dem Fachmann bekannte Verfahren, z. B. durch Extraktion und Säulenchromatographie, erhalten werden. In einer anderen Ausführungsform kann eine Verbindung der Formel (II) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst werden und für 6 bis 16 Stunden bei Raumtemperatur mit einer Verbindung der Formel (III) in Gegenwart von N-Methylmorpholin, HOBT und EDCI umgesetzt werden. Das Produkt kann durch per se bekannte Verfahren, z. B. durch Extraktion und HPLC, isoliert werden.

**[0045]** Die Umsetzung einer Verbindung der Formel (IV) mit einer Verbindung der Formel (V) wird geeigneterweise durch Herstellen einer Lösung von Verbindung (IV) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und Zugeben einer Lösung von Verbindung (V) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> durchgeführt. Zu diesem Gemisch wird Triethylamin zugegeben und nach Schütteln für 6 bis 16 Stunden bei Raumtemperatur wird Ameisensäure zugegeben. Das Produkt kann isoliert und gereinigt werden durch per se bekannte Verfahren, z. B. Verdampfen des Lösungsmittels und HPLC.

**[0046]** Um pharmazeutisch verträgliche Salze und/oder pharmazeutisch verträgliche Ester der Verbindung der Formel (I) herzustellen, ist es möglich, die entsprechenden Ester und/oder Salze herzustellen, indem man von den Verbindungen der Formel (I) ausgeht. Es ist auch möglich, die Ester und/oder Salze in einem früheren Stadium zu bilden, z. B. die entsprechenden Salze und/oder Ester der entsprechenden Ausgangsmaterialien zu bilden. Die Verfahren, um die pharmazeutisch verträglichen Salze und/oder pharmazeutisch verträglichen Ester wie vorstehend definiert herzustellen, sind auf dem Fachgebiet bekannt.

**[0047]** Die Verbindungen der Formel (II) werden durch dem Fachmann bekannte Verfahren hergestellt. Geeigneterweise ist die entsprechende Aminosäure mit dem gewünschten Substituenten R<sup>1</sup> analog zu den in den Beispielen beschriebenen Verfahren verknüpft. Die so erhaltene Verbindung (II) wird durch per se bekannte Verfahren isoliert, z. B. durch Extraktion und Verdampfen des Lösungsmittels.

**[0048]** Die Verbindungen der Formel (III) können geeigneterweise durch Zugeben einer Lösung des entsprechenden Aldehyds in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> zu einer Lösung von NH<sub>4</sub>Cl und NaCN in H<sub>2</sub>O und MeOH bei 0°C erhalten werden. Das Gemisch wird gerührt und man lässt es auf Raumtemperatur aufwärmen. Nach dem Zugeben der NH<sub>3</sub>-Lösung und der Beendigung der Umsetzung wird die so erhaltene Verbindung der Formel (III) isoliert und durch dem Fachmann bekannte Verfahren gereinigt, z. B. durch Extraktion. Das entsprechenende Hydrochlorid kann durch per se bekannte Verfahren hergestellt werden.

**[0049]** Chirale Verbindungen der Formel (III) können geeigneterweise durch Zugeben von Ammoniumbicarbonat zu einem gemischten Anhydrid (hergestellt aus einer geeigneten t-BOC-geschützten Aminosäure und Di-tert-Butyldicarbonat) bei 15°C erhalten werden. Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur für 1 – 5 h gerührt. Nach Beendigung der Umsetzung wird das so erhaltene t-BOC-geschützte Aminosäureamid isoliert und durch dem Fachmann bekannte Verfahren gereinigt, z. B. durch Extraktion. Das Boc-geschützte Aminosäureamid und Triethylamin werden in THF und Trifluoressigsäureanhydrid bei 0°C gelöst. Das Gemisch wird für 2 h bei -10°C gerührt. Nach der Isolierung und Reinigung des so erhaltenen Zwischenprodukts, z. B. durch Verdampfen des Lösungsmittels und Flashchromatographie, kann die t-BOC-Schutzgruppe mit HCl in Essigsäure abgespalten werden, um die gewünschte Verbindung der Formel (III) zu ergeben.

**[0050]** Die Verbindungen der Formel (IV) können geeigneterweise durch Umsetzen der entsprechenden t-BOC geschützten Aminosäure mit einer Verbindung der Formel (III) analog zu dem vorstehend beschriebenen Verfahren erhalten werden. Nach Isolierung und Reinigung des so erhaltenen Zwischenprodukts, z. B. durch Verdampfen des Lösungsmittels und Flashchromatographie, kann die t-BOC-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure abgespalten werden, um die gewünschte Verbindung der Formel (IV) mit Trifluoressigsäure zu erhalten.

**[0051]** Die Verbindungen der Formel (V) sind entweder im Handel erhältlich oder können durch auf dem Fachgebiet bekannte Verfahren erhalten werden.

**[0052]** Die vorliegende Erfindung betrifft alle Verbindungen der Formel (I), die wie nach einem der vorstehend beschriebenen Verfahren hergestellt wurden.

**[0053]** Die Hemmwirkung der Verbindungen gegen Cathepsin K, S, L und B wurde bei Raumtemperatur in

opaken weißen Polystyrolplatten mit 96 Vertiefungen (Costar) getestet. Die Cathepsin-K-Hemmung wurde wie folgt getestet:

Es wurden 5 µl eines Inhibitors, verdünnt in 5 mM Natriumphosphat, NaCl 15 mM, pH-Wert 7,4, enthaltend 1 % DMSO (finale Konzentrationen: 10 – 0,0001 µM), für 10 min mit 35 µl humanem rekombinanen Cathepsin K (finale Konzentration: 1 nM), verdünnt in Testpuffer (100 mM Natriumacetat, pH-Wert 5,5, enthaltend 5 mM EDTA und 20 mM Cystein) vorinkubiert. Nach der Zugabe von 10 µl des fluorogenen Substrats Z-Leu-Arg-MCA, verdünnt in Testpuffer (finale Konzentration: 5 µM), wurde das Ansteigen der Fluoreszenz (Anregung bei 390 nm und Emission bei 460 nm) für 7,5 min alle 45 sec gemessen. Die Anfangsgeschwindigkeit (RFU/min) wurde aus der linearen Anpassung der 11 Lesepunkte abgeleitet.

**[0054]** Die Cathepsin-B-Hemmung wurde unter den gleichen Bedingungen wie die Cathepsin-K-Hemmung getestet unter Verwendung von humanem Leber-Cathepsin-B (Calbiochem) in einer finalen Konzentration von 1 nM.

**[0055]** Die Cathepsin-L-Hemmung wurde unter den gleichen Bedingungen wie die Cathepsin-K-Hemmung getestet unter Verwendung von humanem Leber-Cathepsin-L (Calbiochem) in einer finalen Konzentration von 3 nM.

**[0056]** Die Cathepsin-S-Hemmung wurde analog zur Cathepsin-K-Hemmung getestet, mit der Ausnahme, dass der Puffer 100 mM Kaliumphosphat, 5 mM EDTA, 5 mM DTT (frisch zugegeben), 0,01 % Triton X-100, pH-Wert 6,5 war und das fluorogene Substrat Z-Val-Val-Arg-MCA (Bachem) (finale Konzentration: 20 µM) war. Es wurde humanes rekombinantes Cathepsin S (Wiederanders et al., Eur. J. Biochem. 1997, 250, 745 – 750) in einer finalen Konzentration von 0,5 nM verwendet.

**[0057]** Die Daten zur Hemmung von Cathepsin K für die in den Beispielen 1, 2, 4, 5 und 11 gezeigten Verbindungen werden nachstehend angegeben. Die Ergebnisse werden als IC<sub>50</sub>-Werte angegeben, welche die Konzentration des Inhibitors bezeichnen, bei der die enzymatische Aktivität um 50 % gehemmt ist. Die IC<sub>50</sub>-Werte werden aus einer linearen Regressionskurve aus einem Logit-Log Plot bestimmt.

Beispiel	Cathepsin K IC <sub>50</sub> (µmol/l)
1	0,018 µM
2	0,0454 µM
4	0,0964 µM
5	0,0600 µM
11	0,0030

**[0058]** Ausgewählte Verbindungen erwiesen sich in einem nicht humanen Primaten-Knochen-Resorptionsmodell als wirksam (G.B. Stroup et al., Journal of Bone and Mineral Research, Bd. 16, Nummer 10, 2001 (1739 – 1746)). Die Behandlung von Javaneraffen mit den beanspruchten Verbindungen führte zu einer signifikanten Verringerung der Serummarker (NTx und CTx) der Knochenresorption bezogen auf die unbehandelten Kontrollen.

**[0059]** Es wird selbstverständlich sein, dass die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) in dieser Erfindung an funktionellen Gruppen derivatisiert werden können, um Derivate bereitzustellen, die zur Umwandlung zurück zur Stammverbindung in vivo fähig sind.

**[0060]** Wie früher erwähnt sind Medikamente, die eine Verbindung der Formel (I) beinhalten, auch ein Gegenstand der vorliegenden Erfindung, wie es auch ein Verfahren zur Herstellung derartiger Medikamente ist, wobei das Verfahren umfasst, eine oder mehrere Verbindungen der Formel (I) und, falls gewünscht, einen oder mehrere andere therapeutisch wirksame Stoffe in eine galenische Verabreichungsform zu bringen.

**[0061]** Die Arzneimittel können oral, zum Beispiel in Form von Tabletten, überzogenen Tabletten, Dragees, Hart- oder Weichgelatinekapseln, Lösungen, Emulsionen oder Suspensionen verabreicht werden. Die Verabreichung kann auch rektal, zum Beispiel unter Verwendung von Suppositorien; lokal oder perkutan, zum Bei-

spiel unter Verwendung von Salben, Cremes, Gelen oder Lösungen; oder parenteral, z. B. intravenös, intramuskulär, subkutan, intrathekal oder transdermal unter Verwendung von zum Beispiel injizierbaren Lösungen, durchgeführt werden. Darüber hinaus kann die Verabreichung sublingual oder als ophthalmologische Zubereitungen oder als ein Aerosol, zum Beispiel in Form eines Sprays, durchgeführt werden.

**[0062]** Zur Herstellung von Tabletten, überzogenen Tabletten, Dragees oder Hartgelatinekapseln können die Verbindungen der vorliegenden Erfindung mit pharmazeutisch inerten, anorganischen oder organischen Exzipienten vermischt werden. Beispiele für geeignete Exzipienten für Tabletten, Dragees oder Hartgelatinekapseln schließen Lactose, Maisstärke oder Derivate davon, Talk oder Stearinsäure oder Salze davon ein.

**[0063]** Geeignete Exzipienten zur Verwendung mit Weichgelatinekapseln schließen zum Beispiel Pflanzenöle, Wachse, Fette, halbfeste oder flüssige Polyole etc. ein; gemäß der Natur des Wirkstoffs kann es jedoch der Fall sein, dass für Weichgelatinekapseln überhaupt kein Exzipient benötigt wird.

**[0064]** Zur Herstellung von Lösungen und Sirupen können die Exzipienten, welche verwendet werden können, zum Beispiel Wasser, Polyole, Saccharose, Invertzucker und Glucose einschließen.

**[0065]** Für injizierbare Lösungen schließen Exzipienten, welche verwendet werden können, zum Beispiel Wasser, Alkohole, Polyole, Glycerin und Pflanzenöle ein.

**[0066]** Für Suppositorien und die lokale oder percutane Anwendung schließen die Exzipienten, die verwendet werden können, zum Beispiel natürliche oder gehärtete Öle, Wachse, Fette und halbfeste oder flüssige Polyole ein.

**[0067]** Die Arzneimittel können auch Konservierungsmittel, Lösungsvermittler, Stabilisatoren, Netzmittel, Emulgatoren, Süßstoffe, Farbstoffe, Odoriermittel, Salze zur Variation des osmotischen Drucks, Puffer, Überzugsmittel oder Antioxidanzien enthalten. Wie früher erwähnt können sie auch andere therapeutisch wertvolle Mittel enthalten.

**[0068]** Es ist eine Voraussetzung, dass alle in der Herstellung der Zubereitungen verwendeten Hilfsstoffe nicht toxisch sind.

**[0069]** Die intravenöse, intramuskuläre oder orale Verabreichung ist eine bevorzugte Form der Anwendung. Die Dosierungen, in denen die Verbindungen der Formel (I) in wirksamen Mengen verabreicht werden, hängen von der Natur des speziellen Wirkstoffs, dem Alter und den Anforderungen des Patienten und der Art und Weise der Anwendung ab. Im Allgemeinen kommen tägliche Dosierungen von etwa 1 mg – 1000 mg, bevorzugt 5 mg – 500 mg pro Tag in Betracht.

**[0070]** Die folgenden Beispiele sollen die bevorzugten Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung veranschaulichen, jedoch sollen sie den Umfang der Erfindung nicht einschränken.

**[0071]** Die entsprechenden Ausgangsmaterialien sind entweder im Handel erhältlich oder können durch auf dem Fachgebiet bekannte Verfahren erhalten werden (z. B. von: DE 26 24 290; WO 98/0354; Chem. Pharm. Bull., 38 (2), 350 – 354 (1990), Chiral Synthon Obtained with Pig Liver Esterase: Introduction of Chiral Centers into Cyclohexene Skeleton; J. Chem. Soc. Perkin Trans., 1, 1411 – 1415 (1994), Asymmetric Synthesis of (–)-(1R,2S)-Cispentacin and Related cis- and trans-2-Amino Cyclopentane- and Cyclohexane-1-carboxylic Acids) oder können durch den vorstehend beschriebenen Verfahren analoge Methoden erhalten werden.

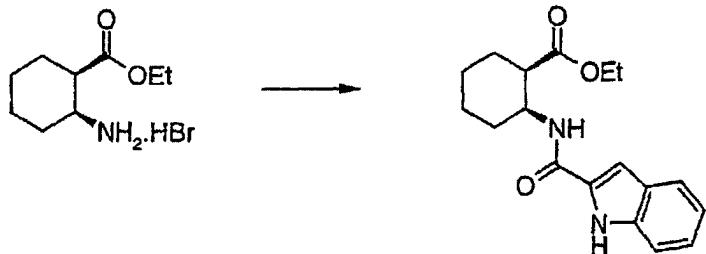
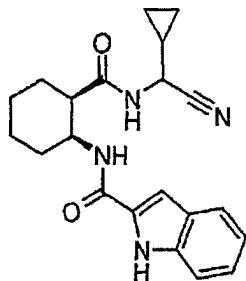
#### Abkürzungen/Akronyme

Burgess-Reagens	(Methoxycarbonylsulfamoyl)triethylammonium Hydroxid, inneres Salz
DCM, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Dichlormethan
DIC	2-Dimethylaminoisopropylchlorid Hydrochlorid
DIPEA	N,N-Diisopropylethylamin
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DMF	N,N-Dimethylformamid
EDCI	1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid Hydrochlorid

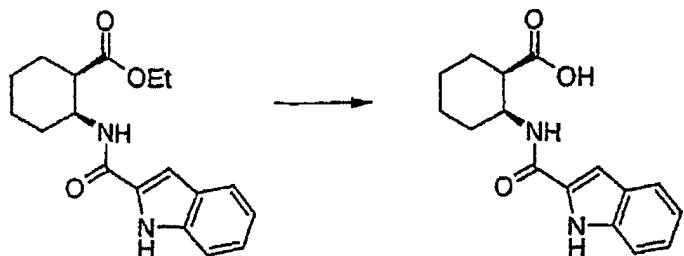
HOBT	1-Hydroxybenzotriazolhydrat
MEOH	Methanol
NMM	N-Methylmorpholin
NMP	1-Methyl-2-pyrrolidinon
TBS	tert-Butyldimethylsilyl-Schutzgruppe
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran

## Beispiel 1 (Verfahren A)

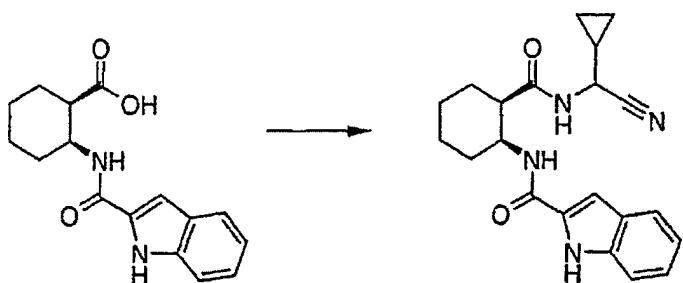
Synthese von N-[(1S,2R)-2-({[Cyano(cyclopropyl)methyl]amino}carbonyl)cyclohexyl indol-2-carboxamid



**[0072]** Zu 300 mg (1,19 mmol) (1R,2S)-2-Aminocyclohexancarbonsäureethylester HBr-Salz (Xu, Daquiang et al., Tetrahedron: Asymmetry (1988) 9 (10), 1635), gelöst in 8 ml DMF, wurden 192 mg (1,19 mmol) Indol-2-carbonsäure, 228 mg (1,19 mmol) EDCI, 161 mg (1,19 mmol) HOBT und 0,458 ml (4,16 mmol) N-Methylmorpholin zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt, zwischen Ethylacetat und Wasser aufgeteilt, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt, um (1R,2S)-2-[(1H-Indol-2-ylcarbonyl)amino]cyclohexancarbonsäureethylester bereitzustellen.



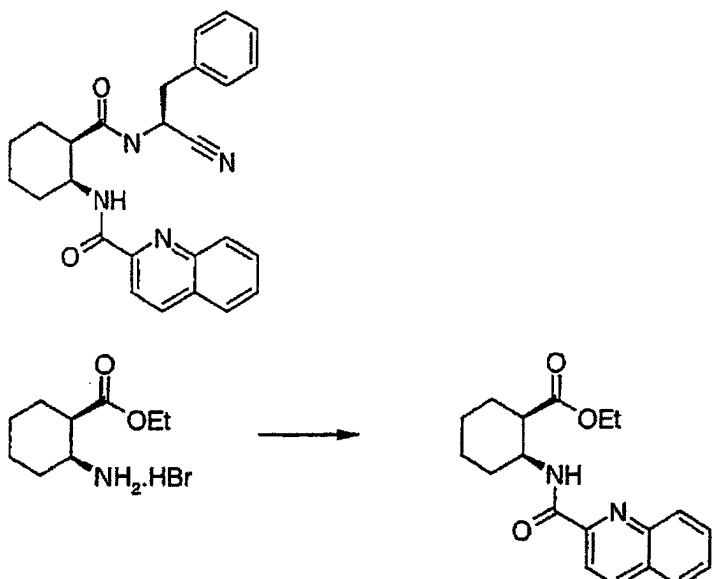
**[0073]** Das rohe Reaktionsgemisch wurde in 8 ml Methanol gelöst und 110 mg (2,62 mmol) Lithiumhydroxid, gelöst in 2 ml Wasser, wurden zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht gerührt, zwischen Dichlormethan und 1 N HCl aufgeteilt, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt, um 220 mg (1R,2S)-2-[(1H-Indol-2-ylcarbonyl)amino]cyclohexancarbonsäure [Edukt 1], rein gemäß <sup>1</sup>H NMR (66 % über zwei Schritte), bereitzustellen.



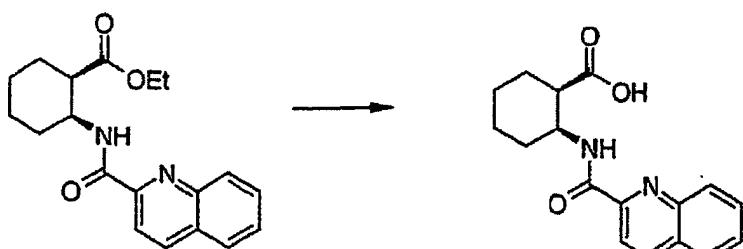
**[0074]** Zu 110 mg (0,38 mmol) der vorstehenden Säure, gelöst in 2 ml DMF, wurden 50 mg (0,38 mmol) R,S-Amino(cyclopropyl)acetonitril [Edukt 2], 73 mg (0,38 mmol) EDCI, 51 mg (0,38 mmol) HOBT und 0,146 ml (1,33 mmol) N-Methylmorpholin zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, zwischen Ethylacetat und Wasser aufgeteilt, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Säulenchromatographie, wobei mit 10 % Aceton in Dichlormethan eluiert wurde, stellte 67 mg der Titelverbindung N-[(1S,2R)-2-({[Cyano(cyclopropyl)methyl]amino}carbonyl)cyclohexyl]-1H-indol-2-carboxamid, 93 % rein gemäß HPLC (48 %), bereit.

#### Beispiel 2 (Verfahren B-1)

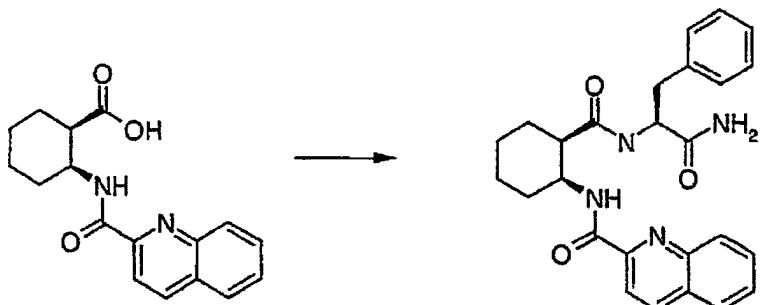
Synthese von N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-Cyano-2-phenylethyl]amino}carbonyl)cyclohexyl]chinolin-2-carboxamid



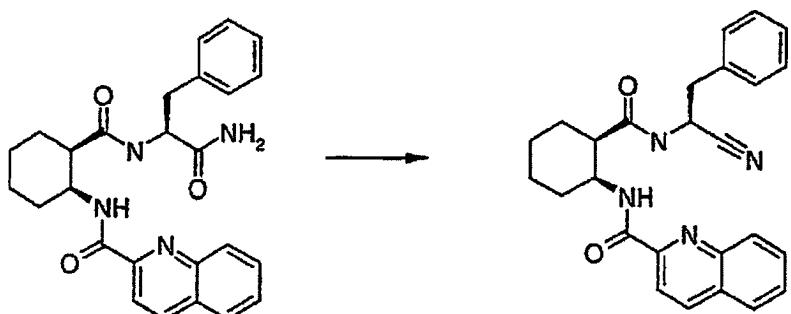
**[0075]** Zu 190 mg (0,75 mmol) (1R,2S)-2-Aminocyclohexancarbonsäureethylester HBr-Salz, gelöst in 5 ml DMF, wurden 140 mg (0,80 mmol) Chinaldinsäure, 152 mg (0,79 mmol) EDCI, 108 mg (0,80 mmol) HOBT und 0,26 ml (2,37 mmol) N-Methylmorpholin zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, zwischen Ethylacetat und Wasser aufgeteilt, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt, um 290 mg (1R,2S)-2-[(1H-Chinol-2-ylcarbonyl)amino]cyclohexancarbonsäureethylester (roh) bereitzustellen.



**[0076]** Das vorstehende rohe Reaktionsmaterial wurde in 8 ml THF gelöst und 120 mg (2,86 mmol) Lithiumhydroxid, gelöst in 2 ml Wasser, wurden zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde auf 60°C erhitzt und über Nacht gerührt, zwischen Dichlormethan und 1 N HCl aufgeteilt, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt, um 260 mg (1R,2S)-2-[(1H-Chinol-2-ylcarbonyl)amino]cyclohexancarbonsäure [Edukt 1] zu ergeben.



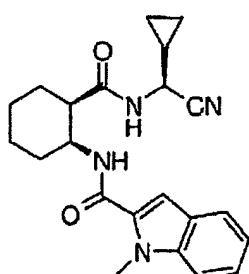
**[0077]** Zu 260 mg (0,87 mmol) der vorstehenden Säure, gelöst in 5 ml DMF, wurden 140 mg (0,85 mmol) L-Phenylalaninamid [Edukt 2], 120 mg (0,88 mmol) HOBT, 170 mg (0,88 mmol) EDCI und 0,34 ml (3,06 mmol) N-Methylmorpholin zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt, zwischen Ethylacetat und Wasser aufgeteilt, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt, um 388 mg des rohen Produkts als einen weißen Feststoff zu ergeben.



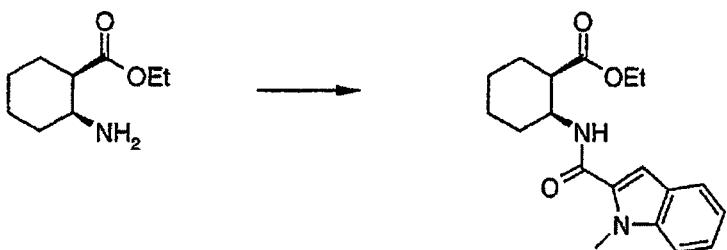
**[0078]** Zu der Lösung aus 388 mg (0,87 mmol) des vorstehenden rohen Produkts in Dichlormethan (10 ml) wurde Burgess Reagens, 210 mg (0,88 mmol) zugegeben. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Nachdem das Dichlormethan entfernt worden war, wurde der Rückstand in 2 ml MeOH gelöst und mit präparativer Dünnschichtchromatographie (Hexan : Ethylacetat 1 : 1) gereinigt, um das Produkt als einen weißen Schaum zu ergeben: 88 mg (0,21 mmol). 27,5 % Ausbeute.

### Beispiel 3 (Verfahren B-2)

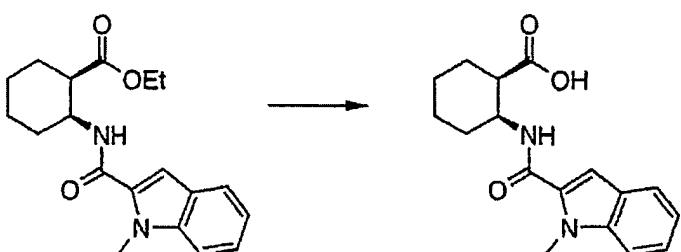
Synthese von N-[(1S,2R)-2-({[(S)-Cyano(cyclopropyl)methyl]amino}carbonyl)cyclohexyl]-1-methyl-1H-indol-2-carboxamid



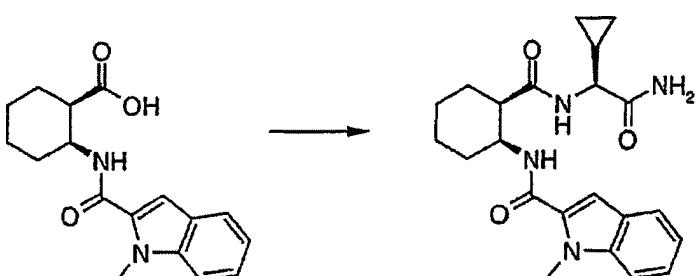
**[0079]** Dieses Beispiel veranschaulicht die Herstellung von N-[(1S,2R)-2-({[(S)-Cyano(cyclopropyl)methyl]amino}carbonyl)cyclohexyl]-1-methyl-1H-indol-2-carboxamid, ausgehend von cis-2-Amino-1-cyclohexancarbonsäureethylester und (S)-Cyclopropylglycinamid oder in einer anderen Ausführungsform von cis-2-Amino-1-cyclohexancarbonsäureethylester und (S)-Cyclopropylglycinnitril.



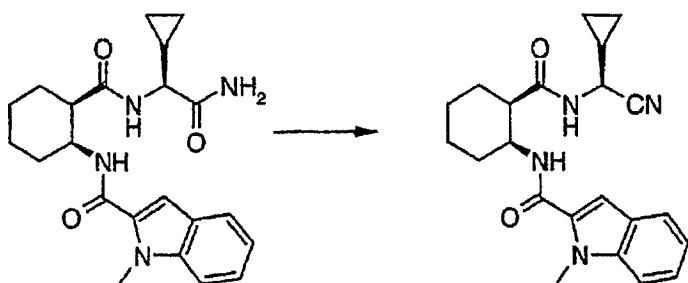
[0080] Zu einer Lösung aus cis-2-Amino-1-cyclohexancarbonsäureethylester HBr-Salz (9,03 g, 35,8 mmol), 1-Methylindol-2-carbonsäure (6,18 g, 35,3 mmol), HOBT (5,45 g, 40,3 mmol) und EDCI-HCl (7,45 g, 38,9 mmol) in 70 ml wasserfreiem DMF wurde N-Methylmorpholin (7,8 ml, 71 mmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in einem Eisbad gekühlt und mit 140 ml Wasser behandelt. 140 ml Ethylacetat wurden zu der so erhaltenen gelben Suspension zugegeben und gerührt, bis sich die Feststoffe lösten. Weitere 140 ml Ethylacetat wurden zugegeben und die organische Schicht wurde abgetrennt. Die organische Schicht wurde mit zwei 280-ml-Portionen 0,5 M HCl, 280 ml Salzlösung gewaschen, dann über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt, um einen rohen gelben Feststoff zu ergeben. Reinigung durch Säulenchromatographie (30 : 70, Ethylacetat : Hexan) ergab 10,9 g des Produkts als einen fahlgrün getönten Feststoff. Ausbeute : 90 %, MS: 329 ( $M + H^+$ ), Smp. = 98,1 – 99,0°C.



[0081] Zu einer Lösung von 0°C des Esters (10,9 g, 31,8 mmol) in 100 ml THF wurde eine Lösung aus Lithiumhydroxidhydrat (5,29 g, 126 mmol) in 100 ml Wasser zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur für 16 Stunden gerührt, dann langsam in einen Kolben gegossen, der 150 ml einer 1 M HCl-Lösung enthielt, und die so erhaltene Suspension wurde mit 200 ml Ethylacetat extrahiert. Die organische Schicht wurde abgetrennt und mit 200 ml Salzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt, um 9,49 g des Produkts als einen weißen Feststoff zu ergeben. Ausbeute: 100 %, MS: 301 ( $M + H^+$ ), Smp. = 196,0 – 198,9°C.

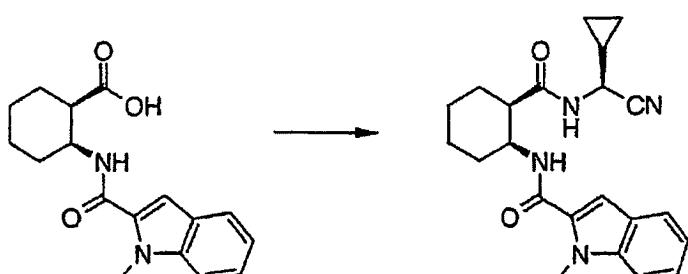


[0082] Zu einer Lösung von 0°C der Carbonsäure [Edukt 1] (10,23 g, 34,1 mmol), (S)-Cyclopropylglycinamid [Edukt 2] (4,08 g, 35,7 mmol), HOBT (6,90 g, 51,1 mmol) und EDCI HCl (9,79 g, 51,1 mmol) in 60 ml wasserfreiem DMF wurde N-Methylmorpholin (3,7 ml, 37 mmol) zugegeben. Man ließ das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur aufwärmen und rührte für 24 Stunden. Das Reaktionsgemisch wurde in einem Eisbad gekühlt und mit 100 ml Wasser behandelt. Die Suspension wurde für 1 Stunde gerührt. Das Präzipitat wurdefiltriert und mit reichlichen Mengen an 1 M HCl gewaschen, gefolgt von reichlichen Mengen an Wasser. Das Präzipitat wurde unter Vakuum getrocknet, um einen rohen, schmutzig-weißen Feststoff zu ergeben. Reinigung durch Kieselgel-Säulenchromatographie (30 : 70, Ethylacetat : Hexan) ergab 2,00 g des Amids als einen weißen Feststoff. Ausbeute: 84 %, MS: 397 ( $M + H^+$ ), Smp. = 242,5 – 245,6°C.



**[0083]** Zu einer Lösung von 0°C des Amids (10,0 g, 25,2 mmol) und wasserfreiem Pyridin (200 ml) wurde Trifluoressigsäureanhydrid (5,34 ml, 37,8 mmol) tropfenweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 15 min bei 0°C gerührt, dann wurden 250 ml 1 M wässrige HCl langsam zugegeben. Ethylacetat (200 ml) wurde zugegeben und die wässrige Schicht wurde entfernt. Weitere 200 ml Ethylacetat wurden zugegeben und die organische Schicht wurde mit 1 M wässriger HCl gewaschen, bis die wässrige Schicht sauer blieb. Die organische Schicht wurde dann mit drei Portionen Wasser, einer Portion Salzlösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingeengt, um 9,80 g eines rohen Feststoffs zu ergeben. Die Vorreinigung durch Säulenchromatographie (30 : 70, Ethylacetat : Hexan) ergab das Produkt (5,68 g, 59 %) als einen schmutzig-weißen Feststoff. Umkristallisation (83 : 17, Diethylether : Chloroform) ergab 4,63 g des Produkts als einen weißen Feststoff. Ausbeute: 48 %, MS: 379 (M + H<sup>+</sup>), Smp. = 166,0 – 168,5°C.

#### Synthese in einer anderen Ausführungsform

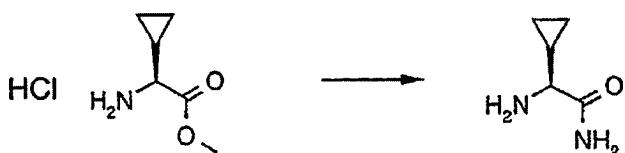


**[0084]** Zu einer Lösung der Carbonsäure [Edukt 1] (514 mg, 1,71 mmol), (S)-Cyclopropylglycinnitril [Edukt 2] (300 mg, 2,26 mmol), HOBT (255 mg, 1,89 mmol) und EDCI Hydrochlorid (366 mg, 1,91 mmol) in wasserfreiem DMF (8,0 ml) wurde N-Methylmorpholin (0,80 ml, 7,3 mmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur für 4 h gerührt, dann wurden 40 ml Wasser zugegeben und es wurde mit 40 ml Ethylacetat extrahiert. Die organische Schicht wurde mit zwei 40-ml-Portionen 1 M HCl und 40 ml Salzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt, um einen rohen weißen Schaum zu ergeben. Reinigung durch Säulenchromatographie (40 – 50 : 60 – 50, Ethylacetat : Hexan) ergab das Produkt (341 mg, 53 %) als einen weißen Feststoff als ein 83 : 17 Diastereomeren-Gemisch (Verhältnis S : R am Glycinsterozentrum wie durch <sup>1</sup>H NMR-Spektroskopie bestimmt).

#### Synthese von (S)-Cyclopropylglycinamid [Edukt 2]



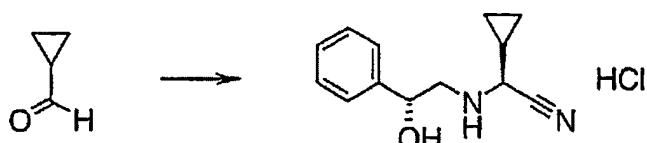
**[0085]** Zu einer Lösung von 0°C aus Thionylchlorid (7,6 ml, 104 mmol) in wasserfreiem Methanol (750 ml) wurde (S)-Cyclopropylglycin (10,0 g, 86,9 mmol, Eastman Chemical Company, Kingsport, TN) zugegeben. Man ließ das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur aufwärmen und erhitzte dann für 4 h unter Rückfluss, kühlte dann auf Raumtemperatur und engte unter Vakuum ein, um einen rohen Feststoff zu ergeben. Die Feststoffe wurden mit Aceton gewaschen, um 8,94 g des Produkts als einen weißen Feststoff zu ergeben. Ausbeute: 62 %, MS: 130 (M + H<sup>+</sup>), Smp. = 134,0 – 135,9°C.



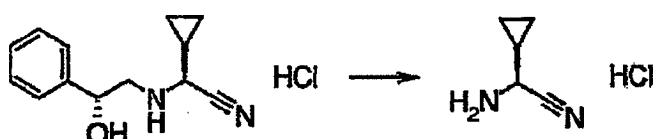
**[0086]** Zu einer Lösung von Ammoniak in Methanol (100 ml, 7 M) von 0°C in einer Bombe wurde (S)-Cyclopropylglycinethylester HCl (5,04 g, 30,4 mmol) zugegeben. Die Bombe wurde verschlossen und in ein Ölbad von 70°C für zwei Tage gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur gekühlt und eingeengt, bis sich eine Suspension bildete. Die Suspension wurde filtriert und die gesammelten Feststoffe wurden mit Methanol : Aceton (1 : 1) gewaschen. Es wurde auf diese Weise eine weitere Ausbeute an Feststoffen von der Mutterlauge erhalten und die vereinigten Feststoffe wurden getrocknet, um 3,52 g des Produkts als ein weißes Pulver zu ergeben.

Ausbeute: 100 %, MS: 115 (M + H<sup>+</sup>), Smp. = 225,0 – 231,0°C, [α]<sup>25</sup>D = + 63,0 (1,00, 1 M HCl).

#### Synthese von (S)-Cyclopropylglycinnitril



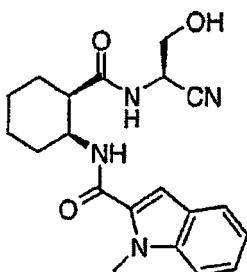
**[0087]** Zu einer Lösung von Cyclopropylcarboxaldehyd (10,27 g, 146,5 mmol) in 500 ml wasserfreiem Methylenchlorid wurde (R)-Phenylglycinol (20,06 g, 146,2 mmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur für 2 h gerührt, dann mit einem Trockeneis/Acetonbad auf – 26°C gekühlt. Trimethylsilylcyanid (39,0 ml, 292 mmol) wurde langsam über eine Spritze zugegeben, wobei die Reaktionstemperatur unter – 23°C gehalten wurde. Man ließ das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur aufwärmen und rührte über Nacht. 100 ml Methanol und 150 ml 1 M HCl wurden zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde für 1 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 150 ml 1 M Natriumhydroxid neutralisiert, die organische Schicht wurde abgetrennt und mit 400 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt, um eine gelbe Flüssigkeit zu ergeben. Das Produkt wurde als das Monohydrochloridsalz durch Behandeln des freien Amins in Methylenchlorid mit 1 M HCl in Ether isoliert, um 34,24 g eines weißen Feststoffs als ein 83 : 17 Diastereomeren-Gemisch (Verhältnis S : R an dem Glycin-Stereozentrum, wie durch <sup>1</sup>H NMR-Spektroskopie bestimmt) zu ergeben. Ausbeute: 93 %, MS: 217 (M + H<sup>+</sup>), Smp. = 106,0 – 108,1°C.



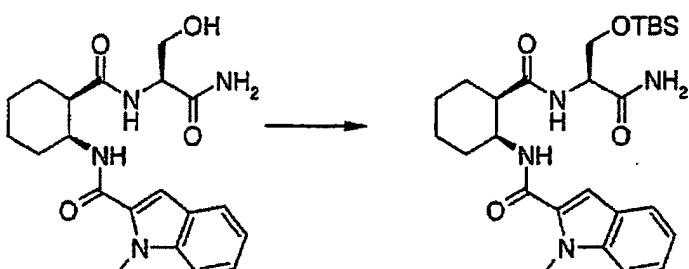
**[0088]** Zu einer Lösung von 0°C des Glycinol-Addukts (5,00 g, 19,8 mmol) in 70 ml Methanol und 35 ml Methylenchlorid wurde Bleitetraacetat (9,15 g, 20,6 mmol) portionsweise über einen 1-minütigen Zeitraum zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 30 Minuten bei 0°C gerührt und die so erhaltene Suspension wurde durch einen Celite-Pfropfen filtriert. Die gesammelten Feststoffe wurden mit 2 × 100 ml Methylenchlorid gewaschen und die organische Schicht wurde abgetrennt, mit 200 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und zum Imin (3,55 g, 97 %) als eine klare Flüssigkeit eingeengt. Das Imin wurde direkt hydrolysiert, um Cyclopropylglycinnitril durch Lösen in Ether und Behandeln mit 1 M HCl in einem Eisbad zu ergeben. Auf die Hydrolyse folgte DC durch Überwachen des Verschwindens des Imins (*R*<sub>f</sub> = 0,43, 10 : 90 EtOAc : Hexan). Nach der vollständigen Hydrolyse wurde die wässrige Schicht abgetrennt, mit Ether gewaschen, dann vorsichtig auf dem Rotationsverdampfer eingeengt (30 – 42°C Wasserbad) und unter Vakuum eingeengt, um das Produkt als einen hygroskopischen weißen Feststoff zu ergeben.

## Beispiel 4 (Verfahren B-3)

Synthese von N-[(1S,2R)-2-({[(1R)-1-Cyano-2-hydroxyethyl]amino}carbonyl)cyclohexyl]-1-methyl-1H-indol-2-carboxamid

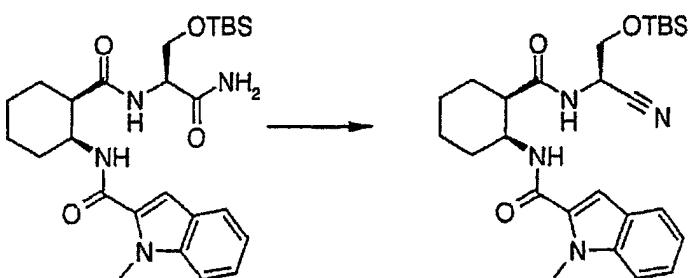


**[0089]** Dieses Beispiel veranschaulicht die Herstellung von N-[(1S,2R)-2-({[(1R)-1-Cyano-2-hydroxyethyl]amino}carbonyl)cyclohexyl]-1-methyl-1H-indol-2-carboxamid ausgehend von dem Amid 4a, das nach einem Beispiel 2 analogen Verfahren hergestellt wurde.

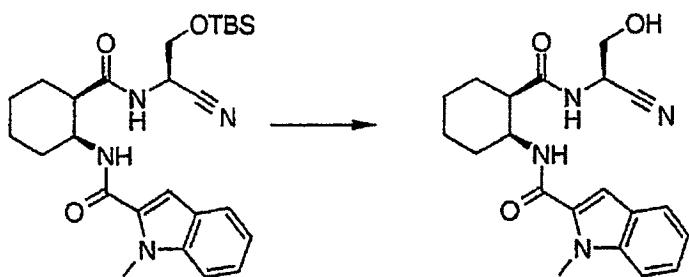


4a

**[0090]** Zu einer Lösung des Hydroxyamids (231 mg, 0,598 mmol) in wasserfreiem DMF (4 ml) wurden tert-Buylidimethylsilylchlorid (178 mg, 1,18 mmol) und Imidazol (87 mg, 1,28 mmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur für 16 h gerührt. Wasser (20 ml) und Ethylacetat (20 ml) wurden zugegeben und die wässrige Schicht wurde entfernt. Die organische Schicht wurde mit zwei Portionen Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingeengt, um einen rohen Feststoff zu ergeben. Reinigung durch Säulenchromatographie (5 : 95, Methanol : Dichlormethan) ergab 250 mg des Produkts als eine klare Flüssigkeit. Ausbeute: 83 %.



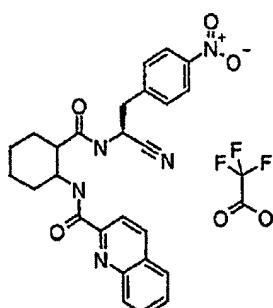
**[0091]** Zu einer Lösung von 0°C des Amids (0,25 g, 0,50 mmol) in wasserfreiem Pyridin (6 ml) wurde Trifluoressigsäureanhydrid (0,20 ml, 1,4 mmol) tropfenweise zugegeben. Das so erhaltene gelbe Reaktionsgemisch wurde bei 0°C für 10 min gerührt, dann wurden 20 ml einer 1 M HCl-Lösung zugegeben. Zu der so erhaltenen milchigen Suspension wurden 25 ml Ethylacetat zugegeben und die wässrige Schicht wurde entfernt. Die organische Schicht wurde mit zwei 20-ml-Portionen 1 M HCl und 20 ml Salzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt, um eine gelbe Flüssigkeit zu ergeben. Reinigung durch Säulenchromatographie (20 – 40 : 80 – 60, Ethylacetat : Hexan) ergab 127 mg des Produkts als einen weißen, schaumigen Feststoff. Ausbeute: 53 %, MS: 483,3 ( $M + H^+$ ).



**[0092]** Zu einer Lösung von 0°C des TBS-Ethers (117 mg, 0,242 mmol) in 6 ml wasserfreiem THF wurde eine 1 M Lösung des tert-Butylammoniumfluorids (0,30 ml, 0,30 mmol) in THF zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur aufgewärmt, unter Vakuum eingeengt und durch Säulenchromatographie gereinigt (5 : 95, Methanol : Dichlormethan), um 86 mg des Produkts als einen weißen schaumigen Feststoff zu ergeben. Ausbeute: 96 %, MS: 369 (M + H<sup>+</sup>), Smp. = 78,4 – 79,0°C.

#### Beispiel 5 (Verfahren C)

Synthese von N-[2-({[(1S)-1-Cyano-2-(4-nitrophenyl)ethyl]amino}carbonyl)cyclohexyl]chinolin-2-carboximidotrifluoracetat

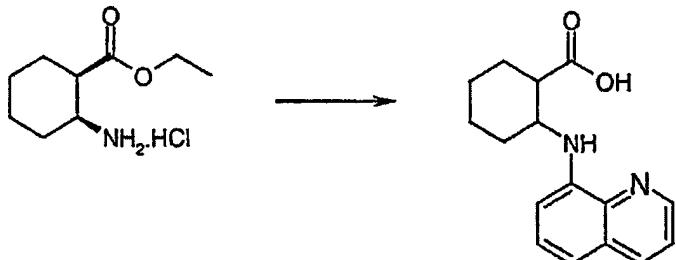
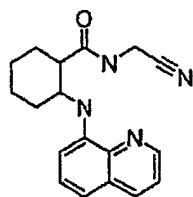


**[0093]** Zu 5,033 g 9H-Fluoren-9-ylmethoxy-2,4-dimethoxyphenyl-(4-hydroxybenzyl)carbamat Rink Polystyrolharz in einer großen Glaswaschflasche wurden 20 % Piperidin/DMF (80 ml) zugegeben. Man ließ Stickstoff für 30 Minuten durch die Umsetzung hindurchperlen, filtrierte und wusch dreimal mit 80 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, einmal mit MeOH und wieder mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Zu dem Harz wurden 3 Äq DIC (1,4 ml), 0,05 Äq DMAP (1,3 ml einer 0,116 M Lösung in THF), 3 Äq N-[9H-Fluoren-9-ylmethoxy]carbonyl]-4-nitrophenylalanin (3,9 g) zugegeben. Das Harz wurde dann in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (80 ml) suspendiert und man ließ Stickstoff über Nacht hindurchperlen. Die Umsetzung wurde filtriert und 3 Mal mit 80 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gewaschen, dann mit MeOH und wieder mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Zu dem Harz wurden 80 ml 20 % Piperidin/DMF zugegeben. Man ließ Stickstoff für 30 min durch die Umsetzung hindurchperlen, filtrierte und wusch dreimal mit 80 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, dann mit MeOH und wieder mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Zu dem Harz wurden 3 Äq EDCI (1,7 g), 1 Äq HOBr (0,41 g) und 3 Äq (1R,2S)-2-{{[2-[(1Z)-Prop-1-enyl]-3-vinyl-1H-inden-1-yl]methoxy}carbonyl]amino}cyclohexancarbonsäure (3,3 g) zugegeben. Das Harz wurde dann in NMP (80 ml) suspendiert und man ließ über Nacht Blasen hindurchperlen. Die Umsetzung wurde dann filtriert und dreimal mit 80 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gewaschen, einmal mit MeOH und wieder mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und man ließ sie in einem Vakuum-Exsikkator trocknen.

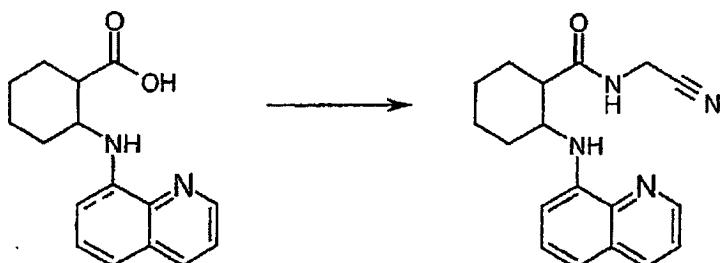
**[0094]** Zu 250 mg dieses Harzes in einem Festphasenextraktionsfläschchen wurden 20 % Piperidin/DMF (2,5 ml) zugegeben. Man ließ die Umsetzung sich für 30 Minuten absetzen, filtrierte und wusch dreimal mit 4 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, einmal mit MeOH und wieder mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Zu dem Harz wurden 3 Äq DIC (56 µl), 0,05 Äq DMAP (52 µl einer 0,116 M Lösung in THF), 3 Äq Chinaldinsäure (62,3 mg) zugegeben. Das Harz wurde dann in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2,5 ml) suspendiert und man ließ es über Nacht rotieren. Die Umsetzung wurde dann filtriert und dreimal mit 4 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gewaschen, einmal mit MeOH und wieder mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Das Harz wurde dann mit 10 % TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2,5 ml) für 30 min behandelt, filtriert und zweimal mit 2,5 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gewaschen. Das Filtrat wurde auf einem Speed-Vac eingeengt und in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2,5 ml) gelöst. Burgess-Reagens (2 Äq, 57 mg) wurde zugegeben und die Umsetzung wurde über Nacht gerührt. Die Umsetzung wurde dann auf einem Speed-Vac eingedampft und durch Reverse-Phasen-Hochdruck-Flüssigchromatographie gereinigt, um 1,8 mg einer 95 % reinen Probe zu erhalten.

## Beispiel 6 (Verfahren D)

Synthese von N-(Cyanomethyl)-2-(chinolin-8-ylamino)cyclohexancarboxamid



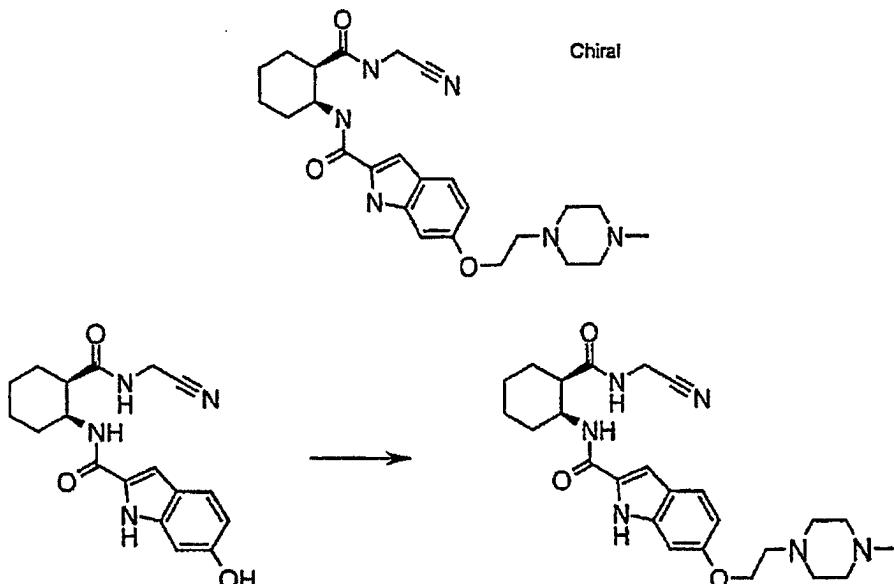
**[0095]** Zu einem ofengetrockneten Schlenkkolben, der entleert und mit Argon wiederbefüllt worden war, wurden 726 mg (3,68 mmol) Cis-2-amino-1-cyclohexancarbonsäureethylester HCl-Salz, 56 mg (0,06 mmol, 2 Mol-% Pd)  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ , 77 mg (0,12 mmol, 4 Mol-%) rac-BINAP, 881 mg (9,17 mmol) Natrium-tert-butoxid, 500 mg (3,06 mmol) 8-Chlorchinolin und 7,5 ml Toluol zugegeben. Der Kolben wurde mit einem Glasstopfen verschlossen, wobei ein Argonballon die Quelle ersetzte. Das Reaktionsgemisch wurde dann auf 90°C erhitzt und bei dieser Temperatur für 17 Stunden gerührt. Man ließ das Gemisch auf Raumtemperatur abkühlen, nahm es in Diethylether (35 ml) auf, wusch dreimal mit gesättigter Salzlösung (30 ml), trocknete über Magnesiumsulfat und engte ein, um das rohe Reaktionsgemisch bereitzustellen. Das rohe Gemisch wurde in Ethylacetat wieder gelöst, zwischen Ethylacetat und 1 N HCl aufgeteilt, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt, um 125 mg (15 %) 2-(Chinolin-8-ylamino)cyclohexancarbonsäure mit den beiden cis- und trans-Isomeren in einem Verhältnis 1:1 bereitzustellen. Bestätigt durch  $^1\text{H}$  NMR.



**[0096]** Zu 50 mg (0,19 mmol) der vorstehenden Säure, gelöst in 1,3 ml DMF, wurden 18 mg (0,19 mmol) Amidoacetonitril HCl-Salz, 37 mg (0,19 mmol) EDCI, 26 mg (0,19 mmol) HOBT und 0,09 ml (0,78 mmol) N-Methylmorpholin zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt, zwischen Ethylacetat und Wasser aufgeteilt, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Säulenchromatographie, wobei mit dem Lösungsmittelsystem Hexan : Ethylacetat (7 : 3) und mit dem Lösungsmittelsystem Hexan Ethylacetat (1 : 1) eluiert wurde, stellte 15 mg (25 %) des entsprechenden cis-/trans-Produktgemisches bereit, welches die Titelverbindung N-(Cyanomethyl)-2-(chinolin-8-ylamino)cyclohexancarboxamid ist, 99 % rein gemäß HPLC, ist.

## Beispiel 7

Synthese von N-((1S,2R)-2-{[(Cyanomethyl)amino]carbonyl}cyclohexyl)-6-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy]-1H-indol-2-carboxamid



**[0097]** Zu 85 mg (0,25 mM) 6-Hydroxy-1H-indol-2-carbonsäure-[2-(cyanomethylcarbamoyl)cyclohexyl]amid in 5 ml Dichlormethan bei 0°C wurden 144 mg (1 mM) 2-(4-Methylpiperazin-1-ylethanol, 262 mg (1 mM) Triphenylphosphin und 131 mg (0,75 mM) DEAD zugegeben. Nach mehreren Stunden ließ man das Gemisch auf Raumtemperatur aufwärmen und rührte über Nacht. Das Reaktionsgemisch wurde direkt auf einer präparativen DC-Platte gereinigt und mit 10 % Methanol/Dichlormethan eluiert. Das Produkt wurde dann zwischen 1 M HCl und Ethylacetat aufgeteilt, die wässrige Schicht wurde neutralisiert und mit Ethylacetat extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und abgezogen, um 18,9 mg 6-[2-(4-Methylpiperazin-1-yl)ethoxy]-1H-indol-2-carbonsäure-[2-(cyanomethylcarbamoyl)cyclohexyl]amid zu ergeben.

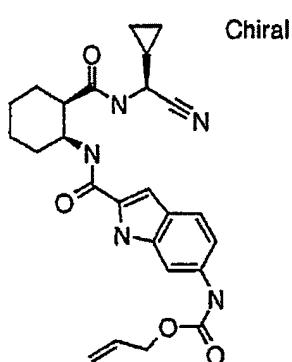
**[0098]** Ähnlich wurden hergestellt:

N-((1S,2R)-2-{[(Cyanomethyl)amino]carbonyl}cyclohexyl)-1-methyl-6-(2-morpholin-4-ylethoxy)-1H-indol-2-carboxamid unter Verwendung von Mitsunobu-Kopplung mit 2-Morpholin-4-ylethanol.

N-((1S,2R)-2-{[(Cyanomethyl)amino]carbonyl}cyclohexyl)-6-(2-morpholin-4-ylethoxy)-1H-indol-2-carboxamid unter Verwendung von Mitsunobu-Kopplung mit 2-Morpholin-4-ylethanol.

## Beispiel 8

Synthese von 2-({[(1S,2R)-2-{[(S)-Cyano(cyclopropyl)methyl]amino}carbonyl}cyclohexyl]amino}carbonyl)-1H-indol-6-ylcarbamidsäureallylester



**[0099]** Zu 2,0 g (8,96 mmol) 4-Aminobenzylalkohol, gelöst in 25 ml Dichlormethan und 1,81 ml (2,5 Äq, 22,4 mmol) Pyridin bei 0°C wurden 950  $\mu$ l (8,96 mmol) Allylchlorformiat zugegeben. Das Gemisch wurde bei 0°C für 1 h gerührt, zwischen Dichlormethan und Wasser aufgeteilt, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Das Produkt wurde unter Verwendung von Säulenchromatographie gereinigt, wobei mit 40 % Ethylace-

tat/Hexan eluiert wurde, um 2,154 g Allyloxycarbonyl-geschützten 4-Aminobenzylalkohol als ein farbloses Öl bereitzustellen.

**[0100]** Zu 2,154 g (10,39 mmol) der vorstehenden Verbindung, gelöst in 40 ml Dichlormethan bei 0°C, wurden 4,41 g (10,39 mmol) Dess-Martin-Periodinan zugegeben. Das Gemisch wurde bei 0°C für 1 h gerührt, zwischen Dichlormethan und Wasser aufgeteilt, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Das Produkt wurde unter Verwendung von Säulenchromatographie gereinigt, wobei mit 40 % Ethylacetat/Hexan eluiert wurde, um 1,726 g von 2 (4-Formylphenylcarbamidsäureallylester) als ein farbloses Öl bereitzustellen.

**[0101]** Zu einer Lösung aus 689 mg (10,13 mmol) Natriummethoxid in 5 ml absolutem Ethanol bei 0°C wurde eine Lösung aus 500 mg (2,44 mmol) von 2 und 1,25 g (9,75 mmol) Ethylazidoacetat, gelöst in 5 ml absolutem Ethanol, und 1 ml Tetrahydrofuran tropfenweise über 5 Minuten zugegeben. Das Gemisch wurde bei 0°C für 1,5 h gerührt, dann zwischen Ethylacetat und 1 N HCl aufgeteilt, bis es neutral war. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, eingeengt und durch Säulenchromatographie gereinigt, wobei mit 25 % Ethylacetat/Hexan eluiert wurde, um 385 mg von 3 ((2E)-3-(4-{[(Allyloxy)carbonyl]amino}phenyl)-2-azidoprop-2-ensäureethylester) als einen gelben Feststoff bereitzustellen.

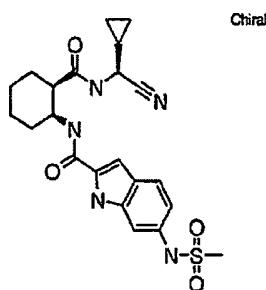
**[0102]** 385 mg (1,217 mmol) von 3 wurden in 25 ml Toluol gelöst (~ 0,05 M Lösung). Das Gemisch wurde für 2 h auf 80°C erhitzt, gekühlt und eingeengt. Die Reinigung durch Säulenchromatographie, wobei mit 25 % Ethylacetat/Hexan eluiert wurde, stellte 134 mg von 4 (6-{[(Allyloxy)carbonyl]amino}-1H-indol-2-carbonsäureethylester) als einen gelben Feststoff bereit.

**[0103]** Zu 134 mg (0,465 mmol) von 4, gelöst in 5 ml Methanol, wurden 43 mg (1,023 mmol) Lithiumhydroxid, gelöst in 1 ml Wasser, zugegeben. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt, zwischen Ethylacetat und 1 N HCl aufgeteilt, bis es neutral war, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt, um 118 mg von 5 (6-{[(Allyloxy)carbonyl]amino}-1H-indol-2-carbonsäure) als einen farblosen Feststoff bereitzustellen.

**[0104]** Nach dem Verfahren von Beispiel 1, jedoch indem Indol-2-carbonsäure mit 5 ersetzt wird, ergab sich die Titelverbindung als einen farblosen Feststoff.

#### Beispiel 9

Synthese von N-[(1S,2R)-2-({[(S)-Cyano(cyclopropyl)methyl]amino}carbonyl)cyclohexyl]-6-[{(methylsulfonyl)amino}-1H-indol-2-carboxamid



**[0105]** Zu 4,97 g (40,35 mmol) 4-Aminobenzylalkohol, gelöst in 30 ml, wurden 9,69 g (44,39 mmol) Di-tert-butylcarbonat zugegeben. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt, zwischen Ethylacetat und Wasser aufgeteilt, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt, um 8,4 g t-Butyloxycarbonyl-geschützten 4-Aminobenzylalkohol als einen farblosen Feststoff zu ergeben.

**[0106]** Zu 4,79 g (21,65 mmol) der vorstehenden Verbindung, gelöst in 50 ml Dichlormethan, wurden 9,19 g (21,65 mmol) Dess-Martin-Periodinan zugegeben. Das Gemisch wurde für 2 h gerührt, zwischen Dichlormethan und Wasser aufgeteilt, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Das Produkt wurde unter Verwendung von Säulenchromatographie gereinigt, wobei mit 25 % Ethylacetat/Hexan eluiert wurde, um 3,0 g von 6 (4-Formylphenylcarbamidsäure-tert-butylester) als einen farblosen Feststoff bereitzustellen.

**[0107]** Zu einer Lösung aus 13,45 mmol Natriummethoxid in 6 ml absolutem Methanol bei 0°C wurde eine Lösung aus 717 mg (3,24 mmol) von 6 und 1,49 g (12,96 mmol) Methylazidoacetat, gelöst in 6 ml absolutem Methanol, tropfenweise über 5 Minuten zugegeben. Das Gemisch wurde bei 0°C für 6 h gerührt, dann zwischen Ethylacetat und Essigsäure aufgeteilt, bis es neutral war. Die organische Phase wurde über Magnesi-

umsulfat getrocknet, eingeengt und durch Säulenchromatographie gereinigt, wobei mit 25 % Ethylacetat/Hexan eluiert wurde, um 551 mg von 7 ((2E)-2-Azido-3-{4-[*tert*-butoxycarbonyl]amino}phenyl)prop-2-ensäuremethylester als einen gelben Feststoff zu ergeben.

**[0108]** 851 mg (2,67 mmol) von 7 wurden in 40 ml Toluol gelöst. Das Gemisch wurde für 2 h auf 80°C erhitzt, gekühlt und eingeengt. Reinigung durch Säulenchromatographie, wobei mit 25 % Ethylacetat/Hexan eluiert wurde, stellte 551 mg von 8 (6-[*tert*-Butoxycarbonyl]amino)-1H-indol-2-carbonsäuremethylester) als einen gelben Feststoff bereit.

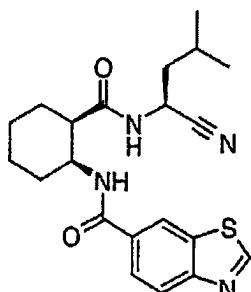
**[0109]** Zu 551 mg 8, gelöst in 15 ml Dichlormethan, wurden 5 ml Trifluoressigsäureanhydrid zugegeben und das Gemisch wurde bei Raumtemperatur für 1,5 h gerührt. Das Gemisch wurde zwischen Dichlormethan und 1 N Natriumhydroxid aufgeteilt, bis es neutral war, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Es wurden 360 mg des rohen 6-Amino-1H-indol-2-carbonsäuremethylesters erhalten. Zu 200 mg (1,05 mmol) des rohen Produkts, gelöst in 5 ml Dichlormethan und 340 µl Pyridin bei 0°C wurden 81 µl Methansulfonylchlorid zugegeben. Das Gemisch wurde bei 0°C für 1 h gerührt, zwischen Dichlormethan und 1 N Salzsäure aufgeteilt, bis es neutral war, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt, um 333 mg von 9 (6-[*(Methylsulfonyl)amino*]-1H-indol-2-carbonsäuremethylester) als rohes Produkt zu erhalten.

**[0110]** Zu 333 mg (1,24 mmol) von 9, gelöst in 8 ml Methanol, wurden 130 mg (3,10 mmol) Lithiumhydroxid, gelöst in 2 ml Wasser, zugegeben. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt, zwischen Ethylacetat und 1 N Salzsäure aufgeteilt, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt, um 230 mg von 10 (6-[*(Methylsulfonyl)amino*]-1H-indol-2-carbonsäure) zu ergeben.

**[0111]** Nach dem Verfahren von Beispiel 1, jedoch indem Indol-2-carbonsäure mit 10 ersetzt wurde, ergab sich die Titelverbindung als ein farbloser Feststoff.

#### Beispiel 10

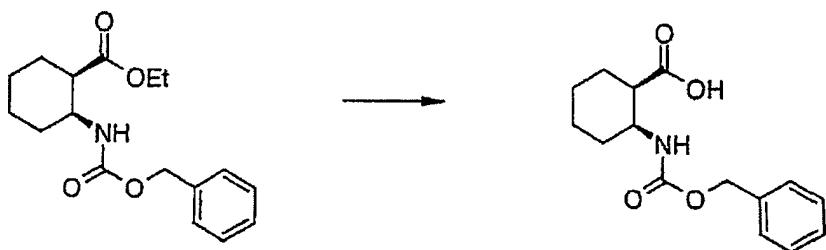
Synthese von N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-Cyano-3-methylbutyl]amino}carbonyl)cyclohexyl]-1,3-benzothiazol-6-carboxamid



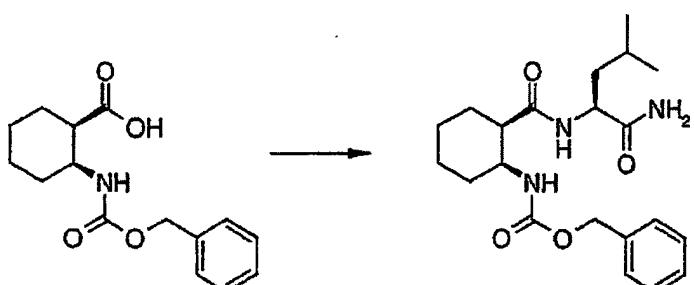
**[0112]** Dieses Beispiel veranschaulicht die Synthese von N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-Cyano-3-methylbutyl]amino}carbonyl)cyclohexyl]-1,3-benzothiazol-6-carboxamid, ausgehend von *cis*-2-Amino-1-cyclohexancarbonsäureethylester.



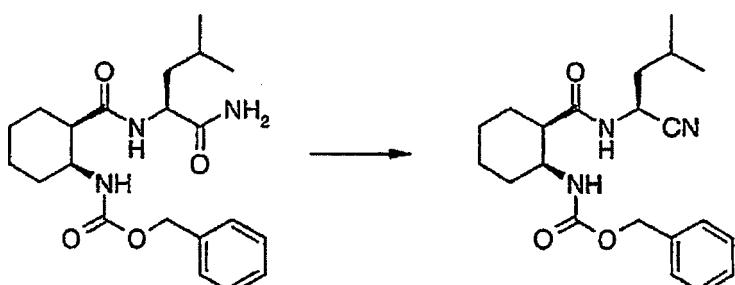
**[0113]** Zu einer Lösung von 0°C von *cis*-2-Amino-1-cyclohexancarbonsäureethylester HBr-Salz (22,34 g, 88,6 mmol) in 250 ml Methylenchlorid wurden Benzylchlorformiat (12,6 ml, 88,3 mmol) und 250 ml einer wässrigen Natriumcarbonatlösung zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 24 h bei Umgebungstemperatur gerührt. Die organische Schicht wurde abgetrennt und mit 250 ml Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt, um einen rohen Feststoff zu ergeben. Das Produkt wurde durch Säulenchromatographie (10 – 50 90 – 50 Ethylacetat/Hexan) gereinigt, um 26,45 g einer klaren Flüssigkeit zu ergeben. Ausbeute: 98 %, MS: 306 (M + H<sup>+</sup>).



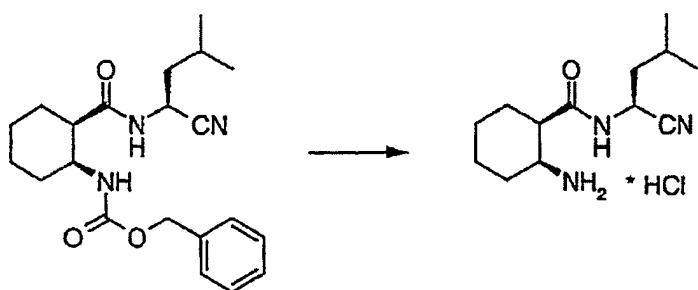
**[0114]** Der Ester (26,45 g, 86,62 mmol) wurde in 250 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit einer Lösung aus Lithiumhydroxid Monohydrat (10,65 g, 256 mmol) in 250 ml Wasser behandelt und bei Umgebungstemperatur für 24 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 0°C gekühlt und mit 300 ml einer 1 N HCl-Lösung neutralisiert. Ethylacetat (400 ml) wurde zugegeben und die organische Schicht wurde abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt, um einen rohen Feststoff zu ergeben. Das Produkt wurde durch Umkristallisation aus Ethylacetat/Hexan gereinigt, um 19,60 g eines weißen Feststoffs zu ergeben. Ausbeute: 82 %, MS: 278 (M + H<sup>+</sup>), Smp. = 120,1 – 123,1°C.



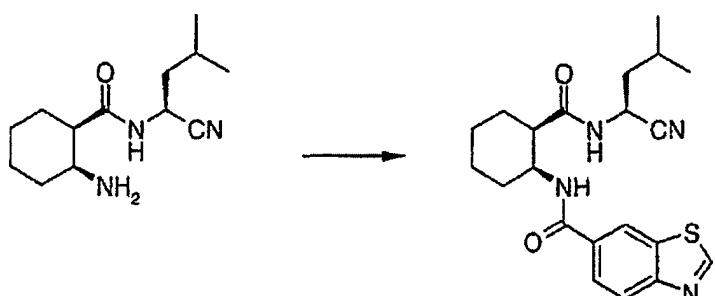
**[0115]** Zu einer Lösung der Carbonsäure (10,2 g, 36,9 mmol), L-Leucinamid Hydrochlorid (6,18 g, 40,5 mmol), EDCI Hydrochlorid (5,48 g, 40,6 mmol) und HOBT (5,48 g, 40,6 mmol) in 100 ml wasserfreiem DMF wurde N-Methylmorpholin (12,0 ml, 109 mmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei Umgebungstemperatur für 24 h gerührt, dann wurden 300 ml Wasser und 400 ml Ethylacetat zugegeben. Die organische Schicht wurde abgetrennt und mit 300-ml-Portionen einer 0,5 M HCl-Lösung, 300 ml Wasser gewaschen, dann über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und aus Ethylacetat/Hexan umkristallisiert, um 13,2 g des Produkts als einen weißen Feststoff zu ergeben. Ausbeute: 92 %, MS: 412 (M + Na<sup>+</sup>), Smp. = 188,0 – 189,5°C.



**[0116]** Zu einer Lösung von 0°C des Amids (13,2 g, 33,9 mmol) in 150 ml wasserfreiem Pyridin wurde Trifluoressigsäureanhydrid (5,50 ml, 38,9 mmol) tropfenweise langsam über einen Zeitraum von 3 min zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 15 min gerührt und dann in eine Aufschämmung von Eis und 1 N HCl-Lösung gegossen. Das Gemisch wurde mit 500 ml Ethylacetat extrahiert, mit drei 400-ml-Portionen 1 N HCl, 400 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt, um einen rohen Feststoff zu ergeben. Umkristallisation aus Ethylacetat/Hexan ergab 11,3 g des Produkts als einen weißen Feststoff. Ausbeute: 90 %, MS: 394 (M + Na<sup>+</sup>), Smp. = 103,6 – 106,5°C.



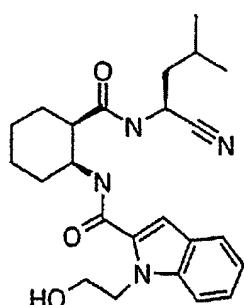
**[0117]** Eine Lösung des Carbamats (11,3 g, 30,4 mmol) und Palladium auf Aktivkohle (1,0 g, 10 Gew.-%) in 250 ml Ethylacetat wurde für 24 h unter einer Wasserstoffatmosphäre gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde durch einen Celitepropfen filtriert, eingeengt, dann mit einer 1 N Lösung von HCl in Ether (35 ml) behandelt. Die so erhaltene Suspension wurde filtriert und getrocknet, um 5,96 g des Hydrochloridsalzes des Produkts als ein weißes, hygroskopisches Pulver zu ergeben. Ausbeute. 72 %, MS: 238 ( $M + H^+$ ), Smp. = 133,3 – 135,0°C.



**[0118]** Zu einer Lösung des Amins (220 mg, 0,927 mmol), 1,3-Benzothiazol-6-carbonsäure (184 mg, 1,03 mmol), EDCI Hydrochlorid (195 mg, 1,02 mmol), HOBT (140 mg, 1,04 mmol) in 6,0 ml DMF wurde N-Methylmorpholin (0,3 ml, 2,73 mmol) zugegeben und es wurde bei Umgebungstemperatur für 24 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zwischen 30 ml Wasser und 30 ml Ethylacetat aufgeteilt. Die organische Schicht wurde mit zwei 30-ml-Portionen 1N HCl-Lösung, 30 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, eingeengt und durch Säulenchromatographie (Methanol/Methylenchlorid, 3 : 97) gereinigt, um 297 mg des Produkts als einen weißen Feststoff zu ergeben. Ausbeute: 80 %, MS: 399 ( $M + H^+$ ), Smp. = 199,6 – 201,2°C.

#### Beispiel 11

Synthese von N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-Cyano-3-methylbutyl]amino}carbonyl)cyclohexyl]-1-(2-hydroxyethyl)-1H-indol-2-carboxamid

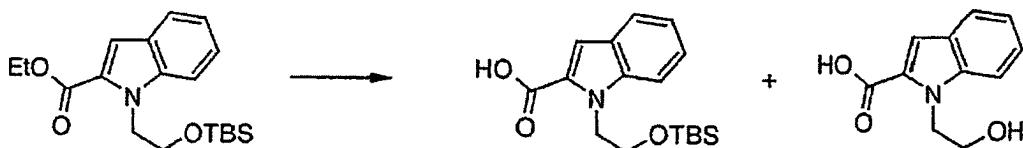


**[0119]** Dieses Beispiel veranschaulicht die Synthese von N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-Cyano-3-methylbutyl]amino}carbonyl)cyclohexyl]-1-(2-hydroxyethyl)-1H-indol-2-carboxamid, ausgehend von Indol-2-carbonsäureethylester.

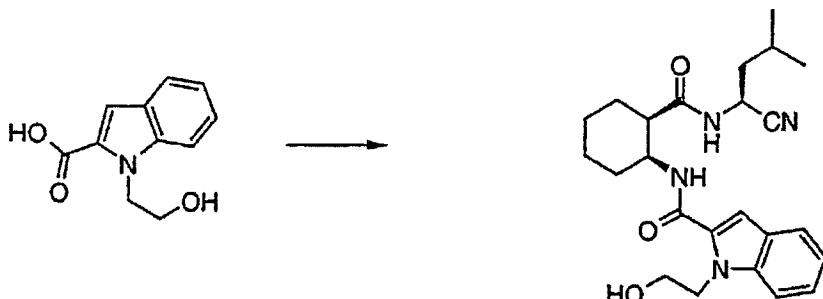


**[0120]** Zu einer Lösung von 0°C von Indol-2-carbonsäureethylester (2,82 g, 14,9 mmol) in 25 ml wasserfreiem

DMF wurde Natriumhydridpulver (0,45 g, 17,8 mmol) portionsweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde gerührt, bis die Gasentwicklung nachließ (10 min), dann wurde (2-Brommethoxy)-tert-butyldimethylsilan (3,50 ml, 16,3 mmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde in ein Ölbad von 30°C für 3 h eingebracht. Eine weitere Menge von (2-Brommethoxy)-tert-butyldimethylsilan (0,50 ml, 2,33 mmol) wurde zugegeben und die Ölbadtemperatur wurde auf 52°C für 2 h erhöht. Das gekühlte Reaktionsgemisch wurde in eine Aufschämmung von Eiswasser gegossen und mit 250 ml Ethylacetat extrahiert. Die organische Schicht wurde mit zwei 250-ml-Portionen Salzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, eingeengt und durch Säulenchromatographie (Ethylacetat/Hexan, 10 : 90) gereinigt, um 3,88 g des Produkts als eine klare Flüssigkeit zu ergeben. Ausbeute: 75 %, MS: 348 (M + H<sup>+</sup>).



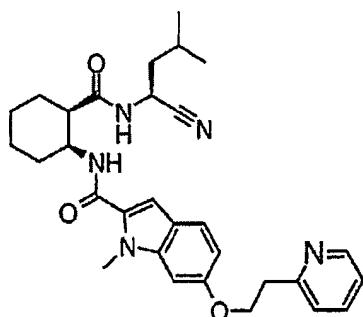
**[0121]** Eine Lösung des vorstehenden Esters (3,82 g, 11,0 mmol) in 40 ml THF wurde mit einer Lösung aus Lithiumhydroxid Monohydrat (2,20 g, 52,9 mmol) in 40 ml Wasser und 20 ml Methanol behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde unter Rückfluss für 10 min erhitzt, dann gekühlt und bei Umgebungstemperatur für 2 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf eine Aufschämmung aus Eis und einer 1 N HCl-Lösung gegossen und mit 50 ml Ethylacetat extrahiert. Die organische Schicht wurde mit 100 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt, um 2,50 g eines weißen Feststoffs als ein 1 : 1 Gemisch aus zwei Carbonsäureprodukten (wie durch <sup>1</sup>H NMR-Spektroskopie bestimmt) zu ergeben. Das Gemisch wurde in der nächsten Kopplungsreaktion ohne weitere Reinigung verwendet.



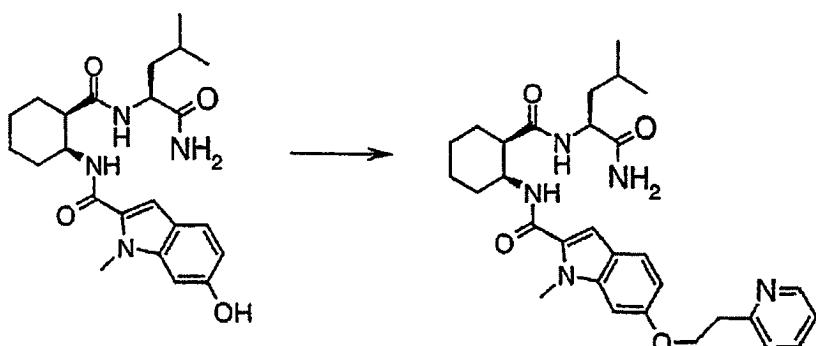
**[0122]** Die vorstehende Carbonsäure (0,67 g, 1,63 mmol als ein 1 : 1 Gemisch von Alkohol/Sylether, siehe vorstehendes Schema), Amin (0,45 g, 1,90 mmol), EDCI Hydrochlorid (0,42 g, 2,20 mmol), HOBT (0,28 g, 2,07 mmol) und N-Methylmorpholin (0,50 ml, 4,55 mmol) in 18 ml wasserfreiem DMF wurden bei Umgebungstemperatur für 24 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zwischen 50 ml Wasser und 50 ml Ethylacetat aufgeteilt. Die organische Schicht wurde mit zwei 50-ml-Portionen einer 1 N HCl-Lösung, 50 ml Wasser gewaschen, dann über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, eingeengt und durch Säulenchromatographie (40 : 60 Ethylacetat/Hexan) gereinigt, um 184 mg des Produkts als einen weißen schaumigen Feststoff zu ergeben. Ausbeute 27 %, MS: 425,2 (M + H<sup>+</sup>), Smp. = 59,0 – 63,5°C.

#### Beispiel 12

N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-Cyano-3-methylbutyl]amino}carbonyl)cyclohexyl]-1-methyl-6-(2-pyridin-2-ylethoxy)-1H-indol-2-carboxamid, Verbindung 4-3



**[0123]** Diese Verbindung wurde durch eine Abänderung des Verfahrens B-2 hergestellt. Ein Zwischenprodukt in Verfahren B-2, N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-Carboxamid-3-methylbutyl]amino}carbonyl)cyclohexyl]-6-hydroxy-1-methyl-1H-indol-2-carboxamid, wurde einer Mitsunobu-Kopplung unterzogen.



**[0124]** Zu einem Kolben unter Stickstoff wurden 0,10 g (0,23 mM) N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-Carboxamid-3-methylbutyl]amino}carbonyl)cyclohexyl]-6-hydroxy-1-methyl-1H-indol-2-carboxamid, 0,122 g (0,47 mM) Triphenylphosphin und 0,057 g (0,47 mM) 2-Pyridin-2-ylethanol zusammen mit 3 ml Dimethylformamid zugegeben. Der Kolben wurde in einem Eis-Salz-Bad gekühlt. 0,047 ml (0,47 mm) Azodicarbonylsäurediethylester wurden in vier Portionen einmal alle zwanzig Minuten zugegeben. Zusätzliche 0,122 g Triphenylphosphin, 0,057 g 2-Pyridin-2-ylethanol und 0,074 ml Azodicarbonylsäurediethylester wurden auf die gleiche Weise zugegeben. Nach dem Rühren über Nacht bei Raumtemperatur wurden weitere 0,122 g Triphenylphosphin und 0,074 ml Azodicarbonylsäurediethylester bei Raumtemperatur zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde unter Vakuum eingeengt, um das Lösungsmittel zu entfernen, und 25 ml Ethylacetat wurden zugegeben. Dies wurde dreimal mit 25 ml 0,1 M Salzsäure extrahiert, die organische Schicht wurde entfernt und die Extrakte wurden mit wässrigem Natriumcarbonat bis zu einem pH-Wert von 8 behandelt und dreimal mit 25 ml Ethylacetat extrahiert. Die Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt und der Rückstand wurde auf einer präparativen DC Kieselgel-Platte gereinigt, wobei mit 5 % Methanol, 95 % Dichlormethan eluiert wurde, um N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-Carboxamid-3-methylbutyl]amino}carbonyl)cyclohexyl]-1-methyl-6-(2-pyridin-2-ylethoxy)-1H-indol-2-carboxamid zu ergeben.

**[0125]** Dieses Produkt, N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-Carboxamid-3-methylbutyl]amino}carbonyl)cyclohexyl]-1-methyl-6-(2-pyridin-2-ylethoxy)-1H-indol-2-carboxamid, wird durch den letzten Schritt des Verfahrens B-2 in das gewünschte N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-Cyano-3-methylbutyl]amino}carbonyl)cyclohexyl]-1-methyl-6-(2-pyridin-2-ylethoxy)-1H-indol-2-carboxamid umgewandelt.

#### Beispiel 13 – Synthese von Zwischenprodukten

##### 6-Hydroxy-1-methyl-1H-indol-2-carbonsäure

**[0126]** Diese Carbonsäure wurde verwendet, um die Verbindungen 2-4, 2-6, 2-14, 2-18, 2-19, 4-2, 4-3 und 4-4 herzustellen.

##### Schritt 1. N-Methylierung



**[0127]** Zu einem Kolben unter Stickstoff wurden 3,0 Gramm (60 %, 75,2 mM) Natriumhydrid zugegeben. Der Feststoff wurde zweimal mit Hexan gespült und 30 ml DMF wurden zugegeben. Eine Lösung von 14,03 g (68,4 mM) 6-Methoxy-1H-indol-2-carbonsäuremethylester in 15 ml DMF wurde in Portionen zugegeben. Nachdem die Gasentwicklung aufgehört hatte, wurde das Gemisch in einem Eisbad abgeschreckt und 14,07 g (99,13 mM) Iodmethan, gemischt mit 5 ml DMF, wurden zugegeben. Man ließ das Gemisch auf Raumtemperatur aufwärmen und rührte über Nacht. Die Umsetzung wurde mit Wasser und einer kleinen Menge wässriger HCl gequencht. Das DMF wurde unter Vakuum entfernt und der Rückstand wurde zwischen Wasser und Ethylacetat aufgeteilt. Die Ethylacetatschicht wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, abgezogen und der Feststoff wurde

durch Säulenchromatographie auf Kieselgel gereinigt (Gradient von 10 bis 30 % Ethylacetat/Hexan), um 6-Methoxy-1-methyl-1H-indol-2-carbonsäuremethylester, 13,47 g (M/S 220,2, M + H) als einen weißen Feststoff zu ergeben. Diese Verbindung wurde in die Carbonsäure hydrolysiert und verwendet, um die Verbindungen 1-24, 1-33, 1-34 und 2-15 herzustellen.

Schritt 2. Abspaltung der 6-Methoxygruppe und des Methylesters



**[0128]** Zu einem Kolben unter Stickstoff wurden 576 mg (2,63 mM) 6-Methoxy-1-methyl-1H-indol-2-carbonsäuremethylester und 30 ml Dichlormethan zugegeben. Das Gemisch wurde auf -60°C in einem Trocken-eis-Aceton-Bad gekühlt und 16 ml 1 M Bortribromid in Dichlormethan (16 mM) wurden zugegeben. Nach dem Rühren für 45 Minuten bei -60°C ließ man das Gemisch auf Raumtemperatur aufwärmen und rührte für 5 Stunden. Das Gemisch wurde in 200 ml gesättigte Natriumbicarbonatlösung gegossen und für 30 Minuten gerührt. Salzsäure wurde zugegeben, bis die Lösung sauer wurde, Ethylacetat wurde zugegeben und das Gemisch durch einen Celitepropfen filtriert, um unlösliche Feststoffe zu entfernen. Die Ethylacetatschicht wurde abgetrennt und die wässrige wurde zwei weitere Male mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten Ethylacetatschichten wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und abgezogen, um 6-Hydroxy-1-methyl-1H-indol-2-carbonsäure (M/S, ES-, 190,2 M - H) zu ergeben.

6-Hydroxy-1H-indol-2-carbonsäure

**[0129]** 6-Methoxy-1H-indol-2-carbonsäuremethylester ergab, wenn er Schritt 2 unterzogen wurde, 6-Hydroxy-1H-indol-2-carbonsäure, welche in der Herstellung der Verbindungen 2-5, 2-13, 2-17 und 2-19 verwendet wurde.

Verbindungstabellen

**[0130]** Verschiedene Verbindungen der allgemeinen Formel (I) sind nach den in den vorstehenden Beispielen beschriebenen Verfahren hergestellt worden. Die folgenden Tabellen zeigen ihre Strukturen, analytischen Daten und die Verfahren, die zu ihrer Herstellung verwendet wurden.

## Verbindungstabelle 1

Verb. #	Verbindungsname	Verfahren	Edukt 1	Edukt 2	MW	MS
1-1	N-[(1S,2R)-2-({[Cyano(cyclopropyl)-methyl]amino}carbonyl)-cyclohexyl]-1H-indol-2-carboxamid	A	(1R,2S)-2-[(1H-indol-2-ylcarbonyl)-amino]cyclohexan-carbonsäure	R,S-Amino-(cyclopropyl)-acetonitril	364,44	364
1-2	N-((1S,2R)-2-{[(Cyanomethyl)amino]-carbonyl}cyclohexyl)-1H-indol-2-carboxamid	A	(1R,2S)-2-[(1H-Indol-2-ylcarbonyl)-amino]cyclohexan-carbonsäure	Amino-acetonitril	324,38	324
1-3	N-[(1S,2R)-2-({[Cyano(cyclopropyl)-methyl]amino}carbonyl)-cyclohexyl]-1H-indol-2-carboxamid	A	(1R,2S)-2-[(1H-Indol-2-ylcarbonyl)-amino]cyclohexan-carbonsäure	R,S-Amino-(cyclopropyl)-acetonitril	364,45	364
1-4	N-[(1S,2R)-2-({[Cyano(cyclopropyl)-methyl]amino}carbonyl)-cyclohexyl]-5-fluor-1H-indol-2-carboxamid	A	(1R,2S)-2-[(5-Fluor-1H-indol-2-ylcarbonyl)-amino]cyclohexan-carbonsäure	R,S-Amino-(cyclopropyl)-acetonitril	382,44	382
1-5	N-[(1S,2R)-2-({[Cyano(cyclopropyl)-methyl]amino}carbonyl)-cyclohexyl]-1-methyl-1H-indol-2-carboxamid	A	(1R,2S)-2-[(1-Methyl-1H-indol-2-ylcarbonyl)-amino]cyclohexan-carbonsäure	R,S-Amino-(cyclopropyl)acetonitril	378,48	378

Verb. #	Verbindungsname	Verfahren	Edukt 1	Edukt 2	MW	MS
1-6	5-Chlor-N-[(1S,2R)-2-({[cyano(cyclopropyl)-methyl]amino}carbonyl)-cyclohexyl]-1H-indol-2-carboxamid	A	(1R,2S)-2-[(5-Chlor-1H-indol-2-ylcarbonyl)-amino]cyclohexan carbonsäure	R,S-Amino-(cyclopropyl)-acetonitril	398,9	398
1-7	N-[(1S,2R)-2-({[Cyano(cyclopropyl)-methyl]amino}carbonyl)-cyclohexyl]-1H-indol-5-carboxamid	A	(1R,2S)-2-[(1H-Indol-5-ylcarbonyl)-amino]cyclohexan carbonsäure	R,S-Amino-(cyclopropyl)-acetonitril	364,45	364
1-8	6-(Benzylxy)-N-[(1S,2R)-2-({[cyano(cyclopropyl)-methyl]amino}carbonyl)cyclohexyl]-5-methoxy-1H-indol-2-carboxamid	A	(1R,2S)-2-[(6-Benzylxy-5-methoxy-1H-indol-2-carbonyl)amino]-cyclohexan carbonsäure	R,S-Amino-(cyclopropyl)-acetonitril	500,59	500
1-9	N-[(1S,2R)-2-({[Cyano(cyclopropyl)-methyl]amino}carbonyl)-cyclohexyl]-1H-indol-3-carboxamid	A	(1R,2S)-2-[(1H-Indol-3-carbonyl)-amino] cyclohexan carbonsäure	R,S-Amino-(cyclopropyl)-acetonitril	364,44	364
1-10	N-[(1S,2R)-2-({[Cyano(cyclopropyl)-methyl]amino}-carbonyl)cyclohexyl]-5-ethyl-1H-indol-2-carboxamid	A	(1R,2S)-2-[(5-Ethyl-1H-indol-2-carbonyl)amino]-cyclohexan carbonsäure	R,S-Amino-(cyclopropyl)-acetonitril	392,5	392
1-11	5-Brom-N-[(1S,2R)-2-({[cyano(cyclopropyl)-methyl]amino}carbonyl)-cyclohexyl]-1H-indol-2-carboxamid	A	(1R,2S)-2-[(5-Brom-1H-indol-2-carbonyl)amino]-cyclohexan carbonsäure	R,S-Amino-(cyclopropyl)-acetonitril	443,34	443

Verb. #	Verbindungsname	Verfahren	Edukt 1	Edukt 2	MW	MS
1-12	N-[(1S,2R)-2-({[Cyano(cyclopropyl)-methyl]amino}carbonyl)-cyclohexyl]-4-methoxy-1H-indol-2-carboxamid	A	(1R,2S)-2-[(4-Methoxy-1H-indol-2-carbonyl)-amino]-cyclohexan-carbonsäure	R,S-Amino-(cyclopropyl)-acetonitril	394,47	394
1-13	N-[(1S,2R)-2-({[Cyano(cyclopropyl)-methyl]amino}carbonyl)-cyclohexyl]-6-methoxy-1H-indol-2-carboxamid	A	(1R,2S)-2-[(6-Methoxy-1H-indol-2-carbonyl)-amino]-cyclohexan-carbonsäure	R,S-Amino-(cyclopropyl)-acetonitril	394,47	394
1-14	N-[(1S,2R)-2-({[Cyano(cyclopropyl)-methyl]amino}carbonyl)-cyclohexyl]-5-hydroxy-1H-indol-2-carboxamid	A	(1R,2S)-2-[(5-Hydroxy-1H-indol-2-carbonyl)-amino]-cyclohexan-carbonsäure	R,S-Amino-(cyclopropyl)-acetonitril	380,44	380
1-15	N-[(1S,2R)-2-({[Cyano(cyclopropyl)-methyl]amino}carbonyl)-cyclohexyl]-4,6-dimethoxy-1H-indol-2-carboxamid	A	(1R,2S)-2-[(4,6-Dimethoxy-1H-indol-2-carbonyl)-amino]-cyclohexan-carbonsäure	R,S-Amino-(cyclopropyl)-acetonitril	424,49	424
1-16	N-((1S,2R)-2-{[(Cyanomethyl)amino]carbonyl}cyclohexyl)-1-methyl-1H-indol-2-carboxamid	A	(1R,2S)-2-[(1-Methyl-1H-indol-2-carbonyl)amino]-cyclohexan-carbonsäure	Amino-acetonitril	338,40	338

Verb. #	Verbindungsname	Verfahren	Edukt 1	Edukt 2	MW	MS
1-17	N-((1S,2R)-2-{{(Cyanomethyl)amino}-carbonyl}cyclohexyl)-6-(methylthio)-1H-indol-2-carboxamid	A	(1R,2S)-2-[(6-Methylsulfanyl-1H-indol-2-carbonyl)-amino]-cyclohexan-carbonsäure	Amino-acetonitril	370,47	370
1-18	N-[(1S,2R)-2-({[Cyano(cyclopropyl)-methyl]amino}carbonyl)-cyclohexyl]-6-(methylthio)-1H-indol-2-carboxamid	A	(1R,2S)-2-[(6-Methylsulfanyl-1H-indol-2-carbonyl)-amino]-cyclohexan-carbonsäure	R,S-Amino-(cyclopropyl)-acetonitril	410,53	410
1-19	2-Butyl-N-((1S,2R)-2-{{(cyanomethyl)amino}-carbonyl}cyclohexyl)-1H-indol-6-carboxamid	A	(1R,2S)-2-[(2-Butyl-1H-indol-6-carbonyl)-amino]-cyclohexan-carbonsäure	Amino-acetonitril	380,48	380
1-20	2-Butyl-N-[(1S,2R)-2-({[cyano(cyclopropyl)-methyl]amino}carbonyl)-cyclohexyl]-1H-indol-6-carboxamid	A	(1R,2S)-2-[(2-Butyl-1H-indol-6-carbonyl)-amino]-cyclohexan-carbonsäure	R,S-Amino-(cyclopropyl)-acetonitril	420,55	420
1-21	N-[(1S,2R)-2-({[Cyano(cyclopropyl)-methyl]amino}carbonyl)-cyclohexyl]-1H-indol-6-carboxamid	A	(1R,2S)-2-[(1H-Indol-6-carbonyl)-amino]-cyclohexan-carbonsäure	R,S-Amino-(cyclopropyl)-acetonitril	364,44	364
1-22	6-Chlor-N-[(1S,2R)-2-({[cyano(cyclopropyl)-methyl]amino}carbonyl)-cyclohexyl]-1H-indol-2-carboxamid	A	(1R,2S)-2-[(6-Chlor-1H-indol-2-carbonyl)-amino]-cyclohexan-carbonsäure	R,S-Amino-(cyclopropyl)-acetonitril	398,89	398

Verb. #	Verbindungsname	Verfahren	Edukt 1	Edukt 2	MW	MS
1-23	N-[(1S,2R)-2-({[Cyano(cyclopropyl)-methyl]amino}carbonyl)-cyclohexyl]-4,6-difluor-1H-indol-2-carboxamid	A	(1R,2S)-2-[(4,6-Difluor-1H-indol-2-carbonyl)-amino]-cyclohexan-carbonsäure	R,S-Amino-(cyclopropyl)-acetonitril	400,42	400
1-24	N-((1S,2R)-2-{[(Cyano-methyl)amino]-carbonyl}cyclohexyl)-6-methoxy-1-methyl-1H-indol-2-carboxamid	A	(1R,2S)-2-[(6-Methoxy-1-methyl-1H-indol-2-carbonyl)-amino]-cyclohexan-carbonsäure	Amino-acetonitril	368,43	368
1-25	5-(Aminosulfonyl)-N-((1S,2R)-2-{[(cyanomethyl)amino]-carbonyl}cyclohexyl)-1H-indol-2-carboxamid	A	(1R,2S)-2-[(5-Sulfamoyl-1H-indol-2-carbonyl)-amino]-cyclohexan-carbonsäure	Amino-acetonitril	403,46	403
1-26	5-(Aminosulfonyl)-N-[(1S,2R)-2-({[cyano(cyclopropyl)-methyl]amino}carbonyl)-cyclohexyl]-1H-indol-2-carboxamid	A	(1R,2S)-2-[(5-Sulfamoyl-1H-indol-2-carbonyl)-amino]-cyclohexan-carbonsäure	R,S-Amino-(cyclopropyl)-acetonitril	443,5	443
1-27	N-[(1S,2R)-2-({[Cyano(cyclopropyl)-methyl]amino}carbonyl)-cyclohexyl]-1-ethyl-1H-indol-2-carboxamid	A	(1R,2S)-2-[(1-Ethyl-1H-indol-2-carbonyl)-amino]-cyclohexan-carbonsäure	R,S-Amino-(cyclopropyl)-acetonitril	392,5	392

Verb. #	Verbindungsname	Verfahren	Edukt 1	Edukt 2	MW	MS
1-28	N-((1S,2R)-2-{{(Cyanomethyl)amino}carbonyl}cyclohexyl)-1-ethyl-1H-indol-2-carboxamid	A "	(1R,2S)-2-[(1-Ethyl-1H-indol-2-carbonyl)-amino]-cyclohexan-carbonsäure	Amino-acetonitril	352,4	352
1-29	N-[(1S,2R)-2-({[(S)-Cyano(cyclopropyl)methyl]amino}carbonyl)cyclohexyl]-1-methyl-1H-indol-2-carboxamid	B-2	(1R,2S)-2-[(1-Methyl-1H-indol-2-carbonyl)-amino]-cyclohexan-carbonsäure	(S)-Cyclopropylglycinamid	378,4	378
1-30	N-[(1S,2R)-2-({[(R)-Cyano(cyclopropyl)methyl]amino}carbonyl)cyclohexyl]-1-methyl-1H-indol-2-carboxamid	B-2	(1R,2S)-2-[(1-Methyl-1H-indol-2-carbonyl)-amino]-cyclohexan-carbonsäure	(R)-Cyclopropylglycinamid	378,4	378
1-31	N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-Cyano-2-thien-3-ylethyl]amino}carbonyl)cyclohexyl]-1H-indol-2-carboxamid	B-1	(1R,2S)-2-[(1H-Indol-2-carbonyl)-amino]-cyclohexan-carbonsäure	(2S)-2-Amino-3-thiophen-3-yl-propionamid	420,5	420
1-32	N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-Cyano-2-thien-3-ylethyl]amino}carbonyl)cyclohexyl]-1H-indol-5-carboxamid	B-1	(1R,2S)-2-[(1H-Indol-5-carbonyl)-amino]-cyclohexan-carbonsäure	(2S)-2-Amino-3-thiophen-3-yl-propionamid	420,5	420
1-33	N-[(1S,2R)-2-({[(S)-Cyano(cyclopropyl)methyl]amino}carbonyl)cyclohexyl]-6-methoxy-1-methyl-1H-indol-2-carboxamid	B-2	(1R,2S)-2-[(6-Methoxy-1-methyl-1H-indol-2-carbonyl)-amino]-cyclohexan-carbonsäure	(S)-Cyclopropylglycinamid	408,4	408

Verb. #	Verbindungsname	Verfahren	Edukt 1	Edukt 2	MW	MS
1-34	N-[(1S,2R)-2-([(1S)-1-Cyano-2-phenylethyl]amino]-carbonyl)cyclohexyl]-6-methoxy-1-methyl-1H-indol-2-carboxamid	B-2	(1R,2S)-6-Methoxy-1-methyl-1H-indol-2-carbonsäure-(2-carbamoyl-cyclohexyl)amid	L-Phenylalanin-amid	458,5	458
1-35	N-[(1S,2R)-2-({[Cyano(cyclopropyl)-methyl]amino}carbonyl)-cyclohexyl]-isonicotinamid	A	(1S,2R)-2-[(Pyridin-4-carbonyl)-amino]cyclohexan-carbonsäure	R,S-Amino-(cyclopropyl)-acetonitril	326,3	326
1-36	N-[(1S,2R)-2-({[Cyano(cyclopropyl)-methyl]amino}carbonyl)-cyclohexyl]chinolin-2-carboxamid	A	(1R,2S)-2-[(Chinolin-2-carbonyl)-amino]-cyclohexan-carbonsäure	R,S-Amino-(cyclopropyl)-acetonitril	376,4	376
1-37	N-[(1S,2R)-2-({[Cyano(cyclopropyl)-methyl]amino}-carbonyl)cyclohexyl]-chinolin-3-carboxamid	A	(1R,2S)-2-[(Chinolin-3-carbonyl)-amino]-cyclohexan-carbonsäure	R,S-Amino-(cyclopropyl)-acetonitril	376,4	376
1-38	N-[(1S,2R)-2-({[Cyano(cyclopropyl)-methyl]amino}-carbonyl)cyclohexyl]-chinoxalin-2-carboxamid	A	(1R,2S)-2-[(Chinoxalin-2-carbonyl)-amino]-cyclohexan-carbonsäure	R,S-Amino-(cyclopropyl)-acetonitril	377,4	377
1-39	N-[(1S,2R)-2-({[Cyano(cyclopropyl)-methyl]amino}carbonyl)-cyclohexyl]-isochinolin-7-carboxamid	A	(1R,2S)-2-[(Isochinolin-7-carbonyl)-amino]-cyclohexan-carbonsäure	R,S-Amino-(cyclopropyl)-acetonitril	376,4	376

Verb. #	Verbindungsname	Verfahren	Edukt 1	Edukt 2	MW	MS
1-40	5-Amino-N-[(1S,2R)-2-({[Cyano(cyclopropyl)methyl]amino}carbonyl)cyclohexyl]-1-phenyl-1H-pyrazol-4-carboxamid	A	(1R,2S)-2-[(5-Amino-1-phenyl-1H-pyrazol-4-carbonyl)amino]-cyclohexan-carbonsäure	R,S-Amino-(cyclopropyl)-acetonitril	406,4	406
1-41	N-[(1S,2R)-2-({[Cyano(cyclopropyl)methyl]amino}carbonyl)cyclohexyl]-chinolin-6-carboxamid	A	(1R,2S)-2-[(Chinolin-6-carbonyl)amino]-cyclohexan-carbonsäure	R,S-Amino-(cyclopropyl)-acetonitril	376,4	376
1-42	N-[(1S,2R)-2-({[(S)-Cyano(cyclopropyl)methyl]amino}carbonyl)cyclohexyl]-chinolin-2-carboxamid-1-oxid	A	(1R,2S)-2-[(1-Oxy-chinolin-2-carbonyl)amino]-cyclohexan-carbonsäure	(R)-Amino-(cyclopropyl)-acetonitril	392,4	392
1-43	N-((1S,2R)-2-{[(Cyanomethyl)amino]carbonyl)cyclohexyl]-chinolin-2-carboxamid	A	(1R,2S)-2-[(Chinolin-2-carbonyl)amino]-cyclohexan-carbonsäure	Amino-acetonitril	336,3	336
1-44	N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-Cyano-2-phenylethyl]amino}carbonyl)cyclohexyl]-chinolin-2-carboxamid	B-1	(1R,2S)-2-[(Chinolin-2-carbonyl)amino]-cyclohexan-carbonsäure	(2S)-2-Amino-3-phenyl-propionamid	426,5	426
1-45	N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-Cyano-2-phenylethyl]amino}carbonyl)cyclohexyl]-chinoxalin-2-carboxamid	B-1	(1R,2S)-2-[(Chinoxalin-2-carbonyl)amino]-cyclohexan-carbonsäure	(2S)-2-Amino-3-phenyl-propionamid	427,5	427

## Verbindungstabelle 2

<b>Verb. #</b>	<b>Verbindungsname</b>	<b>Verfahren</b>	<b>MW</b>	<b>MS</b>
2-1	N-[2-({[(1S)-1-Cyano-2-(4-nitrophenyl)ethyl]amino}carbonyl)-cyclohexyl]chinolin-2-carboxamidtrifluoracetat	C	471,5	471
2-2	<i>N</i> -[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-Cyano-2-methylpropyl]amino}carbonyl)-cyclohexyl]-1-methyl-1H-indol-2-carboxamid	B-2	380,489	380
2-3	2-({[(1S,2R)-2-({[(S)-Cyano-(cyclopropyl)methyl]amino}-carbonyl)cyclohexyl]amino}carbonyl)-1H-indol-5-yl-carbamidsäure-tert-butylester	A	479,578	479
2-4	<i>N</i> -((1S,2R)-2-{[(Cyanomethyl)amino]-carbonyl}cyclohexyl)-6-hydroxy-1-methyl-1H-indol-2-carboxamid	A	354,408	354
2-5	<i>N</i> -[(1S,2R)-2-({[(S)-Cyano(cyclopropyl)methyl]amino}carbonyl)cyclohexyl]-6-hydroxy-1H-indol-2-carboxamid	B-2	380,446	380
2-6	<i>N</i> -[(1S,2R)-2-({[(S)-Cyano(cyclopropyl)methyl]amino}carbonyl)cyclohexyl]-6-hydroxy-1-methyl-1H-indol-2-carboxamid	B-2	394,472	394
2-7	<i>N</i> -[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-Cyano-3-methylbutyl]amino}carbonyl)cyclohexyl]-1-methyl-1H-indol-2-carboxamid	B-2	394,516	394
2-8	<i>N</i> -[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-Cyanoethyl]amino}-carbonyl)cyclohexyl]-1-methyl-1H-indol-2-carboxamid	B-2	352,436	352
2-9	<i>N</i> -[(1S,2R)-2-({[Cyano(cyclopropyl)methyl]amino}carbonyl)cyclohexyl]-1H-indol-4-carboxamid	A	364,447	364

<b>Verb. #</b>	<b>Verbindungsname</b>	<b>Verfahren</b>	<b>MW</b>	<b>MS</b>
2-10	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> )-2-{[(Cyanomethyl)-amino]carbonyl}cyclohexyl)-5-fluor-1-methyl-1 <i>H</i> -indol-2-carboxamid	A	356,399	356
2-11	<i>N</i> -[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> )-2-({[(1 <i>R</i> )-1-Cyano-2-hydroxyethyl]amino}carbonyl)cyclohexyl]-1-methyl-1 <i>H</i> -indol-2-carboxamid	B-3	368,435	368
2-12	<i>N</i> -[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> )-2-({[(S)-Cyano-(cyclopropyl)methyl]amino}-carbonyl)cyclohexyl]-5-fluor-1-methyl-1 <i>H</i> -indol-2-carboxamid	B-2	396,463	396
2-13	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> )-2-{[(1-Cyano-2-phenylethyl)amino]carbonyl}-cyclohexyl)-6-hydroxy-1 <i>H</i> -indol-2-carboxamid	B-2	430,505	430
2-14	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> )-2-{[(1-Cyano-2-phenylethyl)amino]carbonyl}-cyclohexyl)-6-hydroxy-1-methyl-1 <i>H</i> -indol-2-carboxamid	B-2	444,532	444
2-15	<i>N</i> -[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> )-2-({[(1 <i>S</i> )-1-Cyano-3-methylbutyl]amino}carbonyl)cyclohexyl]-6-methoxy-1-methyl-1 <i>H</i> -indol-2-carboxamid	B-2	424,542	424
2-16	<i>N</i> -[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> )-2-{[(1 <i>S</i> )-1-Cyano-2-phenylethyl]amino}carbonyl]-cyclohexyl]-1-methyl-1 <i>H</i> -indol-2-carboxamid	B-2	428,533	428
2-17	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> )-2-{[(Cyanomethyl)-amino]carbonyl}cyclohexyl)-6-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)-ethoxy]-1 <i>H</i> -indol-2-carboxamid	A	466,583	466
2-18	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> )-2-{[(Cyanomethyl)amino]-carbonyl}cyclohexyl)-1-methyl-6-(2-morpholin-4-ylethoxy)-1 <i>H</i> -indol-2-carboxamid	A	467,567	467

<b>Verb. #</b>	<b>Verbindungsname</b>	<b>Verfahren</b>	<b>MW</b>	<b>MS</b>
2-19	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> )-2-{[(Cyanomethyl)-amino]carbonyl}cyclohexyl)-6-(2-morpholin-4-ylethoxy)-1 <i>H</i> -indol-2-carboxamid	A	453,54	453
2-20	2-({{(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> )-2-({[Cyano-(cyclopropyl)methyl]amino}-carbonyl)cyclohexyl]amino}-carbonyl)-1 <i>H</i> -indol-6-yl-carbamidsäureallylester	A	463,535	463
2-21	2-({{(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> )-2-({[(S)-Cyano-(cyclopropyl)methyl]amino}-carbonyl)cyclohexyl]amino}-carbonyl)-1 <i>H</i> -indol-6-yl-carbamidsäureallylester	A	463,535	463
2-22	<i>N</i> -[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> )-2-{[(S)-Cyano-(cyclopropyl)methyl]amino}-carbonyl)cyclohexyl]-4,6-dimethoxy-1 <i>H</i> -indol-2-carboxamid	A	424,498	424
2-23	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> )- <i>N</i> -[Cyano(cyclopropyl)-methyl]-2-[(1 <i>H</i> -indol-1-ylacetyl)-amino]cyclohexancarboxamid	A	378,473	378
2-24	<i>N</i> -[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> )-2-{[(S)-Cyano-(cyclopropyl)methyl]amino}-carbonyl)cyclohexyl]chinolin-2-carboxamid	A	376,458	376
2-25	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> )-2-{[(Cyanomethyl)-amino]carbonyl}cyclohexyl)-1 <i>H</i> -indazol-5-carboxamid	A	325,37	325

## Verbindungstabelle 3

<b>Verb. #</b>	<b>Name</b>	<b>Verfahren</b>	<b>MW</b>	<b>MS</b>
3-1	N-[(1S,2R)-2-({[(S)-Cyano-(cyclopropyl)methyl]amino}-carbonyl)cyclohexyl]-6-[(methylsulfonyl)amino]-1H-indol-2-carboxamid	A	457,552	457
3-2	N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-Cyano-3-(methylthio)propyl]-amino}carbonyl)cyclohexyl]-1-methyl-1H-indol-2-carboxamid	B-2	412,555	412
3-3	N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-Cyano-3-methylbutyl]amino}carbonyl)-cyclohexyl]-1H-indazol-5-carboxamid	B-2	381,477	381
3-4	N-[(1S,2R)-2-({[(1R)-1-Cyano-2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]amino}-carbonyl)cyclohexyl]-1-methyl-1H-indol-2-carboxamid	B-2	444,532	444
3-5	N-[(1S,2R)-2-({[(1R,2R)-1-Cyano-2-hydroxypropyl]amino}carbonyl)-cyclohexyl]-1-methyl-1H-indol-2-carboxamid	B-2	382,461	382
3-6	(3S)-3-Cyano-3-{[((1R,2S)-2-{{[(1-methyl-1H-indol-2-yl)carbonyl]-amino}cyclohexyl}carbonyl]amino}-propansäure-tert-butylester	B-2	452,552	452
3-7	N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-Cyanobutyl]-amino}carbonyl)cyclohexyl]-1-methyl-1H-indol-2-carboxamid	B-2	380,489	380
3-8	(4S)-4-Cyano-4-{[((1R,2S)-2-{{[(1-methyl-1H-indol-2-yl)carbonyl]-amino}cyclohexyl}carbonyl]amino}-butansäure-tert-butylester	B-2	466,579	466

<b>Verb. #</b>	<b>Name</b>	<b>Verfahren</b>	<b>MW</b>	<b>MS</b>
3-9	N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-Cyano-3-methylbutyl]amino}-carbonyl)cyclohexyl]-6-fluor-1H-indol-2-carboxamid	B-2	398,479	398
3-10	N-(Cyanomethyl)-2-(chinolin-8-ylamino)cyclohexancarboxamid	D	308,383	308

## Verbindungstabelle 4

Verb. #	Name	Verfahren	MW	MS
4-1	Benzothiazol-6-carbonsäure-[(1S,2R)-2-(1-(S)-cyano-3-methylbutylcarbamoyl)cyclohexyl]amid	Beispiel 10	398,528	398
4-2	1-Methyl-6-(pyridin-2-ylmethoxy)-1H-indol-2-carbonsäure-[(1S,2R)-2-(1-(S,R)-cyano-3-methylbutylcarbamoyl)cyclohexyl]amid	Beispiel 12	501,627	501
4-3	1-Methyl-6-(2-pyridin-2-yl-ethoxy)-1H-indol-2-carbonsäure-[(1S,2R)-2-(1-(S)-cyano-3-methylbutylcarbamoyl)cyclohexyl]amid	Beispiel 12	515,654	515
4-4	1-Methyl-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-1H-indol-2-carbonsäure-[(1S,2R)-2-(1-(S,R)-cyano-3-methylbutylcarbamoyl)cyclohexyl]amid	Beispiel 12	494,632	494
4-5	6-Methoxy-1-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]-pyridin-2-carbonsäure-[(1S,2R)-2-(cyanomethylcarbamoyl)cyclohexyl]amid	A	369,423	369

4-6	Benzo[d]imidazo[2,1-b]thiazol-2-carbonsäure-[(1S,2R)-2-(1-(S)-cyano-3-methylbutylcarbamoyl)cyclohexyl]amid	Beispiel 10	437,565	437
4-7	Indolizin-2-carbonsäure-[(1S,2R)-2-(1-(S)-cyano-3-methylbutylcarbamoyl)cyclohexyl]amid	Beispiel 10	380,489	380
4-8	6-Methylindolizin-2-carbonsäure-[(1S,2R)-2-(1-(S)-cyano-3-methylbutylcarbamoyl)cyclohexyl]amid	Beispiel 10	394,516	394
4-9	1-(2-Hydroxyethyl)-1H-indol-2-carbonsäure-[(1S,2R)-2-(1-(S)-cyano-3-methylbutylcarbamoyl)cyclohexyl]amid	Beispiel 11	424,542	424

## Biologische Beispiele

## Bestimmung der Hemmung von Cathepsin K, O und S

**[0131]** Die Hemmwirkung der Verbindungen gegen Cathepsin K, S, L und B wurde bei Raumtemperatur in opaken weißen Polystyrolplatten mit 96 Vertiefungen (Costar) getestet. Die Cathepsin-K-Hemmung wurde wie folgt getestet:

5 µl eines Inhibitors, verdünnt in 5 mM Natriumphosphat, NaCl 15 mM, pH-Wert 7,4, enthaltend 1 % DMSO (finale Konzentrationen: 10 – 0,0001 µM) wurden für 10 min mit 35 µl humanem rekombinannten Cathepsin K (finale Konzentration: 1 nM), verdünnt in Testpuffer (100 mM Natriumacetat, pH-Wert 5,5, enthaltend 5 mM EDTA und 20 mM Cystein), vorinkubiert. Nach Zugabe von 10 µl des fluorogenen Substrats Z-Leu-Arg-MCA, verdünnt in Testpuffer (finale Konzentration: 5 µM), wurde das Ansteigen der Fluoreszenz (Anregung bei 390 nm und Emission bei 460 nm) für 7,5 min alle 45 sec gemessen. Die Anfangsgeschwindigkeit (RFU/min) wurde aus der linearen Anpassung der 11 Lesepunkte abgeleitet.

**[0132]** Die Cathepsin-B-Hemmung wurde unter den gleichen Bedingungen wie die Cathepsin-K-Hemmung unter Verwendung von humanem Leber-Cathepsin-B (Calbiochem) bei einer finalen Konzentration

von 1 nM getestet.

**[0133]** Die Cathepsin-L-Hemmwirkung wurde unter den gleichen Bedingungen wie die Cathepsin-K-Hemmwirkung unter Verwendung von humanem Leber-Cathepsin-L (Calbiochem) bei einer finalen Konzentration von 3 nM getestet.

**[0134]** Die Cathepsin-S-Hemmwirkung wurde analog zur Cathepsin-K-Hemmwirkung getestet, mit der Ausnahme, dass der Puffer 100 mM Kaliumphosphat, 5 mM EDTA, 5 mM DTT (frisch zugegeben), 0,01 % Triton X-100, pH-Wert 6,5 war und dass das fluorogene Substrat Z-Val-Val-Arg-MCA (Bachem) (finale Konzentration: 20 µM) war. Humanes rekombinantes Cathepsin S (Wiederanders et al., Eur. J. Biochem. 1997, 250, 745 – 750) wurde in einer finalen Konzentration von 0,5 nM verwendet.

Verbindung	Cathepsin K IC <sub>50</sub> (µmol/l)
Beispiel 1	0,018 µM
Beispiel 2	0,0454 µM
Beispiel 4	0,0964 µM
Beispiel 5	0,0600 µM
Beispiel 11	0,003 µM

#### Formulierungsbeispiele

##### Beispiel A

**[0135]** Tabletten, welche die folgenden Bestandteile enthalten, können auf übliche Weise hergestellt werden:

Bestandteile	Pro Tablette
Verbindung der Formel I	10,0 – 100,0 mg
Lactose	125,0 mg
Maisstärke	75,0 mg
Talk	4,0 mg
Magnesiumstearat	1,0 mg

##### Beispiel B

**[0136]** Kapseln, welche die folgenden Bestandteile enthalten, können auf eine übliche Weise hergestellt werden.

Bestandteile	Pro Kapsel
Verbindung der Formel I	25,0 mg
Lactose	150,0 mg
Maisstärke	20,0 mg
Talk	5,0 mg

##### Beispiel C

**[0137]** Injektionslösungen können die folgende Zusammensetzung aufweisen:

Verbindung der Formel I	3,0 mg
Gelatine	150,0 mg
Phenol	4,7 mg
Wasser für Injektionslösungen	auf 1,0 ml

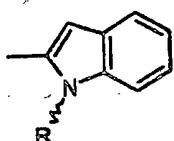
## Patentansprüche

## 1. Verbindungen der Formel (I)

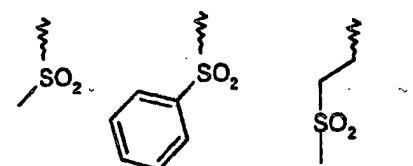
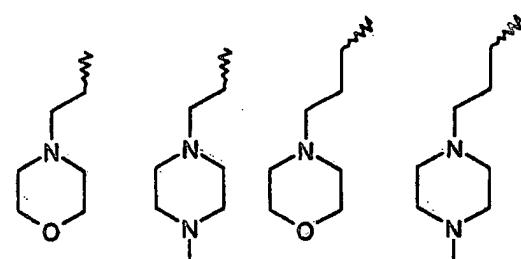
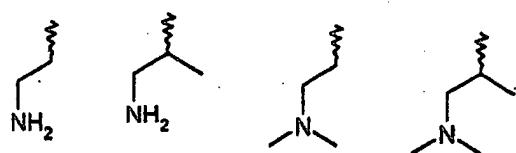
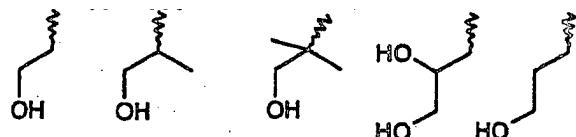


wobei

R<sup>1</sup> Chinolin-8-yl oder -CO-R<sup>a</sup> ist, wobei R<sup>a</sup> 1H-Indol-2-yl, 1-Methyl-1H-indol-2-yl, 1H-Indol-5-yl, Chinolin-2-yl, 6-[2-(4-Methylpiperazin-1-yl)ethoxy]-1H-indol-2-yl, 1-Methyl-6-(2-pyridin-2-ylethoxy)-1H-indol-2-yl oder 1-(2-Hydroxyethyl)-1H-indol-2-yl ist oder der Formel



entspricht, wobei R ausgewählt ist aus



R<sup>2</sup> Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkyl ist;

R<sup>3</sup> Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkyl ist;

R<sup>4</sup> Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkyl ist;

R<sup>5</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkyl, Heteroalkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkoxy carbonyl-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkyl, Aryl, Aralkyl, Heteroaryl oder Heteroaryl-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkyl ist;

R<sup>6</sup> Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl ist; und

n eine ganze Zahl von 1 bis 3 ist;

und pharmazeutisch verträgliche Salze und/oder pharmazeutisch verträgliche Ester davon.

2. Verbindungen gemäß Anspruch 1, wobei R<sup>2</sup> Wasserstoff ist.

3. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 2, wobei R<sup>3</sup> Wasserstoff ist.

4. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei R<sup>4</sup> Wasserstoff ist.

5. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei R<sup>5</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkyl, Hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkoxy carbonyl-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkylthio-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl, Heteroaryl-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkyl oder Aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkyl ist.

6. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei R<sup>5</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkyl oder Cycloalkyl ist.

7. Verbindungen gemäß Anspruch 6, wobei R<sup>5</sup> Wasserstoff, iso-Butyl oder Cyclopropyl ist.

8. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, wobei R<sup>6</sup> Wasserstoff ist.

9. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8, wobei n die Bedeutung 2 hat.

10. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9, ausgewählt aus

N-[(1S,2R)-2-{[(1S)-1-cyano-3-methylbutyl]amino}carbonyl]cyclohexyl]-1-methyl-1H-indol-2-carboxamid,  
 N-((1S,2R)-2-{[(Cyanomethyl)amino]carbonyl}cyclohexyl)-1H-indol-2-carboxamid,  
 N-[(1S,2R)-2-{[Cyano(cyclopropyl)methyl]amino}carbonyl]cyclohexyl]-1-methyl-1H-indol-2-carboxamid,  
 N-[(1S,2R)-2-{[Cyano(cyclopropyl)methyl]amino}carbonyl]cyclohexyl]-1H-indol-5-carboxamid,  
 N-[(1S,2R)-2-{[(S)-Cyano(cyclopropyl)methyl]amino}carbonyl]cyclohexyl]-1-methyl-1H-indol-2-carboxamid,  
 N-[(1S,2R)-2-{[Cyano(cyclopropyl)methyl]amino}carbonyl]cyclohexyl]chinolin-2-carboxamid,  
 N-((1S,2R)-2-{[(Cyanomethyl)amino]carbonyl}cyclohexyl)-6-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy]-1H-indol-2-carboxamid,  
 1-Methyl-6-(2-pyridin-2-ylethoxy)-1H-indol-2-carbonsäure-[(1S,2R)-2-(1-(S)-cyano-3-methylbutylcarbamoyl)cyclohexyl]amid und  
 1-(2-Hydroxyethyl)-1H-indol-2-carbonsäure-[(1S,2R)-2-(1-(S)-cyano-3-methylbutylcarbamoyl)cyclohexyl]amid.

11. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10, umfassend  
 a) Umsetzen einer Verbindung der Formel (II)



mit einer Verbindung der Formel (III)



wobei R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> und n wie in einem der Ansprüche 1 bis 9 definiert sind,  
 oder

b) Umsetzen einer Verbindung der Formel (IV)

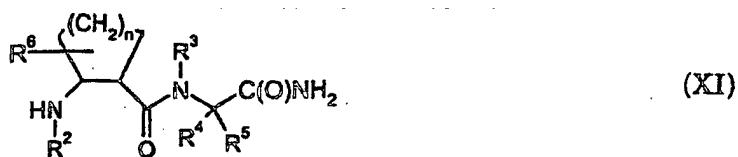


mit einer Verbindung der Formel (V)



wobei R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>a</sup> und n wie in einem der Ansprüche 1 bis 9 definiert sind,  
oder

c) Behandeln einer Verbindung der Formel (XI)



wobei R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> und n wie in einem der Ansprüche 1 bis 9 definiert sind, mit einem Dehydratisierungs-mittel.

12. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10, wobei diese nach einem Verfahren gemäß An-spruch 11 hergestellt sind.

13. Arzneimittel, umfassend eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10 und einen pharmazeu-tisch verträglichen Träger und/oder ein pharmazeutisch verträgliches Hilfsmittel.

14. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10 zur Verwendung als therapeutischer Wirkstoff.

15. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10 zur Verwendung als therapeutischer Wirkstoff zur Behandlung und/oder Vorbeugung von mit Cysteinproteasen in Verbindung stehenden Erkrankungen.

16. Arzneimittel gemäß Anspruch 13 zur Behandlung und/oder Vorbeugung von mit Cysteinproteasen in Verbindung stehenden Erkrankungen.

17. Verwendung von Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10 zur Herstellung von Medikamen-ten zur Behandlung und/oder Vorbeugung von mit Cysteinproteasen in Verbindung stehenden Erkrankungen.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen