

Область техники

Данное изобретение относится к β -карболиновым соединениям, их фармацевтическим композициям и к способам применения композиций для лечения заболевания. Эти соединения особенно полезны для лечения воспалительных заболеваний и рака.

Уровень техники

Транскрипционный (нуклеарный) фактор NF- κ B является представителем протеинового семейства Rel и обычно представляет собой гетеродимер, состоящий из субъединиц p50 и p65. Фактор NF- κ B структурно присутствует в цитозоле и инактивируется за счет ассоциации с одним из ингибиторов семейства I κ B. В публикации WO 95/25533 Palombella et al. указано, что убиквитинпротеазомный маршрут играет существенную роль при регуляции активности NF- κ B, являясь ответственным за переработку p105 в p50 и разрушение ингибиторного протеина I κ B- α . В журнале Cell, vol. 84, p. 853 (1996) Chen et al. показано, что до разрушения I κ B- α подвергается селективному фосфорилированию при сериновых остатках 32 и 36 под действием комплекса множества субъединиц I κ B киназы (IKK). Протеин I κ B- α фосфорилируется под действием IKK, в котором имеются две каталитических субъединицы, IKK-1 (I κ B киназа α или IKK- α) и IKK-2 (I κ B киназа β или IKK- β). После фосфорилирования I κ B нацеливают для убиквитинации и разрушения под действием 26S протеазомы, обеспечивая транслокацию фактора NF- κ B в ядро, где он связывается со специфическими последовательностями ДНК в промоторах генов мишени и стимулирует их транскрипцию. Ингибиторы IKK могут блокировать фосфорилирование I κ B и связанные с ним дополнительные эффекты, в том числе связанные с транскрипционными факторами NF- κ B. Протеиновые продукты генов при регулятивном контроле NF- κ B включают цитокины, хемокины, молекулы неспецифической адгезии клеток и опосредованный протеинами клеточный рост и контроль. Важно, что многие из этих провоспалительных протеинов также способны дополнительно стимулировать активацию NF- κ B, или аутокринным или паракринным образом. Кроме того, NF- κ B играет роль в процессе роста нормальных и злокачественных клеток. Более того, NF- κ B представляет собой гетеродимерный транскрипционный фактор, который может активировать большое число генов, которые, в частности, кодируют провоспалительные цитокины, такие как IL-1, IL-2, TNF- α или IL-6. Фактор NF- κ B присутствует в цитозоле клеток, образующих комплекс с ингибитором I κ B природного происхождения. Стимулирование клеток, например, цитокинами, приводит к фосфорилированию и последующему протеолитическому разрушению I κ B. Это протеолитическое разрушение приводит к активации фактора NF- κ B, который впоследствии мигрирует в ядро клетки и активирует большое число провоспалительных генов.

В патенте US № 4631149 (1986), Rinehart et al. описаны β -карболиновые соединения, используемые в качестве противовирусных, антибактериальных и противоопухолевых агентов.

В публикации WO 01/68648 Ritzeler et al. раскрыты β -карболиновые соединения с ингибирующей активностью I κ B киназы для использования при лечении воспалительных нарушений (например, деформирующий артрит), остеоартрита, астмы, инфаркта миокарда, болезни Альцгеймера, раковых нарушений (усиление действия цитотоксической терапии) и атеросклероза.

Целью настоящего изобретения является создание новых IKK ингибиторов, которые обладают хорошими терапевтическими свойствами, особенно для лечения воспалительных заболеваний.

Описание изобретения

Данное изобретение предоставляет соединения, которые используются для лечения IKK-2-опосредованных заболеваний, таких как воспалительные заболевания и рак. Эти соединения представлены формулой



I

в которой кольцо А выбирают из группы, включающей в себя:

(a) пиридинильное или пиримидинильное кольцо, которое замещено (i) -CH₂C(O)-G и 0-1 R^{6a} или (ii) 1-2 R^{6a};

(b) морфолинильное, пиперидинильное, пиперазинильное, пирролидинильное, пирильное, тетрагидрофурановое, циклогексильное, циклопентильное или тиоморфолинильное кольцо, которое замещено (i) -C(R⁹)₃, -W-G, или -G, (ii) 0-4 радикалами R^{6b} и (iii) 0-одной оксогруппой при атоме углерода кольца или 0-двумя оксогруппами при атоме серы в кольце;

каждый R^{6a} независимо выбирают из C₁₋₆алифатической группы, галоида, C₁₋₆алкокси- или амино-группы;

каждый R^{6b} независимо выбирают из C₁₋₃алифатической группы или -N(R⁷)₂ и два радикала R^{6b} при одном и том же или при смежных атомах углерода необязательно взяты вместе с промежуточными атомами углерода, образуя 5-6-членное кольцо, имеющее 1-2 кольцевых гетероатома, которые выбирают из N, O или S;

W означает -Q-, -Q-C(O)-, -C(R⁹)₂-C(R⁹)(R¹²)-, или -C(R⁹)₂-[C(R⁹)(R¹²)]₂;

Q представляет собой -C(R⁹)₂- или -C(R⁹)₂C(R⁹)₂;

G означает -OH, -NR⁴R⁵, -N(R⁹)CONR⁴R⁵, -N(R⁹)SO₂(C₁₋₃алифатический радикал), -N(R⁹)COCF₃, -N(R⁹)CO(C₁₋₆алифатический радикал), -N(R⁹)CO(гетероциклический радикал), -N(R⁹)CO(гетероарил), -N(R⁹)CO(арил), 3-7-членное гетероциклическое кольцо или 5-6-членный гетероарил, в котором каждый гетероарил, арил и гетероциклический радикал G необязательно замещен 1-3 радикалами R¹⁰;

R¹ представляет собой водород, галоид, C₁₋₃алифатический радикал, амино-, циано-, (C₁₋₃алкил)₁₋₂амино-, C₁₋₃алкокси-, -CONH₂, -NHCOCF₃ или -CH₂NH₂;

R² означает водород, галоид, C₁₋₃алифатический радикал, -CF₃;

R³ означает водород, галоид, C₁₋₆алифатический радикал, C₁₋₆галоидалкил, C₁₋₆алкокси-, гидрокси-, амино-, циано- или (C₁₋₆алкил)₁₋₂аминогруппу;

R⁴ означает водород, 3-7-членный гетероциклический радикал или C₁₋₆алифатический радикал;

R⁵ представляет собой водород, C₁₋₆алифатическую группу или 3-7-членное гетероциклическое кольцо, имеющее 1-2 кольцевых гетероатома, которые выбирают из N, O, или S, где R⁵ необязательно замещен галоидом, -OR⁷, -CN, -SR⁸, -S(O)R⁸, -S(O)N(R⁷)₂, -C(O)R⁷, -CO₂R⁷, -N(R⁷)₂, -C(O)N(R⁷)₂, -N(R⁷)C(O)R⁷, -N(R⁷)CO₂R⁸, или -N(R⁷)C(O)N(R⁷)₂;

каждый R⁷ независимо выбирают из водорода или C₁₋₄алифатической группы или два радикала R⁷ при одном и том же атоме азота взяты вместе с азотом, образуя 5-6-членное гетероарильное или гетероциклическое кольцо;

каждый R⁸ независимо выбирают из C₁₋₄алифатической группы;

каждый R⁹ независимо выбирают из водорода или C₁₋₃алифатической группы;

каждый R¹⁰ независимо выбирают из оксогруппы, -R¹¹, -T-R¹¹, или -V-T-R¹¹;

каждый R¹¹ независимо выбирают из C₁₋₆алифатической группы, галоида, -S(O)N(R⁷)₂, -OR⁷, -CN, -SR⁸, -S(O)R⁸, -C(O)R⁷, -CO₂R⁷, -N(R⁷)₂, -C(O)N(R⁷)₂, -N(R⁷)C(O)R⁷, -N(R⁷)CO₂R⁸, или -N(R⁷)C(O)N(R⁷)₂;

T представляет собой линейную или разветвленную C₁₋₄алкиленовую цепочку;

V означает -O-, -N(R⁷)-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -C(O)-, или -CO₂-;

R¹² представляет собой водород или аминокислотную боковую цепочку.

Используемый здесь термин "алифатический радикал" означает прямозцепочные, разветвленные или циклические C_{1-C₁₂}углеводороды, которые полностью насыщены или которые содержат одно или несколько ненасыщенных звеньев, но которые не являются ароматическими. Например, подходящие алифатические группы включают замещенные или незамещенные линейные, разветвленные или циклические алкильные, алкенильные, алкинильные группы и их сочетания, такие как (циклоалкил)алкил, (циклоалкенил)алкил или (циклоалкил)алкенил. Термины "алкил", "алкокси-", "гидроксиалкил", "алкоксиалкил", и "алкоксикарбонил", используемые отдельно или как часть большего фрагмента, включают линейные, а также разветвленные цепочки, содержащие от 1 до 12 атомов углерода. Термины "алкенил" и "алкинил", используемые отдельно или как часть большего фрагмента, включают как линейную, так и разветвленную цепочки, содержащие от 2 до 12 атомов углерода. Термин "циклоалкил", используемый отдельно или как часть большего фрагмента, включает циклические C_{3-C₁₂}углеводороды, которые полностью насыщены или которые содержат одно или несколько ненасыщенных звеньев, но которые не являются ароматическими. Термины "галоидалкил", "галоидалкенил" и "галоидалкокси" означают алкил, алкенил или алкокси в зависимости от обстоятельств, замещенный одним или несколькими атомами галогена. Термин "галоген" означает F, Cl, Br, или I.

Термин "гетероатом" означает азот, кислород или серу и включает любую окисленную форму азота и серы, а также кватернизованную форму любого основного атома азота. Кроме того, термин "азот" включает атом азота гетероциклического кольца, который может быть замещен. В качестве примера в насыщенном или частично насыщенном кольце, имеющем 0-3 гетероатома, которые выбирают из кислорода, серы или азота, азот может представлять собой N (как в 3,4-дигидро-2-пирролиле), NH (как в пирролидиниле) или NR⁺ (как в N-замещенном пирролидиниле). Используемые здесь термины "карбонил", "карбоциклический радикал", "карбоцикло", или "карбоциклический" означают систему алифатического кольца, имеющего от 3 до 14 членов. Термины "карбоцикло", "карбоциклический радикал", "карбоцикло", или "карбоциклический" (или насыщенные или частично насыщенные) также относятся к кольцам, которые являются необязательно замещенными. Термины "карбоцикл", "карбоциклический радикал", "карбоцикло" или "карбоциклический" также включают алифатические кольца, которые конденсированы с одним или несколькими ароматическими или неароматическими кольцами, такими как декагидранафтил или тетрагидранафтил, в которых радикал или место присоединения находятся в алифатическом кольце.

Термин "арил", используемый отдельно или как часть большего фрагмента как в "аралкиле", "аралкокси" или "арилоксиалкиле", относится к ароматическим кольцевым группам, имеющим от 5 до 14 членов, таким как фенил, бензил, фенетил, 1-нафтил, 2-нафтил, 1-антрацил и 2-антрацил. Термин "арил" также относится к кольцам, которые необязательно являются замещенными. Термин "арил" может быть использован попеременно с термином "арильное кольцо". Кроме того, "арил" включает системы конденсированных полициклических ароматических колец, в которых ароматическое кольцо сконденсировано с одним или несколькими кольцами. Примеры включают 1-нафтил, 2-нафтил, 1-антрацил и 2-антрацил. Кроме того, термин "арил", который используется в этом изобретении, включает в себя группу, в которой ароматическое кольцо сконденсировано с одним или несколькими неароматическими кольцами, такими как инданил, фенантридинил, или тетрагидронафтил, в которых радикал или место присоединения находится в ароматическом кольце.

Используемые здесь термины "гетероцикл", "гетероциклический радикал", или "гетероциклический" включают неароматические кольцевые системы, имеющие от 5 до 14 членов, предпочтительно от 5 до 10, в которых один или несколько кольцевых атомов углерода, предпочтительно от 1 до 4, каждый замещен гетероатомом, таким как N, O или S.

Примеры гетероциклических колец включают 3-1Н-бензимидазол-2-он, (1-замещенный)-2-оксо-бензимидазол-3-ил, 2-тетрагидрофуранил, 3-тетрагидрофуранил, 2-тетрагидропирианил, 3-тетрагидропирианил, 4-тетрагидропирианил, [1,3]-диоксаланил, [1,3]-дитиоланил, [1,3]-диоксананил, 2-тетрагидротиофенил, 3-тетрагидротиофенил, 2-морфолинил, 3-морфолинил, 4-морфолинил, 2-тиоморфолинил, 3-тиоморфолинил, 4-тиоморфолинил, 1-пирролидинил, 2-пирролидинил, 3-пирролидинил, 1-пиперазинил, 2-пиперазинил, 1-пиперидинил, 2-пиперидинил, 3-пиперидинил, 4-пиперидинил, 4-тиазолидинил, диазолонил, N-замещенный диазолонил, 1-фталимидинил, бензоксанил, бензопирролидинил, бензопиперидинил, бензоксаланил, бензотиоланил, и бензотианил.

Кроме того, термины "гетероциклический радикал" или "гетероциклический", которые используются в этом изобретении, включают в себя группу, в которой неароматическое кольцо, содержащее гетероатом, сконденсировано с одним или несколькими ароматическими или неароматическими кольцами, такими как индолинил, хроманил, фенантридинил, или тетрагидрохинолинил, в которых радикал или место присоединения находится в неароматическом кольце, содержащем гетероатом.

Термин "гетероцикл", "гетероциклический радикал" или "гетероциклический" (насыщенный или частично ненасыщенный) также относится к кольцам, которые необязательно замещены.

Термин "гетероарил", используемый отдельно или как часть большего фрагмента, как в "гетероаралкиле", или "гетероарилалкокси", относится к гетероароматическим кольцевым группам, имеющим от 5 до 14 членов.

Примеры гетероарильных колец включают 2-фуранил, 3-фуранил, 3-фуразанил, N-имидаэолил, 2-имидаэолил, 4-имидаэолил, 5-имидаэолил, 3-изоксазолил, 4-изоксазолил, 5-изоксазолил, 2-оксадизолил, 5-оксадизолил, 2-оксазолил, 4-оксазолил, 5-оксазолил, 1-пирролил, 2-пирролил, 3-пирролил, 1-пиразолил, 2-пиразолил, 3-пиразолил, 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил, 2-пирамидил, 4-пирамидил, 5-пирамидил, 3-пиридинил, 2-тиазолил, 4-тиазолил, 5-тиазолил, 5-тетразолил, 2-триазолил, 5-триазолил, 2-тиенил, 3-тиенил, карбазолил, бензимидазолил, бензотиенил, бензофуранил, индолил, хинолинил, бензотиазолил, бензотиазолил, бензооксазолил, бензимидаэолил, изохинолинил, индазолил, изоиндолил, акридинил, или бензоизоксазолил. Кроме того, термин "гетероарил", используемый в этом изобретении, включает в себя группу, в которой гетероатомное кольцо сконденсировано с одним или несколькими ароматическими или неароматическими кольцами, в которых радикал или место присоединения находятся в гетероароматическом кольце. Примеры включают тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил и пиридо[3,4-d]пирамидинил.

Термин "гетероарил" также относится к кольцам, которые необязательно замещены и может быть использован попеременно с термином "гетероарильное кольцо" или термином "гетероароматический радикал".

Арильная (в том числе аралкил, аралкокси-, арилоксиалкил и т.п.) или гетероарильная (в том числе гетероаралкильная и гетероарилалкокси- и т.п.) группы могут содержать один или несколько заместителей. Примеры подходящих заместителей при ненасыщенном атоме углерода арильной, гетероарильной, аралкильной или гетероаралкильной группы включают

галоген, -R°, -OR°, -SR°, 1,2-метилендиокси, 1,2-этилендиокси,
защищенная OH-группа (такая как ацилокси), фенил (Ph),
замещенный Ph, -O(Ph),
замещенный -O(Ph), -CH₂(Ph),
замещенный -CH₂(Ph), -CH₂CH₂(Ph),
замещенный -CH₂CH₂(Ph), -NO₂, -CN, -N(R°)₂, -NR°C(O)R°, -NR°C(O)N(R°)₂, -NR°CO₂R°,
-NR°NR°C(O)R°, -NR°NR°C(O)N(R°)₂, -NR°NR°CO₂R°, -C(O)C(O)R°, -C(O)CH₂C(O)R°, -CO₂R°, -C(O)R°,
-C(O)N(R°)₂, -OC(O)N(R°)₂, -S(O)₂R°, -SO₂N(R°)₂, -S(O)R°, -NR°SO₂N(R°)₂, -NR°SO₂R°, -C(=S)N(R°)₂,
-C(=NH)-N(R°)₂, -(CH₂)_yNHC(O)R°, -(CH₂)_yNHC(O)CH(V-R°)(R°);

где каждый R^o независимо выбирают из водорода, замещенной или незамещенной алифатической группы, незамещенного гетероарильного или гетероциклического кольца, фенила (Ph), замещенного Ph, -O(Ph), замещенного -O(Ph), -CH₂(Ph) или замещенного -CH₂(Ph);

у означает 0-6;

V является мостиковой группой.

Примеры заместителей при алифатической группе или фенильном кольце R^o включают амино, алкиламино, диалкиламино, аминокарбонил, галоген, алкил, алкиламиноакарбонил, диалкиламиноакарбонил, алкиламиноакарбонилокси, диалкиламиноакарбонилокси, аллокси, нитро, циано, карбокси, аллоксикарбонил, алкилкарбонил, гидрокси, галоидаллокси или галоидалкил.

Алифатическая группа или неароматическое гетероциклическое кольцо могут содержать один или несколько заместителей. Примеры подходящих заместителей при насыщенном атоме углерода 20 алифатической группы или неароматическом гетероциклическом кольце включают вышеперечисленные заместители для ненасыщенного атома углерода арильной или гетероарильной группы и следующие ниже: =O, =S, =NNHR*, =NN(R*)₂, =N-, =NNHC(O)R*, =NNHCO₂(алкил), =NNHSO₂(алкил), или =NR*, где каждый R* независимо выбирают из водорода, незамещенной алифатической группы или замещенной алифатической группы. Примеры заместителей при алифатической группе включают амино-, алкиламино-, диалкиламино-, аминокарбонил, галоген, алкил, алкиламиноакарбонил, диалкиламиноакарбонил, алкиламиноакарбонилокси, диалкиламиноакарбонилокси, аллокси, нитро, циано, карбокси, аллоксикарбонил, алкилкарбонил, гидрокси, галоидаллокси или галоидалкил.

Подходящие заместители при атоме азота неароматического гетероциклического кольца включают -R⁺, -N(R⁺)₂, -C(O)R⁺, -CO₂R⁺, -C(O)C(O)R⁺, -C(O)CH₂C(O)R⁺, -SO₂R⁺, -SO₂N(R⁺)₂, -C(=S)N(R⁺)₂, -C(=NH)-N(R⁺)₂ и -NR⁺SO₂R⁺;

в которых каждый R⁺ независимо выбирают из водорода, алифатической группы, замещенной алифатической группы, фенила (Ph), замещенного Ph, -O(Ph), замещенного -O(Ph), CH₂(Ph), замещенного CH₂(Ph) или незамещенного гетероарильного либо гетероциклического кольца. Примеры заместителей при алифатической группе или фенильном кольце включают амино, алкиламино, диалкиламино, аминокарбонил, галоген, алкил, алкиламиноакарбонил, диалкиламиноакарбонил, алкиламиноакарбонилокси, диалкиламиноакарбонилокси, аллокси, нитро, циано, карбокси, аллоксикарбонил, алкилкарбонил, гидрокси, галоидаллокси или галоидалкил.

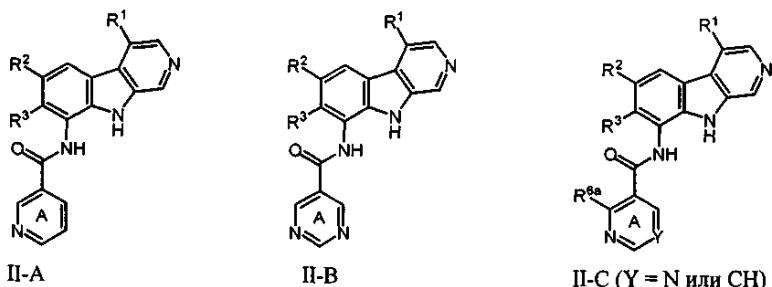
Термин "мостиковая группа" или "мостик" означает органический фрагмент, который соединяет две части соединения. Обычно мостики содержат атом, такой как кислород или серу, звено, такое как -NH-, -CH₂-, -C(O)-, -C(O)NH- или цепочку из атомов, такую как алкиленовая цепочка. Обычно молекулярная масса мостиковой группы находится в диапазоне приблизительно от 14 до 200, предпочтительно в диапазоне от 14 до 96, а ее «длина» составляет приблизительно до 6 атомов. Примеры мостиков включают насыщенные или ненасыщенные C₁₋₆алкиленовые цепочки, которые необязательно замещены и в которых один или два насыщенных атома углерода цепочки необязательно замещены группой -C(O)-, -C(O)C(O)-, -CONH-, -CONHNH-, -CO₂- , -OC(O)-, -NHCO₂- , -O-, -NHCONH-, -OC(O)NH-, -NNH-, -NHO-, -S-, -SO-, -SO₂- , -NH-, -SO₂NH-, или -NSO₂-.

Термин "алкиленовая цепочка" или "алкиленовая цепочка" относится к необязательно замещенной, линейной или разветвленной углеродной цепочке, которая может быть полностью насыщена или имеет одно или несколько ненасыщенных звеньев. Эти необязательные заместители являются такими же, что описаны выше для алифатической группы.

Комбинация заместителей или переменных является допустимой, только если такая комбинация приводит к устойчивым или химически подходящим соединениям. Устойчивое или химически подходящее соединение представляет собой соединение, химическая структура которого существенно не изменяется во время хранения при температуре 40°C или ниже в отсутствие влаги или других химически активных соединений по меньшей мере в течение недели.

Если не оговорено особо, также подразумевается, что представленные в этом изобретении структуры включают все стереохимические формы структуры; т.е. R- и S-конфигурации для каждого асимметрического центра. Следовательно, отдельные стереохимические изомеры, а также энантиомерные и диастереоизомерные смеси соединений изобретения входят в объем его защиты. Если не оговорено особо, также подразумевается, что представленные в этом изобретении структуры включают соединения, которые отличаются только наличием одного или нескольких изотопно обогащенных атомов. Например, соединения, имеющие структуры согласно изобретению, за исключением замещения атома водорода дейтерием или тритием, или замещения атома на ¹³C- или ¹⁴C-обогащенный углерод, входят в объем защиты данного изобретения.

В одном варианте воплощения изобретения кольцо A выбирают из пиридинильного или пирамидинильного кольца, которое замещено 1-2 группами R^{6a}. В этом варианте предпочтительное кольцо A включает 3-пиридинильное или 5-пирамидинильное кольцо, приведенное ниже в соединениях формулы II-A и II-B соответственно



Предпочтительно R^{6a} выбирают из галоида или C₁₋₆алифатической группы, как, например, хлор или метил. Когда R^{6a} представляет собой алифатическую группу, такую как метил, предпочтительным положением для R^{6a} группы является 2-положение пиридильного кольца или 4-положение пиримидильного кольца, как показано в формуле II-С. Конкретными фрагментами кольца А являются 2-метил-3-пиридинил и 4-метил-5-пиримидинил. Обнаружено, что соединения формулы II-С, в которой R^{6a} представляет собой метильную группу, неожиданно обладают более высокой эффективностью при биологическом тестировании IKK ингибиования, чем аналогичные соединения, в которых имеется незамещенное пиридиновое кольцо А, которые описаны, например, в упомянутой выше заявке PCT WO 01/68648 Ritzeler и др.

Предпочтительно R¹ представляет собой небольшую группу, такую как водород, метил, амино и фтор.

Предпочтительно R² группы включают водород и галоид. Предпочтительной галоидной группой R² является хлор.

Предпочтительно R³ группы включают водород, галоид (особенно хлор) и алcoxси-. Примеры подходящих алcoxсигрупп включают C₁₋₄алcoxсигруппы, такие как метокси, этокси, пропокси и циклопропилметокси.

В другом варианте воплощения кольцо А выбирают из 5-6-членного неароматического кольца, имеющего 0-2 кольцевых гетероатома, которые выбирают из азота, кислорода и серы. Обобщенно эти соединения обозначены как соединения формулы III. Примеры неароматических кольцевых групп А включают морфолиновое, пиперидиновое, пиперазиновое, пирролидиновое, пирановое, тетрагидрофурановое, циклогексановое, циклопентановое и тиоморфолиновое кольцо. Предпочтительно такие неароматические кольца замещены (i) -C(R⁹)₃ или -W-G, (ii) 0-4 группами R^{6b} и (iii) 0-1 оксогруппой при кольцевом атоме углерода или 0-2 оксогруппами при кольцевом атome серы. Более предпочтительно такие неароматические кольца замещены (i) -W-G, (ii) 0-2 группами R^{6b} и (iii) 0-1 оксогруппой при кольцевом атоме углерода или 0-2 оксогруппами при кольцевом атome серы.

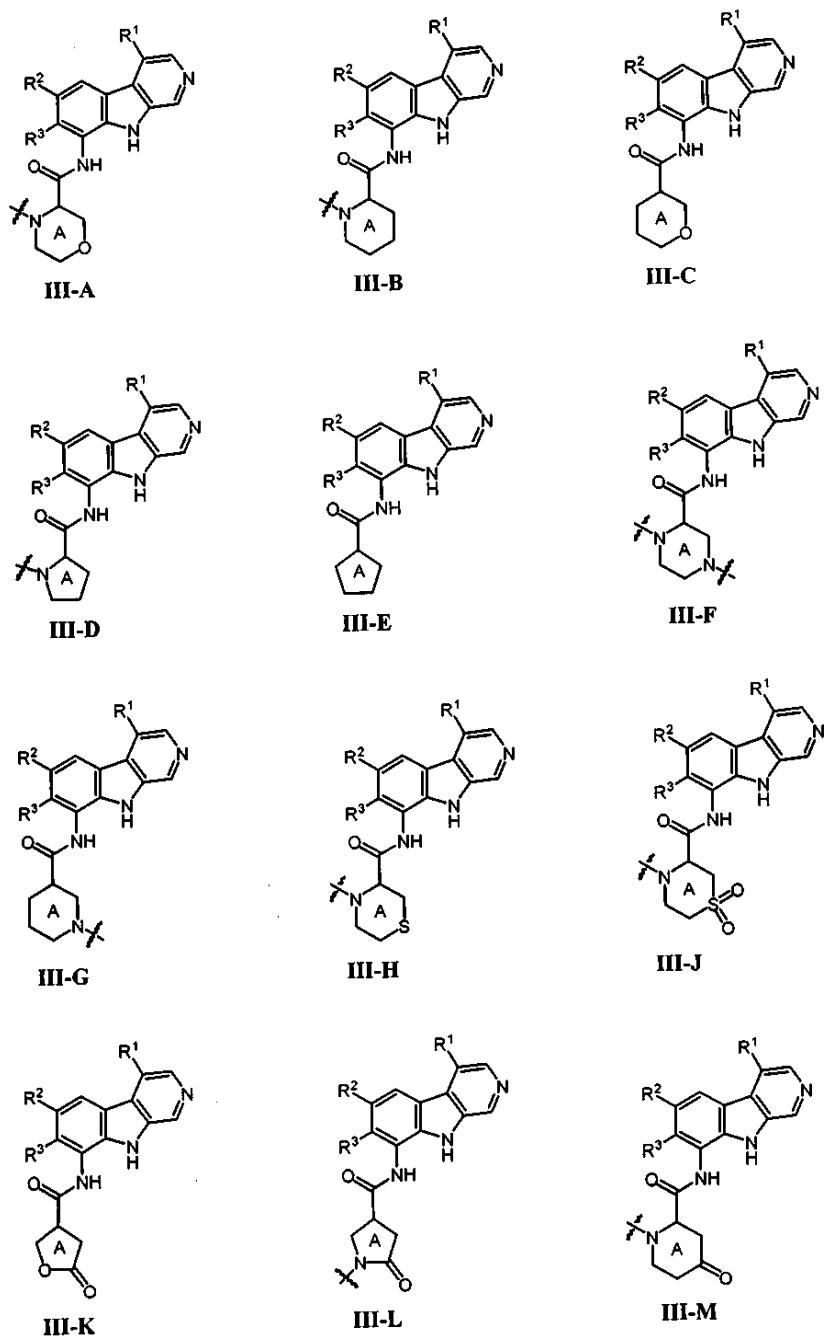
Предпочтительно группа G означает -NR⁴R⁵ или 3-7-членное гетероциклическое кольцо. Более предпочтительно G означает -NR⁴R⁵ или 5-6-членное гетероциклическое кольцо, где группа G замещена 1-2 радикалами R¹⁰.

Предпочтительно R⁴ означает водород, 5-6-членное гетероциклическое кольцо или C₁₋₆алифатическую группу, более предпочтительно водород или C₁₋₆алифатическую группу. Кроме того, R⁴ может быть C₁₋₆алcoxсигруппой.

Предпочтительно R⁵ означает водород, 5-6-членное гетероциклическое кольцо, или C₁₋₆алифатическую группу, более предпочтительно водород или C₁₋₆алифатическую группу.

В табл. 1 приведены различные соединения формулы III, где кольцо А представляет собой неароматическое кольцо. Для упрощения визуального отображения не показаны заместители в этих соединениях с неароматическим кольцом А, за исключением оксогрупп в некоторых случаях.

Таблица 1
Соединения с неароматическим кольцом А



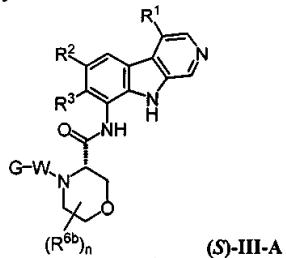
Когда кольцо А представляет собой неароматическое 6-членное гетероциклическое кольцо, предпочтительным положением для заместителей -W-G и -C(R⁹)₃ в кольце А является орто-положение, если присоединяется β-карболиновый фрагмент. Например, в соединениях III-A, III-B, III-D, III-H, III-J и III-M, предпочтительным положением для присоединения групп -W-G и -C(R⁹)₃ является атом азота в кольце А или положение N-1 в случае соединения III-F.

Предпочтительно W представляет собой -Q-, -Q-C(O)-, -C(R⁹)₂-C(R⁹)(R¹²)- или -C(R⁹)₂-[C(R⁹)(R¹²)]₂-, где R⁹ означает водород. Более предпочтительно W представляет собой -Q-, -Q-C(O)- или -C(R⁹)₂-C(R⁹)(R¹²)-. Радикал R¹² означает водород, C₁-алифатическую группу, замещенный или незамещенный фенил, замещенный или незамещенный бензил или аминокислотную боковую цепочку, особенно боковую цепочку природной аминокислоты. Примеры конкретных природных аминокислот включают аланин, фенилаланин, валин, лейцин, изолейцин, серир, тирозин, аспарагиновую кислоту и глутаминовую кислоту.

В одном варианте воплощения W означает Q-C(O)-. В этом варианте Q предпочтительно представляет собой группу -CH₂- или -CH₂-CH₂- более предпочтительно -CH₂-.

В другом варианте воплощения кольцо А замещено 0-2 группами R^{6b}. Предпочтительной группой R^{6b} является метил. Когда кольцо А представляет собой неароматическое 6-членное кольцо, в одном варианте изобретение представляет соединения формулы III, в которой имеются две метильные группы в пара-положении кольца А относительно положения, где присоединяется фрагмент β-карболина. Примером такого воплощения является соединение, в котором кольцо А представляет собой 6,6-диметилморфолиновое кольцо. Предпочтительно, такие соединения дополнительно замещены группой -W-G, как описано выше.

Было установлено, что когда кольцо А представляет собой морфолиновое кольцо, предпочтительными являются соединения, имеющие S-стереохимию в положении 3 морфолинового кольца, как показано ниже на примере соединений формулы



где n означает 0-4 и заместители R¹, R², R³, W, G и R^{6b} являются такими, как указано выше.

По аналогии можно ожидать, что S-стереохимия также является предпочтительной для других соединений формулы III с 6-членным неароматическим кольцом А.

Один вариант воплощения относится к соединениям формулы III-А или (S)-III-А,

где R¹ представляет собой водород, галоид, метил или амино; R² означает водород, метил или галоид;

R³ означает водород, галоид, алcoxси, или (C₁₋₆алифатическая группа)₂амино; кольцо А замещено 0-2 радикалами R^{6b};

R^{6b} означает C₁₋₃алифатическую группу;

W представляет собой -Q-, -Q-C(O)-, -C(R⁹)₂-C(R⁹)(R¹²)-, или -C(R⁹)₂-[C(R⁹)(R¹²)]₂-;

Q представляет собой -C(R⁹)₂- или -C(R⁹)₂C(R⁹)₂-;

G означает -NR⁴R⁵, -N(R⁹)C(O)NR⁴R⁵, -N(R⁹)SO₂(C₁₋₃алифатическая группа), -N(R⁹)C(O)CF₃, -N(R⁹)CO(C₁₋₆алифатическая группа) и -N(R⁹)CO(гетероциклический радикал), -N(R⁹)CO(гетероарил), -N(R⁹)CO(арил), 5-6-членное гетероциклическое кольцо или 5-6-членный гетероарил, в которых каждый фрагмент из гетероарила, арила и гетероциклического радикала G необязательно замещен 1-3 радикалами R¹⁰; R⁴ представляет собой водород или C₁₋₆алифатической;

R⁵ означает водород или C₁₋₆алифатическую группу, которая необязательно замещена галоидом или группами -OR⁷, -CN, -SR⁸, -S(O)₂R⁸, -S(O)₂N(R⁷)₂, -C(O)R⁷, -CO₂R⁷, -N(R⁷)₂, -C(O)N(R⁷)₂, -N(R⁷)C(O)R⁷, -N(R⁷)CO₂R⁸, -N(R⁷)C(O)N(R⁷)₂;

каждый R⁷ независимо выбирают из водорода или C₁₋₄алифатической группы либо два заместителя R⁷ при одном и том же атоме азота, взятые вместе с азотом, образуют 5-6-членное гетероарильное или гетероциклическое кольцо;

каждый R⁸ независимо выбирают из C₁₋₄алифатической группы;

R⁹ означает водород;

каждый R¹⁰ независимо выбирают из оксогруппы, R¹¹, T-R¹¹, или V-T-R¹¹;

каждый R¹¹ независимо выбирают из C₁₋₆алифатической группы, галоида, -S(O)₂N(R⁷)₂, -OR⁷, -CN, -SR⁸, -S(O)₂R⁸, -C(O)R⁷, -CO₂R⁷, -N(R⁷)₂, -C(O)N(R⁷)₂, -N(R⁷)CO₂R⁷, или -N(R⁷)C(O)N(R⁷)₂;

T представляет собой линейную или разветвленную C₁₋₄алкиленовую цепочку;

V означает -O-, -N(R⁷)-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -C(O)-, или -CO₂-;

R¹² означает водород, C₁₋₆алифатический радикал, замещенный или незамещенный фенил либо замещенный или незамещенный бензил.

Другой вариант воплощения относится к соединениям формулы III-А или (S)-III-А, где R¹ представляет собой водород, метил, фтор или амино-;

R² означает хлор;

R³ означает водород или алcoxси-;

кольцо А замещено группой -W-G и 0-2 группами R^{6b};

R^{6b} означает метил;

W представляет собой -Q-, -Q-C(O)- или -C(R⁹)₂-C(R⁹)(R¹²)-;

Q означает -C(R⁹)₂- или -C(R⁹)₂C(R⁹)₂-;

G означает-NR⁴R⁵, -N(R⁹)C(O)NR⁴R⁵, -N(R⁹)C(O)CF₃, -N(R⁹)CO(C₁₋₆алифатическая группа) и -N(R⁹)CO(гетероциклический радикал), -N(R⁹)CO(гетероаил), 5-6-членное гетероциклическое кольцо или 5-6-членный гетероарил, в которых каждый фрагмент из гетероарила и гетероциклического радикала G необязательно замещен 1-3 радикалами R¹⁰;

R^4 представляет собой водород или C_{1-6} -алифатический радикал; R^5 означает водород или C_1-C_6 -алифатический радикал.

каждый R^7 независимо выбирают из водорода или C_{1-6} алифатический радикал, каждый R^7 независимо выбирают из водорода или C_{1-4} алифатической группы или два заместителя R^7 при одном и том же атоме азота, взятые вместе с азотом, образуют 5-6-членное гетероарильное или гетероциклическое кольцо;

каждый R^8 независимо выбирают из C_{1-4} алифатической группы;

R^9 означает водород:

каждый R^{10} независимо выбирают из оксогруппы, R^{11} , $T-R^{11}$, или $V-T-R^{11}$.

каждый R¹¹ независимо выбирают из следующих, R₁, R₂, или V₁R₂:

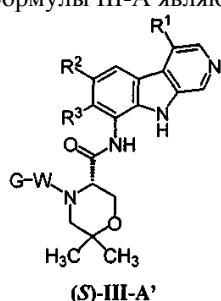
каждый R¹¹ независимо выбирают из C₁-аллифатической группы, галоида, -S(O)₂N(R⁷)₂, -OR⁷, -CN, -SR⁸, -S(O)R⁸, -C(O)R⁷, -CO₂R⁷, -N(R⁷)₂, -C(O)N(R⁷)₂, -N(R⁷)C(O)R⁷, -N(R⁷)CO₂R⁷, или -N(R⁷)C(O)N(R⁷)₂;

Т предстает собой линейную или разветвленную C_{1-4} -алкиленовую цепочку.

Г представляет собой линейную или разветвленную С-цепь.
У означает $-O-$, $-N(R^7)-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)z-$, $-C(O)-$ или $-COz-$.

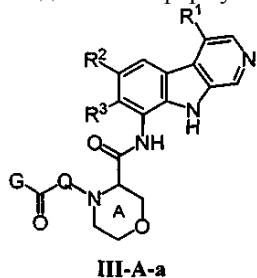
R^{12} означает водород, C_6H_5 алифатический радикал фенил или бензил

К - означает водород, С1-биграфический радикал, фенил или бензил.



в которой заместители R^1 , R^2 , R^3 , W и G такие, как определено выше для (S)-III-A.

Другой вариант воплощения относится к соединениям формулы



или их фармацевтически приемлемым солям,

где Q представляет собой $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{R}^9)-$, или $-\text{C}(\text{R}^9)_2-$;

G означает $-NR^4R^5$ или 3-7-членное гетероциклическое или гетероарильное кольцо, которое необязательно замещено 1-2 радикалами R^{10} ;

R^1 представляет собой водород, галоид, C_{1-3} -алифатическую группу, амино-, циано-, $(C_{1-3}\text{алкил})_{1-2}$ амино-, C_{1-3} алкокси-, $(C_{1-3}\text{алифатическую группу})-\text{C}(\text{O})-$, $(C_{1-6}\text{алифатическую группу})-\text{CO}_2-$, или $(C_{1-3}\text{алифатическую группу})-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$;

R^2 означает водород, галоид, C_{1-3} алифатическую группу, C_{1-3} алкокси-, C_{1-3} галоидалкокси- или C_{1-3} галоидалкил;

R^3 означает водород, галоид, C_{1-6} алифатическую группу, C_{1-6} галоидалкил, C_{1-6} алкокси-, гидрокси, амино, циано или $(C_{1-6}\text{алкил})_{1-2}$ амино;

R^4 представляет собой водород или C_{1-6} алифатическую группу;
 R^5 означает C_{1-6} алифатическую группу, которая необязательно замещена галоидом, $-OR^7$, $-CN$, $-SR^8$, $-S(O)R^8$, $-C(O)R^7$, $-CO_2R^7$, $-N(R^7)_2$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)CO_2R^8$, или $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$; кольцо А замещено 0-4 группами R^{6b} .

каждый R^{6b} независимо выбирают из C₁₋₆алифатической группы;
 каждый R⁷ независимо выбирают из водорода или C₁₋₄алифатической группы или два заместителя R⁷ при одном и том же атоме азота, взятые вместе с азотом, образуют 5-6-членное гетероарильное или гетероциклическое кольцо;

роциклическое кольцо;
 каждый R^8 независимо выбирают из C_{1-4} алифатической группы;
 каждый R^9 независимо выбирают из C_{1-3} алифатической группы;
 каждый R^{10} независимо выбирают из R^{11} , $T-R^{11}$ или $V-T-R^{11}$;
 каждый R^{11} независимо выбирают из C_{1-6} алифатической группы, галоида, $-OR^7$, $-CN$, $-SR^8$, $-S(O)R^8$, $S(O)R^7$, $CO R^7$, NCR^7 , $C(=O)NR^7$, $NC(=O)R^7$, $NC(=O)C(=O)R^7$, $NC(=O)C(=O)NR^7$.

-C(O)R', -CO₂R', -N(R')₂, -C(O)N(R')₂, -N(R')C(O)R', -N(R')CO₂R', или -N(R')C(O)
T₅ ѕ ѕ ѕ G

Т представляет собой линейную или разветвленную C₁₋₄алкил-

Один вариант воплощения относится к соединениям формулы III-А-а,
в которой Q представляет собой -CH₂- или -CH(R⁹)-;

G означает -NR⁴R⁵ или 5-6-членное гетероциклическое или гетероарильное кольцо, которое необязательно замещено 1-2 группами R¹⁰;

R¹ означает водород, галоид, C₁₋₂алкил, амино-, или (C₁₋₂алкил)₁₋₂амино-;

R² представляет собой водород, галоид, C₁₋₂алифатический радикал, C₁₋₂алкокси- или C₁₋₂галоидалкил;

R³ означает водород, галоид, C₁₋₂алифатический радикал, C₁₋₂алкокси- или C₁₋₂галоидалкил;

R⁴ означает водород или C₁₋₆алифатический радикал;

R⁵ означает C₁₋₆алифатическую группу, которая необязательно замещена галоидом, -OR⁷, -CN, -SR⁸, -S(O)R², -C(O)R⁷, -CO₂R⁷, -N(R⁷)₂, -C(O)N(R⁷)₂, -N(R⁷)C(O)R⁷, -N(R⁷)CO₂R⁸, или -N(R⁷)C(O)N(R⁷)₂; кольцо А замещено 0-2 радикалами R^{6b};

каждый R^{6b} независимо выбирают из C₁₋₃алифатической группы;

каждый R⁷ независимо выбирают из водорода или C₁₋₄алифатической группы или два заместителя R⁷ при одном и том же атоме азота, взятые вместе с азотом, образуют 5-6-членное гетероарильное или гетероциклическое кольцо;

R⁸ является C₁₋₄алифатической группой;

R⁹ независимо выбирают из C₁₋₃алифатической группы;

каждый R¹⁰ независимо выбирают из R¹¹, T-R¹¹ или V-T-R¹¹;

каждый R¹¹ независимо выбирают из C₁₋₆алифатической группы, галоида, -OR⁷, -CN, -SR⁸, -S(O)R², -C(O)R⁷, -CO₂R⁷, -N(R⁷)₂, -C(O)N(R⁷)₂, -N(R⁷)C(O)R⁷, -N(R⁷)CO₂R⁸ или -N(R⁷)C(O)N(R⁷)₂;

T представляет собой линейную или разветвленную C₁₋₄алкиленовую цепочку;

V означает -O-, -N(R⁷)-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -C(O)- или -CO₂-.

Другой вариант воплощения относится к соединениям формулы III-А-а,
в которой Q представляет собой -CH₂- или -CH(R⁹)-;

G означает -NR⁴R⁵ или 5-6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее 1-2 кольцевых гетероатома, выбранных из кислорода или азота, который необязательно замещен 1-2 радикалами R¹⁰;

R¹ означает водород, галоид, метил, амино, или (C₁₋₂алкил)₁₋₂амино;

R² означает водород, галоид, C₁₋₂алифатический радикал или C₁₋₂галоидалкил;

R³ представляет собой водород, галоид или C₁₋₂алифатический радикал;

R⁴ представляет собой водород или C₁₋₆алифатической радикал;

R⁵ означает C₁₋₆алифатическую группу, которая необязательно замещена галоидом, -OR⁷, -CN, -SR⁸, -S(O)R², -C(O)R⁷, -CO₂R⁷, -N(R⁷)₂, -C(O)N(R⁷)₂, -N(R⁷)C(O)R⁷, -N(R⁷)CO₂R⁸, или -N(R⁷)C(O)N(R⁷)₂; кольцо А не замещено или замещено двумя радикалами R^{6b};

каждый R^{6b} независимо выбирают из C₁₋₃алифатической группы;

каждый R⁷ независимо выбирают из водорода или C₁₋₄алифатической группы или два заместителя R⁷ при одном и том же атоме азота, взятые вместе с азотом, образуют 5-6-членное гетероарильное или гетероциклическое кольцо;

R⁸ является C₁₋₄алифатической группой;

R⁹ независимо выбирают из C₁₋₃алифатической группы;

каждый R¹⁰ независимо выбирают из R¹¹, T-R¹¹, или V-T-R¹¹;

каждый R¹¹ независимо выбирают из C₁₋₆алифатической группы, галоида, -OR⁷, -CN, -SR⁸, -S(O)R², -C(O)R⁷, -CO₂R⁷, -N(R⁷)₂, -C(O)N(R⁷)₂, -N(R⁷)C(O)R⁷, -N(R⁷)CO₂R⁸ или -N(R⁷)C(O)N(R⁷)₂;

T представляет собой линейную или разветвленную C₁₋₄алкиленовую цепочку;

V означает -O-, -N(R⁷)-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -C(O)-, или -CO₂-.

В предпочтительных соединениях формулы III-А-а

Q означает -CH₂-;

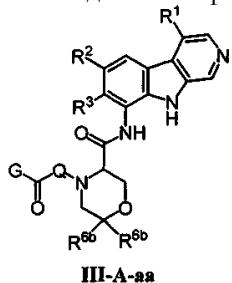
G выбирают из необязательно замещенного пиперидинила, пиперазинила, морфолинила, пирролидинила или -NR⁴R⁵;

R⁴ представляет собой водород или C₁₋₆алифатический радикал;

R⁵ означает C₁₋₆алифатический радикал, 5-6-членный гетероциклический радикал или C₁₋₆гидроксиалкил.

Более предпочтительными являются соединения, в которых G является незамещенным или замещенным 1-2 группами, которые независимо выбирают из группы, состоящей из C₁₋₃алкила, гидроксиалкила, алкоксикарбонила, моно- или диалкиламинокарбонила и HO₂C-алкила. Для соединений формулы III-А-а в каждом из вышеуказанных вариантов воплощения предпочтительной является (S)-стереохимия в положении-3 морфолина.

Другой вариант воплощения относится к соединениям формулы



или их фармацевтически приемлемым солям,
где Q представляет собой $-\text{CH}_2-$, или $-\text{CH}(\text{R}^9)-$;

G означает $-\text{NR}^4\text{R}^5$ или 3-7-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено 1-2 радикалами R^{10} ;

R^1 означает водород, галоид, $\text{C}_{1-2}\text{алкил}$, амино- или $(\text{C}_{1-2}\text{алкил})_{1-2}\text{амино}-$;

R^2 означает водород, галоид, $\text{C}_{1-2}\text{алифатический радикал}$, $\text{C}_{1-2}\text{алкокси-}$ или $\text{C}_{1-2}\text{галоидалкил}$;

R^3 означает водород, галоид, $\text{C}_{1-2}\text{алифатический радикал}$, $\text{C}_{1-2}\text{алкокси-}$ или $\text{C}_{1-2}\text{галоидалкил}$;

R^4 представляет собой водород или $\text{C}_{1-6}\text{алифатический радикал}$;

R^5 представляет собой $\text{C}_{1-6}\text{алифатическую группу}$, которая необязательно замещена галоидом, $-\text{OR}^7$, $-\text{CN}$, $-\text{SR}^8$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{CO}_2\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^7)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{CO}_2\text{R}^8$, или $-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$;

каждый R^{6b} независимо выбирают из водорода или $\text{C}_{1-6}\text{алифатической группы}$;

каждый R^7 независимо выбирают из водорода, или $\text{C}_{1-4}\text{алифатической группы}$, или два заместителя R^7 при одном и том же атоме азота, взятые вместе с азотом, образуют 5-6-членное гетероарильное или гетероциклическое кольцо;

R^8 является $\text{C}_{1-4}\text{алифатической группой}$;

R^9 независимо выбирают из $\text{C}_{1-3}\text{алифатической группы}$;

каждый R^{10} независимо выбирают из R^{11} , T-R^{11} , или V-T-R^{11} ;

каждый R^{11} независимо выбирают из $\text{C}_{1-6}\text{алифатической группы}$, галоида, $-\text{OR}^7$, $-\text{CN}$, $-\text{SR}^8$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{CO}_2\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^7)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{CO}_2\text{R}^7$, или $-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$;

T представляет собой линейную или разветвленную $\text{C}_{1-4}\text{алкиленовую цепочку}$;

V означает $-\text{O}-$, $-\text{N}(\text{R}^7)-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, или $-\text{CO}_2-$.

Другой вариант воплощения относится к соединениям формулы III-A-aa,

где Q представляет собой $-\text{CH}_2-$;

G представляет собой $-\text{NR}^4\text{R}^5$ или 5-6-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено 1-2 радикалами R^{10} ;

R^1 означает водород, галоид или метил;

R^2 означает водород, галоид, $\text{C}_{1-2}\text{алифатический радикал}$, $\text{C}_{1-2}\text{алкокси-}$, или $\text{C}_{1-2}\text{галоидалкил}$;

R^3 представляет собой водород;

R^4 представляет собой водород или $\text{C}_{1-6}\text{алифатическую группу}$;

R^5 означает $\text{C}_{1-6}\text{алифатическую группу}$, которая необязательно замещена галоидом, $-\text{OR}^7$, $-\text{CN}$, $-\text{SR}^8$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{CO}_2\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^7)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{CO}_2\text{R}^8$ или $-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$;

каждый R^{6b} независимо выбирают из водорода или $\text{C}_{1-6}\text{алифатической группы}$;

каждый R^7 независимо выбирают из водорода, или $\text{C}_{1-4}\text{алифатической группы}$, или два заместителя R^7 при одном и том же атоме азота, взятые вместе с азотом, образуют 5-6-членное гетероарильное или гетероциклическое кольцо;

R^8 является $\text{C}_{1-4}\text{алифатической группой}$;

каждый R^{10} независимо выбирают из R^{11} , T-R^{11} , или V-T-R^{11} ;

каждый R^{11} независимо выбирают из $\text{C}_{1-6}\text{алифатической группы}$, галоида, $-\text{OR}^7$, $-\text{CN}$, $-\text{SR}^8$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{CO}_2\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^7)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{CO}_2\text{R}^7$ или $-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$;

T представляет собой линейную или разветвленную $\text{C}_{1-4}\text{алкиленовую цепочку}$;

V означает $-\text{O}-$, $-\text{N}(\text{R}^7)-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, или $-\text{CO}_2-$.

Предпочтительными соединениями III-A-aa являются соединения,

в которых Q представляет собой $-\text{CH}_2-$;

G выбирают из необязательно замещенного пиперидинила, пиперазинила, морфолинила, пирролидинила или $-\text{NR}^4\text{R}^5$;

R^1 означает водород, галоид или метил;

R^2 означает галоид;

R^3 представляет собой водород;

R^4 представляет собой водород или $\text{C}_{1-6}\text{алифатический радикал}$;

R^5 означает $\text{C}_{1-6}\text{алкокси-}$, $\text{C}_{1-6}\text{алифатический радикал}$ или $\text{C}_{1-6}\text{гидроксиалкил}$;

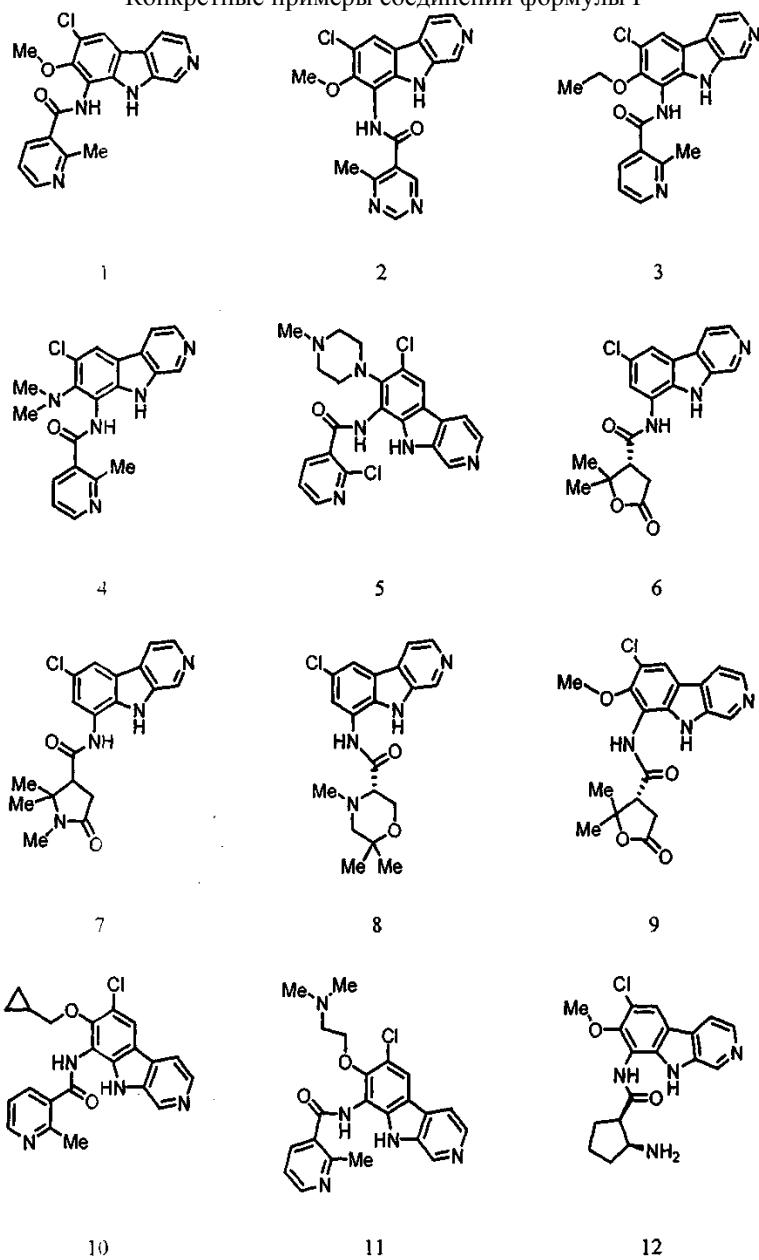
каждый R^{6b} независимо выбирают из водорода или C₁₋₃алифатической группы.

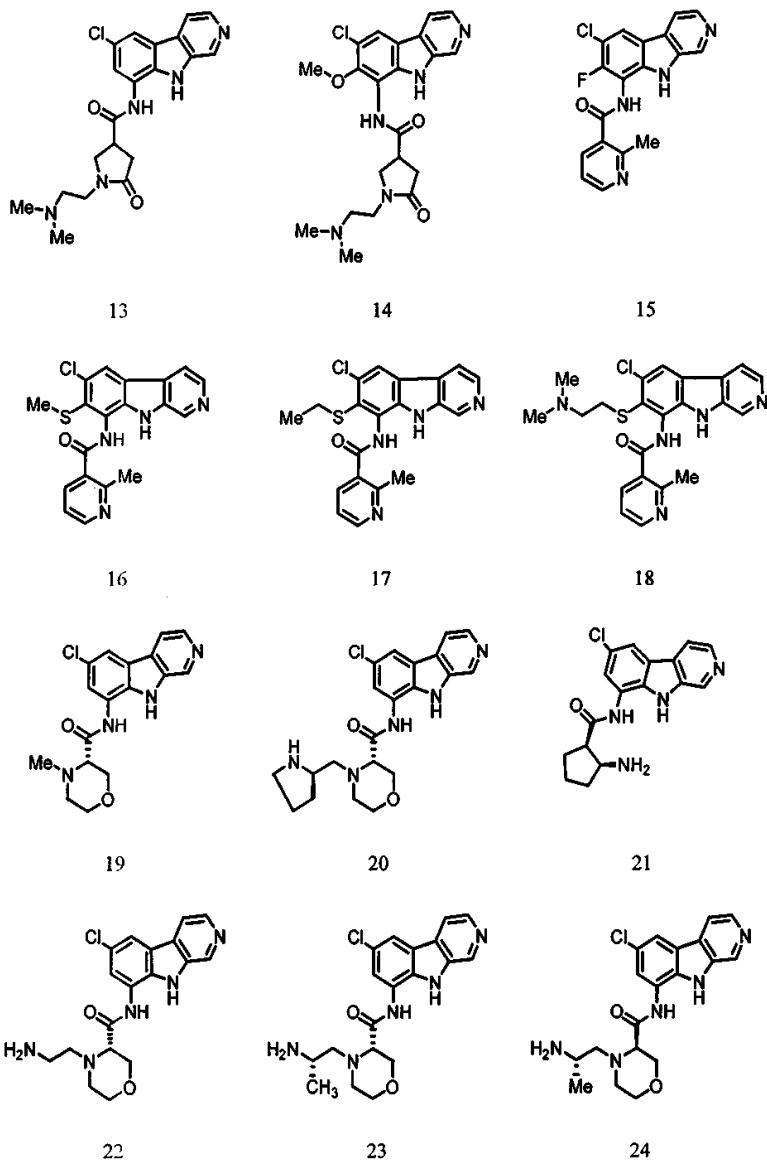
Предпочтительно каждый R^{6b} является водородом или метилом. Для соединений формулы III-А-аа в каждом из вышеуказанных вариантов воплощения предпочтительной является (S)-стереохимия в положении-3 морфолинового кольца А.

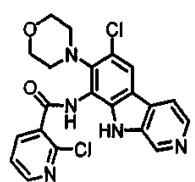
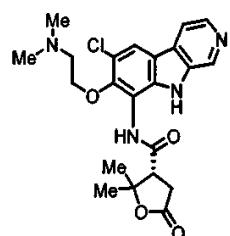
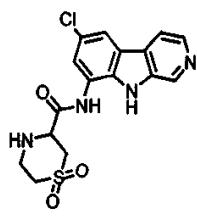
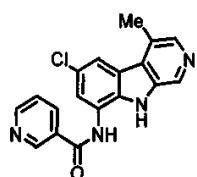
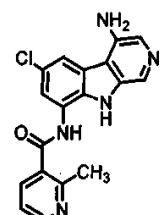
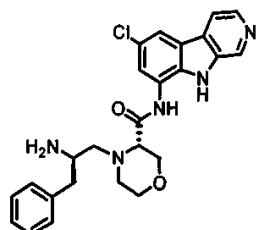
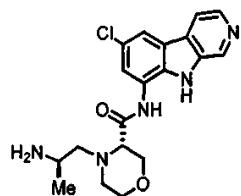
Примеры конкретных соединений формулы I приведены в табл. 2.

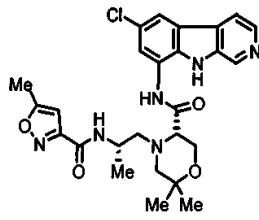
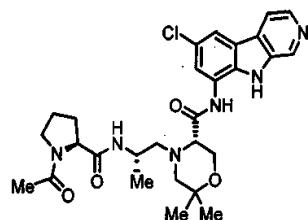
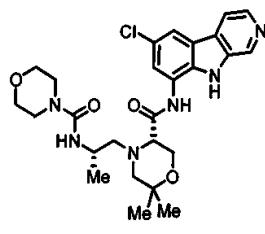
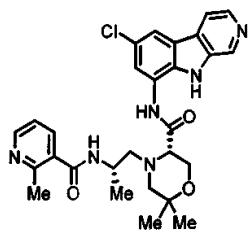
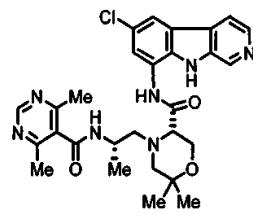
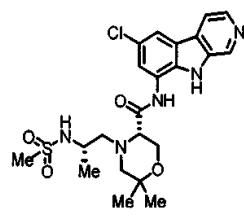
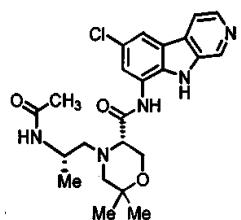
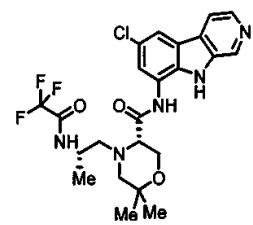
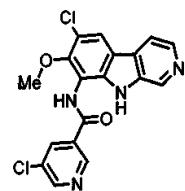
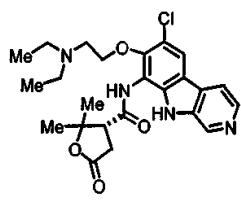
Таблица 2

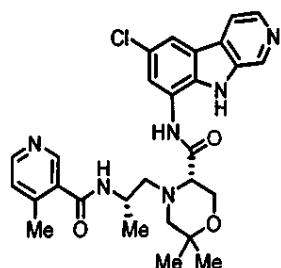
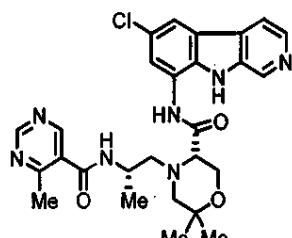
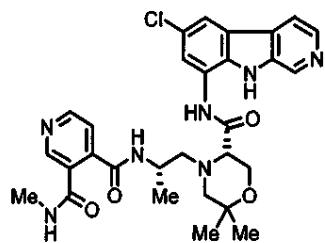
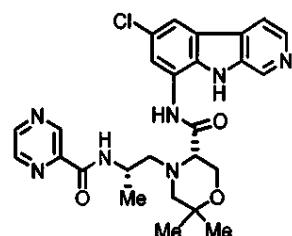
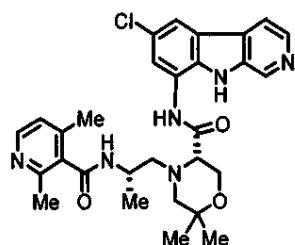
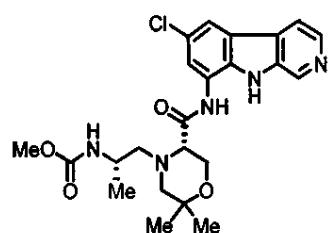
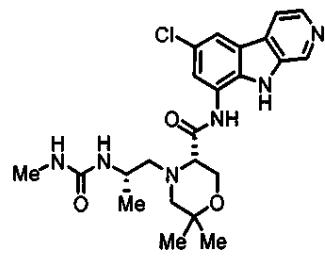
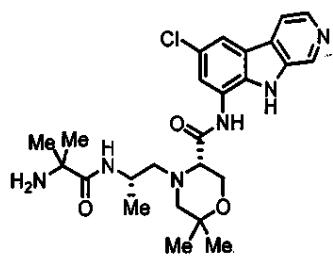
Конкретные примеры соединений формулы I

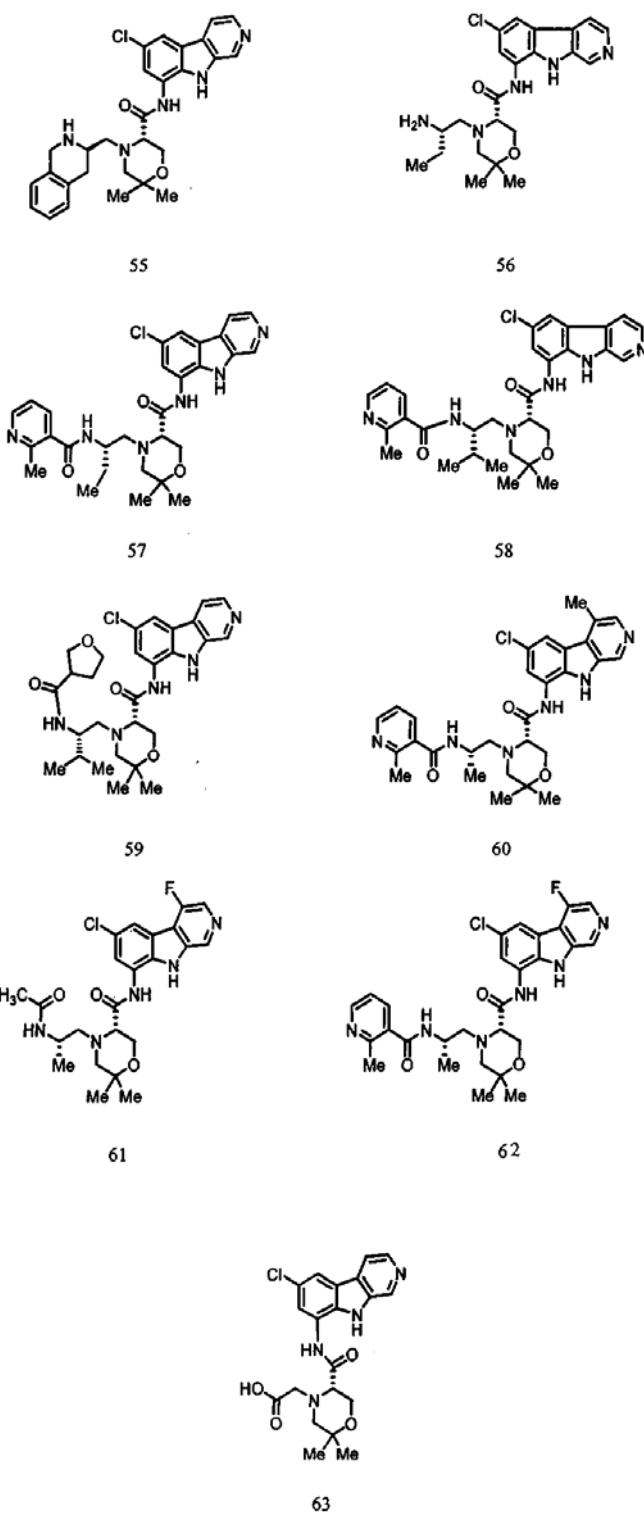








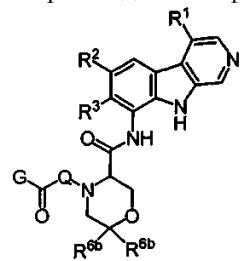




Конкретные примеры соединений III-А-аа приведены в табл. 3.

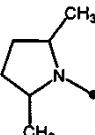
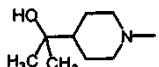
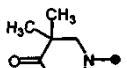
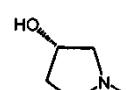
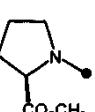
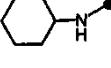
Таблица 3

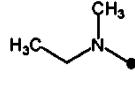
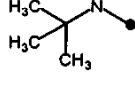
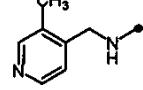
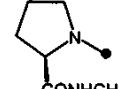
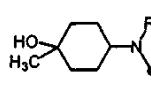
Конкретные примеры соединений формулы III-А-аа



III-А-аа

№	R ¹	R ^{6a} /R ^{6b}	Q	G
64	H	CH ₃ /CH ₃	CH ₂	
65	H	CH ₃ /CH ₃	CH ₂	
66	H	CH ₃ /CH ₃	CH ₂	
67	H	CH ₃ /CH ₃	CH ₂	HO-CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)-
68	H	CH ₃ /CH ₃	CH ₂	
69	H	CH ₃ /CH ₃	CH ₂	
70	H	CH ₃ /CH ₃	CH ₂	
71	H	CH ₃ /CH ₃	CH ₂	
72	H	CH ₃ /CH ₃	CH ₂	Et ₂ N-
73	H	CH ₃ /CH ₃	CH ₂	
74	H	CH ₃ /CH ₃	CH ₂	
75	H	CH ₃ /CH ₃	CH ₂	
76	H	CH ₃ /CH ₃	CH ₂	
77	H	CH ₃ /CH ₃	CH ₂	

Nº	R ¹	R ^{6b} /R ^{6b}	Q	G
78	H	CH ₃ /CH ₃	CH ₂	
79	H	CH ₃ /CH ₃	CH ₂	
80	H	CH ₃ /CH ₃	CH ₂	
81	CH ₃	CH ₃ /CH ₃	CH ₂	
82	H	CH ₃ /CH ₃	CH ₂	
83	H	CH ₃ /CH ₃	CH ₂	
84	CH ₃	H/H	CH ₂	
85	CH ₃	H/H	CH ₂	
86	H	CH ₃ /CH ₃	CH ₂	
87	CH ₃	CH ₃ /CH ₃	CH ₂	

Nº	R ¹	R ^{6b} /R ^{6b}	Q	G
88	CH ₃	CH ₃ /CH ₃	CH ₂	
89	F	CH ₃ /CH ₃	CH ₂	
90	F	CH ₃ /CH ₃	CH ₂	
91	H	CH ₃ /CH ₃	R-CH(CH ₃)	
92	H	CH ₃ /CH ₃	CH ₂	
93	H	CH ₃ /CH ₃	CH ₂	
94	H	CH ₃ /CH ₃	CH ₂	(CH ₃) ₂ N-
95	H	CH ₃ /CH ₃	CH ₂	(CH ₃ O)(CH ₃)N-
96	H	CH ₃ /CH ₃	CH ₂	
97	H	CH ₃ /CH ₃	CH ₂	
98	H	CH ₃ /CH ₃	CH ₂	

N ^o	R ¹	R ^{6b} /R ^{6b}	Q	G
99	H	CH ₃ /CH ₃	CH ₂	
100	H	CH ₃ /CH ₃	CH ₂	
101	H	CH ₃ /CH ₃	CH ₂	
102	H	CH ₃ /CH ₃	CH ₂	
103	H	CH ₃ /CH ₃	CH ₂	
104	H	CH ₃ /CH ₃	CH ₂	
105	H	CH ₃ /CH ₃	CH ₂	
106	H	CH ₃ /CH ₃	CH ₂	

С учетом ингибиторящих ИкВ киназу свойств и других фармакологических свойств предпочтительными являются соединения из примеров № 1-30, 39-62 и 64-106. Более предпочтительными являются соединения из примеров № 1, 2-7, 10, 11, 13, 16, 17, 19-27, 39-62, 64-106.

Соединения настоящего изобретения могут быть введены людям или другим млекопитающим многими путями, в том числе в виде форм для перорального применения и инъекций (внутривенные, внутримышечные, внутрибрюшинные, подкожные и т.п.). Многочисленные рецептуры других форм дозировки, содержащих соединения изобретения, могут быть легко разработаны специалистом в этой области техники с использованием подходящих фармацевтических наполнителей (или носителей), которые определены ниже.

Примеры фармацевтически приемлемых наполнителей (или носителей) и способов получения различных композиций можно найти в справочнике A. Gennaro (ред.), Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD (2000). Фармацевтически приемлемые наполнители (или носители) включают ароматизирующие вещества, фармацевтические красители или пигменты, растворители, сорасторовители, буферные системы, поверхностно-активные вещества, предохранители, подслащающие вещества, вязкостные агенты, наполнители, смазочные материалы, добавки для скольжения, диспергирующие агенты, связующие материалы и смолы.

Могут быть использованы традиционные ароматизирующие вещества, такие что описаны в справочнике Remington's Pharmaceutical Sciences, 18-е изд., Mack Publishing Co., сс. 1288-1300 (1990). Обычно фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению содержат приблизительно от 0 до 2% ароматизирующих веществ. Также могут быть использованы традиционные красители и/или пигменты, которые описаны в «Справочнике фармацевтических наполнителей», American Pharmaceutical Association & the Pharmaceutical Society of Great Britain, pp. 81-90 (1986). Обычно фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению содержат приблизительно от 0 до 2% красителей и/или пигментов.

Обычно фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению содержат приблизительно от 0,1 до 99,9% растворителя (растворителей). Предпочтительным растворителем является вода. Предпочтительные сорасторовители включают этиanol, глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и т.п. Фармацевтические композиции изобретения могут включать приблизительно от 0 до 50% сорасторовителей.

Предпочтительные буферные системы включают уксусную, борную, угольную, фосфорную, янтарную, малеиновую, винную, лимонную, уксусную, бензойную, молочную, глицериновую, глюконовую, глутаровую и глутаминовую кислоты и их натриевые, калиевые и аммонийные соли. Наиболее предпочтительные буфера представляют собой фосфорную, винную, лимонную и уксусную кислоты и их соли. Обычно фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению содержат приблизительно от 0 до 5% буфера.

Предпочтительные поверхностно-активные вещества включают эфиры полиоксиэтиленсорбитана с жирными кислотами, простыеmonoалкиловые эфиры полиоксиэтилена, моноэфиры сахарозы и простые и сложные эфиры ланолина, соли алкилсульфатов и натриевые, калиевые и аммонийные соли жирных кислот. Обычно фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению содержат приблизительно от 0 до 2% поверхностно-активных веществ.

Предпочтительные предохранители включают фенол, алкиловые эфиры пара-гидроксибензойной кислоты, о-фенилфенолбензойной кислоты и их соли, борную кислоту и ее соли, сорбиновую кислоту и ее соли, хлорбутанол, бензиловый спирт, тимерозал, фенилмеркур-ацетат и нитрат, нитромерсол, бензалькоксихлорид, цетилпиридинийхлорид, метилпарабен и пропилпарабен. Наиболее предпочтительными предохранителями являются соли бензойной кислоты, цетилпиридинийхлорид, метилпарабен и пропилпарабен. Обычно фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению содержат приблизительно от 0 до 2% предохранителей. Предпочтительные подсластители включают сахарозу, глюкозу, сахарин, сорбит, маннит и аспартам. Наиболее предпочтительными подсластителями являются сахароза и сахарин. Обычно фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению содержат приблизительно от 0 до 5% подсластителей.

Предпочтительные вязкостные агенты включают метилцеллюлозу, натрий-карбоксиметилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, альгинат натрия, карбомер, повидон, аравийскую камедь, гуаровую смолу, ксантановую смолу и трагакантовую камедь. Наиболее предпочтительные вязкостные агенты представляют собой метилцеллюлозу, карбомер, ксантановую смолу, гуаровую смолу, повидон, натрийкарбоксиметилцеллюлозу и магнийалюминийсиликат. Обычно фармацевтические композиции изобретения содержат приблизительно от 0 до 5% вязкостных агентов.

Предпочтительные наполнители включают лактозу, маннит, сорбит, трикальций-фосфат, дикальций-фосфат, прессующийся сахар, крахмал, сульфат кальция, декстрозу и микрокристаллическую целлюлозу. Обычно фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению содержат приблизительно от 0 до 75% наполнителей. Предпочтительные смазочные материалы/добавки для скольжения включают стеарат магния, стеариновую кислоту и тальк. Обычно фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению содержат приблизительно от 0 до 7%, предпочтительно приблизительно от 1 до 5% смазочных материалов/добавки для скольжения.

Предпочтительные диспергирующие агенты включают крахмал, натрийгликолят крахмала, кроссповидон и кросскармелозу натрия и микрокристаллическую целлюлозу. Обычно фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению содержат приблизительно от 0 до 20%, предпочтительно приблизительно от 4 до 15% диспергирующих агентов.

Предпочтительные связывающие материалы включают аравийскую камедь, трагакантовую камедь, гидроксипропилцеллюлозу, предварительно желатинированный крахмал, желатин, повидон, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, метилцеллюлозу, растворы сахаров, таких как сахарозы и сорбита, и этилцеллюлозу. Обычно фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению содержат приблизительно от 0 до 12%, предпочтительно приблизительно от 1 до 10% связывающих материалов.

Известные специалистам в этой области дополнительные агенты могут быть использованы в сочетании с соединениями согласно настоящему изобретению для получения формы единичной дозировки. Также дополнительные агенты могут быть введены млекопитающему отдельно как часть многократной формы дозировки. При получении фармацевтических композиций, содержащих соединения согласно настоящему изобретению, инертный, фармацевтически приемлемый наполнитель или носитель может быть твердым веществом или жидкостью. Твердые формы препаратов включают порошки, таблетки, диспергируемые гранулы, капсулы, облатки и свечи. Обычно порошки и таблетки могут содержать приблизительно от 5 до 95 мас.% активного ингредиента. Приемлемые твердые носители известны из уровня техники, например карбонат магния, стеарат магния, тальк, сахар и лактоза. Таблетки, порошки, капсулы и облатки могут быть использованы в качестве твердых форм дозировки, подходящих для перорального приема. Примеры фармацевтически приемлемых носителей и способов получения различных композиций можно найти в справочнике Remington's Pharmaceutical Sciences, 18-е изд., Mack Publishing Co. (1990). Жидкие формы препаратов включают растворы, суспензии и эмульсии. Обычно жидкие формы препаратов включают воду и водные растворы пропиленгликоля для парентеральной инъекции или добавляют подсластители и затемняющие агенты для оральных растворов, суспензий и эмульсий. Кроме того, жидкие формы препаратов могут включать растворы для интраназального назначения.

Аэрозольные препараты, подходящие для ингаляции, включают растворы и твердые вещества в виде порошков, которые могут быть объединены с фармацевтически приемлемым носителем, таким как сжатый инертный газ (например, азот).

Кроме того, данное изобретение включает в себя твердые формы препаратов, которые могут быть превращены, незадолго до использования, в жидкие формы препаратов для перорального или парентерального назначения. Такие жидкие формы включают растворы, суспензии и эмульсии.

Кроме того, соединения согласно настоящему изобретению могут быть доставлены трансдермально. Трансдермальные композиции могут быть в виде кремов, лосьонов, аэрозолей и эмульсий и могут быть включены в трансдермальный пластырь матричного или резервуарного типа, что является традиционным использованием в этой области.

Предпочтительным способом назначения соединения согласно настоящему изобретению является пероральный способ. Предпочтительно фармацевтический препарат находится в форме единичной дозировки. В такой форме препарат разделен на единичные дозы подходящего размера, содержащие соответствующие количества активного компонента, например эффективное количество для достижения желаемого результата.

Количество активного ингредиента (соединения) в единичной дозе препарата может изменяться или регулироваться приблизительно от 0,01 до 4000 мг, предпочтительно приблизительно от 0,01 до 1000 мг, более предпочтительно приблизительно от 0,01 до 500 мг и наиболее предпочтительно приблизительно от 0,01 до 250 мг согласно конкретному применению. Типичный рекомендованный суточный режим дозировки для орального назначения обычно может изменяться приблизительно от 0,02 до 2000 мг/сутки в разделенных дозах (от одной до четырех). Для удобства суммарная суточная дозировка может быть разделена и введена по частям в течение дня по предписанию. Обычно фармацевтические композиции изобретения могут быть введены приблизительно от 1 до 5 раз в день или в качестве альтернативы в виде непрерывного вливания. Такое введение может быть использовано для хронической или острой терапии. Количество активного ингредиента, которое может сочетаться с материалами наполнителя или носителя для получения формы единичной дозировки, будет изменяться в зависимости от обрабатываемого организма и конкретного варианта введения. Типичный препарат обычно может содержать приблизительно от 5 до 95 мас.% активного соединения. Предпочтительно такие препараты будут содержать приблизительно от 20 до 80 мас.% активного соединения. Фармацевтически приемлемые наполнители или носители, применяемые в сочетании с соединениями согласно настоящему изобретению, используются при концентрации, которая достаточна для обеспечения размера, целесообразного в связи с дозировкой. В целом, фармацевтически приемлемые наполнители или носители могут составлять приблизительно от 0,1 до 99,9 мас.% от фармацевтической композиции, согласно настоящему изобретению предпочтительно приблизительно от 20 до 80 мас.%.

При улучшении состояния пациента, если это целесообразно, может быть введена поддерживающая доза соединения, композиции или комбинации согласно настоящему изобретению. Впоследствии дозировка или частота введения, или и то и другое, могут быть снижены в зависимости от симптомов до уровня, при котором сохраняется это улучшенное состояние. После снижения симптомов до желаемого уровня лечение следует прекратить. Однако пациентам может потребоваться периодическое лечение на долговременной основе при любом рецидиве симптомов заболевания. Специфическая дозировка и режимы лечения для любого конкретного пациента могут изменяться, что будет зависеть от разнообразных факторов, в том числе от активности применяемых специфических соединений, возраста, веса тела, общего состояния здоровья, пола и режима питания пациента, времени введения, скорости выведения, специфической комбинации препарата, тяжести заболевания и протекания излечиваемых симптомов, предрасположенности пациента к излечиваемому состоянию и усмотрения лечащего врача. Определение подходящего режима дозировки для конкретной ситуации относится к компетенции специалиста в этой области медицины. Количество и частоту введения соединений изобретения или их фармацевтически приемлемых солей можно регламентировать в соответствии с заключением лечащего врача на основе перечисленных выше факторов. Как может признать специалист в этой области медицины, могут потребоваться пониженные или повышенные дозы по сравнению с указанными выше.

Подразумевается, что соединения согласно настоящему изобретению обеспечивают эффективное лечение множества заболеваний, симптомов и нарушений, особенно тех, которые имеют воспалительный характер или связаны с иммунитетом, включая разумное время появления симптомов при введении и разумную продолжительность эффекта после введения. Хотя пища, диета, условия до рождения, алкоголь и другие системные условия могут удлинить временную задержку для функционирования препарата согласно изобретению после его введения, следует понимать, что оптимальные дозировки будут приводить к эффективному лечению в пределах и в течение разумного периода времени.

Соединения согласно настоящему изобретению могут находиться как в сольватированной, так и в несолвватированной форме, включая гидратированные формы.

Обычно для целей данного изобретения сольватированные формы с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и им подобные, являются эквивалентными несолвватированной форме.

Соединения согласно настоящему изобретению могут образовывать фармацевтически приемлемые соли с органическими и неорганическими кислотами. Примеры подходящих кислот для образования соли включают хлористо-водородную, серную, фосфорную, уксусную, лимонную, малоновую, салициловую, яблочную, фумаровую, янтарную, аскорбиновую, малеиновую, метансульфокислоту и другие минеральные и карбоновые кислоты, хорошо известные специалистам в этой области. Эти соли получают путем контактирования формы свободного основания с достаточным количеством желаемой кислоты с образованием соли традиционным образом. Формы свободного основания могут быть регенерированы путем обработки соли разбавленным водным раствором подходящего основания, таким как разбавленный водный раствор гидроксида натрия, карбоната калия, бикарбоната аммония или натрия. Эти формы свободного основания могут несколько отличаться от соответствующих им солевых форм по определенным физическим свойствам, таким как растворимость в полярных растворителях, однако что касается целей данного изобретения, соли являются эквивалентными соответствующим формам свободного основания. В связи с фармакологическими свойствами соединений согласно изобретению они являются подходящими для профилактического лечения и терапии заболеваний, нарушений и симптомов, которые вызваны повышенной активностью IkB киназы. Эти состояния включают, например, артрит (например, деформирующий артрит (RA), «кодеревенелость» позвоночника, подагрический артрит, травматический артрит, краснушный артрит, псориатический артрит, остеоартрит и другие артритные состояния), острый синовит, туберкулез, атеросклероз, мышечная дегенерация, общая атрофия, синдром Рейтера, эндотоксемия, сепсис, септический шок, эндотоксический шок, грам-отрицательный сепсис, подагру, синдром токсического шока, легочные воспалительные заболевания (например, астма, синдром острого расстройства внешнего дыхания, хронические обструктивные легочные заболевания, силикоз, легочный саркоидоз и т.п.), заболевания резорбции кости, реперфузионные поражения, карциноматозы, лейкемию, саркому, опухоли лимфатических узлов, кожные карциноматозы, лимфому, апоптоз, реакцию «трансплантат против хозяина», гомологичную болезнь (GVHD), отторжение трансплантата и проказу. Более того, соединения согласно настоящему изобретению могут быть использованы при лечении заболеваний, связанных с иммунитетом, симптомов и нарушений, например, инфекций, таких как вирусные инфекции (например, ВИЧ, цитомегаловирусная инфекция (CMV), инфлюэнца, аденоовирус, вирусы герпесной группы и т.п.), паразитарные инфекции (например, малярия, такая как церебральная малярия) и дрожжевые и грибковые инфекции (например, грибковый менингит). Кроме того, соединения изобретения могут быть использованы для лечения лихорадки и мышечной боли, вызванных инфекцией, синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД), комплекса, связанного со СПИДом (ARC), общей атрофии, вторичной относительно инфекции или злокачественной опухоли, общей атрофии, вторичной относительно СПИДа или рака, келоидных и рубцовых тканевых образований, частичного паралича, диабета и воспалительных кишечных заболеваний (IBD) (например, болезнь Крона и язвенный колит). Также соединения согласно настоящему изобретению применяются при лечении заболеваний или поражений мозга, которые вызваны избыточной экспрессией TNF- α , таких как рассеянный склероз (MS), ишемическое поражение мозга, например ишемический инсульт (удар) и травма головы. Кроме того, соединения согласно настоящему изобретению применяются при лечении псориаза, болезни Альцгеймера, раковых нарушений (усиление действия цитотоксической терапии), инфаркта миокарда, хронических обструктивных легочных заболеваний (COPD) и синдрома острого расстройства внешнего дыхания (ARDS).

В одном варианте воплощения соединения согласно настоящему изобретению применяются для лечения рака, особенно для лечения раковых заболеваний с аномально высокой активностью IKK. Типы рака, которые могут быть вылечены, включают в себя

лимфому, такую как диффузная лимфома больших В-клеток, первичных средостеночных В-клеток и покровных клеток;
множественную миелому;
остеолитический костный метастаз;
рак сквамозных клеток головы и шеи;
рак предстательной железы;
рак поджелудочной железы;
рак немелких легочных клеток.

В одном варианте воплощения эти соединения эффективны при лечении АБС лимфомы. При лечении рака соединения могут быть использованы в виде отдельного агента или в комбинации с другими агентами, которые, как известно, могут быть полезны при лечении рака. Примеры таких других агентов включают в себя

бортезомиб;
капецитибин;
гемцитабин;
иринотекан;
флударабин;
5-фторурацил или 5-фторурацил/лейковорин;

таксаны, в том числе, например, паклитаксел и доцетаксел;
 платиновые агенты, в том числе, например, цис-платину, карбоплатину и оксалилплатину;
 антрациклины, в том числе, например, доксорубицин и стабилизированный липосомный доксорубицин;
 митоксантрон;
 дексаметазон;
 винкристин;
 этопозид;
 преднизон;
 талидомид;
 герсептин;
 темозоломид;
 алкилирующие агенты, такие как мелфалан, хлорамбуцил и циклофосфамид.

Соединения формулы I особенно эффективны при лечении воспалительных и связанных с иммунитетом нарушений и симптомов, более конкретно, воспалительных заболеваний, таких как деформирующий артрит, астма, воспалительные кишечные заболевания, псориаз, хронические обструктивные легочные заболевания и рассеянный склероз. Можно признать, что соединения согласно настоящему изобретению являются эффективными для лечения заболеваний, нарушений или симптомов, связанных с активностью NF-κB, TNF-α и других ферментов в направлениях, где IKK, как известно, корректирует активность.

Также соединения согласно настоящему изобретению являются эффективными для лечения заболеваний костной ткани, симптомов или нарушений, при которых существует дефицит или недостаточность костной ткани - или как результат уменьшения формирования новой кости, или увеличения резорбции кости, или сочетание этих причин. Специфические примеры включают остеопороз, периодонтальные заболевания, остеомиелит, деформирующий артрит, асептическое ослабление суставов и остеолитические поражения (обычно связанные с раком). Известно, что деформирующий артрит, который характеризуется воспалением суставов, также вызывает разрушение хрящей и костей. Более того, в статье McIntyre et al., *Arthritis & Rheumatism* (2003), 48(9), 2652-2659 сообщалось, что ингибитор IKK обеспечивает ингибирование потерь хрящевой и костной массы на мышевой модели артрита, индуцированного коллагеном. Остеопороз является широким термином, используемым для ряда отдельных заболеваний, в которых происходит уменьшение костной массы. Эти заболевания включают первичный остеопороз (например, постменопаузальный, старческий остеопороз и ювенильный остеопороз) и вторичный остеопороз. Примеры вторичного остеопороза могут включать те, что связаны с хроническими заболеваниями (например, хроническим заболеванием почек, печеночной недостаточностью, нарушением всасывания в пищеварительном тракте, хронической иммобилизацией и хроническими воспалительными заболеваниями, которые включают деформирующий артрит, остеоартрит, периодонтальные заболевания и асептическое простетическое ослабление суставов), заболеваниями, связанными с эндокринной дисфункцией (например, диабет, тиреоидизм, гиперпаратиреоидизм, недоразвитие половой системы и гипопитуитаризм), симптомы, связанные с лекарственными препаратами и соединениями (например, кортикостероид, гепарин, противосудорожные препараты, спирт и иммунодепрессивные препараты), и гематологические нарушения (например, метастатические заболевания, миелома, лейкемия, болезнь Гоше и малокровие). Известно, что ингибирование непосредственно IκB или косвенно направления NF-κB является эффективным при лечении остеопороза и остеоартрита. Это описано, например, в заявках PCT WO 2003104219, WO 2003103658, WO 2003029242, WO 2003065972 и WO 9965495. Соответственно, данное изобретение также предлагает способ лечения или предупреждения потери костной массы у пациентов, которые нуждаются в лечении, заключающийся в назначении пациенту соединения согласно настоящему изобретению. Кроме того, данное изобретение предлагает способ лечения или профилактики разрушения костной ткани у пациента, заключающийся в назначении ему соединения согласно настоящему изобретению.

В другом варианте воплощения изобретения разработан способ подавления активации зависимой от NF-κB генной экспрессии, связанной с ингибированием каталитической активности IKK и/или фосфорилированием IκB, заключающийся в назначении пациенту, который нуждается в лечении, некоторого количества соединения по п.1 формулы изобретения, или его фармацевтически приемлемой соли или сольваты, или фармацевтической композиции, который эффективно подавляет каталитическую активность IKK, и/или фосфорилирование IκB, в результате чего подавляется активация зависимой от NF-κB генной экспрессии. В одном варианте воплощения изобретения разработан способ лечения или предупреждения воспалительных или связанных с иммунитетом физиологических нарушений, симптомов или заболеваний у пациента, который нуждается в таком лечении, заключающийся в назначении пациенту некоторого количества, по меньшей мере одного соединения по п.1 формулы изобретения, или его фармацевтически приемлемой соли или сольваты, или фармацевтической композиции, которые эффективно излечивают или предупреждают воспалительные или связанные с иммунитетом физиологические нарушения, симптомы или заболевания. В основном эти воспалительные заболевания, нарушения или симптомы представляют

собой деформирующий артрит, астму, псориаз, псориазный артрит, хроническое обструктивное легочное заболевание (COPD), воспалительное заболевание кишечника или рассеянный склероз.

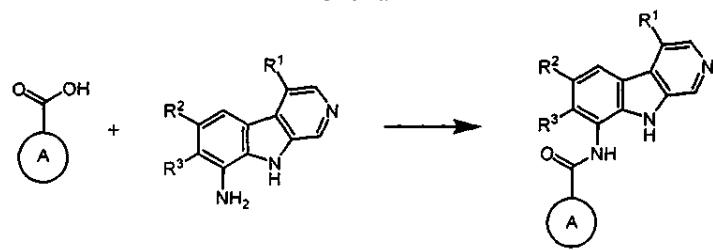
Данное изобретение включает в себя соединения, включающие формулу I, способ получения соединения, способ получения фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере одно соединение согласно настоящему изобретению и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель или наполнитель, и способ применения одного или нескольких соединений согласно настоящему изобретению для лечения различных нарушений, симптомов и заболеваний, особенно тех, которые имеют воспалительный характер или связаны с иммунитетом. Соединения согласно настоящему изобретению и их фармацевтически приемлемые соли и нейтральные композиции могут быть введены в рецептуру вместе с фармацевтически приемлемыми наполнителями и носителями и полученную композицию можно вводить *in vivo* млекопитающим, таким как приматы, например шимпанзе, людям (например, мужчинам и женщинам) и животным (например, собакам, кошкам, коровам, лошадям и т.п.) с целью лечения множества нарушений, симптомов и заболеваний. Кроме того, соединения согласно настоящему изобретению могут быть использованы для приготовления медикамента, который применяется для лечения множества нарушений, симптомов и заболеваний.

Хотя одно или несколько соединений данного изобретения могут быть использованы в рамках монотерапии с целью лечения нарушений, заболеваний или симптомов эти соединения также могут быть использованы в комбинированной терапии, в которой применяемые соединения или композиции данного изобретения (терапевтический агент) сочетаются с использованием одного или нескольких других терапевтических агентов для лечения тех же и/или других типов нарушений, симптомов и заболеваний. Комбинированная терапия включает введение терапевтических агентов одновременно или последовательно. Также терапевтические агенты могут сочетаться в одной композиции, которая назначается пациенту.

В одном варианте воплощения соединения данного изобретения применяются в сочетании с другими терапевтическими агентами, такими как другие ингибиторы IKK, другие агенты, эффективные при лечении состояний, связанных с NF- κ B и TNF- α , и агенты, эффективные для лечения других нарушений, симптомов и заболеваний. В частности, агенты, которые вызывают апоптоз, такие агенты, которые нарушают клеточный цикл или митохондриальную функцию, являются эффективными в сочетании с ингибиторами IKK этого изобретения. Примеры агентов для сочетания с ингибиторами IKK включают антипролиферативные агенты (например, метотрексат) и агенты, раскрытые в опубликованной заявке US Pat. № US2003/0022898, с. 14, абзацы [0173-0174]. В вариантах воплощения соединение данного изобретения вводится в сочетании с терапевтическим агентом, который выбирают из группы, состоящей из цитотоксических агентов, радиотерапии и иммунотерапии. Неограничивающие примеры цитотоксических агентов, подходящих для использования в сочетании с IKK ингибиторами данного изобретения, включают капецитибин; гемцитабин; иринотекан; флударабин; 5-фторурацил или 5-фторурацил/лейковорин; таксаны, в том числе, например, паклитаксел и доцетаксел; платиновые агенты, в том числе, например, цис-платину, карбоплатину и оксалилплатину; антрациклины, в том числе, например, доксорубицин и стабилизированный липосомный доксорубицин; митоксантрон; дексаметазон; винクリстин; этопозид; преднизон; талидомид; герсептин; темозоломид; и алкилирующие агенты, такие как мелфалан, хлорамбуцил и циклофосфамид. Понятно, что могут быть использованы и другие комбинации без нарушения объема заявленного изобретения. Еще одним аспектом данного изобретения является набор, содержащий отдельные контейнеры в одной упаковке, в котором фармацевтические соединения, композиции и/или их соли согласно данному изобретению используются в сочетании с фармацевтически приемлемыми носителями для лечения нарушений, симптомов и заболеваний, в которых играет роль IkB киназа.

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть получены, используя способы, известные специалистам в этой области для аналогичных соединений, которые иллюстрируются приведенными ниже общими схемами и ссылками на препартивные примеры, показанные ниже.

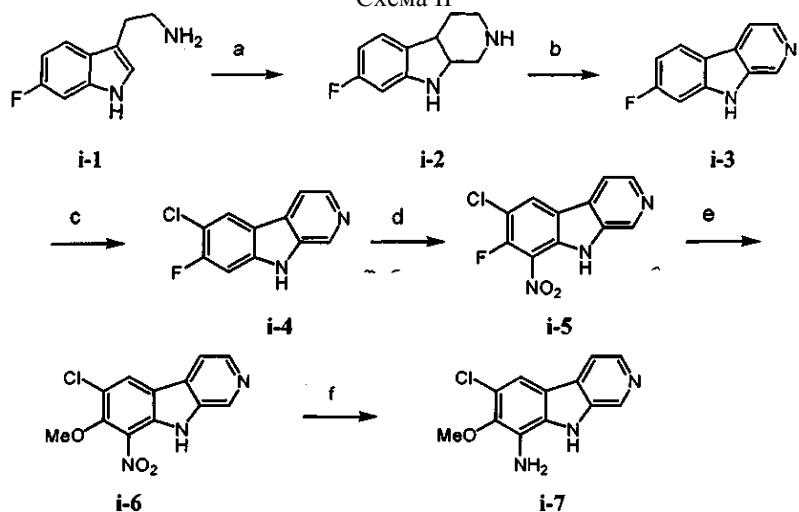
Схема I



На схеме I, показанной выше, описан общий путь получения соединений формулы I. Кольцо A карбоновая кислота 1a может конденсироваться с желаемым амино-β-карболином 2a с образованием соединения I. Многие промежуточные соединения 1a, которые являются эффективными для получения соединений согласно изобретению, легко получаются из известных исходных материалов и химических мето-

дов, особенно с учетом подробных примеров синтеза в данном изобретении. На схемах II-IV описаны маршруты получения различных β -карболиновых промежуточных соединений 2а.

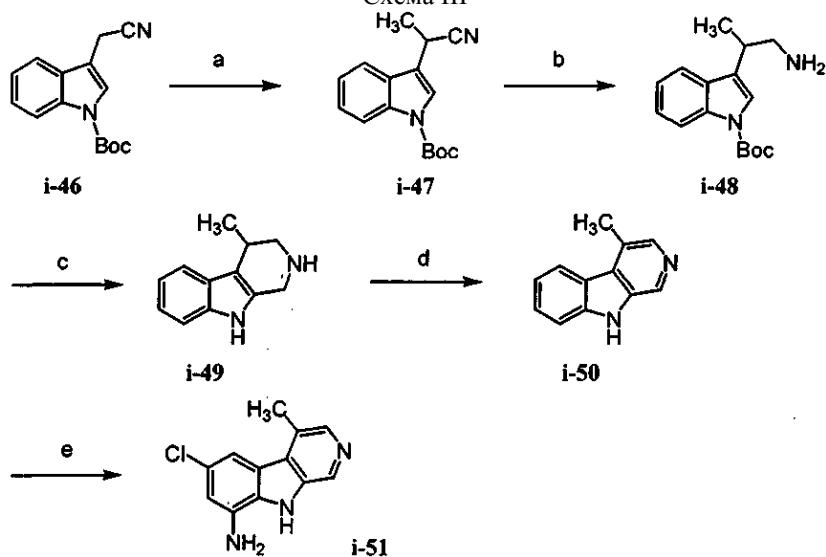
Схема II



Стадии: (a) (i) HCOCO_2H (ii) HCl (b) Pd/C (c) NCS (d) NaNO_2 (e) NaOCH_3 (f) Pt/H_2

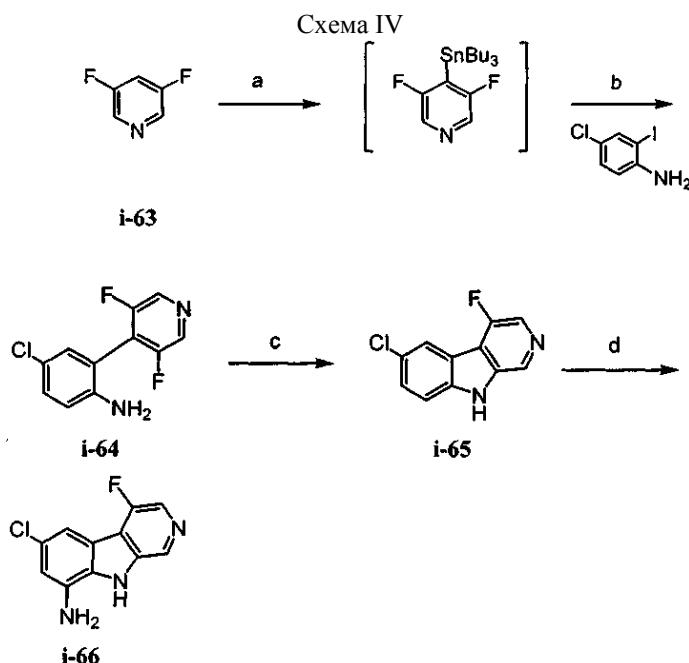
На схеме II описан маршрут получения β -карболинового фрагмента, в котором R^1 представляет собой водород, R^2 означает хлор и R^3 -алоксигруппу. Хотя в схеме показан пример, когда R^3 означает метокси, специалисту в данной области понятно, что β -карболины, имеющие другие R^3 -алоксигруппы, могут быть получены путем замены NaOCH_3 на стадии (e) другими аллоксидами натрия или других металлов.

Схема III



Стадии: (a) $\text{NaHMDS}, \text{CH}_3\text{I}$ (b) H_2 , никель Ренея, PtO (c) (i) трифторуксусная кислота (ТФУ) (ii) CHCO_2H (iii) HCl (d) Pd/C , ксиолы, 160°C (e) (i) NCS , 1н. HCl (ii) NaNO_2 , ТФУ (iii) H_2 , Pt . а)-с) $\text{Boc}=\text{трет}-\text{бутоксикарбонил}$. $\text{NCS}=\text{N}-\text{хлорсукинimid}$.

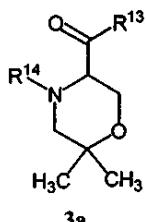
На схеме III описан маршрут получения β -карболинового промежуточного соединения, в котором R^1 представляет собой алкил, такой как метил, R^2 представляет собой галоид, такой как хлор и R^3 означает водород. Специалисту в данной области понятно, как можно видоизменить приведенную выше схему, чтобы получить алкильную группу R^1 , отличающуюся от метила, или галоидную группу R^2 , отличающуюся от хлора.



Стадии: (a) (i) LDA, тетрагидрофуран (ТГФ), -78°C, (ii) SnBu_3Cl (b) 5% $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, 10% CuI , диметилформамид (ДМФ), кипячение в течение ночи (c) 3 экв. NaHMDS , ТГФ, при комнатной температуре в течение ночи (d) (i) ТФУ/ NaNO_3 , (ii). Насыщенный раствор NaHCO_3 , (iii). 5% Pt(S), $\text{NH}_4\text{O}_2\text{CH}$. Bu=бутил, Ph=фенил

На схеме IV описан маршрут получения β -карболинового промежуточного соединения, в котором R^1 означает фтор, R^2 означает хлор и R^3 представляет собой водород. Понятно, что эту схему можно легко видоизменить, чтобы получить другие промежуточные соединения. Например, другие группы R^2 могут быть введены путем замены 4-хлор-2-иоданилина на стадии (b) другим 2-иоданилином, имеющим заместитель в 4-положении, отличающийся от хлора.

Особенно эффективным промежуточным соединением для получения соединений формулы III-А-аа является интермедиат 3а



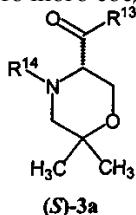
где R^{13} представляет собой галоид, OH , OR^{15} или защитную группу карбоновой кислоты;

R^{14} представляет собой защитную группу амина, водород или группу-W-G, определенную выше;

R^{15} означает органический радикал.

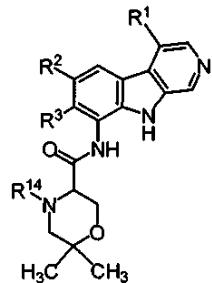
Защитные группы амина хорошо известны из уровня техники. Примеры подходящих защитных групп амина включают алcoxисикарбонильные группы, такие как трет-бутоксикарбонильная (т-Вос) и бензильная группы, такие как бензил и пара-метоксибензил. Группа карбоновой кислоты в положении-3 морфолинового кольца может быть защищена в виде любой стабильной сложноэфирной группы, такой как алкиловый или ариловый эфир, как, например, метиловый, этиловый, бензиловый или пентафтормениловый эфир. В одном варианте воплощения R^{14} представляет собой -W-G и R^{13} означает -OH, галоид или защитную группу карбоновой кислоты. Различные защитные группы подробно описаны в книге *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Theodora W. Greene and Peter G. M. Wuts, 3-е изд., 1999, опубликованной фирмой Jhon Wiley and Sons.

Предпочтительный энантиомер промежуточного соединения За представляет собой



где R¹³ и R¹⁴ такие, как описано выше.

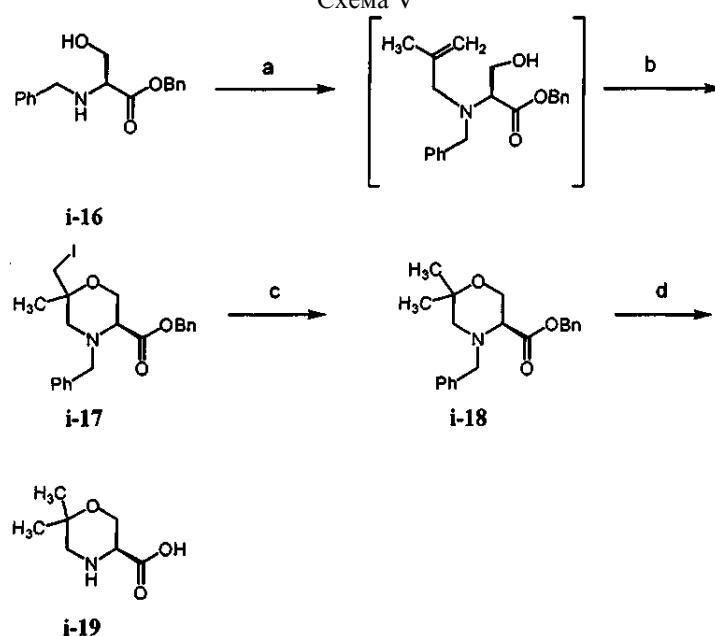
Промежуточное соединение За или (S)-3а в виде карбоновой кислоты или ее активированной формы (такой как хлорангидрид кислоты) может сочетаться с подходящим амино-β-карболином, как показано выше в схеме I. Когда R¹⁴ представляет собой защитную группу амина, реакция сочетания амида позволяет получить, кроме того, эффективные промежуточные соединения, приведенные ниже как соединения формулы IV



где R¹⁴ представляет собой защитную группу амина и R¹, R² и R³ такие, как описано выше.

Специалист в этой области техники может признать, что некоторые соединения формулы III-А-аа (в которой каждый R^{6b} является метилом) могут быть получены из соединений формулы IV путем удаления защитной группы R¹⁴ с последующим присоединением фрагмента -W-G, используя известные методы. В качестве альтернативы соединения формулы III-А-аа могут быть получены путем первоначального синтеза промежуточного соединения За, в котором R¹⁴ представляет собой -W-G и R¹³ является карбоновой кислотой или ее производной. Затем реакция сочетания амида с подходящим амино-β-карболином позволяет непосредственно получить соединения формулы III-А-аа.

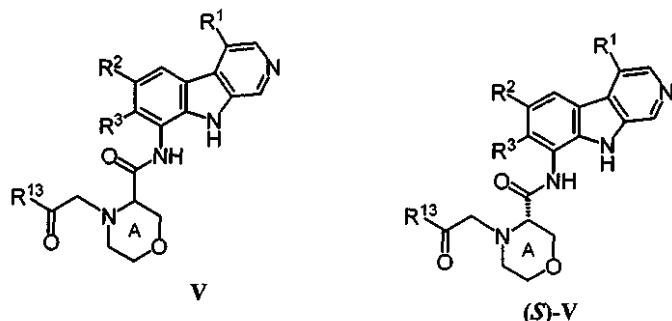
Схема V



Стадии: (a) K₂CO₃, KI, 3-бром-2-метилпропилен, CH₃CN (b) I₂, NaHCO₃, CH₃CN (c) Bu₃SnH, AIBN, толуол, 110°C (d) H₂, 20% Pd(OH)₂/C, 10% AcOH/CH₃OH. Bu=бутил; AIBN=азоизобутиронитрил; AcOH=уксусная кислота.

На схеме V описан маршрут получения промежуточных соединений За, в том числе незащищенного соединения i-19. Селективная защита и удаление защиты при группах амина и карбоновой кислоты в соединении i-19 для получения различных промежуточных соединений За, известных специалистам в этой области.

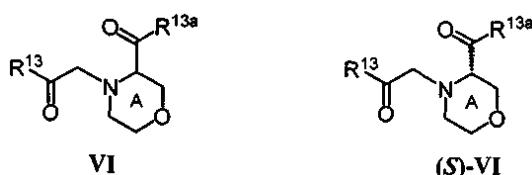
Другим пригодным промежуточным соединением для получения соединений формулы III-А-аа является соединение формулы V, предпочтительно (S)-V



где R¹³ представляет собой галоид или другую отщепляемую группу, OH, OR¹⁵ или защитную группу карбоновой кислоты;

R¹⁵ означает органический радикал, такой как алифатический радикал C₁₋₆, арил или бензил, в кольце А имеется 0-2 или 0-4 радикала R^{6b}, а R¹, R² R³ и R^{6b} такие, как определено выше.

Ещё одним пригодным промежуточным соединением для получения соединений данного изобретения является соединение VI, предпочтительно (S)-VI



где один из R¹³ и R^{13a} представляет собой OH или отщепляемую группу, такую как галоид, а другой означает OR¹⁵ или защитную группу карбоновой кислоты;

R¹⁵ означает органический радикал, такой как алифатический C₁₋₆, арил или бензил, кольцо А имеет 0-2 заместителя и радикал R^{6b}, как определено выше.

Примеры синтезов

В способах получения используются следующие сокращения:

RT или rt - комнатная температура;

ч - час или часы;

мин - минуты;

ТФУ - трифтормуксусная кислота;

ДМСО - диметилсульфоксид;

NCS - N-хлорсукцинимид;

EDCl - гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида;

EtOAc - этилацетат;

DIEA - диизопропилэтиламин;

DCM - дихлорметан;

DDQ - дихлордицианобензохинон;

mCPBA - метахлорпербензойная кислота;

CH₃OH - метанол;

EtOH - этанол;

CH₃CN - ацетонитрил;

TCX - тонкослойная хроматография;

AIBN - азоизобутиронитрил;

NH₄OAc - ацетат аммония;

NaOAc - ацетат натрия;

Et₂O - диэтиловый эфир;

AcOH - уксусная кислота;

ДМФ - диметилформамид;

TBTU - тетрафторборат N,N,N',N'-тетраметил-о-(бензотриазол-1-ил)урана.

Промежуточное соединение 1, 7-Фтор-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-β-карболин-1-карбоновая кислота.

К 10 г (46,6 ммоль) имеющегося в продаже гидрохлорида 6-фортриптамина добавляют 50 мл 1 М ацетатного буферного раствора (pH 4,4), получая суспензию, которую перемешивают при комнатной температуре. Затем к перемешиваемой суспензии за один прием добавляют суспензию моногидрата глиоксиловой кислоты (1,1 экв., 51,28 ммоль, 4,72 г) в этилацетате. Суспензию перемешивают в течение ночи (16 ч) при комнатной температуре и осажденное твердое вещество собирают путем фильтрации и промывают водой, а также этилацетатом. Затем образец сушат в вакууме, получая светло-желтое твердое

вещество с количественным выходом.

Спектр ^1H -ЯМР (300 МГц, в уксусной кислоте-d₄): δ 3,04 (м, 2H), 3,56 (м, 1H), 3,83 (м, 1H), 6,80 (м, 1H), 7,13 (дд, 1H), 7,34 (дд, 1H).

Время удерживания (жидкостная хроматография (ЖХ), метод: стандартный раствор ацетата аммония): 1,17 мин.

Масс-спектр (МС) (M+H⁺): 235,0.

Промежуточное соединение 2. 7-Фтор-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-β-карболин.

7-Фтор-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-β-карболин-1-карбоновую кислоту (5 г, 21,36 ммоль) суспензируют в 130 мл 3н. раствора HCl в круглодонной колбе (объем 500 мл) и кипятят с обратным холодильником в течение ночи (16 ч) при перемешивании. При охлаждении выпадает светло-коричневый твердый осадок, который собирают путем фильтрации и промывают водой. Затем соль, полученную выше путем фильтрации, растворяют в горячем метаноле (200 мл) и обрабатывают 3 М раствором K₂CO₃ (5-10 мл) таким образом, что pH становится равным приблизительно 9. В эту смесь добавляют 100 мл H₂O и оставляют ее перемешиваться при комнатной температуре. Метанол выпаривают на роторном испарителе, чтобы получить белую водную суспензию целевого свободного основания, которое собирают путем фильтрации (3,2 г, 79% выход).

^1H -ЯМР (300 МГц, метанол-d₄): δ 2,73 (т, 2H), 3,11 (т, 2H), 3,94 (с, 2H), 6,73 (м, 1H), 6,94 (м, 1H), 7,30 (дд, 1H).

Время удерживания (ЖХ, метод: стандартный раствор ацетата аммония): 1,25 мин.

МС (M+H⁺): 191,1.

Промежуточное соединение 3. 7-Фтор-9Н-β-карболин.

7-Фтор-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-β-карболин (3,5 г, 18,42 ммоль) суспензируют в ксиоле (60 мл) в круглодонной колбе (250 мл), снабженной холодильником, который сообщается с атмосферой, и нагревают. В эту горячую реакционную смесь добавляют катализатор - Pd/C (10 мас.%, 0,2 экв., 700 мг) и смесь кипятят с обратным холодильником в ксиоле в течение ночи (12-14 ч). Затем раствор фильтруют через слой целита, после этого собранный фильтрат выпаривают на роторном испарителе, чтобы получить желаемый продукт в виде коричневого/желто-коричневого твердого вещества (3,0 г, 88% выход).

^1H -ЯМР (300 МГц, DMCO-d₆): δ 7,10 (м, 1H), 7,37 (дд, 1H), 8,10 (д, 1H), 8,28 (дд, 1H), 8,35 (дд, 1H), 8,89 (с, 1H), 11,74 (с, 1H).

Время удерживания (ЖХ, метод: стандартный раствор ацетата аммония): 1,88 мин.

МС (M+H⁺): 187,1.

Промежуточное соединение 4. 6-Хлор-7-фтор-9Н-β-карболин.

7-Фтор-9Н-β-карболин (2,15 г, 11,58 ммоль) суспензируют в 100 мл 1н. раствора HCl. В эту смесь добавляют NCS (1,85 г, 13,89 ммоль, 1,2 экв.) и полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Затем реакционную смесь фильтруют, чтобы получить светло-желтое твердое вещество (2,1 г, 83% выход).

^1H -ЯМР (300 МГц, DMCO-d₆): δ 7,86 (д, 1H), 8,64 (д, 1H), 8,79 (д, 1H), 8,91 (д, 1H), 9,33 (с, 1H), 13,05 (с, 1H).

Время удерживания (ЖХ, метод: стандартный раствор ацетата аммония): 2,19 мин.

МС (M+H⁺): 221,1.

Промежуточное соединение 5. 6-Хлор-7-фтор-8-нитро-9Н-β-карболин.

6-Хлор-7-фтор-9Н-β-карболин (2,1 г, 9,54 ммоль) помещают в круглодонную колбу (250 мл) и добавляют NaNO₃ (1,136 г, 13,36 ммоль, 1,4 экв.). Затем в колбу добавляют ТФУ (48 мл) и полученную смесь кипятят с обратным холодильником в течение ночи. Затем ТФУ удаляют на роторном испарителе. Полученную суспензию суспензируют в воде (50 мл) и интенсивно обрабатывают ультразвуком. Затем полученную суспензию фильтруют, чтобы получить желтое твердое вещество (2,0 г, 80% выход).

^1H -ЯМР (300 МГц, DMCO-d₆): δ 8,21 (д, 1H), 8,46 (д, 1H), 9,04 (м, 2H), 12,55 (с, 1H).

Время удерживания (ЖХ, метод: стандартный раствор ацетата аммония): 2,24 мин.

МС (M+H⁺): 266,2.

Промежуточное соединение 6. 6-Хлор-7-метокси-8-нитро-9Н-β-карболин.

Метанол (0,462 мл, 11,4 ммоль) добавляют к перемешиваемой суспензии NaN (684 мг, 17,1 ммоль) в ДМФ (10 мл) в атмосфере аргона. Полученный раствор оставляют перемешиваться при комнатной температуре в течение 20 мин. Добавляют к перемешиваемому раствору 6-хлор-7-фтор-8-нитро-9Н-β-карболина (500 мг, 1,9 ммоль) и полученную смесь оставляют перемешиваться при комнатной температуре. При добавлении воды выпадает осадок коричневого твердого вещества, которое отфильтровывают, чтобы получить желаемый 6-хлор-7-метокси-8-нитро-9Н-β-карболин (510 мг, 97% выход).

^1H -ЯМР (300 МГц, DMCO-d₆): δ 4,02 (с, 3H), 8,52 (д, 1H), 8,60 (д, 1H), 9,05 (с, 1H), 9,12 (с, 1H), 12,78 (шир., 1H).

Время удерживания (ЖХ, метод: стандартный раствор ацетата аммония): 2,28 мин.

МС (M+H⁺): 278.

Промежуточное соединение 7. 6-Хлор-7-метокси-9Н-β-карболин-8-иламин.

6-Хлор-7-метокси-8-нитро-9Н-β-карболин (520 мг, 1,84 ммоль) сусpendingируют в 50 мл метанола и добавляют 100 мг катализатора Pd/C (10%). Колбу соединяют с баллоном водорода и реакционную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. После фильтрации через слой целита и выпаривания метанола получают темно-коричневое твердое вещество. Этот остаток сусpendingируют в метаноле (15 мл) и добавляют при интенсивном перемешивании к насыщенному раствору NaHCO₃ (100 мл). Осадженное светло-коричневое твердое вещество собирают путем фильтрации и тщательно сушат в вакууме, чтобы получить желаемый продукт (512 мг, количественный выход).

¹H-ЯМР (300 МГц, метанол-d₄): δ 3,90 (с, 3Н), 7,63 (с, 1Н), 8,11 (д, 1Н), 8,27 (д, 1Н), 8,84 (с, 1Н).

Время удерживания (ЖХ, метод: стандартный раствор ацетата аммония): 1,12 мин.

MC (M+H⁺): 248.

Промежуточное соединение 8. 6-Хлор-9Н-β-карболин-8-иламин.

Указанное в заголовке соединение получают по методикам, которые изложены для промежуточных соединений 1-7, где исходный материал для промежуточного соединения 1 представляет собой незамещенный триптамин. Альтернативный синтез 6-хлор-9Н-β-карболин-8-иламина описан в заявке РСТ № WO 01/68648 A1, с. 34, пример 15.

Способ А. Методика сочетания для 6,7,8-замещенных-β-карболинов.

В круглодонную колбу вводят 6,7,8-замещенный-9Н-β-карболин (1 ммоль), EDCI (1,6 ммоль) и соответствующую карбоновую кислоту (1,2 ммоль) и сусpendingируют в пиридине (5 мл). Полученную смесь нагревают при 60°C в течение ночи. Затем пиридин удаляют с помощью роторного испарителя и добавляют 5% раствор Na₂CO₃. Полученное твердое вещество, которое выпадает в осадок, собирают путем фильтрации. При хроматографической очистке получают желаемый продукт.

Способ В. Методика сочетания для 6,8-замещенных-β-карболинов.

В круглодонную колбу загружают 6,8-замещенный-9Н-β-карболин (1,0 ммоль), EDCI (1,6 ммоль) и карбоновую кислоту (1,2 ммоль), которые будут сочетаться и сусpendingируют в пиридине (5 мл). Полученную смесь перемешивают в течение ночи. Затем пиридин удаляют с помощью роторного испарителя и добавляют 5% раствора Na₂CO₃. Полученное твердое вещество, которое выпадает в осадок, собирают путем фильтрации. Хроматографическая очистка дает желаемый продукт.

Пример 1. N-(6-Хлор-7-метокси-9Н-β-карболин-8-ил)-2-метилникотинамид.

В круглодонную колбу помещают 6-хлор-7-метокси-9Н-β-карболин-8-иламин (100 мг, 0,4 ммоль), EDCI (125 мг, 0,64 ммоль) и 2-метилникотиновую кислоту (66 мг, 0,48 ммоль) и сусpendingируют в пиридине (2 мл). Полученную смесь нагревают при 80°C в течение ночи. Затем пиридин удаляют с помощью роторного испарителя и добавляют 5% раствора Na₂CO₃. Полученное твердое вещество, которое выпадает в осадок, собирают путем фильтрации. Хроматографическая очистка дает желаемый продукт с выходом 50-70%.

¹H-ЯМР (300 МГц, DMCO-d₆): δ 2,71 (с, 3Н), 3,89 (с, 3Н), 7,45 (дд, 1Н), 8,15 (д, 1Н), 8,21 (д, 1Н), 8,38 (д, 1Н), 8,45 (с, 1Н), 8,61 (д, 1Н), 8,92 (с, 1Н), 10,33 (с, 1Н), 11,57 (с, 1Н).

Время удерживания (ЖХ, метод: стандартный раствор ацетата аммония): 1,77 мин.

MC(M+H⁺): 367,1.

Пример 2. (6-Хлор-7-метокси-9Н-β-карболин-8-ил)амид 4-метилпиримидин-5-карбоновой кислоты.

Желаемое соединение получают по способу А из 6-хлор-7-метокси-9Н-β-карболин-8-иламина и 4-метил-5-пиримидинкарбоновой кислоты с выходом 80%.

¹H-ЯМР (300 МГц, DMCO-d₆): δ 2,75 (с, 3Н), 3,92 (с, 3Н), 8,19 (д, 1Н), 8,41 (д, 1Н), 8,50 (с, 1Н), 8,96 (с, 1Н), 9,20 (с, 1Н), 9,25 (с, 1Н), 10,63 (с, 1Н), 11,67 (с, 1Н).

Время удерживания (ЖХ, способ: стандартная муравьиная кислота): 0,95 мин.

MC (M+H⁺): 368.

Промежуточное соединение 9. 6-Хлор-7-этокси-8-нитро-9Н-β-карболин.

Этоксид натрия (232 мг, 3,4 ммоль) добавляют в раствор 6-хлор-7-фтор-8-нитро-9Н-β-карболина (200 мг, 0,76 ммоль) в ДМСО (4 мл) и реакционную смесь оставляют перемешиваться в течение ночи. Реакционную смесь разбавляют водой и доводят значение pH раствора приблизительно до 4 путем добавления 1н. соляной кислоты. Водный раствор экстрагируют (3 раза) этилацетатом. Объединенные этилацетатные слои сушат и выпариваются. Сырой продукт очищают с помощью флэш-хроматографии, чтобы получить желаемый продукт с выходом 40-60%.

¹H-ЯМР (300 МГц, DMCO-d₆): δ 1,44 (т, 3Н), 4,24 (кв, 2Н), 8,21 (д, 1Н), 8,46 (д, 1Н), 8,91 (с, 1Н), 9,02 (с, 1Н).

Время удерживания (ЖХ, метод: стандартный раствор ацетата аммония): 2,37 мин.

MC (M+H⁺): 291,9.

Промежуточное соединение 10. 6-Хлор-7-этокси-9Н-β-карболин-8-иламин.

6-Хлор-7-этокси-8-нитро-9Н-β-карболин (160 мг, 0,55 ммоль) сусpendingируют в 4 мл метанола и добавляют 25 мг катализатора, Pd/C (10%). Колбу соединяют с баллоном водорода и реакционную смесь

перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. После фильтрации через слой целита и выпаривания метанола получают темно-коричневое твердое вещество, которое, по данным анализа, представляет собой желаемый 6-хлор-7-циклогексилметокси-9Н-β-карболин-8-иламин (80 мг, 55%).

¹Н-ЯМР (300 МГц, метанол-d₄/CDCl₃): δ 1,26 (т, 3Н), 3,91 (кв, 2Н), 7,34 (с, 1Н), 7,71 (д, 1Н), 8,02 (с, 1Н), 8,56 (с, 1Н).

Время удерживания (ЖХ, способ: стандартная муравьиная кислота): 1,16 мин.

MC (M+H⁺): 262,0.

Пример 3. N-(6-Хлор-7-этокси-9Н-β-карболин-8-ил)-2-метилникотинамид.

Желаемое соединение получают по способу А из 6-хлор-7-этокси-9Н-β-карболин-8-иламина и 2-метилникотиновой кислоты с выходом 40%.

¹Н-ЯМР (300 МГц, CH₃OH-d₄): δ 1,39 (т, 3Н), 2,76 (с, 3Н), 4,14 (кв, 2Н), 7,43 (дд, 1Н), 8,05 (д, 1Н), 8,26 (м, 3Н), 8,55 (д, 1Н), 8,79 (с, 1Н).

Время удерживания (ЖХ, метод: стандартный раствор ацетата аммония): 1,98 мин.

MC (M+H⁺): 381,3.

Промежуточное соединение 11. 6-Хлор-7-(N,N)-диметиламино-8-нитро-9Н-β-карболин.

Гидрохлорид N,N-диметиламина (278 мг, 3,4 ммоль) добавляют в перемешиваемый раствор 6-хлор-7-фтор-8-нитро-9Н-β-карболина (300 мг, 1,13 ммоль) в ДМСО (8 мл) в атмосфере аргона. После этого добавляют дизопропилэтиламин (0,83 мл, 4,65 ммоль) и реакционную смесь нагревают при 60°C в течение ночи. После того как реакционная смесь охладится до комнатной температуры, добавляют воду и выпадает осадок темно-оранжевого твердого вещества. Твердое вещество фильтруют, промывают водой и сушат, чтобы получить желаемый продукт (230 мг, 70% выход).

¹Н-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 4,06 (с, 6Н), 7,23 (д, 1Н), 7,53 (д, 1Н), 7,66 (с, 1Н), 8,05 (с, 1Н).

Время удерживания (ЖХ, метод: стандартный раствор ацетата аммония): 2,41 мин.

MC (M+H⁺): 290,9.

Промежуточное соединение 12. 6-Хлор-7-(N,N)-диметиламино-9Н-β-карболин-8-иламин.

6-Хлор-7-(N,N)-диметиламино-8-нитро-9Н-β-карболин (828 мг, 2,86 ммоль) суспензируют в 30 мл метанола и добавляют 166 мг катализатора Pd/C (10%). Колбу соединяют с баллоном водорода и реакционную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. После фильтрации через слой целита и выпаривания метанола получают темно-коричневое твердое вещество, которое по данным анализа представляет собой желаемый 6-хлор-7-(N,N)-диметиламино-9Н-β-карболин-8-иламин (500 мг, 67% выход).

¹Н-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 2,80 (с, 6Н), 5,42 (с, 2Н), 7,45 (с, 1Н), 7,95 (д, 1Н), 8,23 (д, 1Н), 8,86 (д, 1Н).

Время удерживания (ЖХ, метод: стандартный раствор ацетата аммония): 2,32 мин.

MC (M+H⁺): 261,1.

Пример 4. N-(6-хлор-7-7-(N,N)-диметиламино-9Н-β-карболин-8-ил)-2-метилникотинамид.

Желаемое соединение получают по способу А из 6-хлор-7-(N,N)-диметиламино-9Н-β-карболин-8-иламина и 2-метилникотиновой кислоты с выходом 40-60%.

¹Н-ЯМР (300 МГц, метанол-d₄/CDCl₃): δ 2,82 (с, 3Н), 2,94 (с, 6Н), 7,33 (м, 1Н), 8,02 (м, 3Н), 8,34 (д, 1Н), 8,61 (д, 1Н), 8,95 (с, 1Н).

Время удерживания (ЖХ, метод: стандартный раствор ацетата аммония): 2,29 мин.

MC (M+H⁺): 380,3.

Промежуточное соединение 13. 6-Хлор-7-(4-метилпиперазин-1-ил)-8-нитро-9Н-β-карболин.

В раствор 200 мг (0,755 ммоль) 6-хлор-7-фтор-8-нитро-9Н-β-карболина в 4 мл ДМСО добавляют 1-метилпиперазин (226 мг, 2,26 ммоль) и дизопропилэтиламин (400 мг, 3,09 ммоль) с помощью шприца. Реакционную смесь оставляют перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи. При добавлении воды выпадает осадок оранжевого твердого вещества. Это твердое вещество отфильтровывают, промывают и сушат, чтобы получить 236 мг (91% выход) желаемого 6-хлор-7-(4-метилпиперазин-1-ил)-8-нитро-9Н-β-карболина.

¹Н-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 2,24 (с, 3Н), 2,48 (м, 4Н), 3,13 (м, 4Н), 8,13 (д, 1Н), 8,40 (д, 1Н), 8,73 (с, 1Н), 8,94 (с, 1Н), 12,05 (с, 1Н).

Время удерживания (ЖХ, метод: стандартный раствор ацетата аммония): 1,72 мин.

MC (M+H⁺): 346.

Промежуточное соединение 14. 6-Хлор-7-(4-метилпиперазин-1-ил)-8-амино-9Н-β-карболин.

Суспензируют 236 мг 6-хлор-7-(4-метилпиперазин-1-ил)-8-нитро-9Н-β-карболина в 100 мл метанола и добавляют 10% катализатора Pd/C (48 мг) в атмосфере аргона. Колбу продувают водородом (3 раза) и реакционную смесь перемешивают в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь фильтруют и Pd/C удаляют, используя слой целита. Реакционную смесь выпаривают, чтобы удалить растворитель, и очищают методом фланш-хроматографии, чтобы получить 119 мг (55% выход) желаемого 6-хлор-7-(4-метилпиперазин-1-ил)-8-амино-9Н-β-карболина.

¹Н-ЯМР (300 МГц, метанол-d₄): δ 2,39 (с, 3H), 2,46 (м, 2H), 2,87 (м, 4H), 3,83 (м, 2H), 7,50 (с, 1H), 7,97 (д, 1H), 8,24 (д, 1H), 8,78 (с, 1H).

Время удерживания (ЖХ, способ: полярный раствор ацетата аммония): 1,32 мин.

MC (M+H⁺): 316.

Пример 5. 2-Хлор-N-[6-хлор-7-(4-метилпиперазин-1-ил)-9Н-β-карболин-8-ил]никотинамид.

Желаемое соединение получают по способу А из 6-хлор-7-(4-метилпиперазин-1-ил)-8-амино-9Н-β-карболина и 2-хлорникотиновой кислоты с выходом 25%.

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 2,21 (с, 3H), 2,33 (м, 2H), 2,54(м, 2H), 3,24 (м, 4H), 7,73 (дд, 1H), 8,12 (д, 1H), 8,35 (д, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,48 (дд, 1H), 8,61 (дд, 1H), 8,91 (с, 1H), 10,40 (с, 1H), 11,33 (с, 1H).

Время удерживания (ЖХ, метод: стандартный раствор ацетата аммония): 1,46 мин.

MC (M+H⁺): 455.

Промежуточное соединение 15. Расщепление рацемической теребиновой кислоты.

Теребиновую кислоту растворяют в смеси (10:1) этилацетат-метанол [10 г теребиновой кислоты (17,7 г соли) в 550 мл] и нагревают до 50-55°C с последующим добавлением (S)-(-)-α-метилбензиламина. Реакционную смесь перемешивают в течение 2 мин и затем выдерживают при комнатной температуре в течение 15 мин. Затем в реакционную смесь вводят затравку обогащенной соли (приготовлена в небольшом количестве с использованием трех циклов перекристаллизации), обрабатывают ультразвуком в течение 10-15 с и выдерживают при комнатной температуре в течение ночи. Твердое вещество отфильтровывают, промывают этилацетатом и сушат в вакууме. Перекристаллизацию проводят в той же самой смеси растворителей путем расщепления соли (24 мг/мл). Затем эту смесь нагревают при осторожном кипении в течение короткого периода времени (в суспензии остается несколько кристаллов). Смесь выдерживают при комнатной температуре в течение ночи. Твердое вещество обрабатывают, как описано выше.

Энантиомерный избыток определяют в сырой фракции, используя метод протонного ЯМР, для соответствующего амида, полученного при сочетании с тетрафторборатом N,N,N',N'-тетраметил-о-(бензотриазол-1-ил)урана.

Регенерация (R)-(+)теребиновой кислоты.

Соль растворяют в воде (320 мг/мл), нагревают до 65°C и добавляют 1,2 экв. 6 М соляной кислоты. Затем реакционную смесь выдерживают при 4°C в течение ночи. Твердое вещество отфильтровывают, промывают небольшими порциями холодной воды и сушат в высоком вакууме (выход 25-30%).

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 1,30 (с, 3H), 1,52 (с, 3H), 2,74 (дд, 1H), 2,85 (дд, 1H), 3,25 (т, 1H).

Время удерживания (ЖХ, метод: стандартный раствор ацетата аммония): 0,33 мин.

MC (M+H⁺): 159,0.

Пример 6. (6-Хлор-9Н-β-карболин-8-ил)амид 2,2-диметил-5-оксотетрагидрофуран-3-карбоновой кислоты.

Желаемое соединение получают по способу В из 6-хлор-9Н-β-карболин-8-иламина и (R)-теребиновой кислоты (промежуточное соединение 15) с выходом 80-90%.

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 1,44 (с, 3H), 1,59 (с, 3H), 2,91 (дд, 1H), 3,08 (дд, 1H), 3,38 (дд, 1H), 7,85 (м, 1H), 8,17 (д, 1H), 8,25 (д, 1H), 8,39 (д, 1H), 9,05 (с, 1H), 10,26 (с, 1H), 11,72 (с, 1H).

Время удерживания (ЖХ, метод: стандартный раствор ацетата аммония): 1,22 мин.

MC (M+H⁺): 358,3.

Пример 7. (6-Хлор-9Н-β-карболин-8-ил)амид 1,2,2-trimetil-5-оксопирролидин-3-карбоновой кислоты.

Желаемое соединение получают по способу В из 6-хлор-9Н-β-карболин-8-иламина и 1,2,2- trimetil-5-оксопирролидин-3-карбоновой кислоты с выходом 68%.

¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): δ 1,23 (с, 3H), 1,45 (с, 3H), 2,59 (дд, 1H), 2,66 (с, 3H), 2,70 (дд, 1H), 3,17 (т, 1H), 7,91 (м, 1H), 8,18 (д, 1H), 8,24 (д, 1H), 8,40 (д, 1H), 9,07 (с, 1H), 10,16 (с, 1H), 11,32 (с, 1H).

Время удерживания (ЖХ, метод: стандартный раствор ацетата аммония): 1,17 мин.

MC (M+H⁺): 371,3.

Промежуточное соединение 16. Бензиновый эфир N-бензилсерина.

К смеси бензилового эфира L-серин-HCl (2,3 г), бензальдегида (1,05 экв.) и ацетата натрия (1 экв.) в метаноле добавляют цианоборгидрид натрия (1,0 экв.). Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 15 ч, затем распределяют в смеси эфира и водного насыщенного раствора бикарбоната натрия. Выделенную органическую фазу экстрагируют 1 М соляной кислотой (3 раза). Объединенные водные экстракти промывают эфиром, подщелачивают водным 4,5 М раствором K₂CO₃ и экстрагируют эфиром. Объединенные органические экстракти промывают рассолом, сушат над сульфатом натрия и концентрируют досуха, чтобы получить 2,32 г желаемого соединения (воскообразное твердое вещество, 81% выход).

¹Н-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 3,48 (дд, 1H), 3,64 (дд, 1H), 3,74 (д, 1H), 3,80 (дд, 1H), 3,88 (д, 1H), 5,18 (с, 2H), 7,25-7,39 (м, 10H).

MC (M+H⁺): 286.

Промежуточное соединение 17. Бензиновый эфир 4-бензил-6-йодометил-6-метилморфолин-3-карбоновой кислоты.

К раствору бензилового эфира N-бензилсерина (промежуточное соединение 16, 6,35 г) в 90 мл CH₃CN при комнатной температуре добавляют 3-бром-2-метилпропилен (5,6 мл), KI (740 мг) и K₂CO₃ (7,7 г). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 72 ч. Добавляют 1 мл 3-бром-2-метилпропилена и реакционную смесь перемешивают еще в течение 15 ч. По данным ТСХ (1:1; этилацетат-гексан) остается только небольшое количество исходного материала. В полученную смесь добавляют 11,2 г йода. После 4 ч перемешивания по данным ТСХ (10% этилацетат/гексан) достигается полное превращение. Реакционную смесь распределяют между эфиром (300 мл) и 0,5 М раствором Na₂S₂O₃ (100 мл). Выделенную органическую фазу промывают последовательно водой, насыщенным раствором NaHCO₃ и рассолом, сушат над MgSO₄ и концентрируют досуха. Остаток очищают на силикагеле (5% этилацетата в гексане), чтобы получить 6,65 г (желтоватое масло, 64% выход, смесь приблизительно 4:1) соединения - бензилового эфира 4-бензил-6-йодометил-6-метилморфолин-3-карбоновой кислоты.

Основной компонент:¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 1,22 (с, 3Н), 2,50 (д, 1Н), 3,16-3,36 (м, 3Н), 3,75-3,95 (м, 4Н), 4,06 (дд, 1Н), 5,16 (д, 1Н), 5,21 (д, 1Н), 7,28-7,36 (м, 10Н).

MC (M+H⁺): 466.

Промежуточное соединение 18. Бензиновый эфир 4-бензил-6,6-диметилморфолин-3-карбоновой кислоты.

К раствору бензилового эфира 4-бензил-6-йодометил-6-метилморфолин-3-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 17, 1,23 г) и гидрида трибутилолова (1,8 мл, 2,5 экв.) в 11 мл толуола при осторожном кипении добавляют более чем за 1,5 ч раствор AIBN в толуоле (25 мг/мл). Смеси дают охладиться и ее концентрируют досуха. Остаток распределяют между 15% 1 М раствора HCl в ацетонитриле и гексаном. Выделенную гексановую фазу экстрагируют 2 раза ацетонитриловым раствором. Объединенные ацетонитриловые растворы промывают гексаном 2 раза и концентрируют. Остаток распределяют между эфиром и 1 М раствором K₂CO₃. Выделенную эфирную фазу промывают последовательно 0,4 М раствором Na₂S₂O₃ и рассолом, сушат над MgSO₄ и концентрируют. Остаток очищают на силикагеле (7,5% этилацетата в гексане), чтобы получить 760 мг (масло, 85% выход) соединения - бензилового эфира 4-бензил-6,6-диметилморфолин-3-карбоновой кислоты.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 1,21 (с, 3Н), 1,24 (с, 3Н), 2,12 (д, 1Н), 2,84 (д, 1Н), 3,29 (т, 1Н), 3,58 (д, 1Н), 3,95-4,05 (м, 2Н), 5,15 (д, 1Н), 5,21 (д, 1Н), 7,28-7,36 (м, 10Н).

MC (M+H⁺): 340.

Промежуточное соединение 19. 6,6-Диметилморфолин-3-карбоновая кислота.

К раствору бензилового эфира 4-бензил-6,6-диметилморфолин-3-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 18, 1,25 г) в 40 мл смеси 10% уксусной кислоты в метаноле (в атмосфере азота) добавляют 250 мг катализатора - 20% Pd(OH)₂ на активном угле. Реакционную смесь продувают водородом (из баллона) и перемешивают при комнатной температуре в течение 72 ч. В полученную серую смесь добавляют 4 мл воды, чтобы облегчить растворение. Катализатор удаляют путем фильтрации и фильтрат концентрируют досуха. Остаток выпаривают вместе с этанолом (2 раза) и затем растирают в порошок в этилацетате. Образовавшееся белое твердое вещество отфильтровывают и сушат в высоком вакууме, чтобы получить 559 мг 6,6-диметилморфолин-3-карбоновой кислоты (95% выход).

¹H-ЯМР (300 МГц, D₂O): δ 1,35 (с, 3Н), 1,38 (с, 3Н), 3,11 (д, 1Н), 3,32 (д, 1Н), 3,81-3,87 (м, 1Н), 4,05 (шир. т, 1Н), 4,17 (шир. д, 1Н).

MC (M+H⁺): 160.

Промежуточное соединение 20. 4,6,6-Триметилморфолин-3-карбоновая кислота.

К суспензии 6,6-диметилморфолин-3-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 19, 540 мг) в 17 мл этанола (в атмосфере азота) добавляют 100 мг катализатора - 10% Pd на активном угле и 830 мкл (~3 экв.) 37% водного формальдегида. Смесь продувают водородом (из баллона) и перемешивают при комнатной температуре в течение 5 ч. В полученную серую смесь добавляют 4 мл воды и 4 мл метанола, чтобы облегчить растворение. Катализатор удаляют путем фильтрации и фильтрат концентрируют досуха. Остаток растирают в порошок в этилацетате. Образовавшееся белое твердое вещество отфильтровывают и сушат в высоком вакууме, чтобы получить 574 мг 4,6,6-триметилморфолин-3-карбоновой кислоты (97% выход).

¹H-ЯМР (300 МГц, D₂O): δ 1,35 (с, 3Н), 1,43 (с, 3Н), 2,94 (с, 3Н), 3,08 (д, 1Н), 3,41 (д, 1Н), 3,68 (дд, 1Н), 3,96 (т, 1Н), 4,14 (дд, 1Н).

MC (M+H⁺): 174.

Пример 8. (6-Хлор-9Н-β-карболин-8-ил)амид 4,6,6-триметилморфолин-3-карбоновой кислоты.

Желаемое соединение получают по способу В из 6-хлор-9Н-β-карболин-8-иламина и 4,6,6-триметилморфолин-3-карбоновой кислоты с выходом 61%.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): δ 1,15 (с, 3Н), 1,39 (с, 3Н), 1,98 (д, 1Н), 2,26 (с, 3Н), 2,72 (д, 1Н), 2,80 (дд, 1Н), 3,79 (м, 2Н), 7,91 (с, 1Н), 8,03-8,08 (м, 2Н), 8,22 (д, 1Н), 8,97 (с, 1Н).

Время удерживания (ЖХ, метод: стандартный раствор ацетата аммония): 1,33 мин.
МС (M+H⁺): 373,2.

Пример 9. (6-Хлор-7-метокси-9Н-β-карболин-8-ил)амид 2,2-диметил-5-оксотетрагидрофуран-3-карбоновой кислоты.

Желаемое соединение получают по способу А из 6-хлор-7-метокси-9Н-β-карболин-8-иламина и (R)-теребиновой кислоты с выходом 60-80%.

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 1,48 (с, 3Н), 1,61 (с, 3Н), 3,03 (м, 2Н), 3,51 (м, 1Н), 3,86 (с, 3Н), 8,16 (м, 1Н), 8,37 (м, 1Н), 8,43 (с, 1Н), 8,94 (с, 1Н), 10,10 (с, 1Н), 11,33 (с, 1Н).

Время удерживания (ЖХ, метод: стандартный раствор ацетата аммония): 1,94 мин.
МС (M+H⁺): 388.

Промежуточное соединение 21. 6-Хлор-7-циклогексилметокси-8-нитро-9Н-β-карболин.

Циклогексилметиловый спирт (0,921 мл, 11,4 ммоль) добавляют к перемешиваемой суспензии NaH (455 мг, 11,4 ммоль) в ДМФ (20 мл) в атмосфере аргона. Полученный раствор оставляют перемешиваться при комнатной температуре в течение 20 мин. К перемешиваемому раствору добавляют 6-хлор-7-фтор-8-нитро-9Н-β-карболин (500 мг, 1,9 ммоль) и полученную смесь оставляют перемешиваться при комнатной температуре. При добавлении воды выпадает осадок коричневого твердого вещества, которое отфильтровывают, чтобы получить желаемый 6-хлор-7-циклогексилметокси-8-нитро-9Н-β-карболин (510 мг, 85%).

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 0,35 (м, 2Н), 0,59 (м, 2Н), 1,32 (м, 1Н), 4,04 (д, 2Н), 8,21 (д, 1Н), 8,46 (д, 1Н), 8,90 (с, 1Н), 9,02 (с, 1Н), 12,32 (шир., 1Н)

Время удерживания (ЖХ, метод: стандартный раствор ацетата аммония): 2,63 мин.
МС (M+H⁺): 318.

Промежуточное соединение 22. 6-Хлор-7-циклогексилметокси-9Н-β-карболин-8-иламин.

6-Хлор-7-циклогексилметокси-8-нитро-9Н-β-карболин (510 мг, 1,61 ммоль) суспендируют в 12 мл метанола и добавляют 100 мг катализатора Pd/C (10%). Колбу соединяют с баллоном водорода и реакционную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. При фильтрации через слой целита и выпаривании метанола получают темно-коричневое твердое вещество. Этот остаток суспендируют в метаноле (10 мл) и добавляют при интенсивном перемешивании к насыщенному раствору NaHCO₃ (100 мл). Светло-коричневое твердое вещество, которое выпадает в осадок, собирают путем фильтрации и тщательно сушат в вакууме, чтобы получить желаемый 6-хлор-7-циклогексилметокси-9Н-β-карболин-8-иламин (371 мг, выход 80%).

¹Н-ЯМР (300 МГц, метанол-d₄): δ 0,36 (м, 2Н), 0,61 (м, 2Н), 1,37 (м, 1Н), 3,88 (д, 2Н), 7,58 (с, 1Н), 7,96 (д, 1Н), 8,23 (д, 1Н), 8,76 (с, 1Н).

Время удерживания (ЖХ, метод: стандартный раствор ацетата аммония): 2,28 мин.
МС (M+H⁺): 288.

Пример 10. N-(6-Хлор-7-циклогексилметокси-9Н-β-карболин-8-ил)-2-метилникотинамид.

Желаемое соединение получают по способу А из 6-хлор-7-циклогексилметокси-9Н-β-карболин-8-иламина и 2-метилникотиновой кислоты с выходом 40-60%.

¹Н-ЯМР (300 МГц, CH₃OH-d₄): δ 0,29 (м, 2Н), 0,55 (м, 2Н), 1,29 (м, 1Н), 2,78 (с, 3Н), 3,95 (м, 2Н), 7,46 (дд, 1Н), 8,08 (м, 1Н), 8,30 (м, 3Н), 8,59 (м, 1Н), 8,81 (с, 1Н).

Время удерживания (ЖХ, метод: стандартный раствор ацетата аммония): 2,18 мин.
МС (M+H⁺): 405.

Промежуточное соединение 23. 6-Хлор-7-(N,N)-диметиламиноэтокси-8-нитро-9Н-β-карболин.

N,N-диметиламиноэтиловый спирт (6,0 экв.) добавляют к перемешиваемой суспензии NaH (6,0 экв.) в ДМФ и в атмосфере аргона. Полученный раствор оставляют перемешиваться при комнатной температуре в течение 20 мин. Добавляют к перемешиваемому раствору 6-хлор-7-фтор-8-нитро-9Н-β-карболин (1,0 экв.) и полученную смесь оставляют перемешиваться при комнатной температуре. При добавлении H₂O выпадает осадок коричневого твердого вещества, который отфильтровывают, чтобы получить желаемый 6-хлор-7-(N,N)-диметиламиноэтокси-8-нитро-9Н-β-карболин (с количественным выходом).

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 2,23 (с, 6Н), 2,74 (т, 2Н), 4,28 (т, 2Н), 8,21(д, 1Н), 8,46 (д, 1Н), 8,90 (с, 1Н), 9,02(с, 1Н).

Время удерживания (ЖХ, метод: стандартный раствор ацетата аммония): 1,26 мин.
МС (M+H⁺): 335.

Промежуточное соединение 24. 6-Хлор-7-(N,N)-диметиламиноэтокси-9Н-β-карболин-8-иламин.

6-Хлор-7-(N,N)-диметиламиноэтокси-8-нитро-9Н-β-карболин (500 мг, 1,5 ммоль) суспендируют в 12 мл метанола, и добавляют 100 мг катализатора Pd/C (10%). Колбу соединяют с баллоном водорода и реакционную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. При фильтрации через слой целита и выпаривании метанола получают темно-коричневое твердое вещество. Остаток суспендируют в метаноле (10 мл) и добавляют при интенсивном перемешивании к насыщенному раствору NaHCO₃ (100 мл). Твердое вещество, которое выпадает в осадок, собирают путем фильтрации и тща-

тельно сушат в вакууме, чтобы получить желаемый 6-хлор-7-(N,N)-диметиламиноэтокси-9Н-β-карболин-8-иламин (380 мг, 83%).

¹Н-ЯМР (300 МГц, метанол-d₄): δ 2,43 (с, 6Н), 2,84 (т, 2Н), 4,11 (т, 2Н), 7,47 (с, 1Н), 7,88 (д, 1Н), 8,20 (д, 1Н), 8,72 (с, 1Н).

Время удерживания (ЖХ, метод: стандартный раствор ацетата аммония): 1,34 мин.

MC (M+H⁺): 305.

Пример 11. N-[6-Хлор-7-(2-диметиламиноэтокси)-9Н-β-карболин-8-ил]-2-метилникотинамид.

Желаемое соединение получают по способу А из 6-хлор-7-(N,N)-диметиламиноэтокси-9Н-β-карболин-8-иламина и 2-метилникотиновой кислоты с выходом 40-60%.

¹Н-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 1,92 (с, 6Н), 2,49 (м, 2Н), 2,68 (с, 3Н), 4,25 (м, 2Н), 7,50 (дд, 1Н), 8,16 (м, 2Н), 8,38 (д, 1Н), 8,42 (с, 1Н), 8,66 (м, 1Н), 9,00 (с, 1Н), 11,27 (с, 1Н), 11,78 (с, 1Н).

Время удерживания (ЖХ, метод: стандартный раствор ацетата аммония): 1,52 мин.

MC (M+H⁺): 424.

Пример 12. (6-Хлор-7-метокси-9Н-β-карболин-8-ил)амид 2-аминоцикlopентанкарбоновой кислоты.

6-Хлор-7-метокси-9Н-β-карболин-8-иламин и 2-трет-бутоксикарбонил-аминоцикlopентанкарбоновая кислота взаимодействуют, используя способ А. К этому продукту добавляют приблизительно 5 мл 4н. раствора HCl в диоксане и полученную смесь оставляют перемешиваться при комнатной температуре. Ход реакции до ее завершения прослеживают методом жидкостной хроматомасс-спектрометрии (ЖХ-МС). Выпаривание позволяет удалить весь растворитель, в результате получают сырую хлористоводородную соль. Затем желаемый продукт очищают методом препаративной жидкостной хроматографии высокого разрешения (ЖХВР).

¹Н-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 1,68 (м, 1Н), 1,84 (м, 2Н), 2,06 (м, 2Н), 2,20 (м, 1Н), 3,46 (м, 1Н), 3,67 (м, 1Н), 3,89 (с, 3Н), 8,24 (д, 2Н), 8,61 (д, 1Н), 8,72 (с, 1Н), 8,78 (д, 1Н), 9,19 (с, 1Н), 10,58 (с, 1Н), 13,20 (с, 1Н).

Время удерживания (ЖХ, метод: стандартный раствор ацетата аммония): 1,54 мин.

MC (M+H⁺): 359.

Промежуточное соединение 25. 1-(2-Диметиламиноэтил)-5-оксопирролидин-3-карбоновая кислота.

Смесь имеющейся в продаже итаконовой кислоты и N,N-диметилэтилен-диамина нагревают до 160°C приблизительно в течение 20-25 мин. Смеси дают охладиться до 100°C и затем разбавляют метанолом, чтобы предотвратить отвердевание. Продукт получают с выходом 56% после кристаллизации из смеси CH₃OH/ этилацетат.

¹Н-ЯМР (300 МГц, D₂O): δ 2,63 (дд, 1Н), 2,80 (дд, 1Н), 2,95 (с, 6Н), 3,15-3,25 (м, 1Н), 3,32-3,44 (м, 1Н), 3,44-3,76 (м, 4Н), 3,82-3,94 (м, 1Н).

Время удерживания (ЖХ, метод: стандартный раствор ацетата аммония): 0,13 мин.

MC (M+H⁺): 201,0.

Пример 13. (6-Хлор-9Н-β-карболин-8-ил)амид 1-(2-диметиламиноэтил)-5-оксопирролидин-3-карбоновой кислоты.

Это соединение получают по способу В из 6-хлор-9Н-β-карболин-8-иламина и 1-(2-диметиламиноэтил)-5-оксопирролидин-3-карбоновой кислоты с выходом 70-80% в виде дихлористоводородной соли.

¹Н-ЯМР (300 МГц, D₂O): δ 2,97 (дд, 1Н), 3,03 (с, 6Н), 3,08 (дд, 1Н), 3,51 (т, 2Н), 3,76-3,89 (м, 3Н), 3,95 (дд, 1Н), 4,01 (дд, 1Н), 7,75 (д, 1Н), 8,24 (д, 1Н), 8,45 (дд, 1Н), 8,52 (дд, 1Н), 9,10 (шир. с, 1Н).

Время удерживания (ЖХ, метод: стандартный раствор ацетата аммония): 0,99 мин.

MC (M+H⁺): 400.

Пример 14. (6-Хлор-7-метокси-9Н-β-карболин-8-ил)амид 1-(2-диметиламиноэтил)-5-оксопирролидин-3-карбоновой кислоты.

Это соединение получают по способу А из 6-хлор-7-метокси-9Н-β-карболин-8-иламина и 1-(2-диметиламиноэтил)-5-оксопирролидин-3-карбоновой кислоты с выходом 60%, с последующей очисткой, используя полупрепартивную колонку Chiralcel OD со смесью 85/7,5/7,5 гексан/этанол/метанол в качестве элюента.

¹Н-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 2,44 (с, 6Н), 2,75 (т, 2Н), 2,88 (д, 2Н), 3,56 (т, 2Н), 3,66 (м, 1Н), 3,85 (м, 2Н), 3,90 (с, 3Н), 8,03 (д, 1Н), 8,21 (с, 1Н), 8,28 (д, 1Н), 8,79 (с, 1Н).

Время удерживания (ЖХ, метод: стандартный раствор ацетата аммония): 1,42 мин.

MC (M+H⁺): 430.

Промежуточное соединение 26. 6-Хлор-7-фтор-9Н-β-карболин-8-иламин.

Суспензию 6-хлор-7-фтор-8-нитро-9Н-β-карболина (500 мг, 1,88 ммоль) в метаноле (25 мл) дегазируют аргоном. Добавляют катализатор-пallадий на активном угле (20 мас.% на угле, 50 мг) и реакционный сосуд продувают водородом. Суспензию перемешивают в атмосфере водорода из баллона в течение 6 ч, затем фильтруют через целин и концентрируют при пониженном давлении, чтобы получить 6-хлор-7-фтор-9Н-β-карболин-8-иламин (400 мг) в виде коричневого твердого вещества.

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,48 (шир. с, 1), 8,99-8,98 (м, 1), 8,37-8,35 (м, 1), 8,11-8,09 (м, 1), 7,74-7,72 (м, 1), 5,65 (шир. с, 2).

HCOOH стандартные условия.

DAD R_f=1 мин.

MC (M+H⁺): 236.

Пример 15. N-(6-Хлор-7-фтор-9Н-β-карболин-8-ил)-2-метилникотинамид.

Раствор 6-хлор-7-фтор-9Н-β-карболин-8-иламина (100 мг, 0,424 ммоль) в пиридине (2,5 мл) перемешивают при комнатной температуре.Добавляют 2-метилникотиновую кислоту (70 мг, 0,509 ммоль) и затем EDCI (130 мг, 0,678 ммоль). Суспензию перемешивают при 100°C в течение суток. Пиридин удаляют при пониженном давлении и полученное темное масло растирают вместе с насыщенным водным раствором NaHCO₃. Образовавшийся осадок фильтруют и промывают метанолом. Материал обрабатывают 2 М раствором HCl в диэтиловом эфире, чтобы получить серое твердое вещество, дихлористо-водородную соль N-(6-хлор-7-фтор-9Н-β-карболин-8-ил)-2-метилникотинамида (110 мг).

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 13,15 (с, 1), 11,03 (с, 1), 9,33 (с, 1), 8,99-8,97 (м, 1), 8,92-8,89 (м, 1), 8,79-8,73 (м, 2), 8,50 (м, 1), 7,70 (м, 1), 2,80 (с, 3).

HCOOH, стандартные условия.

DAD R_f=0,91 мин.

MC (M+H⁺): 355.

Промежуточное соединение 27. 6-Хлор-7-метилсульфанил-8-нитро-9Н-β-карболин.

В круглодонную колбу (емкостью 250 мл) с магнитной мешалкой загружают 6-хлор-7-фтор-8-нитро-β-карболин (промежуточное соединение 5, 3,959 г, 14,9 ммоль) и 100 мл безводного ДМФ. Полученную смесь оранжевого цвета охлаждают до 0°C (водяная баня со льдом) и в нее медленно добавляют тиометоксид натрия (1,809 г, 25,8 ммоль) в виде порошка. Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч при 0°C, нагревают до комнатной температуры и медленно добавляют к перемешиваемой смеси (4:1) воды и насыщенного водного бикарбоната натрия (500 мл). Осажденное твердое вещество собирают путем фильтрации с отсасыванием и сушат на воздухе, чтобы получить 4,017 г 6-хлор-7-метилсульфанил-8-нитро-9Н-β-карболина в виде оранжевого порошка. Этот сырой материал использован непосредственно на следующей стадии.

¹Н-ЯМР (300 МГц, метанол-d₄): δ 8,91 (1Н, д), 8,63 (1Н, с), 8,42 (1Н, д), 8,17 (1Н, дд), 2,54 (3Н, с).

ЖХМС (муравьиная кислота, стандартный способ) время удерживания = 1,43 мин.

MC (M+H⁺): 294.

Промежуточное соединение 28. 6-Хлор-7-метилсульфанил-9Н-β-карболин-8-иламин.

В круглодонную колбу (емкостью 500 мл) с магнитной мешалкой загружают 6-хлор-7-метилсульфанил-8-нитро-9Н-β-карболин (4,011 г, 13,6 ммоль) и 200 мл безводного этанола. В полученную смесь добавляют водный раствор хлорида аммония (75 мл 0,33 М раствора, 24,7 ммоль), водную хлористо-водородную кислоту (10 мл 1 М раствора, 10 ммоль) и порошок железа (7,734 г, 138 ммоль). Полученную смесь нагревают до 60°C (в масляной бане) и интенсивно перемешивают в течение 3,5 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, разбавляют этилацетатом (75 мл) и добавляют активированный уголь (около 2,5 г). Полученную смесь дополнительно перемешивают при комнатной температуре в течение 1,5 ч, фильтруют через слой целита и полученный фильтрат концентрируют (роторный испаритель, затем вакуумный насос), чтобы получить 5,153 г твердого вещества желто-оранжевого цвета. Это твердое вещество снова растворяют в метаноле (50-100 мл) и медленно добавляют в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (500 мл) при перемешивании. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 45 мин и полученное твердое вещество собирают с помощью фильтрации с отсасыванием и сушат на воздухе, чтобы получить 3,476 г 6-хлор-7-метилсульфанил-9Н-β-карболин-8-иламина в виде желтовато-коричневого твердого вещества, которое используется без дополнительной очистки на следующей стадии.

¹Н-ЯМР (300 МГц, метанол-d₄): δ 8,87 (1Н, с), 8,35-8,24 (1Н, м), 8,16-8,06 (1Н, м), 7,67 (1Н, с), 2,32 (3Н, с).

ЖХМС (ацетат аммония, стандартный способ) время удерживания = 2,12 мин.

MC (M+H⁺): 264.

Пример 16. N-(6-Хлор-7-метилсульфанил-9Н-β-карболин-8-ил)-2-метилникотинамид.

В круглодонную колбу (250 мл) с магнитной мешалкой загружают 6-хлор-7-метилсульфанил-9Н-β-карболин-8-иламин (промежуточное соединение 28, 2,336 г, 8,86 ммоль) и 2-метилникотиновую кислоту (3,219 г, 23,4 ммоль) в 80 мл безводного пиридина. В полученную реакционную смесь при комнатной температуре добавляют твердый гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодимида (7,080 г, 36,9 ммоль) и реакционную смесь нагревают до 100°C (масляная баня) в течение 2 суток. Полученную смесь охлаждают до комнатной температуры и концентрируют в роторном испарителе, чтобы получить коричневый остаток. Этот остаток снова растворяют в метаноле (50 мл), медленно добавляют к перемешиваемой смеси (5:1) воды и насыщенного водного бикарбоната натрия (600 мл) и перемешивают при комнатной температуре приблизительно в течение 18 ч. Осажденное твердое вещество собирают путем

фильтрации с отсасыванием, промывают диэтиловым эфиром (2 раза по 150 мл) и сушат на воздухе, чтобы получить 3,036 г сырого N-(6-хлор-7-метилсульфанил-9Н-β-карболин-8-ил)-2-метилникотинамида в виде коричневого твердого вещества. Этот сырой материал очищают с помощью ЖХВР (выход приблизительно 40-60%).

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,72 (1H, с), 10,50 (1H, с), 8,97 (1H, с), 8,62 (1H, дд), 8,57 (1H, с), 8,41 (1H, д), 8,33-8,27 (1H, м), 8,21 (1H, д), 2,73 (3H, с), 2,41 (3H, с).

ЖХМС (ацетат аммония, стандартный способ) время удерживания = 1,89 мин.

МС (M+H⁺): 383.

Промежуточное соединение 29. 6-Хлор-7-этилсульфанил-8-нитро-9Н-β-карболин.

В круглодонную колбу (25 мл) с магнитной мешалкой загружают 6-хлор-7-фтор-8-нитро-9Н-β-карболин (102 мг, 0,38 ммоль) в 5 мл безводного ДМФ. В полученную смесь оранжевого цвета при комнатной температуре медленно добавляют тиоэтоксид натрия (чистота 80%, 69,7 мг, 0,66 ммоль) в виде порошка. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 45 мин, затем добавляют по каплям к смеси (5:1) воды и насыщенного бикарбоната натрия (приблизительно 30 мл). Полученное осажденное твердое вещество собирают путем фильтрации с отсасыванием, промывают смесью (1:1) гексан/диэтиловый эфир (2 раза по 20 мл) и сушат на воздухе, чтобы получить 95,0 мг 6-хлор-7-этилсульфанил-8-нитро-9Н-β-карболина, в виде оранжевого твердого вещества (79%).

¹Н-ЯМР (300 МГц, CD₃OD, м.д.): δ 8,91 (1H, с), 8,63 (1H, с), 8,42 (1H, д), 8,18 (1H, д), 3,04 (2H, кв), 1,20 (3H, т).

Время удерживания (ЖХ, муравьиная кислота, стандартный способ): 1,71 мин.

МС (M+H⁺): 308.

Промежуточное соединение 30. 6-Хлор-7-этилсульфанил-9Н-β-карболин-8-иламин.

В круглодонную колбу (50 мл) с магнитной мешалкой загружают 6-хлор-7-этилсульфанил-8-нитро-9Н-β-карболин (85,0 мг, 0,28 ммоль) в 10 мл безводного этанола. В полученную смесь оранжевого цвета при комнатной температуре добавляют 0,33 М водный раствор хлорида аммония (2,0 мл, 0,66 ммоль) и порошок железа (680 мг, 12,2 ммоль). Реакционную смесь нагревают до 60°C и интенсивно перемешивают в течение 20 ч. Затем смесь охлаждают до комнатной температуры, разбавляют этилацетатом (15 мл) и добавляют активированный уголь (приблизительно 180 мг). Полученную смесь фильтруют через слой целита и фильтрат концентрируют, чтобы получить 77,8 мг 6-хлор-7-этилсульфанил-9Н-β-карболин-8-иламина в виде желтого твердого вещества (более 99%).

¹Н-ЯМР (300 МГц, CD₃OD, м.д.): δ 8,94 (1H, с), 8,33-8,29 (1H, м), 8,21-8,18 (1H, м), 7,73 (1H, с), 2,85(2H, кв), 1,21(3H, т).

ЖХМС (ацетат аммония, стандартный способ) время удерживания = 2,13 мин.

(M⁺=278; M⁻=276).

Пример 17. N-(6-Хлор-7-этилсульфанил-9Н-β-карболин-8-ил)-2-метилникотинамид.

В круглодонную колбу (25 мл) с магнитной мешалкой загружают 6-хлор-7-этилсульфанил-9Н-β-карболин-8-иламин (37,2 мг, 0,13 ммоль) и 2-метилникотиновую кислоту (36,2 мг, 0,26 ммоль) в 3 мл безводного пиридина. В полученную светло-оранжевую смесь при комнатной температуре добавляют твердый гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (73,2 мг, 0,38 ммоль) и полученную реакционную смесь нагревают при 80°C в течение 5 суток. Затем реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и концентрируют, чтобы получить коричневый вязкий сироп. Этот сироп растворяют в минимальном количестве метанола (приблизительно 2 мл), медленно добавляют в смесь (5:1) воды и насыщенного бикарбоната натрия (приблизительно 20 мл) и перемешивают при комнатной температуре в течение 2,5 ч. Полученный осадок твердого вещества собирают с помощью фильтрации с отсасыванием, промывают смесью (1:1) гексан/диэтиловый эфир (2 раза по 20 мл) и сушат на воздухе, чтобы получить 21,0 мг N-(6-хлор-7-этилсульфанил-9Н-β-карболин-8-ил)-2-метилникотинамида в виде желтовато-коричневого твердого вещества (приблизительно 38%).

ЖХМС (ацетат аммония, стандартный способ) время удерживания = 2,33 мин.

(M⁺=397; M⁻=395).

¹Н-ЯМР (300 МГц, CD₃OD, м.д.): δ 8,89 (1H, с), 8,63-8,58 (1H, м), 8,44-8,38 (2H, м), 8,36 (1H, д), 8,15 (1H, д), 7,52-7,44 (1H, м), 2,98 (2H, кв), 2,84 (3H, с), 1,20 (3H, т).

Промежуточное соединение 31. [2-(6-Хлор-8-нитро-9Н-β-карболин-7-илсульфанил)этил]диметиламин.

В круглодонную колбу (25 мл) с магнитной мешалкой загружают 6-хлор-7-фтор-8-нитро-9Н-β-карболин (98 мг, 0,37 ммоль) в 2 мл безводного ДМФ. Во вторую круглодонную колбу (10 мл) с магнитной мешалкой загружают гидрохлорид 2-диметиламиноэтантиола (100 мг, 0,70 ммоль) в 2 мл безводного ДМФ. В полученную суспензию добавляют из шприца н-бутиллитий (0,43 мл 1,6 М раствора в гексане, 0,69 ммоль) и смесь перемешивают в течение 5 мин при комнатной температуре. Затем этот раствор тиоаниона добавляют шприцем к 6-хлор-7-фтор-8-нитро-9Н-β-карболину и полученный красный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь медленно добавляют к 5:1 смеси воды и насыщенного водного бикарбоната натрия (30 мл) и выдерживают при комнатной тем-

пературе в течение нескольких часов. Полученный осадок твердого вещества собирают путем фильтрации с отсасыванием и сушат на воздухе, чтобы получить 109 мг [2-(6-хлор-8-нитро-9Н-β-карболин-7-илсульфанил)этил]диметиламина в виде оранжевого твердого вещества (83%).

ЖХМС (ацетат аммония, стандартный способ) время удерживания = 1,35 мин.
(M⁺=351; M⁻=349).

¹Н-ЯМР (300 МГц, CD₃OD, м.д.): δ 8,92 (1H, д, J=1,0 Гц), 8,66 (1H, с), 8,43 (1H, д), 8,19 (1H, дд), 3,18-3,13 (2H, м), 2,57-2,52 (2H, м), 2,21 (6H, с).

Промежуточное соединение 32. 6-Хлор-7-(2-диметиламиноэтилсульфанил)-9Н-β-карболин-8-иламин.

В круглодонную колбу (50 мл) с магнитной мешалкой загружают [2-(6-хлор-8-нитро-9Н-β-карболин-7-илсульфанил)этил]диметиламин (106 мг, 0,30 ммоль) в 8 мл безводного этанола. В полученную оранжевую смесь при комнатной температуре добавляют 0,33 М водный раствор хлорида аммония (1,95 мл, 0,64 ммоль) и порошок железа (540 мг, 9,67 ммоль). Реакционную смесь нагревают до 60°C и интенсивно перемешивают в течение 20 ч. Затем эту смесь охлаждают до комнатной температуры, разбавляют этилацетатом (20 мл) и добавляют активированный уголь (приблизительно 150 мг). Полученную смесь фильтруют через слой целинита и полученный фильтрат концентрируют, чтобы получить 103 мг 6-хлор-7-(2-диметиламиноэтилсульфанил)-9Н-β-карболин-8-иламина в виде желтого твердого вещества. Этот сырой продукт использован непосредственно на стадии сочетания.

ЖХМС (ацетат аммония, стандартный способ) время удерживания = 1,34 мин.
(M⁺=321; M⁻=319).

¹Н-ЯМР (300 МГц, CD₃OD, м.д.): δ 8,87 (1H, с), 8,30 (1H, д), 8,06 (1H, д), 7,75 (1H, с), 3,23-3,13 (4H, м), 2,84(6H, с).

Пример 18. N-[6-Хлор-7-(2-диметиламиноэтилсульфанил)-9Н-β-карболин-8-ил]-2-метилникотинамид.

В круглодонную колбу (25 мл) с магнитной мешалкой загружают 6-хлор-7-(2-диметиламиноэтилсульфанил)-9Н-β-карболин-8-иламин (45,2 мг, 0,14 ммоль) и 2-метилникотиновую кислоту (39,0 мг, 0,28 ммоль) в 4,5 мл безводного пиридина. В полученную светлооранжевую смесь при комнатной температуре добавляют твердый гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (95,0 мг, 0,49 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревают до 80°C в течение 3 суток. Затем реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и концентрируют, чтобы получить коричневый вязкий сироп. Этот сироп растворяют в минимальном количестве метанола (приблизительно 2 мл), медленно добавляют к смеси (5:1) воды и насыщенного бикарбоната натрия (приблизительно 25 мл) и экстрагируют этилацетатом (3 раза по 30 мл). Объединенные органические слои промывают рассолом (1×30 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют, чтобы получить коричневый остаток (79,6 мг). Остаток снова растворяют в метаноле (~5 мл) и фильтруют через слой ваты. В полученный фильтрат добавляют раствор HCl в 1,4-диоксане (1,0 мл, 4,0 ммоль), полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч и добавляют по каплям к диэтиловому эфиру (30 мл) при перемешивании. Полученный осадок продукта собирают с помощью фильтрации с отсасыванием, промывают эфиром и сушат на воздухе, чтобы получить 36,3 мг трис-гидрохлорида N-[6-хлор-7-(2-диметиламиноэтилсульфанил)-9Н-β-карболин-8-ил]-2-метилникотинамида в виде желтого порошка.

¹Н-ЯМР (300 МГц, CD₃OD, м.д.): δ 8,95 (1H, с), 8,62 (1H, дд), 8,43 (1H, с), 8,38-8,34 (2H, м), 8,16 (1H, д), 7,50 (1H, дд), 3,09 (2H, т), 2,85 (3H, с), 2,30 (2H, т) 1,99 (6H, с).

ЖХМС (ацетат аммония, стандартный способ) время удерживания = 1,56 мин.
(M⁺=440; M⁻=438).

Промежуточное соединение 33. 4-трет-Бутиловый эфир морфолин-3-(S),4-дикарбоновой кислоты.

Суспензию морфолин-3-(S)-карбоновой кислоты (2,00 г, 15,3 ммоль) в ДМФ (75 мл) перемешивают при комнатной температуре. Добавляют триэтиламин (7,47 мл, 53,6 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбонат (BOC₂O, 4,02 г, 18,4 ммоль). Суспензию перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч, и в течение этого времени в реакционной смеси образуется прозрачный желтый раствор. Этот раствор концентрируют, уменьшая его объем (до 25 мл), и разбавляют водой (15 мл) и 1н. соляной кислотой (15 мл). Смесь выливают в делительную воронку, дополнительно разбавляют водой (100 мл) и рассолом (100 мл) и экстрагируют диэтиловым эфиром (3 раза по 100 мл). Органический слой промывают рассолом, сушат, фильтруют и концентрируют, получая белое твердое вещество. Это твердое вещество, которое содержит избыток ди-трет-бутилдикарбоната, растворяют в диэтиловом эфире (500 мл) и экстрагируют 1н. раствором NaOH (3 раза по 100 мл). Водный слой подкисляют 1н. соляной кислотой приблизительно до pH 2, затем быстро экстрагируют диэтиловым эфиром (3 раза по 100 мл). Эфирный слой сушат, фильтруют и концентрируют, получая белое твердое вещество (3,07 г).

¹Н-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 12,95 (шир. с, 1), 4,34-4,30 (м, 1), 4,18-4,10 (м, 1), 3,83-3,74 (м, 1), 3,59-3,51 (м, 2), 3,39-3,32 (м, 1), 3,21-2,95 (м, 1), 1,41-1,36 (м, 9).

Ацетат аммония, стандартные условия.

ELSD R_f=1,08 мин.

M-H=230.

Пример 19. (6-Хлор-9Н-β-карболин-8-ил)амид 4-метилморфолин-3-(S)-карбоновой кислоты.

Суспензию морфолин-3-(S)-карбоновой кислоты (3,00 г, 22,9 ммоль) в этаноле (115 мл) перемешивают при комнатной температуре. Добавляют водный раствор формальдегида (3,42 мл, 45,8 ммоль, 37 мас.%) и затем Pd(OH)₂ (600 мг, 20 мас.% на активном угле). Колбу заполняют водородом (1 атм.) и серую суспензию перемешивают в течение 24 ч при комнатной температуре в атмосфере водорода из баллона. Колбу продувают азотом и темную суспензию разбавляют метанолом, фильтруют через фильтровальную бумагу и концентрируют до меньшего объема. Светло-серый раствор фильтруют через шприцевой фильтр (0,45 мкм), чтобы удалить остаток Pd(OH)₂ и концентрируют, получая прозрачное бесцветное масло. Это масло выдерживают в высоком вакууме в течение 24 ч и выделяют белую твердую пену. Эту пену растворяют в пиридине (200 мл) и добавляют 6-хлор-9Н-β-карболин-8-иламин (3,74 г, 17,2 ммоль) и затем EDCI (5,87 г, 30,6 ммоль). Прозрачный светло-оранжевый раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 24 ч. Раствор разбавляют водой (300 мл) и выливают в делительную воронку, содержащую этилацетат (300 мл). Эту смесь встряхивают и слои разделяют. Водный слой экстрагируют этилацетатом (3 раза по 150 мл) и объединенные органические слои промывают водой и рассолом. Органический слой сушат, фильтруют и концентрируют, чтобы получить коричневое масло, которое выдерживают в высоком вакууме. Полученную коричневую пену растирают вместе с метанолом и образовавшийся осадок отфильтровывают и промывают метанолом.

Полученное светло-желтое твердое вещество очищают с помощью хиральной ЖХВР, чтобы получить белое твердое вещество (3,23 г).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,36 (с, 1), 10,02 (с, 1), 9,04 (с, 1), 8,38 (д, 1), 8,22-8,21 (м, 1), 8,15 (д, 1), 7,91-7,90 (м, 1), 4,00 (дд, 1), 3,85-3,81 (м, 1), 3,69-3,58 (м, 2), 2,99-2,95 (дд, 1), 2,89-2,85 (м, 1), 2,32 (с, 3), 2,32-2,24 (м, 1).

Ацетат аммония, стандартные условия.

DAD R_f=1,89 мин.

M+H=345.

Хиральная препаративная ЖХВР: 10% (по объему) этанол/гексаны.

Колонка Chiralcel OD.

R_f=11,5-14 мин.

Чистота энантиомерного продукта > 99% ее.

Способ С. Методика получения замещенных аналогов 4-морфолина.

Как описано для промежуточного соединения 34, промежуточного соединения 35 и в примере 20:

Промежуточное соединение 34. трет-Бутиловый эфир 3-(S)-(6-хлор-9Н-β-карболин-8-илкарбамоил)морфолин-4-карбоновой кислоты.

Раствор 4-трет-бутилового эфира морфолин-3-(S),4-дикарбоновой кислоты (2,83 г, 12,7 ммоль) в пиридине (106 мл) перемешивают при комнатной температуре. Добавляют 6-хлор-9Н-β-карболин-8-иламин (2,30 г, 10,6 ммоль) и затем EDCI (4,06 г, 21,2 ммоль). Прозрачный оранжево-коричневый раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 14 ч. Раствор разбавляют водой (120 мл) и выливают в делительную воронку, содержащую этилацетат (200 мл), воду (100 мл) и рассол (100 мл). Смесь встряхивают и разделяют слои. Водный слой экстрагируют этилацетатом (2 раза по 50 мл) и объединенные органические слои промывают рассолом. Органический слой сушат, фильтруют и концентрируют до меньшего объема, затем добавляют по каплям к перемешиваемому раствору (1:1) диэтилового эфира в гексане (500 мл). Образовавшийся осадок отфильтровывают и промывают смесью (1:1) диэтилового эфира и гексана.

Фильтрат концентрируют до меньшего объема и собирают вторую порцию осадка. Этот твердый продукт выдерживают в высоком вакууме в течение 2 ч, чтобы получить трет-бутиловый эфир 3-(S)-(6-хлор-9Н-β-карболин-8-илкарбамоил)морфолин-4-карбоновой кислоты в виде светло-желтого - светло-коричневого твердого вещества (4,36 г).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,30 (с, 1), 10,13 (с, 1), 9,06 (с, 1), 8,40-8,38 (м, 1), 8,19-8,16 (м, 2), 7,98 (с, 1), 4,67-4,47 (м, 2), 3,96-3,60 (м, 2), 3,64-3,39 (м, 3), 1,42 (с, 9).

Ацетат аммония, стандартные условия.

DAD R_f=2,31 мин.

M+H=431.

Промежуточное соединение 35. трет-Бутиловый эфир 2(R)-[3-(S)-(6-хлор-9Н-β-карболин-8-илкарбамоил)морфолин-4-илметил]пирролидин-1-карбоновой кислоты.

Раствор трет-бутилового эфира 3-(S)-(6-хлор-9Н-β-карболин-8-илкарбамоил)морфолин-4-карбоновой кислоты (1,00 г, 2,32 ммоль) в CH₂Cl₂ (6 мл) перемешивают при комнатной температуре.Добавляют трифтормукусную кислоту (6 мл) и раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 45 мин, затем концентрируют, получая остаток. Этот остаток концентрируют еще раз из CH₂Cl₂, чтобы получить желто-коричневое твердое вещество, которое растворяют в ТГФ (13 мл) в атмосфере аргона. Для обеспечения полного растворения иногда требуется легкое нагревание. Добавляют раствор

N-(трет-бутоксикарбонил)-D-пролиналя (693 мг, 3,48 ммоль) в ТГФ (2 мл) и затем триацетоксиборгидрид натрия (738 мг, 3,48 ммоль). Раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин, реакцию прерывают путем добавления 1н. водного раствора NaOH (30 мл). Смесь выливают в делительную воронку, содержащую этилацетат (100 мл), воду (100 мл) и рассол (100 мл). Этую смесь встряхивают и разделяют слои. Водный слой экстрагируют этилацетатом (2 раза по 50 мл) и объединенные органические слои промывают рассолом. Органический слой сушат, фильтруют и концентрируют, чтобы получить светло-коричневое твердое вещество. При хроматографировании на колонке (2-4% CH₃OH/CH₂Cl₂) получают трет-бутиловый эфир 2(R)-[3-(S)-(6-хлор-9Н-β-карболин-8-илкарбамоил)морфолин-4-илметил]пирролидин-1-карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества (915 мг).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,30 (с, 1), 9,88 (с, 1), 9,04 (с, 1), 8,39-8,37 (м, 1), 8,20-8,15 (м, 2), 7,95 (с, 1), 3,99-3,82 (м, 3), 3,69-3,63 (м, 2), 3,44-3,32 (м, 1), 3,27-3,11 (м, 3), 2,92-2,80 (м, 1), 2,44-2,32 (м, 1), 1,99-1,67 (м, 5), 1,33 (с, 9).

HCOOH стандартные условия.

DAD R_f=1,39 мин.

M+H=514.

Хиральная ЖХВР.

Проверена энантиомерная чистота образца. Эти образцы имели чистоту ≥97% ee. Колонка Chiralpak AD, 51% (по объему) этанола в гексане, содержащем 0,1% диэтиламина.

Пример 20. Хлористо-водородная соль (6-хлор-9Н-β-карболин-8-ил)амида 4-пирролидин-2(R)-илметилморфолин-3-(S)-карбоновой кислоты.

К раствору трет-бутилового эфира 2(R)-[3-(S)-(6-хлор-9Н-β-карболин-8-илкарбамоил)морфолин-4-илметил]пирролидин-1-карбоновой кислоты (850 мг, 1,65 ммоль) в метаноле (16 мл) добавляют концентрированную соляную кислоту (13 мл). Раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 30-45 мин, и за это время образуется мелкий желтый осадок. Реакционную смесь концентрируют, чтобы получить хлористо-водородную соль (6-хлор-9Н-β-карболин-8-ил)амида 4-пирролидин-2(R)-илметилморфолин-3-(S)-карбоновой кислоты в виде светло-желтого твердого вещества (755 мг).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 13,30 (с, 1), 11,56 (шир. с, 1), 9,63 (шир. с, 1), 9,46 (с, 1), 8,87-8,85 (м, 1), 8,66-8,57 (м, 2), 8,25 (с, 1), 4,38-4,26 (м, 1), 4,24-4,08 (м, 1), 4,04-3,86 (м, 2), 3,86-3,68 (м, 2), 3,57-3,39 (м, 1), 3,39-3,02 (м, 4), 2,99-2,76 (м, 1), 2,10-1,84 (м, 3), 1,75-1,56 (м, 1).

HCOOH стандартные условия.

DAD R_f=0,81 мин.

M+H=414.

Промежуточное соединение 36. (6-Хлор-9Н-карболин-8-ил)амид цис-2-(трет-бутоксикарбониламино)цикlopентанкарбоновой кислоты.

Раствор цис-2-(трет-бутоксикарбониламино)цикlopентанкарбоновой кислоты (550 мг, 2,4 ммоль) в пиридине (10 мл) перемешивают при комнатной температуре. Добавляют 6-хлор-9Н-β-карболин-8-иламин (436 мг, 2,0 ммоль) и затем EDCI (615 мг, 3,2 ммоль) и оранжевый раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Раствор разбавляют водой (20 мл) и выливают в делительную воронку, содержащую воду (50 мл) и этилацетат (100 мл). Смесь встряхивают и слои разделяют. Водный слой экстрагируют этилацетатом (100 мл). Объединенные органические слои промывают рассолом, сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют до оранжевого маслянистого твердого вещества, которое впоследствии растирают вместе с 5% CH₃OH в диэтиловом эфире (20 мл) и собирают путем фильтрации, чтобы получить (6-хлор-9Н-карболин-8-ил)амид цис-2-(трет-бутоксикарбониламино)цикlopентанкарбоновой кислоты в виде светло-желтого твердого вещества (740 мг).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,17 (с, 1), 9,89 (с, 1), 9,04 (с, 1), 8,36 (д, 1), 8,18-8,08 (м, 2), 7,95 (с, 1), 6,92 (д, 1), 4,32-4,22 (м, 1), 3,16-3,09 (м, 1), 2,13-2,01 (м, 1), 1,96-1,75 (м, 3), 1,74-1,59 (м, 1), 1,58-1,42 (м, 1), 1,07 (с, 9).

Ацетат аммония, стандартные условия.

DAD R_f=2,52 мин.

M+H=429.

Пример 21. (6-Хлор-9Н-β-карболин-8-ил)амид цис-2-аминоцикlopентанкарбоновой кислоты.

Раствор (6-хлор-9Н-β-карболин-8-ил)амида 2-(трет-бутоксикарбонил-амино)цикlopентанкарбоновой кислоты (736 мг, 1,72 ммоль) в трифторуксусной кислоте (5 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 20 мин, затем концентрируют до оранжевого масла. Это масло растворяют в метаноле (5 мл) и нейтрализуют насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (25 мл). Полученную смесь дополнительно разбавляют водой (25 мл) и этилацетатом (100 мл). Водный слой удаляют и экстрагируют этилацетатом (100 мл). Органические слои объединяют, промывают рассолом, сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют до желтого твердого вещества (507 мг). Это твердое вещество растворяют в метаноле (5 мл) и добавляют раствор HCl в диоксане (4 М, 1,5 мл). Ярко-желтый раствор перемешивают 30 мин, затем концентрируют, чтобы получить (6-хлор-9Н-β-карболин-8-ил)амид цис-2-аминоцикlopентанкарбоновой кислоты в виде желтого порошка (600 мг).

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,29 (с, 1), 8,75 (д, 1), 8,53 (д, 1), 8,37 (с, 1), 8,02 (с, 1), 4,05-3,95 (м, 1), 3,42-3,34 (м, 1), 2,46-1,80 (м, 6).

Ацетат аммония, стандартные условия.

DAD R_f=1,65 мин.

M+H=329.

Пример 22. Хлористо-водородная соль (6-хлор-9Н-β-карболин-8-ил)амида 4-(2-аминоэтил)-морфолин-3-карбоновой кислоты.

Следуют способу С, используя рацемические морфолин-3-карбоновые кислоты, подвергнутые восстановительному алкилированию 2-аминоацетальдегидом.

¹Н-ЯМР (300 МГц, CH₃OH-d₄): δ 9,37 (с, 1), 8,76 (д, 1), 8,55 (д, 1), 8,44 (д, 1), 8,06 (д, 1), 4,68-4,55 (м, 2), 4,17-3,99 (м, 3), 3,84-3,73 (м, 2), 3,57-3,39 (м, 4).

Ацетат аммония, стандартные условия.

DAD R_f=1,69 мин.

M+H=374.

Пример 23. Хлористо-водородная соль (6-хлор-9Н-β-карболин-8-ил)амида 4-(2-(S)-аминопропил)-морфолин-3-(S)-карбоновой кислоты (первый элюируемый диастереоизомер).

Следуют способу С, используя рацемические морфолин-3-карбоновые кислоты, подвергнутые восстановительному алкилированию соответствующим аланиновым альдегидом. Диастереоизомеры разделяют на хроматографической колонке до стадии удаления защиты.

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,32 (с, 1), 8,76 (д), 8,55 (д, 1), 8,41 (с, 1), 8,08 (с, 1), 4,38 (д, 1), 4,32-4,21 (м, 1), 4,16-4,09 (м, 1), 4,04-3,95 (м, 2), 3,79-3,57 (м, 2), 3,47-3,40 (м, 1), 3,22-3,05 (м, 2), 1,44 (д, 3).

Ацетат аммония, стандартные условия.

DAD R_f=1,38 мин.

M+H=388.

Пример 24. Хлористо-водородная соль (6-хлор-9Н-β-карболин-8-ил)амида 4-(2-(S)-аминопропил)-морфолин-3(R)-карбоновой кислоты (второй элюируемый диастереоизомер).

Следуют способу С, используя рацемические морфолин-3-карбоновые кислоты, подвергнутые восстановительному алкилированию соответствующим аланиновым альдегидом. Диастереоизомеры разделяют на хроматографической колонке до стадии удаления защиты.

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,34 (с, 1), 8,77 (д, 1), 8,55 (д, 1), 8,42 (с, 1), 8,06 (с, 1), 4,42 (д, 1), 4,30-4,12 (м, 1), 4,07-3,92 (м, 3), 3,89-3,74 (м, 1), 3,65-3,49 (м, 1), 3,25-2,90 (м, 3), 1,36 (д, 3).

Ацетат аммония, стандартные условия.

DAD R_f=1,57 мин.

M+H=388.

Пример 25. (6-Хлор-9Н-β-карболин-8-ил)амид 2-аминоциклогексанкарбоновой кислоты.

Раствор цис-2-(трет-бутоксикарбониламино)циклогексанкарбоновой кислоты (255 мг, 1,05 ммоль) в пиридине (10 мл) перемешивают при комнатной температуре.Добавляют 6-хлор-9Н-β-карболин-8-иламин (218 мг, 1,00 ммоль) и затем EDCl (315 мг, 1,64 ммоль) и слегка мутный светло-оранжевый раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Этот раствор разбавляют водой (20 мл) и выливают в делительную воронку, содержащую воду (50 мл) и этилацетат (50 мл). Смесь встряхивают и слои разделяют. Водный слой экстрагируют этилацетатом (50 мл) и объединенные органические слои промывают рассолом Органический слой сушат, фильтруют и концентрируют, чтобы получить желтое масло, которое выдерживают в высоком вакууме в течение 4 ч. Полученные желто-коричневые стекловидные кристаллы супензируют в CH₂Cl₂ (10 мл) при комнатной температуре. При добавлении трифторуксусной кислоты (5 мл) суспензия постоянно растворяется, образуя прозрачный оранжевый раствор. Раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 45 мин, затем концентрируют до коричневого остатка. Этот остаток подвергают азеотропной перегонке из толуола (3 раза по 10 мл), чтобы получить желтое твердое вещество. Разбавленный водный раствор Na₂CO₃ готовят путем добавления небольшого объема 10% водного раствора Na₂CO₃ к воде (50 мл), пока водный раствор не достигнет значения pH 10. Желтое твердое вещество растворяют в минимальном объеме метанола и добавляют по каплям в водный раствор при перемешивании. Образовавшийся осадок фильтруют, промывают водой и выдерживают в высоком вакууме, чтобы получить (6-хлор-9Н-β-карболин-8-ил)амид 2-аминоциклогексанкарбоновой кислоты в виде светло-желтого твердого вещества (147 мг).

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,00 (с, 1), 8,37-8,34 (м, 1), 8,16-8,13 (м, 2), 7,83 (м, 1), 5,66-5,00 (шир. с, 2), 3,42-3,40 (м, 1), 2,70-2,62 (м, 1), 2,02-1,90 (м, 1), 1,70-1,54 (м, 5), 1,42-1,29 (м, 2).

Ацетат аммония, стандартные условия.

DAD R_f=1,46 мин.

M+H=343.

Пример 26. Хлористо-водородная соль (6-хлор-9Н-β-карболин-8-ил)амида 4-(2(R)-аминопропил)-морфолин-3-(S)-карбоновой кислоты.

Следуют способу С, используя рацемические морфолин-3-карбоновые кислоты, подвергнутые восстановительному алкилированию соответствующим аланиновым альдегидом. Диастереоизомеры разделяют на хроматографической колонке до стадии удаления защиты.

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,35 (с, 1), 8,77 (м, 1), 8,55 (м, 1), 8,43 (с, 1), 8,01 (с, 1), 4,45 (д, 1), 4,26 (м, 1), 4,09-3,91 (м, 3), 3,79 (м, 1), 3,63 (м, 1), 3,28-2,99 (м, 3), 1,37 (д, 3).

Ацетат аммония, стандартные условия.

DAD R_f=1,39 мин.

M+H=388.

Пример 27. Хлористо-водородная соль (6-хлор-9Н-β-карболин-8-ил)амида 4-(2(R)-амино-3-фенилпропил)морфолин-3-(S)-карбоновой кислоты.

Следуют способу С, используя рацемические морфолин-3-карбоновые кислоты, подвергнутые восстановительному алкилированию соответствующим аланиновым альдегидом. Диастереоизомеры разделяют на хроматографической колонке до стадии удаления защиты.

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,34 (с, 1), 8,77 (д, 1), 8,55 (д, 1), 8,42 (с, 1), 8,04 (с, 1), 7,44-7,23 (м, 5), 4,39 (д, 1), 4,65-4,07 (м, 1), 4,40-3,82 (м, 4), 3,50-3,25 (м, 1), 3,30-3,14 (м, 1), 3,11-2,88 (м, 3), 2,85-2,69 (м, 1).

Ацетат аммония, стандартные условия.

DAD R_f=1,90 мин.

M+H=464.

Способ D. Условия хроматографии методом ЖХМС.

Тип колонки: Phenomenex Luna C18(2) колонки, 5 мкм, размер 50×4,6 мм.

Время анализа: 5,00 мин/опыт.

Условия с ацетатом аммония

Растворитель А: Ацетат аммония, 10 mM; 99% H₂O, 1% CH₃CN.

Растворитель В: Ацетат аммония, 10 mM; 5% H₂O, 95% CH₃CN.

Стандартный градиент

Начальные условия - 95% А, 5% В.

3,5 мин - градиент от 5 до 100% В.

3,5-4,3 мин - выдержка при 100% В.

4,3-5 мин - начальные условия.

Полярный градиент

Начальные условия - 70% А, 30% В.

3,5 мин - градиент от 70 до 100% В.

3,5-4,3 мин - выдержка при 100% В.

4,3-5 мин - начальные условия.

Неполярный градиент

Начальные условия -100% А.

3,5 мин - градиент от 0 до 50% В.

3,5-4,3 мин - выдержка при 100% В.

4,3-5 мин - начальные условия.

Условия с HCOOH

Растворитель С: 0,1% HCOOH, 99% H₂O, 1% CH₃CN.

Растворитель D: 0,1% HCOOH, 5% H₂O, 95% CH₃CN.

Стандартный градиент

Начальные условия - 95% С, 5% D.

3,5 мин - градиент от 5 до 100% D.

3,5-4,3 мин - выдержка при 100% D.

4,3-5 мин - начальные условия.

Полярный градиент

Начальные условия - 70% С, 30% D.

3,5 мин - градиент от 70 до 100% D.

3,5-4,3 мин выдержка при 100% D.

4,3-5 мин - начальные условия.

Неполярный градиент

Начальные условия - 100% С.

3,5 мин - градиент от 0 до 50% D.

3,5-4,3 мин - выдержка при 100% D.

4,3-5 мин - начальные условия.

Промежуточное соединение 37. Хлористо-водородная соль 6-хлор-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-β-карболина.

Гидрохлорид 5-хлортриптамина (5 г, 20 ммоль, 1 экв.) растворяют в 40 мл 3 М буферного раствора ацетата натрия (рН 4,8) и 40 мл воды. Добавляют за один прием глиоксиловую кислоту (1,84 г, 20 ммоль, 1 экв.) и раствор перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Полученную густую суспензию фильтруют и светло-зеленое твердое вещество суспенцируют в 100 мл бн. соляной кислоты и нагревают при 125°C с обратным холодильником в течение 1 ч при периодическом добавлении концентрированной соляной кислоты (2 мл каждые 15 мин). После охлаждения до комнатной температуры выделяют путем фильтрации 4,38 г (90%) хлористо-водородной соли 6-хлор-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-β-карболина в виде синевато-серого твердого вещества.

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,33 (шир., 2H), 9,62 (шир., 2H), 7,53 (д, 1), 7,39 (д, 1), 7,09 (дд, 1), 4,33 (шир., 2H), 2,92 (т, 2).

Муравьиная кислота, стандартные условия.

DAD RT=1,56 мин.

M+H=207.

Промежуточное соединение 38. (6-Хлор-1,3,4,9-тетрагидро-β-карболин-2-ил)фенилметанон.

Хлористо-водородную соль 6-хлор-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-β-карболина (10,2 г, 42 ммоль, 1 экв.) суспенцируют в 100 мл сухого пиридина в атмосфере N₂ и охлаждают до 0°C в водяной бане со льдом. В холодный раствор добавляют по каплям бензоилхлорид (7,3 мл, 63 ммоль, 1,5 экв.), затем реакционную смесь удаляют из бани со льдом и оставляют перемешиваться в течение ночи при комнатной температуре. Реакцию прерывают путем добавления воды до образования твердого вещества. Это твердое вещество собирают путем фильтрации, промывают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, повторно суспенцируют в воде, обрабатывают ультразвуком и снова фильтруют, чтобы получить 1,27 г (94%) (6-хлор-1,3,4,9-тетрагидро-β-карболин-2-ил)фенилметанона в виде кристаллического оранжевого твердого вещества.

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,65-10,59 (шир., 1H), 7,0-7,5 (м, 9H), 4,60-4,83 (шир., 2H), 3,62-3,99 (шир., 2H), 2,75 (шир., 2H).

Муравьиная кислота, стандартные условия.

DAD RT=2,68 мин.

M+H=311.

Промежуточное соединение 39. 2-Бензоил-6-хлор-1,2,3,9-тетрагидро-β-карболин-4-он.

(6-Хлор-1,3,4,9-тетрагидро-β-карболин-2-ил)фенилметанон (1,76 г, 5,66 ммоль, 1 экв.) и дихлордицианобензоинон (2,31 г, 10,2 ммоль, 1,8 экв.) смешивают в твердом виде и охлаждают до -78°C. Охлаждают до -78°C 15 мл раствора (9:1) ТГФ/H₂O и полученную суспензию добавляют к охлажденной смеси твердых веществ, затем дополнительно вводят 15 мл ТГФ (также охлажденного до -78°C). Интенсивно синий раствор перемешивают при -78°C в течение 2 ч и затем постепенно нагревают до комнатной температуры и дополнительно перемешивают 2 ч. Реакцию прерывают путем добавления 1н. раствора NaOH и экстрагируют (3 раза по 150 мл) этилацетатом. Объединенные органические слои промывают 1н. соляной кислотой (2 раза по 100 мл), рассолом (1×100 мл), сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют, чтобы получить 1,38 г (75%) 2-бензоил-6-хлор-1,2,3,9-тетрагидро-β-карболин-4-она в виде маслянистого оранжевого твердого вещества.

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 12,11-12,48 (шир., 1H), 7,29-7,88 (м, 8H), 4,93-5,18 (шир., 2H), 4,60-4,46 (шир., 2H).

Точная масса: 324,07.

Муравьиная кислота, стандартные условия.

DAD RT=2,15 мин.

M+H=325.

Промежуточное соединение 40. 4-Амино-6-хлор-β-карболин.

Неочищенный 2-бензоил-6-хлор-1,2,3,9-тетрагидро-β-карболин-4-он (4 г) растворяют в 30 мл безводного гидразина и перемешивают при кипении (130°C, масляная баня) в атмосфере N₂ в течение 6 ч, после этого реакционной смеси дают охладиться до комнатной температуры и выдерживают смесь в течение ночи. Осадок желтого твердого вещества удаляют путем фильтрации и промывают водой, 2 раза по 5 мл, чтобы получить 785 мг (30%) 4-амино-6-хлор-β-карболина в виде беловатого твердого вещества. Дополнительно добавляют воду к объединенным фильтратам, пока не прекратится дальнейшее образование осадка. Это твердое вещество также удаляют путем фильтрации, чтобы получить 1,056 г (39%) 4-амино-6-хлор-β-карболина в виде желтого твердого вещества (суммарный выход 69%).

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,48 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,42-7,52 (м, 2H), 5,86 (с, 2H).

Муравьиная кислота, стандартные условия.

DAD RT=1,68 мин.

M+H=218.

Промежуточное соединение 41. N-(6-Хлор-9Н-β-карболин-4-ил)-2,2,2-трифторацетамид.

4-Амино-6-хлор-β-карболин (1,05 г, 4,82 ммоль, 1 экв.) растворяют в 4 мл безводного пиридина и 20 мл ТГФ и охлаждают до 0°C в атмосфере N₂. К охлажденному раствору добавляют по каплям трифторуксусный ангидрид (3,4 мл, 24 ммоль, 5 экв.). По завершению добавления реакционную смесь удаляют из бани со льдом и перемешивают при комнатной температуре приблизительно в течение 1,5 ч. Реакцию прерывают путем медленного добавления воды (10 мл) и экстрагируют (2 раза по 150 мл) этилацетатом, промывают (2 раза по 100 мл) насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, рассолом (1×100 мл), сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют до оранжевого твердого вещества. Это твердое вещество растирают вместе с 10-15 мл диэтилового эфира и собирают путем фильтрации, чтобы получить 1,23 г (81%) N-(6-хлор-9Н-β-карболин-4-ил)-2,2,2-трифторацетамида в виде желтого твердого вещества.

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 12,11 (с, 1H), 11,89 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,60-7,70 (м, 2H).

Муравьиная кислота, стандартные условия.

DAD RT=2,12 мин.

M+H=314.

Промежуточное соединение 42. N-(6-Хлор-8-нитро-9Н-β-карболин-4-ил)-2,2,2-трифторацетамид.

N-(6-Хлор-9Н-β-карболин-4-ил)-2,2,2-трифторацетамид (125 мг, 0,4 ммоль, 1 экв.) растворяют в 2 мл ТФУ и добавляют за один прием NaNO₃ (541 мг, 7,84 ммоль, 2 экв.). Этот раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 4 ч. Летучие вещества удаляют с помощью роторного испарителя и полученное маслянистое оранжевое твердое вещество супензируют в воде, нейтрализуют насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и фильтруют, чтобы получить 132 мг (92%) N-(6-хлор-8-нитро-9Н-β-карболин-4-ил)-2,2,2-трифторацетамида.

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 12,87 (с, 1H), 12,03 (с, 1H), 9,11 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,26 (с, 1H).

Муравьиная кислота, стандартные условия.

DAD RT=2,27 мин.

M+H=359.

Промежуточное соединение 43. N-(8-Амино-6-хлор-9Н-β-карболин-4-ил)-2,2,2-трифторацетамид.

Неочищенный N-(6-хлор-8-нитро-9Н-β-карболин-4-ил)-2,2,2-трифторацетамид (130 мг, 0,36 ммоль) растворяют в 7 мл метанола и реакционный сосуд вакуумируют и продувают 3 раза азотом. Быстро добавляют катализатор - 20 мас.% платины на активированном углероде (20 мг) и реакционный сосуд снова вакуумируют и продувают 3 раза азотом, и затем дополнительно вакуумируют и продувают 3 раза водородом. Реакционную смесь оставляют перемешиваться в атмосфере H₂ под давлением 1 атм. в течение ночи. По завершении реакции реакционный сосуд продувают водородом и смесь фильтруют через целин. Целин промывают несколько раз метанолом до получения прозрачных фильтратов. Объединенные фильтраты концентрируют, чтобы получить N-(8-амино-6-хлор-9Н-β-карболин-4-ил)-2,2,2-трифторацетамид в виде желтого твердого вещества (112 мг, 95%).

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,83 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,10 (с, 1H), 6,82 (с, 1H), 5,87 (шир., 2H).

Муравьиная кислота, стандартные условия.

DAD RT=1,95 мин.

M+H=329.

Промежуточное соединение 44. N-[6-Хлор-4-(2,2,2-трифторацетиламино)-9Н-β-карболин-8-ил]-2-метилникотинамид.

N-(8-Амино-6-хлор-9Н-β-карболин-4-ил)-2,2,2-трифторацетамид (90 мг, 0,274 ммоль, 1 экв.) и 2-метилникотиновую кислоту (45 мг, 0,329 ммоль, 1,2 экв.) растворяют в 1,5 мл безводного пиридина в атмосфере N₂, добавляют за один прием EDCI (84 мг, 0,438 ммоль, 1,6 экв.) и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию прерывают, добавляя воду, и полученное темное твердое вещество собирают путем фильтрации. Это твердое вещество растирают в растворе (3:1) метанол/ДМСО, чтобы получить N-[6-хлор-4-(2,2,2-трифторацетиламино)-9Н-β-карболин-8-ил]-2-метилникотинамид в виде светло-желтого твердого вещества (41 мг, 3%).

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,94 (шир., 1H), 11,78 (с, 1H), 10,61 (с, 1), 9,00 (с, 1), 8,64 (д, 1), 8,38 (с, 1H), 8,13 (д, 1), 8,01 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,45 (м, 1H), 2,68 (с, 3H).

Муравьиная кислота, стандартные условия.

DAD RT=1,98 мин.

M+H=448.

Промежуточное соединение 45. N-[6-Хлор-4-(2,2,2-трифторацетиламино)-9Н-β-карболин-8-ил]-никотинамид.

N-(8-Амино-6-хлор-9Н-β-карболин-4-ил)-2,2,2-трифторацетамид (90 мг, 0,274 ммоль, 1 экв.) и 2-метилникотиновую кислоту (40 мг, 0,329 ммоль, 1,2 экв.) растворяют в 1,5 мл безводного пиридина в атмосфере N₂, добавляют за один прием EDCI (84 мг, 0,438 ммоль, 1,6 экв.) и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре 2 ч.

Реакцию прерывают и смесь обрабатывают, следуя предыдущему протоколу, чтобы получить 38 мг (32%) N-[6-хлор-4-(2,2,2-трифторацетиламино)-9Н-β-карболин-8-ил]никотинамида.

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,89 (шир., 1H), 10,73 (с, 1), 9,28 (с, 1), 8,97 (с, 1), 8,84 (д, 1), 8,43 (д, 1), 8,37 (с, 1), 7,85 (с, 1), 7,76 (с, 1), 7,67 (м, 1).

Муравьиная кислота, стандартные условия.

DAD RT=1,94 мин.

M+H=434.

Пример 28. N-(4-Амино-6-хлор-9Н-β-карболин-8-ил)-2-метилникотинамид.

N-[6-Хлор-4-(2,2,2-трифторацетиламино)-9Н-β-карболин-8-ил]никотинамид (41 мг, 0,092 ммоль, 1 экв.) суспендируют в 5 мл метанола и добавляют 2 мл водного раствора K₂CO₃ (127 мг, 0,92 ммоль, 10 экв.). Полученный прозрачный раствор нагревают при 60°C в течение 16 ч и дают ему охладиться до комнатной температуры.

Дополнительно добавляют воду, при этом образуется высокодисперсное твердое вещество, которое собирают путем фильтрации, промывают один раз 10 мл 5% метанола в дистиллированном эфире и сушат в высоком вакууме, чтобы получить 18 мг N-(4-амино-6-хлор-9Н-β-карболин-8-ил)-2-метилникотинамида в виде порошкообразного желтого твердого вещества (56% выход).

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,18 (с, 1H), 10,41 (с, 1H), 8,62 (д, J=3,6 Гц, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,11 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,43 (м, 1H), 5,91 (шир., 2H), 2,66 (с, 3H).

Муравьиная кислота, стандартные условия.

DAD RT=1,63 мин.

M+H=352.

Пример 29. N-(4-Амино-6-хлор-9Н-β-карболин-8-ил)никотинамид.

N-[6-Хлор-4-(2,2,2-трифторацетиламино)-9Н-β-карболин-8-ил]никотинамид (38 мг, 0,088 ммоль, 1 экв.) суспендируют в 5 мл метанола и добавляют 2 мл водного раствора K₂CO₃ (121 мг, 0,92 ммоль, 10 экв.). Полученный прозрачный раствор нагревают при 60°C в течение 11 ч. После охлаждения до комнатной температуры образуется высокодисперсный осадок твердого вещества, который собирают путем фильтрации, и промывают 10 мл воды, чтобы получить 2,78 мг (10%) N-(4-амино-6-хлор-9Н-β-карболин-8-ил)никотинамида.

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,32 (с, 1H), 10,56 (с, 1H), 9,26 (с, 1H), 8,82 (д, 1), 8,42 (д, 1), 8,36 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,64 (м, 1H), 5,91 (шир., 2H).

Муравьиная кислота, стандартные условия.

DAD RT=1,55 мин.

M+H=338.

Промежуточное соединение 46. трет-Бутиловый эфир 3-цианометилиндол-1-карбоновой кислоты.

Раствор 3-индолацетонитрила (10 г, 64 ммоль) в ДМФ (160 мл) перемешивают при комнатной температуре. Добавляют в этот раствор K₂CO₃ (13,3 г, 96 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбонат (15,35 г, 70 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 12 ч. Добавляют в реакционную смесь воду (100 мл) и полученный осадок собирают путем фильтрации. Твердое вещество растворяют в горячем метаноле (20 мл) и раствору позволяют медленно охладиться, при этом образуется светло-оранжевое твердое вещество, которое выделяют путем фильтрации, чтобы получить трет-бутиловый эфир 3-цианометилиндол-1-карбоновой кислоты (9,2 г).

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,08 (д, 1), 7,70-7,66 (м, 2), 7,42-7,29 (м, 2), 4,12 (с, 2), 1,63(3,9).

Ацетат аммония, стандартные условия.

DAD R_f=3,31 мин.

M+H=257.

Промежуточное соединение 47. трет-Бутиловый эфир 3-(1-цианоэтил)индол-1-карбоновой кислоты.

Перемешиваемый раствор трет-бутилового эфира 3-(1-цианометил)индол-1-карбоновой кислоты (2,15 г, 8,39 ммоль) в ТГФ (40 мл) охлаждают до -78°C в атмосфере аргона. Добавляют туда бис-(trimетилсилил)амид натрия (1 М раствор в ТГФ, 10 мл, 10 ммоль) и холодный раствор перемешивают в течение 30 мин. Добавляют йодометан (627 мкл, 10 ммоль) и реакционную смесь перемешивают 1,5 ч, в то время как она постепенно нагревается до 0°C. Добавляют воду (100 мл) и раствор нагревают до комнатной температуры и разбавляют этилацетатом (250 мл). Водный слой удаляют и экстрагируют этилацетатом (250 мл). Объединенные органические слои промывают 1н. соляной кислотой (3 раза по 50 мл), затем рассолом, потом сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют до оранжевого масла. Очистка с помощью хроматографической колонки (гексан: этилацетат) дает трет-бутиловый эфир

3-(1-цианоэтил)индол-1-карбоновой кислоты (1,8 г).

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,09 (д, 1), 7,73 (д, 1), 7,69 (с, 1), 7,74-7,29 (м, 2), 4,56 (кв, 1), 1,66 (д, J=7,2 Гц, 3), 1,63 (с, 9).

Промежуточное соединение 48. трет-Бутиловый эфир 3-(2-амино-1-метилэтил)индол-1-карбоновой кислоты.

Раствор трет-бутилового эфира 3-(1-цианоэтил)индол-1-карбоновой кислоты (850 мг, 3,14 моль) в метаноле (15 мл) перемешивают при комнатной температуре.Добавляют в него катализатор - никель Ренея (50 мас.%, 1 мл водной суспензии) и реакционный сосуд герметизируют, вакуумируют и продувают 3 раза аргоном и затем аналогично продувают водородом. Смесь перемешивают 22 ч под давлением водорода 1 атм., вакуумируют и продувают аргоном и фильтруют через целин. Фильтрат концентрируют до масла (670 мг) и с помощью ЖХМС определяют, что оно состоит в основном из желаемого соединения - трет-бутилового эфира 3-(2-амино-1-метил-этил)индол-1-карбоновой кислоты.

Ацетат аммония, стандартные условия.

DAD R_f=1,78 мин.

M+H=275.

Промежуточное соединение 49. 4-Метил-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-β-карболин-1-карбоновая кислота.

Неочищенный трет-бутиловый эфир 3-(2-амино-1-метил-метил)индол-1-карбоновой кислоты (670 мг, приблизительно 2,44 ммоль) растворяют в трифтормукусной кислоте (2 мл) и перемешивают 30 мин при комнатной температуре, затем концентрируют до маслянистого твердого вещества при пониженном давлении. Полученное масло растворяют в 3 М буферном растворе ацетат натрия/уксусная кислота (рН 4,8, 12 мл) и воде (6 мл) при комнатной температуре. Туда же добавляют глиоксиловую кислоту (225 мг, 2,44 моль) и реакционную смесь перемешивают в течение 4 ч при комнатной температуре, затем концентрируют досуха. Методом ЖХМС найдено, что полученное твердое вещество содержит в основном желаемое соединение 4-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-β-карболин-1-карбоновую кислоту, которое используют впоследствии без очистки.

Ацетат аммония, стандартные условия.

DAD R_f=1,2 мин.

M+H=231.

Промежуточное соединение 50. 4-Метил-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-β-карболин.

Неочищенную 4-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-β-карболин-1-карбоновую кислоту (приблизительно 2,44 ммоль) суспендируют в воде (5 мл) и соляной кислоте (12н., 5 мл) и суспензию нагревают при 120°C в течение 1 ч, затем дают ей охладиться до комнатной температуры. Твердое вещество темнооранжево-коричневого цвета удаляют путем фильтрации и затем растворяют в метаноле (5 мл).Добавляют туда же насыщенный раствор бикарбоната натрия (20 мл), получая густую желтую суспензию. Этую реакционную смесь фильтруют, чтобы получить желтое твердое вещество, которое содержит в основном 4-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-β-карболин (386 мг), как определено методом ЖХМС.

Ацетат аммония, стандартные условия.

DAD R_f=1,23 мин.

M+H=187.

Промежуточное соединение 51. 4-Метил-9Н-β-карболин.

4-Метил-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-β-карболин (214 мг, 1,17 ммоль) суспендируют в ксиоле (10 мл). Туда же добавляют катализатор - Pd (10 мас.% на углероде, 21 мг) и реакционную смесь перемешивают при 160°C в течение 24 ч, затем охлаждают до комнатной температуры и фильтруют через целин. Фильтрат концентрируют досуха, чтобы получить 4-метил-9Н-β-карболин (210 мг).

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,73 (шир. с, 1), 8,78 (шир. с, 1), 8,19 (д, 1), 8,13 (с, 1), 7,62 (шир. с, 1), 7,53 (т, 1), 7,25 (т, 1), 2,78 (с, 3).

Ацетат аммония, стандартные условия.

DAD R_f=2,24 мин.

M+H=183.

Промежуточное соединение 52. 6-Хлор-4-метил-9Н-β-карболин.

4-Метил-9Н-β-карболин (97 мг, 0,532 ммоль) растворяют в соляной кислоте (1н., 4 мл) и перемешивают при комнатной температуре. Туда же добавляют NCS (85 мг, 0,637 ммоль) и реакционную смесь перемешивают в течение 5 ч. Туда же добавляют насыщенный раствор бикарбоната натрия (20 мл) и реакционную смесь экстрагируют этилацетатом (2 раза по 100 мл). Объединенные органические слои промывают рассолом, сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют, чтобы получить 6-хлор-4-метил-9Н-β-карболин (108 мг) в виде масла.

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,67 (с, 1), 8,19 (с, 1), 8,11 (с, 1), 7,57-7,54 (м, 2), 2,82 (с, 3).

Ацетат аммония, стандартные условия.

DAD R_f=2,48 мин.

M+H=217.

Промежуточное соединение 53. 6-Хлор-4-метил-8-нитро-9Н-β-карболин.

Раствор 6-хлор-4-метил-9Н-β-карболина (100 мг, 0,462 ммоль) в трифтторуксусной кислоте (10 мл) перемешивают при комнатной температуре. Туда же добавляют NaNO₃ (106 мг, 1,25 ммоль) и реакционную смесь перемешивают 30 мин, затем концентрируют, чтобы получить оранжевый остаток. Этот остаток растворяют в метаноле (5 мл) и нейтрализуют путем добавления насыщенного раствора бикарбоната натрия (20 мл), что приводит к образованию желтого твердого вещества, которое собирают путем фильтрации, промывают водой (10 мл) и диэтиловым эфиром (2 раза по 10 мл), чтобы получить 6-хлор-4-метил-8-нитро-9Н-β-карболин (82 мг).

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,90 (с, 1), 8,65 (с, 1), 8,55 (с, 1), 8,29 (с, 1), 2,89 (с, 3).

Ацетат аммония, стандартные условия.

DAD R_f=3,00 мин.

M+H=262.

Промежуточное соединение 54. 6-Хлор-4-метил-9Н-β-карболин-8-иламин.

Раствор 6-хлор-4-метил-8-нитро-9Н-β-карболина (80 мг, 0,31 ммоль) в метаноле (10 мл) перемешивают при комнатной температуре. Туда же добавляют платиновый катализатор (10 мас.% на углероде, 24 мг) и реакционный сосуд герметизируют, вакуумируют и продувают 3 раза аргоном и затем аналогично продувают водородом. Реакционную смесь перемешивают 1,5 ч под давлением водорода 1 атм., затем вакуумируют и продувают аргоном, разбавляют дихлорметаном (10 мл) и фильтруют через 0,2 мкм шприцевой фильтр. Фильтрат концентрируют, чтобы получить 6-хлор-4-метил-9Н-β-карболин-8-иламин (67 мг) в виде светло-коричневого масла.

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,04 (с, 1), 8,29 (с, 1), 7,74 (д, 1), 7,10 (д, 1), 2,98 (с, 3).

Ацетат аммония, стандартные условия.

DAD R_f=1,89 мин.

M+H=231.

Пример 30. N-(6-Хлор-4-метил-9Н-β-карболин-8-ил)никотинамид.

Раствор 6-хлор-4-метил-9Н-β-карболин-8-иламина (43 мг, 0,19 ммоль) в пиридине (4 мл) перемешивают при комнатной температуре в атмосфере аргона. Туда же добавляют гидрохлорид никотиноилхлорида (40 мг, 0,22 ммоль) и реакционную смесь перемешивают в течение 12 ч. Раствор разбавляют водой (5 мл) и выливают в делительную воронку, содержащую воду (5 мл) и этилацетат (25 мл). Реакционную смесь встряхивают и слои разделяют. Водный слой экстрагируют этилацетатом (2 раза по 25 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия (15 мл), затем рассолом, затем сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют, чтобы получить N-(6-хлор-4-метил-9Н-β-карболин-8-ил)никотинамид (5,2 мг) в виде оранжевого вязкого масла.

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,67 (с, 1), 10,70 (с, 1), 9,27 (с, 1), 8,83 (с, 2), 8,45 (с, 1), 8,20-8,12 (м, 2), 7,83 (с, 1), 7,66 (с, 1), 2,80 (с, 3).

Ацетат аммония, стандартные условия.

DAD R_f=1,92мин.

M+H=337.

Промежуточное соединение 55. 4-трет-Бутиловый эфир 1,1-диоксо-1λ⁶-тиоморфолин-3,4-дикарбоновой кислоты.

Растворяют 4-трет-бутиловый эфир тиоморфолии-3,4-дикарбоновой кислоты (120 мг, 0,485 ммоль) в диэтиловом эфире (8 мл). В этот раствор добавляют метахлорпербензойную кислоту (172 мг, 0,994 ммоль) и после этого вторую порцию mCPBA (84 мг, 0,485 ммоль). Образовавшийся осадок фильтруют, промывают диэтиловым эфиром и сушат, чтобы получить белое твердое вещество, 4-трет-бутиловый эфир 1,1-диоксо-1λ⁶-тиоморфолин-3,4-дикарбоновой кислоты (74 мг).

Пример 31. (6-Хлор-9Н-β-карболин-8-ил)амид 1,1-диоксо-1λ⁶-тиоморфолин-3-карбоновой кислоты.

Сuspензию 6-хлор-7-фтор-9Н-β-карболин-8-иламина (43 мг, 0,198 ммоль), 4-трет-бутилового эфира 1,1-диоксо-1λ⁶-тиоморфолин-3,4-дикарбоновой кислоты (72 мг, 0,257 ммоль) и EDCI (76 мг, 0,396 ммоль) в пиридине (2 мл) нагревают до 70°C. Спустя 1 ч, растворитель удаляют при пониженном давлении и полученное темное масло растворяют в метаноле (1 мл). Метанольный раствор добавляют по каплям к перемешиваемому водному раствору NaHCO₃ и образуется желтый осадок. Это твердое вещество отфильтровывают, сушат и растворяют в 2 М растворе HCl в диэтиловом эфире. После перемешивания в течение ночи полученное желтое твердое вещество отфильтровывают и сушат, чтобы получить желтое твердое вещество, дихлористо-водородную соль (6-хлор-9Н-β-карболин-8-ил)амида 1,1-диоксо-1λ⁶-тиоморфолин-3-карбоновой кислоты (78 мг).

¹Н-ЯМР (300 МГц, CH₃OH-d₄): δ 9,26 (с, 1), 8,74 (д, 1), 8,54 (д, 1), 8,37 (д, 1), 7,94 (д, 1), 5,01 (дд, 1), 4,15-3,75 (м, 4), 3,64-3,58 (м, 2).

Ацетат аммония, стандартные условия.

DAD R_f=1,57 мин.

M+H=379.

Промежуточное соединение 56. 4-трет-Бутиловый эфир 6,6-диметилморфолин-3,4-дикарбоновой кислоты.

К суспензии 6,6-диметилморфолин-3-карбоновой кислоты (5,56 г, 34,9 ммоль) в диоксане (58 мл) добавляют водный карбоната калия (1 М, 58 мл). В полученный прозрачный бесцветный раствор добавляют ди-трет-бутилдикарбонат (9,14 г, 41,9 ммоль). Раствор перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляют водой (200 мл) и доводят значение pH раствора приблизительно до 7. Реакционную смесь выливают в делительную воронку и экстрагируют диэтиловым эфиром (2 раза по 100 мл), чтобы удалить избыток ди-трет-бутилдикарбоната. Водный слой подкисляют путем добавления 6н. соляной кислоты при перемешивании до достижения pH 3. Эту смесь быстро экстрагируют диэтиловым эфиром (2 раза по 200 мл) и органические слои объединяют, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют, чтобы получить прозрачное бесцветное масло. Это масло растворяют в диэтиловом эфире (50 мл), растирают вместе с гексаном (150 мл) и концентрируют, чтобы получить белое твердое вещество. Этот твердый продукт откачивают высоковакуумным насосом в течение нескольких часов и после этого получают 8,85 г 4-трет-бутилового эфира 6,6-диметилморфолин-3,4-дикарбоновой кислоты (97% выход).

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 12,95 (с, 1), 4,35 (дд, 1), 3,98-3,83 (м, 2), 3,48 (дд, 1), 2,81 (дд, 1), 1,39 (дд, 9), 1,15 (с, 3), 1,08 (дд, 3).

Ацетат аммония, стандартные условия.

DAD R_f=0,98 мин.

M-H=258.

Промежуточное соединение 57. трет-Бутиловый эфир (S)-5-(6-хлор-9Н-β-карболин-8-илкарбамоил)-2,2-диметилморфолин-4-карбоновой кислоты.

Желаемое соединение получают по способу С из 6-хлор-9Н-β-карболин-8-иламина и 4-трет-бутилового эфира 6,6-диметилморфолин-3,4-дикарбоновой кислоты с выходом 87%.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 300 МГц): δ 11,33 (с, 1), 10,14 (с, 1), 9,05 (с, 1), 8,38 (д, 1), 8,21 (д, 1), 8,16 (д, 1), 7,94 (с, 1), 4,70-4,56 (м, 1), 4,25-4,14 (м, 1), 4,07 (дд, 1), 3,64-3,56 (м, 1), 3,30-3,14 (м, 1), 1,41 (дд, 9), 1,21 (с, 3), 1,15 (с, 3).

Ацетат аммония, стандартные условия.

DAD R_f=1,84 мин.

M+H=459.

Хиральная ЖХВР: ≥95% ee. Колонка Chiralpak AD, смесь 15% (по объему) этанола и гексана, содержащая 0,1% диэтиламина.

Промежуточное соединение 58. Трифторацетатная соль (6-хлор-9Н-β-карболин-8-ил)амида (S)-4-((S)-2-аминопропил)-6,6-диметилморфолин-3-карбоновой кислоты.

Желаемое соединение с 60% выходом получают с использованием той же самой методики, что и для промежуточного соединения 35, исходя из трет-бутилового эфира (S)-5-(6-хлор-9Н-β-карболин-8-илкарбамоил)-2,2-диметилморфолин-4-карбоновой кислоты и используя на стадии восстановительного алкилирования бутоксикарбонилаланинальдегид.

¹H-ЯМР (300 МГц, D₂O): δ 1,16 (д, 3Н), 1,25 (с, 3Н), 1,28 (с, 3Н), 2,41 (д, 1Н), 2,59 (дд, 1Н), 2,89 (дд, 1Н), 2,95 (д, 1Н), 3,35-3,50 (м, 2Н), 3,95-4,15 (м, 2Н), 7,59 (д, 1Н), 7,97 (д, 1Н), 8,11 (д, 1Н), 8,30 (д, 1Н), 8,40 (д, 1Н), 8,94 (с, 1Н).

Время удерживания (ЖХ, метод: стандартный раствор ацетата аммония): 1,57 мин.

MC (M+H⁺): 416,2.

Способ Е. Методика сочетания с использованием трифторацетатной соли (6-хлор-9Н-β-карболин-8-ил)амида (S)-4-((S)-2-аминопропил)-6,6-диметилморфолин-3-карбоновой кислоты (1,0 ммоль), тетрафторбората N,N,N',N'-тетраметил-о-(бензотриазол-1-ил)урана (1,2 ммоль), кислоты (1,25 ммоль), которая будет сочетаться, и триэтиламина (4-6 ммоль, основная среда по pH) в растворе ацетонитрила (10 мл). Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 4-15 ч. Затем реакционную смесь распределяют между этилацетатом и 10% водным раствором Na₂CO₃. Выделенную водную фазу дополнительно экстрагируют этилацетатом. Объединенные экстракты последовательно промывают 10% водным раствором Na₂CO₃ и рассолом, сушат над Na₂SO₄ и концентрируют полностью. Остаток очищают на силикагеле (2-7% CH₃OH/CH₂Cl₂), чтобы получить соответствующий продукт.

Пример 39. (6-хлор-9Н-β-карболин-8-ил)амид 6,6-диметил-4-[2-(2,2,2-трифтор-ацетиламино)-пропил]морфолин-3-карбоновой кислоты.

Трифторацетатную соль (6-Хлор-9Н-β-карболин-8-ил)амида 4-(2-аминопропил)-6,6-диметилморфолин-3-карбоновой кислоты (1,5 г) суспендируют в дихлорметане (80 мл) вместе с 5 экв. триэтиламина. Добавляют трифторуксусный ангидрид (56 мкл, 2 экв.) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворитель удаляют с помощью роторного испарителя. Продукт очищают методом флэш-хроматографии на силикагеле (5% метанола в дихлорметане, продукт с R_f=0,3), чтобы получить 1 г соединения.

¹Н-ЯМР (300 МГц, относительно пика CDCl₃ при 7,3 м.д.): δ 10(с, 1H), 9,7 (д, 1H), 8,7 (с, 1H), 8,6 (с, 1H), 8,2 (д, 1H), 7,6 (с, 2H), 6,6 (с, 1H), 4,3 (м, 1H), 3,9 (м, 1H), 3,8 (т, 1H), 3,2 (м, 1H), 2,7-2,9 (м, 2H), 2,5 (м, 1H), 2,2 (д, 1H), 1,4 (д, 3H), 1,3 (с, 3H), 1,2 (с, 3H).

ЖХМС (ацетат аммония, стандартный способ) время удерживания = 1,84 мин.
(M⁺=512; M'=510).

Пример 40. (6-Хлор-9Н-β-карболин-8-ил)амид 4-((S)-2-ацетиламинопропил)-6,6-диметилморфолин-3-(S)-карбоновой кислоты.

Желаемое соединение получают по методике предыдущего примера из трифторацетатной соли (6-хлор-9Н-β-карболин-8-ил)амида 4-(2-аминопропил)-6,6-диметилморфолин-3-карбоновой кислоты и уксусного ангидрида.

¹Н-ЯМР (300 МГц, метанол-d₄): δ 1,15 (д, 3H), 1,23 (с, 3H), 1,39 (с, 3H), 1,98 (с, 3H), 2,24 (д, 1H), 2,38 (м, 1H), 2,68 (м, 1H), 2,92 (д, 1H), 3,24 (м, 1H), 3,98 (м, 2H), 4,22 (м, Н), 7,78 (д, 1H), 7,98 (м, 2H), 8,27 (д, 1H), 8,84 (с, 1H).

Время удерживания (ЖХ, метод: стандартный раствор ацетата аммония): 1,54 мин.
MC (M+H⁺): 458.

Пример 41. (6-Хлор-9Н-β-карболин-8-ил)амид 4-((S)-2-метансульфониламинопропил)-6,6-диметилморфолин-3-(S)-карбоновой кислоты.

Желаемое соединение получают по способу Е.

¹Н-ЯМР (300 МГц, метанол-d₄): δ 1,28 (с, 3H), 1,29 (д, 3H), 1,43 (с, 3H), 2,28 (д, 1H), 2,57 (м, 1H), 2,66 (м, 1H), 2,98 (с, 3H), 3,03 (д, 1H), 3,34 (м, 1H), 3,66 (м, 1H), 4,05 (м, 2H), 7,67 (д, 1H), 8,10 (м, 2H), 8,32 (д, 1H), 8,89 (с, 1H).

Время удерживания (ЖХ, метод: стандартный раствор ацетата аммония): 1,54 мин.
MC (M+H⁺): 494.

Пример 42. (6-Хлор-9Н-β-карболин-8-ил)амид 4-(2-[-(4,6-диметилпirimидин-5-карбонил)амино]-пропил)-6,6-диметилморфолин-3-карбоновой кислоты.

Желаемое соединение получают, используя [4-(2-аминопропил)-6,6-диметилморфолин-3-илметил]- (6-хлор-9Н-β-карболин-8-ил)амин и 4,6-диметилпirimидин-5-карбоновую кислоту, следуя способу Е, с выходом 51%.

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО): δ 11,27 (1H, с), 10,02 (1H, с), 9,0 (1H, с), 8,86 (1H, с), 8,5 (1H, д), 8,3 (1H, д), 8,22 (2H, м), 7,88 (1H, с), 4,1 (1H, м), 3,9 (2H, м), 2,99 (2H, м), 2,36 (6H, с), 2,1(2H, м), 1,3(3H, с), 1,24 (6H, м).

Время удерживания (ЖХ, метод: стандартный раствор ацетата аммония): 1,50 мин.
MC (M+H⁺): 551.

Пример 43. (6-Хлор-9Н-β-карболин-8-ил)амид (S)-6,6-диметил-4-{(S)-2-[(2-метилпиридин-3-карбонил)амино]пропил}морфолин-3-карбоновой кислоты.

Желаемое соединение получают по способу Е из трифторацетатной соли (6-хлор-9Н-β-карболин-8-ил)амида (S)-4-((S)-2-аминопропил)-6,6-диметилморфолин-3-карбоновой кислоты и 2-метилникотиновой кислоты с выходом 75%.

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 1,21 (с, 3H), 1,22 (д, 3H), 1,36 (с, 3H), 2,10 (д, 1H), 2,42 (м, 1H), 2,60 (м, 1H), 2,99 (д, 1H), 3,20 (м, 1H), 3,92 (м, 2H), 4,22 (м, 1H), 7,22 (дд, 1H), 7,65 (д, 1H), 7,90 (с, 1H), 8,16 (д, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,31 (д, 1H), 8,38 (д, 1H), 8,45 (д, 1H), 9,02 (с, 1H), 10,04 (с, 1H), 11,26 (с, 1H).

Время удерживания (ЖХ, метод: стандартный раствор ацетата аммония): 2,16 мин.
MC (M+H⁺): 535,5.

Пример 44. (6-Хлор-9Н-β-карболин-8-ил)амид 6,6-диметил-4-{2-[(тетрагидропиран-4-карбонил)-амино]пропил}морфолин-3-карбоновой кислоты.

Трифторацетатную соль (6-хлор-9Н-β-карболин-8-ил)амида 4-(2-аминопропил)-6,6-диметилморфолин-3-карбоновой кислоты (300 мг) суспензируют в метиленхлориде (12 мл) вместе с 3 экв. триэтиламина. Добавляют морфолин-4-карбонилхлорид (70 мг, 1,3 экв.) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляют с помощью роторного испарителя. Продукт разделяют методом препаративной ТСХ на силикагелевых пластинах (смесь 10/90 метанол/этилацетат является элюентом, продукт с R_f=0,4), выход 83 мг.

¹Н-ЯМР (300 МГц, относительно CD₃OD пика при 3,3 м.д.): δ 8,8 (с, 1H), 8,27 (д, 1H), 7,9-7,99 (м, 3H), 3,95-4,15 (м, 2H), 3,85-3,95 (м, 2H), 3,5-3,6 (м, 5H), 3,3-3,45 (м, 2H), 3,15-3,3 (м, 2H), 2,85-2,95 (д, 1H), 2,6-2,72 (м, 1H), 2,3-2,43 (м, 1H), 2,2-2,28 (д, 1H), 2,0 (с, 2H), 135-1,45 (д, 3H), 1,05-1,25 (м, 6H).

ЖХМС (ацетат аммония, стандартный способ) время удерживания = 2,39 мин.
(M⁺=529; M'=527).

Пример 45. (6-Хлор-9Н-β-карболин-8-ил)амид 4-{(S)-2-[(1-ацетилпирролидин-2-(S)-карбонил)-амино]пропил}-6,6-диметилморфолин-3-(S)-карбоновой кислоты.

Желаемое соединение получают по способу Е.

¹Н-ЯМР (300 МГц, метанол-d₄): δ 1,21 (д, 3H), 1,28 (с, 3H), 1,39 (с, 3H), 1,95 (м, 3H), 2,05 (с, 3H), 2,17 (м, 1H), 2,28 (д, 1H), 2,51 (м, 1H), 2,74 (м, 1H), 3,05 (д, 1H), 3,30 (м, 1H), 3,55 (м, 1H), 3,61 (м, 1H),

4,05 (м, 2H), 4,18 (м, 1H), 4,34 (м 1H), 7,78 (д, 1H), 8,10 (м, 2H), 8,33 (д, 1H), 8,90 (с, 1H).

Время удерживания (ЖХ, метод: стандартный раствор ацетата аммония): 2,07 мин.
MC (M+H⁺): 555.

Пример 46. (6-Хлор-9Н-β-карболин-8-ил)амид 6,6-диметил-4-{2-[(5-метилизоксазол-3-карбонил)-амино]пропил}морфолин-3-карбоновой кислоты.

Желаемое соединение получают, используя [4-(2-аминопропил)-6,6-диметилморфолин-3-илметил]- (6-хлор-9Н-β-карболин-8-ил)амин и карбонилхлорид-5-метилизоксазол, следуя способу Е, с выходом 61%.

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО): δ 11,2 (1H, с), 9,98 (1H, с), 9,0 (1H, с), 8,7 (1H, д), 8,6 (1H, д), 8,2 (2H, м), 7,9 (1H, с), 6,47 (1H, с), 3,87 (2H, м), 3,17 (2H, м), 2,9 (1H, д), 2,7 (1H, м), 2,3 (4H), 2,1 (1H, д), 1,29 (3H, с), 1,15 (6H, м).

Время удерживания (ЖХ, метод: стандартный раствор ацетата аммония): 1,81 мин.
MC (M+H⁺): 526.

Пример 47. (6-Хлор-9Н-β-карболин-8-ил)амид 6,6-диметил-4-[2-(3-метилуреido)пропил]морфолин-3-карбоновой кислоты.

(6-Хлор-9Н-β-карболин-8-ил)амид 4-(2-аминопропил)-6,6-диметилморфолин-3-карбоновой кислоты (тройная хлористо-водородная соль, 300 мг) суспензируют в дихлорметане (10 мл) и одновременно добавляют триэтиламин (4 эквивалента) и метилизоцианат (2 эквивалента). Спустя 1 ч, при комнатной температуре растворитель удаляют с помощью роторного испарителя. Продукт очищают методом фланш-хроматографии на силикагеле (5% метанола в дихлорметане, продукт с R_f=0,3), чтобы получить 200 мг соединения.

¹Н-ЯМР (300 МГц, относительно пика CDCl₃ при 7,3 м.д.): δ 12,3 (с, 1H), 10,2 (с, 1H), 8,9 (с, 1H), 8,6 (с, 1H), 8,4 (д, 1H), 7,9 (д, 1H), 7,8 (с, 1H), 5,4 (с, 1H), 5,2 (д, 1H), 4,2 (с, 1H), 3,8 (м, 2H), 3,2 (м, 1H), 2,6-3 (м, 7H), 2,3 (д, 1H), 2,2 (т, 1H), 1,4 (с, 3H), 1,2 (с, 3H), 1,1 (д, 3H).

ЖХМС (ацетат аммония, стандартный способ) время удерживания = 1,62 мин.
(M⁺=473; M⁻=471).

Пример 49. Метиловый эфир {(S)-2-[{(S)-5-(6-хлор-9Н-β-карболин-8-илкарбамоил)-2,2-диметилморфолин-4-ил]-1-метилэтил}карбаминовой кислоты.

К раствору (6-хлор-9Н-β-карболин-8-ил)амида (S)-4-((S)-2-аминопропил)-6,6-диметилморфолин-3-карбоновой кислоты (хлористо-водородная соль, 3,45 г, 6,59 ммоль) в 68 мл осущенного пиридина добавляют, тремя порциями в течение 1,5 ч, дихлорметановый 3 М раствор метилхлорформиата (9,2 мл, 27,6 ммоль, 4,2 экв.). Спустя 2 ч, добавляют 10 мл воды и смесь концентрируют досуха. Остаток распределяют между 150 мл этилацетата и 100 мл водного 0,5 М раствора K₂CO₃. Выделенную водную фазу экстрагируют 50 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты последовательно промывают водой (2 раза по 50 мл) и рассолом (50 мл), сушат над Na₂SO₄ и концентрируют досуха. Остаток очищают на силикагеле (5% CH₃OH/CH₂Cl₂), чтобы получить 2,48 г (густое масло, 77% выход) желаемого продукта.

¹Н-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 1,15 (д, 3H), 1,28 (с, 3H), 1,42 (с, 3H), 2,33 (дд, 1H), 2,42 (д, 1H), 2,78 (дд, 1H), 2,86 (д, 1H), 3,32 (дд, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,92 (т, 1H), 4,01 (дд, 1H), 4,18 (м, 1H), 4,78 (д, 1H), 7,95 (д, 1H), 7,97 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,50 (д, 1H), 8,98 (с, 1H), 9,88 (с, 1H), 10,94 (с, 1H).

Время удерживания (ЖХ, метод: стандартный раствор ацетата аммония): 1,70 мин.
MC (M+H⁺): 474,1

Пример 50. (6-Хлор-9Н-β-карболин-3-ил)амид 4-{2[(2,4-диметилпиридин-3-карбонил)амино]-пропил}-6,6-диметилморфолин-3-карбоновой кислоты.

Желаемое соединение получают из [4-(2-аминопропил)-6,6-диметилморфолин-3-илметил]- (6-хлор-9Н-β-карболин-8-ил)амина и 2,4-диметилникотиновой кислоты, следуя способу Е, с выходом 50%.

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО): δ 11,27 (1H, с), 10 (1H, с), 8,9 (1H, с), 8,37 (2H, д), 8,24 (3H, м), 7,8 (1H, с), 7,04 (1H, д), 3,91 (2H, м), 3,1 (2H, м), 2,36 (4H, м), 2,1 (3H, м), 2,05 (1H, д), 1,3 (3H, с), 1,2 (6H, м).

Время удерживания (ЖХ, метод: стандартный раствор ацетата аммония): 1,53 мин.
MC (M+H⁺): 550.

Пример 51. (6-Хлор-9Н-β-карболин-8-ил)амид 6,6-диметил-4-{2-[(пиразин-2-карбонил)амино]-пропил}морфолин-3-карбоновой кислоты.

Желаемое соединение получают из [4-(2-аминопропил)-6,6-диметилморфолин-3-илметил]- (6-хлор-9Н-β-карболин-8-ил)амина и 2-пиразинкарбоновой кислоты, следуя способу Е, с выходом 62%.

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО): δ 12,9 (1H, с), 10,89 (1H, с), 9,42 (1H, с), 9,0 (1H, с), 8,8 (1H, д), 8,6 (1H, д), 8,4 (1H, с), 8,2 (1H, м), 4,5 (1H, м), 4,1 (2H, м), 3,1 (1H, м), 2,1 (4H, м), 1,23 (9H, м).

Время удерживания (ЖХ, метод: стандартный раствор ацетата аммония): 1,69 мин.
MC (M⁺): 522,2.

Пример 52. 4-(2-[5-(6-Хлор-9Н-β-карболин-8-илкарбамоил)-2,2-диметилморфолин-4-ил]-1-метилэтил}амид)-3-метиламидинидиридин-3,4-дикарбоновой кислоты.

К раствору [4-(2-аминопропил)-6,6-диметилморфолин-3-илкарбамоил]-6-хлор-9Н-β-карболин-8-иламина (100 мг, 0,132 ммоль) в 0,6 мл осущенного ацетонитрила добавляют ангидрид 3,4-пиридиндикарбоновой кислоты (21 мг, 0,15 ммоль) и триэтиламин (102 мл, 0,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем растворитель удаляют при пониженном давлении и остаток растворяют в пиридине (0,6 мл). В полученную смесь добавляют 2 М раствор метиламина в ТГФ (0,2 мл, 0,4 ммоль) и EDCl (40 мг, 0,21ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 4 ч, растворитель удаляют при пониженном давлении и остаток распределяют между этилацетатом и 1 М водным раствором K₂CO₃. Выделенную водную фазу экстрагируют 2 раза этилацетатом. Объединенные органические фазы последовательно промывают водой и рассолом, сушат над MgSO₄ и концентрируют полностью. Остаток очищают на силикагеле (10% CH₃OH в CH₂Cl₂), чтобы получить указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества с выходом 36%.

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО): δ 9,24 (1Н, с), 8,17 (1Н, с), 7,81 (2Н, м), 7,5 (3Н, м), 7,3 (1Н, с), 7,0 (1Н, с) 6,5 (1Н, д), 3,08 (2Н, д), 3,35 (1Н, м), 2,4 (3Н, м), 1,86 (4Н, м), 0,5 (3Н, с), 0,37 (6Н, м).

Время удерживания (ЖХ, метод: стандартный раствор ацетата аммония): 1,46 мин.

MC (M+H⁺): 579.

Пример 53. (6-Хлор-9Н-β-карболин-8-ил)амид 6,6-диметил-4-{2-[4-метилпиримидин-5-карбонил)-амино]пропил}морфолин-3-карбоновой кислоты.

Желаемое соединение получают по способу Е из [4-(2-аминопропил)-6,6-диметилморфолин-3-илметил]-6-хлор-9Н-β-карболин-8-иламина и 4-метилпиримидин-5-карбоновой кислоты с выходом 55%.

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО): δ 11,26 (1Н, с), 10,04 (1Н, с) 9,04 (2Н, м), 8,66 (1Н, д) 8,3 (2Н, м) 8,22-8,17 (2Н, м), 7,9 (1Н, с), 4,2 (1Н, м), 3,93 (2Н, м), 3,2 (1Н, м), 2,98 (2Н, м), 2,6 (3Н, м), 2,1 (2Н, м), 1,36 (3Н, с), 1,23 (6Н, м).

Время удерживания (ЖХ, метод: стандартный раствор ацетата аммония): 1,55 мин.

MC (M+H⁺): 537

Пример 54. (6-Хлор-9Н-β-карболин-8-ил)амид (S)-6,6-диметил-4-{(S)-2-[4-метилпиридин-3-карбонил)амино]пропил}морфолин-3-карбоновой кислоты.

Желаемое соединение получают по способу Е из (6-хлор-9Н-β-карболин-8-ил)амида (S)-4-((S)-2-аминопропил)-6,6-диметилморфолин-3-карбоновой кислоты (трифторацетатной соли) и 4-метилникотиновой кислоты с выходом 79%.

¹Н-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 1,21 (с, 3Н), 1,22 (д, 3Н), 1,36 (с, 3Н), 2,10 (д, 1Н), 2,40 (м, 1Н), 2,62 (м, 1Н), 2,99 (д, 1Н), 3,22 (м, 1Н), 3,94 (м, 2Н), 4,23 (м, 1Н), 7,26 (д, 1Н), 7,90 (с, 1Н), 8,16 (д, 1Н), 8,23 (с, 1Н), 8,34-8,46 (м, 3Н), 9,02 (с, 1Н), 10,04 (с, 1Н), 11,27 (с, 1Н).

Время удерживания (ЖХ, метод: стандартный раствор ацетата аммония): 2,22 мин.

MC (M+H⁺): 535,5.

Пример 47. (6-Хлор-9Н-β-карболин-8-ил)амид 4-[2-(2-амино-2-метилпропионил)]-6,6-диметилморфолин-3-карбоновой кислоты.

Раствор трет-бутилового эфира {2-[5-(6-хлор-9Н-β-карболин-8-илкарбамоил)-2,2-диметилморфолин-4-ил]-1-метилэтил}карбаминовой кислоты (70,2 мг, 0,14 ммоль) в ТГУ (2 мл) перемешивают при комнатной температуре. Спустя 15 мин, реакционную смесь концентрируют и сырой продукт подвергают азеотропной перегонке с CH₂Cl₂ (2 раза по 5 мл). Смесь сырого промежуточного соединения, тетрафторбората N,N,N',N'-тетраметил-о-(бензотриазол-1-ил)урана (54,0 мг, 0,17 ммоль), триэтиламина (0,2 мл, 1,43 ммоль) и 2-трет-бутиксикарбониламино-2-метилпропионовой кислоты (45,0 мг, 0,22 ммоль) в ацетонитриле (1 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 18 ч. Раствор разбавляют водой (20 мл) и выливают в делительную воронку, содержащую этилацетат (50 мл) и рассол (50 мл). Смесь встряхивают и слои разделяют. Водный слой экстрагируют этилацетатом (2 раза по 50 мл). Объединенные органические слои сушат, фильтруют и концентрируют. Сырой продукт очищают методом флэш-хроматографии, чтобы получить желтое твердое вещество (51,0 мг, 62%), которое по данным ЯМР и ЖХМС представляет собой (6-хлор-9Н-β-карболин-8-ил)амид 4-[2-(2-амино-2-метилпропионил)]-6,6-диметилморфолин-3-карбоновой кислоты.

¹Н-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 12,94 (шир. с, 1), 11,36 (шир. с, 1), 10,16 (с, 1), 9,06 (с, 1), 8,39 (д, 1), 8,22 (д, 1), 8,19 (д, 1), 7,95 (с, 1), 4,77-4,52 (м, 1), 4,28-4,13 (м, 1), 4,13-4,00 (м, 1), 3,68-3,52 (м, 1), 3,22-3,12 (м, 1), 1,44 (с, 3), 1,41-1,38 (м, 6), 1,28-1,24 (м, 2), 1,22 (с, 3), 1,25 (с, 3), 1,11-1,07 (м, 1).

Ацетат аммония стандартные условия.

DAD R_f=1,31 мин.

M+H=501.

Пример 55. (6-Хлор-9Н-β-карболин-8-ил)амид 6,6 диметил-4-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-илметил)морфолин-3-карбоновой кислоты.

Желаемое соединение получают, следуя методике, изложенной в способе С, используя 6,6-диметилморфолин-3-карбоновую кислоту и (S)-тетрагидроизохинолиновый альдегид.

¹Н-ЯМР (300 МГц, D₂O): δ 9,1 (1H, с), 8,68 (1H, д), 8,52 (1H, д), 8,41 (1H, д), 7,68 (1H, д), 7,27 (1H, д), 7,06 (1H, м), 6,97 (1H, д), 6,84 (1H, м), 4,31 (2H, м), 4,09 (2H, м), 3,68 (1H, м), 3,56 (1H, т), 3,2 (2H, м), 3,06 (2H, м), 2,7 (2H, м), 1,48 (3H, с), 1,32 (3H, с).

Время удерживания (ЖХ, метод: стандартный раствор ацетата аммония): 2,43 мин.

MC (M+H⁺): 505.

Промежуточное соединение 59. Хлористо-водородная соль (6-хлор-9Н-β-карболин-8-ил)амида 6,6-диметилморфолин-3-карбоновой кислоты.

В прозрачный коричневый раствор трет-бутилового эфира 5-(6-хлор-9Н-β-карболин-8-илкарбамоил)-2,2-диметилморфолин-4-карбоновой кислоты (10,4 г, 22,7 ммоль) в метаноле (41 мл) добавляют раствор HCl в диоксане (4 M, 91 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин при комнатной температуре, и в течение этого времени начинает формироваться светло-коричневый осадок. Смесь выливают в дизтиловый эфир (объем 250 мл) при интенсивном перемешивании. Полученную суспензию перемешивают при комнатной температуре в течение 15 мин, затем фильтруют, чтобы получить светлооранжевое твердое вещество. Это твердое вещество откачивают высоковакуумным насосом в течение ночи и после этого получают 9,71 г (6-хлор-9Н-β-карболин-8-ил)амида 6,6-диметилморфолин-3-карбоновой кислоты (выход 99%).

¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): δ 13,47 (с, 1), 11,77 (с, 1), 9,42 (с, 1), 8,86 (д, 1), 8,66 (д, 1), 8,58 (д, 1), 8,25 (д, 1), 4,41-4,37 (м, 2), 4,05 (дд, 1), 3,32-3,28 (м, 1), 3,04-3,00 (м, 1), 1,34 (с, 3), 1,30 (с, 3).

Ацетат аммония, стандартные условия.

DAD R_f=1,48мин.

M+H=359.

Пример 56. (6-Хлор-9Н-β-карболин-8-ил)амид 4-(2-амиnobутил)-6,6-диметил-морфолин-3-карбоновой кислоты (также промежуточное соединение 60).

Следуют способу С, используя трет-бутиловый эфир 5-(6-хлор-9Н-β-карболин-8-илкарбамоил)-2,2-диметилморфолин-4-карбоновой кислоты и соответствующий альдегид, трет-бутиловый эфир (1-формилпропил)карбаминовой кислоты.

¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): δ 9,06 (с, 1), 8,37 (д, 1), 8,19 (д, 1), 8,15 (д, 1), 7,85 (д, 1), 6,75 (шир. с, 2), 3,96-3,85 (м, 2), 3,17-3,13 (м, 1), 2,89 (д, 1), 2,78-2,74 (м, 1), 2,67-2,59 (м, 1), 2,26-2,20 (м, 1), 2,14 (д, 1), 1,58-1,50 (м, 1), 1,32 (с, 3), 1,32-1,23 (м, 1), 1,18 (с, 3), 0,87 (т, 3).

Ацетат аммония стандартные условия.

DAD R_f=1,27мин.

M+H=430.

Пример 57. Хлористо-водородная соль (6-хлор-9Н-β-карболин-8-ил)амида 6,6-диметил-4-{2-[2-метилпиридин-3-карбонил]амино}бутил}морфолин-3-карбоновой кислоты.

К раствору (6-хлор-9Н-β-карболин-8-ил)амида 4-(2-амиnobутил)-6,6-диметилморфолин-3-карбоновой кислоты (100 мг, 0,233 ммоль) в пиридине (4 мл) добавляют 2-метилникотиновую кислоту (38,4 мг, 0,280 ммоль) и EDCI (71,5 мг, 0,373 ммоль). Раствор перемешивают в течение ночи при комнатной температуре, затем разбавляют водой (5 мл). Этую смесь выливают в делительную воронку и дополнительно разбавляют водой (20 мл). Смесь экстрагируют этилацетатом (2 раза по 20 мл), затем объединенные органические слои промывают рассолом. Органический слой сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют, чтобы получить желто-коричневое масло, которое очищают на хроматографической колонке. Полученное желтое твердое вещество растворяют в метаноле (2 мл) и добавляют 2 мл раствора HCl в дизтиловом эфире (2 M). Смесь перемешивают в течение 5 мин, затем концентрируют, чтобы получить 103 мг (6-хлор-9Н-β-карболин-8-ил)амида 6,6-диметил-4-{2-[2-метилпиридин-3-карбонил]амино}бутил}морфолин-3-карбоновой кислоты (71% выход).

¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): δ 13,31 (шир. с, 1), 11,41 (шир. с, 1), 11,14 (шир. с, 1), 9,44 (с, 1), 8,85 (д, 1), 8,73-8,64 (м, 3), 8,52 (с, 1), 8,32 (с, 1), 7,72 (с, 1), 4,64-3,55 (м, 6), 3,24-3,06 (м, 1), 2,95-2,81 (м, 1), 2,71 (с, 3), 1,89-1,74 (м, 1), 1,55-1,41 (м, 1), 1,32(с, 3), 1,23 (с, 3), 0,93 (т, 3).

Ацетат аммония, стандартные условия.

DAD R_f=1,66 мин.

M+H=549.

Промежуточное соединение 61. (6-Хлор-9Н-β-карболин-8-ил)амид 4-(2-амино-3-метилбутил)-6,6-диметилморфолин-3-карбоновой кислоты.

Следуют способу С, используя трет-бутиловый эфир 5-(6-хлор-9Н-β-карболин-8-илкарбамоил)-2,2-диметилморфолин-4-карбоновой кислоты и соответствующий альдегид, трет-бутиловый эфир (1-формил-2-метилпропил)карбаминовой кислоты.

¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): δ 9,05 (с, 1), 8,37 (д, 1), 8,21 (д, 1), 8,16 (дд, 1), 7,90 (д, 1), 6,71 (шир. с, 2), 3,93-3,86 (м, 2), 3,18-3,14 (м, 1), 2,91 (д, 1), 2,70-2,65 (м, 2), 2,21 (дд, 1), 2,15 (д, 1), 1,74-1,66 (м, 1), 1,31 (с, 3), 1,19 (с, 3), 0,85 (д, 3), 0,80 (д, 3).

Ацетат аммония, стандартные условия.

DAD R_f=1,27мин.

M+H=444.

Пример 58. (6-Хлор-9Н-β-карболин-8-ил)амид 6,6-диметил-4-{3-метил-2-[2-метилпиридин-3-карбонил]амино}бутил морфолин-3-карбоновой кислоты.

К раствору (6-хлор-9Н-β-карболин-8-ил)амида 4-(2-амино-3-метилбутил)-6,6-диметилморфолин-3-карбоновой кислоты (4,47 г, 3,31 ммоль,) в пиридине (35 мл) добавляют 2-метилникотиновую кислоту (544 мг, 3,97 ммоль) и EDCI (1,02 г, 5,30 ммоль). Раствор перемешивают 6,5 ч при комнатной температуре, затем разбавляют водой (100 мл). Эту смесь выливают в делительную воронку и дополнительно разбавляют водой (50 мл) и этилацетатом (150 мл). Смесь встряхивают и слои разделяют. Водный слой экстрагируют этилацетатом (3 раза по 50 мл), затем объединенные органические слои промывают рассолом. Органический слой сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют, чтобы получить оранжевый полутвердый остаток, который очищают на хроматографической колонке. Полученное желтое твердое вещество откачивают высоковакуумным насосом в течение ночи и после этого получают 1,43 г (6-хлор-9Н-β-карболин-8-ил)амида 6,6-диметил-4-{3-метил-2-[2-метилпиридин-3-карбонил]амино}бутил морфолин-3-карбоновой кислоты (77% выход).

¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): δ 11,32 (с, 1), 10,08 (с, 1), 9,02 (с, 1), 8,46 (дд, 1), 8,38 (д, 1), 8,21-8,14 (м, 3), 7,97 (д, 1), 7,64 (дд, 1), 7,23 (дд, 1), 4,23-4,14 (м, 1), 3,99-3,87 (м, 2), 3,22-3,19 (м, 1), 3,02 (д, 1), 2,85 (дд, 1), 2,52 (с, 3), 2,30 (дд, 1), 2,11 (д, 1), 2,05-1,95 (м, 1), 1,32 (с, 3), 1,21 (с, 3), 0,93 (д, 3), 0,86 (д, 3).

Ацетат аммония, стандартные условия.

DAD R_f=1,67 мин.

M+H=563.

Пример 59. (6-Хлор-9Н-β-карболин-8-ил)амид 6,6-диметил-4-{3-метил-2-(8)-[(тетрагидрофуран-3-карбонил)амино]бутил}морфолин-3-(S)-карбоновой кислоты.

Желаемое соединение получают по способу Е из промежуточного соединения 61 и соответствующей кислоты.

¹Н-ЯМР (300 МГц, метил-d₃ спирт-д): δ 0,87 (м, 6Н), 1,25 (д, 3Н), 1,37 (д, 3Н), 1,81 (м, 1Н), 2,10-2,47 (м, 4Н), 2,93 (м, 2Н), 3,10 (м, 1Н), 3,26 (м, 1Н), 3,80 (м, 1Н), 3,86-4,07 (м, 6Н), 7,86 (д, 1Н), 8,10 (м, 2Н), 8,32 (д, 1Н), 8,89 (с, 1Н).

Время удерживания (ЖХ, метод: стандартный раствор ацетата аммония): 1,73 мин.

MC (M+H⁺): 542.

Промежуточное соединение 62. трет-Бутиловый эфир {(S)-2-[(S)-5-(6-хлор-4-метил-9Н-β-карболин-8-илкарбамоил)-2,2-диметилморфолин-4-ил]-1-метилэтил}карбаминовой кислоты.

Раствор (S)-4-((S)-2-трет-бутоксикарбониламинопропил)-6,6-диметил-морфолин-3-карбоновой кислоты (3,316 г, 10,5 ммоль), полученной восстановительным алкилированием (S)-6,6-диметилморфолин-3-карбоновой кислоты под действием N-(трет-бутоксикарбонил)-L-аланин)альдегида, в безводном пиридине (75 мл) перемешивают при комнатной температуре. Добавляют 6-хлор-4-метил-9Н-β-карболин-8-иламин (1,869 г, 8,09 ммоль) и затем EDCI (2,894 г, 15,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 14-18 ч в атмосфере аргона. Реакционную смесь частично концентрируют, разбавляют водой (20 мл) и переносят в делительную воронку. Смесь разбавляют рассолом (50 мл) и экстрагируют этилацетатом (3 раза по 100 мл). Объединенные органические слои промывают рассолом, сушат, фильтруют и концентрируют, получая темный остаток. С помощью хроматографической колонки (0-8% CH₃OH/CH₂Cl₂) получают трет-бутиловый эфир {(S)-2-[(S)-5-(6-хлор-4-метил-9Н-β-карболин-8-илкарбамоил)-2,2-диметилморфолин-4-ил]-1-метилэтил}карбаминовой кислоты в виде светло-коричневого твердого вещества (2,688 г).

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,25 (с, 1), 9,94 (с, 1), 8,88 (с, 1), 8,18 (с, 1), 8,02 (с, 1), 7,92 (с, 1), 6,73 (д, 1), 3,95-3,85 (м, 2), 3,66 (шир. с, 1), 3,16-3,08 (м, 1), 2,88 (д, 1), 2,76 (с, 3), 2,51-2,40 (м, 1), 2,23 (дд, 1), 1,99 (д, 1), 1,34 (шир. с, 12), 1,17 (с, 3), 1,08 (д, 3).

Ацетат аммония, стандартные условия.

ELSD R_f=2,07мин.

M+H=530.

Пример 60. (6-Хлор-4-метил-9Н-β-карболин-8-ил)амид (S)-6,6-диметил-4-{(S)-2-[(2-метилпиридин-3-карбонил)амино]пропил}морфолин-3-карбоновой кислоты.

Раствор трет-бутилового эфира {(S)-2-[(S)-5-(6-хлор-4-метил-9Н-β-карболин-8-илкарбамоил)-2,2-диметилморфолин-4-ил]-1-метилэтил}карбаминовой кислоты (2,688 г, 5,08 ммоль) в этаноле (60 мл) перемешивают при комнатной температуре. Добавляют концентрированную соляную кислоту (10 мл) и реакционную смесь перемешивают в течение 14 ч при комнатной температуре в атмосфере аргона. Реакционную смесь концентрируют, чтобы получить желтое твердое вещество (2,84 г). Это твердое вещество

растворяют в безводном пиридине (40 мл) и перемешивают при комнатной температуре в атмосфере аргона. Добавляют триэтиламин (2,20 мл, 15,7 ммоль) и EDCI (1,39 г, 7,28 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 10 мин и добавляют 2-метилникотиновую кислоту (0,868 г, 6,33 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 14-18 ч и разбавляют водой (40 мл). Смесь выливают в делительную воронку, содержащую воду (40 мл), рассол (40 мл) и этилацетат (40 мл). Смесь встряхивают и слои разделяют. Водный слой экстрагируют этилацетатом (2 раза по 40 мл) и объединенные органические слои промывают рассолом. Органический слой сушат, фильтруют и концентрируют. Полученный остаток растворяют в этилацетате (10-20 мл) и добавляют по каплям к перемешиваемому раствору смеси (4:1) гексан/диэтиловый эфир (300 мл). Образовавшийся осадок собирают путем фильтрации и сушат на воздухе, чтобы получить (6-хлор-4-метил-9Н-β-карболин-8-ил)амид (S)-6,6-диметил-4-[(S)-2-[(2-метилпиридин-3-карбонил)амино]пропил]морфолин-3-карбоновой кислоты в виде желтовато-коричневого твердого вещества (3,151 г).

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,28 (с, 1), 9,98 (с, 1), 8,81 (с, 1), 8,45-8,39 (м, 1), 8,26 (д, 1), 8,13 (с, 1), 7,97 (с, 1), 7,89 (с, 1), 7,64-7,56 (м, 1), 7,24-7,12 (м, 1), 4,25-4,10 (м, 1), 3,91-3,82 (м, 2), 3,20-3,10 (м, 1), 2,94 (д, 1), 2,71 (с, 3), 2,61-2,49 (м, 1), 2,37 (с, 3), 2,06-2,02 (м, 2), 1,30 (с, 3), 1,16 (д, 3), 1,15 (с, 3).

Ацетат аммония, стандартные условия.

ELSD R_f=1,57 мин.

M+H=549.

Промежуточное соединение 63. 3,5-Дифтор-4-трибутилстаннанилпиридин.

н-Бутиллитий (1,0 экв., 76 ммоль, 47,6 мл, 1,6 М в гексане) добавляют из капельной воронки к раствору дизопропиламина (1,05 экв., 80 ммоль, 11,2 мл) в ТГФ (300 мл) при -78°C в атмосфере азота (N₂). Раствор перемешивают в течение 30 мин при -78°C, затем добавляют по каплям раствор 3,5-дифторпиридина (1,05 экв., 80 ммоль, 9,2 г) в ТГФ (20 мл) из шприца. Наблюдается образование бежевого осадка. Реакционную смесь перемешивают при -78°C в течение 90 мин, затем добавляют по каплям хлорид трибутилолова (1,0 экв., 76 ммоль, 20,7 мл) из шприца и полученному раствору дают нагреться до комнатной температуры в течение 2 ч. Добавляют воду (5 мл), затем удаляют на роторном испарителе приблизительно 250 мл ТГФ. Полученный материал разбавляют диэтиловым эфиром (350 мл) и промывают последовательно водой (2 раза по 200 мл), насыщенным раствором хлорида натрия (1 раз, 150 мл), сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме, чтобы получить 3,5-дифтор-4-трибутилстаннанилпиридин в виде бесцветного масла (27,5 г, 88%). Этот материал используют в сыром виде, без дополнительной очистки.

Время удерживания (ЖХ, метод: стандартный раствор ацетата аммония): 3,35 мин.

MC (M+H⁺): 406.

Промежуточное соединение 64. 4-Хлор-2-(3,5-дифторпиридин-4-ил)фениламин.

Сочетание Стилле. Раствор сырого промежуточного соединения 63 (1,1 экв., 70 ммоль, 27,5 г) в диметилформамиде (256 мл) и 2-йодо-4-хлорфениламина (1,0 экв., 64 ммоль, 16,2 г) дегазируют азотом в течение 15 мин. Добавляют дихлор-бис-(трифенилфосфин)палладий (II) (0,05 экв., 3,2 ммоль, 2,2 г) и йодид меди (I) (0,1 экв., 6,4 ммоль, 1,2 г) и суспензию кипятят с обратным холодильником в течение 15 ч в атмосфере N₂. Смесь охлаждают до комнатной температуры, фильтруют через короткий слой Целита® и диметилформамид удаляют на роторном испарителе. Сырой материал растворяют в ацетонитриле (300 мл), промывают гексаном (2 раза по 200 мл) и затем концентрируют в вакууме. Затем этот материал растворяют в этилацетате (400 мл) и промывают последовательно водой (2 раза по 200 мл), насыщенным раствором бикарбоната натрия (1 раз, 200 мл), насыщенным раствором хлорида натрия (200 мл), сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Полученное твердое вещество растирают вместе с диэтиловым эфиром (50 мл), чтобы устранить темное окрашивание, затем растворяют в минимальном объеме метанола, фильтруют, чтобы удалить нерастворимые примеси, и концентрируют в вакууме, получая 4-хлор-2-(3,5-дифторпиридин-4-ил)фениламин в виде желтовато-коричневого твердого вещества (12,3 г, ~80%), которое используют на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 5,28 (с, 2H), 6,77 (д, 1H), 7,08 (д, 1H), 7,19 (дд, 1H) и 8,58 (с, 2H).

Время удерживания (ЖХ, метод: стандартный раствор ацетата аммония): 1,70 мин.

MC (M+H⁺): не наблюдается.

Промежуточное соединение 65. 6-Хлор-4-фтор-9Н-β-карболин.

Добавляют 1,0 М раствор бис-(trimетилсилил)амида натрия в ТГФ (3,0 экв., 130 ммоль, 130 мл) из капельной воронки в раствор сырого промежуточного соединения 64 (1,0 экв., 43 ммоль, 10,4 г) в ТГФ при комнатной температуре в атмосфере N₂. После перемешивания в течение 15 ч избыток основания гасят путем осторожного добавления насыщенного раствора хлорида аммония (100 мл) и большую часть ТГФ удаляют с помощью роторного испарителя. Полученную суспензию экстрагируют этилацетатом (400 мл, затем 2 раза по 200 мл), затем объединенные органические слои промывают последовательно насыщенным раствором бикарбоната натрия (300 мл), насыщенным раствором хлорида натрия (300 мл), сушат над сульфатом натрия и фильтруют. Добавляют силикагель и суспензию концентрируют на роторном испарителе. Материал очищают, используя систему очистки Biotage Flash 75 (короткая колонка),

элюируемую смесью (96:4) дихлорметан/метанол, чтобы получить 6-хлор-4-фтор-9Н-β-карболин в виде беловатого твердого вещества (7,8 г, 82%).

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,71-7,61 (м, 3Н), 8,11 (д, 1Н) и 12,16 (с, 1Н).

Время удерживания (ЖХ, метод: стандартный раствор ацетата аммония): 1,70 мин.
MC (M+H⁺): 221.

Промежуточное соединение 66. 6-Хлор-4-фтор-9Н-β-карболин-8-иламин.

Добавляют порциями нитрат натрия (1,5 экв., 53 ммоль, 4,5 г) к раствору промежуточного соединения 65 (1,0 экв., 35 ммоль, 7,8 г) в трифтоторуксусной кислоте (200 мл) и полученную смесь нагревают при 70°C в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры трифтоторуксусную кислоту удаляют с помощью роторного испарителя, чтобы получить сырое твердое вещество, которое суспензируют в небольшом объеме метанола и добавляют по каплям в интенсивно перемешиваемую смесь насыщенного раствора бикарбоната натрия (500 мл). Полученную суспензию перемешивают в течение 15 мин, затем осажденное твердое вещество собирают с помощью фильтрации с отсасыванием, промывают водой (300 мл) и затем сушат в вакууме, чтобы получить 6-хлор-4-фтор-8-нитро-9Н-β-карболин (приблизительно 9,5 г), который используется на следующей стадии без дополнительной очистки.

Время удерживания (ЖХ, метод: стандартный раствор ацетата аммония): 1,79 мин.
MC (M+H⁺): 266.

Сульфатированную платину (~0,1 экв., 1 г) добавляют в суспензию 6-хлор-4-фтор-8-нитро-9Н-β-карболина (1,0 экв., 35 ммоль, 9,3 г) и формиата аммония (3,0 экв., 105 ммоль, 6,6 г) в этаноле (175 мл) и полученную смесь нагревают при 75°C в течение 4 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтруют через короткий слой Целита®, промывают обильным количеством метанола и затем фильтрат концентрируют в вакууме, чтобы получить бежевое твердое вещество. Это твердое вещество суспензируют в минимальном объеме метанола и добавляют по каплям в интенсивно перемешиваемую смесь насыщенного раствора бикарбоната натрия и насыщенного раствора хлорида натрия. После перемешивания в течение 15 мин осажденное твердое вещество собирают с помощью фильтрации с отсасыванием, промывают водой (200 мл) и сушат в вакууме, чтобы получить 6-хлор-4-фтор-9Н-β-карболин-8-иламин (5,8 г, 70%, 2 стадии) в виде бежевого порошка.

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 5,76 (с, 2Н), 6,81 (д, 1Н), 7,29 (д, 1Н), 8,24 (д, 1Н), 8,82 (д, 1Н) и 11,71 (с, 1Н).

Время удерживания (ЖХ, метод: стандартный раствор ацетата аммония): 1,59 мин.
MC (M+H⁺): 236.

Пример 61. (6-Хлор-4-фтор-9Н-β-карболин-8-ил)амид 4-(2-ацетиламиноолропил)-6,6-диметилморфолин-3-карбоновой кислоты.

Желаемое соединение получают из промежуточного соединения 66 и уксусного ангидрида.

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,70 (с, 1Н), 10,17 (с, 1Н), 8,92 (с, 1Н), 8,34 (д, 1Н), 7,95 (с, 2Н), 7,81 (д, 1Н), 4,05-3,95 (м, 1Н), 3,92-3,83 (м, 2Н), 3,18-3,12 (м, 1Н), 2,87 (д, 1Н), 2,55-2,47 (м, 1Н), 2,40-2,31 (м, 1Н), 2,03 (д, 1Н), 1,78 (с, 3Н), 1,32 (с, 3Н), 1,63 (с, 3Н) и 1,08 (д, 3Н).

Время удерживания (ЖХ, метод: стандартный раствор ацетата аммония): 1,73 мин.
MC (M+H⁺): 474.

Пример 62. (6-Хлор-4-фтор-9Н-β-карболин-8-ил)амид 6,6-диметил-4-{2-[2-(2-метилпиридин-3-карбонил)амино]пропил}морфолин-3-карбоновой кислоты

Желаемое соединение получают по способу Е из промежуточного соединения 66 и метилникотиновой кислоты.

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,63 (с, 1Н), 10,10 (с, 1Н), 8,90 (с, 1Н), 8,44 (д, 1Н), 8,34 (с, 1Н), 8,29 (д, 1Н), 7,94 (с, 2Н), 7,65 (д, 1Н), 7,21 (дд, 1Н), 4,25-4,15 (м, 1Н), 3,97-3,88 (м, 2Н), 3,24-3,15 (м, 1Н), 2,99 (д, 1Н), 2,59 (т, 1Н), 2,49 (с, 3Н), 2,40 (дд, 1Н), 2,09 (д, 1Н), 1,35 (с, 3Н), 1,21 (д, 3Н) и 1,20 (с, 3Н).

Время удерживания (ЖХ, метод: стандартный раствор ацетата аммония): 1,67 мин.
MC (M+H⁺): 553.

Пример 63. [(S)-5-(6-Хлор-9Н-β-карболин-8-илкарбамоил)-2,2-диметилморфолин-4-ил]уксусная кислота.

В суспензию (S)-6,6-диметилморфолин-3-карбоновой кислоты (6-хлор-9Н-β-карболин-8-ил)амида (2,6 г, 6,0 ммоль) в 60 мл метанола добавляют 1,7 мл триэтиламина (2,0 экв.), цианоборгидрид натрия (575 мг, 9,1 ммоль) и глиоксиловую кислоту (780 мг, 8,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Добавляют воду (5 мл) и смесь концентрируют до густой желтой суспензии. Затем дополнительно добавляют воду (30 мл) и полученную суспензию перемешивают при комнатной температуре в течение 10 мин и фильтруют. Собранные желтое твердое вещество промывают водой и сушат в высоком вакууме, получая 1,80 г (71%) желаемого продукта.

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 1,17 (с, 3Н), 1,30 (с, 3Н), 2,81 (д, 1Н), 3,34 (д, 1Н), 3,46 (д, 1Н), 3,56 (дд, 1Н), 3,84-3,90 (м, 2Н), 7,92 (с, 1Н), 8,15 (д, 1Н), 8,21 (с, 1Н), 8,36 (д, 1Н), 9,01 (с, 1Н), 10,28 (с, 1Н), 11,40 (с, 1Н).

Время удерживания (ЖХ, метод: стандартный раствор ацетата аммония): 1,26 мин.
MC (M+H⁺): 417,1.

Способ F. Методика сочетания для обратного получения амидов из [(S)-5-(6-хлор-9Н-β-карболин-8-илкарбамоил)-2,2-диметилморфолин-4-ил]уксусной кислоты.

[(S)-5-(6-Хлор-9Н-β-карболин-8-илкарбамоил)-2,2-диметилморфолин-4-ил]уксусную кислоту (1,0 ммоль), EDCI (1,6 ммоль) и подлежащий сочетанию амин (1,2 ммоль) помещают в круглодонную колбу и суспензируют в пиридине (5 мл). Полученную смесь перемешивают в течение ночи. Затем удаляют пиридин при пониженном давлении и остаток распределяют между этилацетатом и 5% водным раствором Na₂CO₃. Выделенную водную фазу дополнительно экстрагируют этилацетатом. Объединенные экстракты последовательно промывают водой и рассолом, сушат над Na₂SO₄ и концентрируют полностью. Остаток очищают на силикагеле, чтобы получить желаемый продукт.

Пример 64. (6-Хлор-9Н-β-карболин-8-ил)амид (S)-6,6-диметил-4-(2-оксо-2-пирролидин-1-илэтил)-морфолин-3-карбоновой кислоты.

Желаемое соединение получают по способу F из [(S)-5-(6-хлор-9Н-β-карболин-8-илкарбамоил)-2,2-диметилморфолин-4-ил]уксусной кислоты и пирролидина с выходом 82%.

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 1,21 (с, 3Н), 1,29 (с, 3Н), 1,75-1,92 (м, 4Н), 2,46 (д, 1Н), 2,77 (д, 1Н), 3,35-3,68 (м, 7Н), 3,94 (м, 2Н), 8,08 (с, 1Н), 8,19 (д, 1Н), 8,23 (с, 1Н), 8,41 (д, 1Н), 9,05 (с, 1Н), 10,71 (с, 1Н), 11,51 (с, 1Н).

Время удерживания (ЖХ, метод: стандартный раствор ацетата аммония): 1,75 мин.

MC (M+H⁺): 470,3.

Пример 65. (6-Хлор-9Н-β-карболин-8-ил)амид (S)-6,6-диметил-4-(2-оксо-2-пиперидин-1-илэтил)-морфолин-3-карбоновой кислоты

Желаемое соединение получают по способу F из [(S)-5-(6-хлор-9Н-β-карболин-8-илкарбамоил)-2,2-диметилморфолин-4-ил]уксусной кислоты и пиперидина с выходом 90%.

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 1,17 (с, 3Н), 1,29 (с, 3Н), 1,35-1,60 (м, 6Н), 2,25 (д, 1Н), 2,71 (д, 1Н), 3,15 (д, 1Н), 3,26 (дд, 1Н), 3,37 (дд, 1Н), 3,45-3,65 (м, 2Н), 3,65 (д, 1Н), 3,70 (м, 1Н), 3,89 (м, 2Н), 7,95 (д, 1Н), 8,15 (д, 1Н), 8,20 (д, 1Н), 8,37 (д, 1Н), 9,01 (с, 1Н), 10,43 (с, 1Н), 11,32 (с, 1Н).

Время удерживания (ЖХ, метод: стандартный раствор ацетата аммония): 1,86 мин.

MC (M+H⁺): 484,3.

Пример 66. (6-Хлор-9Н-β-карболин-8-ил)амид (S)-6,6-диметил-4-(2-морфолин-4-ил-2-оксоэтил)-морфолин-3-карбоновой кислоты.

Желаемое соединение получают по способу F из [(S)-5-(6-хлор-9Н-β-карболин-8-илкарбамоил)-2,2-диметилморфолин-4-ил]уксусной кислоты и морфолина с выходом 86%.

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 1,17 (с, 3Н), 1,30 (с, 3Н), 2,19 (д, 1Н), 2,71 (д, 1Н), 3,03 (д, 1Н), 3,16 (д, 1Н), 3,22 (дд, 1Н), 3,45-3,72 (м, 7Н), 3,80-3,98 (м, 3Н), 7,94 (д, 1Н), 8,15 (д, 1Н), 8,21 (д, 1Н), 8,37 (д, 1Н), 9,03 (с, 1Н), 10,35 (с, 1Н), 11,28 (с, 1Н).

Время удерживания (ЖХ, метод: стандартный раствор ацетата аммония): 1,56 мин.

MC (M+H⁺): 486,3.

Пример 67. (6-Хлор-9Н-β-карболин-8-ил)амид (S)-4-{{(2-гидроксиэтил)-метилкарбамоил]метил}-6,6-диметилморфолин-3-карбоновой кислоты.

Желаемое соединение получают по способу F из [(S)-5-(6-хлор-9Н-β-карболин-8-илкарбамоил)-2,2-диметилморфолин-4-ил]уксусной кислоты и 2-метиламиноэтанола с выходом 55%.

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 1,21 (с, 3Н), 1,30 (с, 3Н), 2,39 (м, 1Н), 2,75 (шир. д, 1Н), 2,96 (с, 1,5Н), 3,17 (с, 1,5Н), 3,50-3,65 (м, 2,5Н), 3,70-3,85 (м, 1,5Н), 3,93 (м, 2Н), 4,69 (м, 0,5Н), 4,94 (м, 0,5Н), 8,05 (д, 1Н), 8,18-8,25 (м, 2Н), 8,42 (д, 1Н), 9,06 (с, 1Н), 10,68 (с, 1Н), 11,38 (с, 1Н).

Время удерживания (ЖХ, метод: стандартный раствор ацетата аммония): 1,47 мин.

MC (M+H⁺): 474.

Пример 68. (6-Хлор-9Н-β-карболин-8-ил)амид (S)-6,6-диметил-4-(пиридин-3-илкарбамоилметил)-морфолин-3-карбоновой кислоты.

Желаемое соединение получают по способу F из [(S)-5-(6-хлор-9Н-β-карболин-8-илкарбамоил)-2,2-диметилморфолин-4-ил]уксусной кислоты и 3-аминопиридина. Продукт выделяют в виде хлористоводородной соли с выходом 55%.

¹Н-ЯМР (300 МГц, D₂O): δ 1,34 (с, 3Н), 1,54 (с, 3Н), 2,60 (д, 1Н), 3,4 (д, 1Н), 3,50 (д, 1Н), 3,70 (т, 1Н), 3,81 (д, 1Н), 4,23 (д, 2Н), 7,69 (д, 1Н), 7,98 (д, 1Н), 8,01 (д, 1Н), 8,17 (д, 1Н), 8,42 (д, 1Н), 8,48-8,55 (м, 3Н), 9,09 (с, 1Н), 9,30 (д, 1Н).

Время удерживания (ЖХ, метод: стандартный раствор ацетата аммония): 1,56 мин.

MC (M+H⁺): 493,2.

Пример 69. (6-Хлор-9Н-β-карболин-8-ил)амид (S)-6,6-диметил-4-{[(пиридин-4-илметил)-карбамоил]метил}морфолин-3-карбоновой кислоты.

Желаемое соединение получают по способу F из [(S)-5-(6-хлор-9Н-β-карболин-8-илкарбамоил)-2,2-диметилморфолин-4-ил]уксусной кислоты и 4-(аминометил)пиридина. Продукт выделяют в виде хлористо-водородной соли с выходом 53%.

¹Н-ЯМР (300 МГц, D₂O): δ 1,34 (с, 3H), 1,49 (с, 3H), 2,64 (д, 1H), 3,03 (д, 1H), 3,48 (д, 1H), 3,72 (т, 1H), 3,74 (д, 1H), 4,15-4,25 (м, 2H), 7,66 (д, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 8,21(д, 1H), 8,44 (д, 1H), 8,53 (д, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 9,08 (с, 1H).

Время удерживания (ЖХ, метод: стандартный раствор ацетата аммония): 1,47 мин.

MC (M+H⁺): 507,3.

Пример 70. (6-Хлор-9Н-β-карболин-8-ил)амид 4-[2-(4-гидроксиметил-пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил]-6,6-диметилморфолин-3-карбоновой кислоты.

[5-(6-Хлор-9Н-β-карболин-8-илкарбамоил)-2,2-диметилморфолин-4-ил]-уксусную кислоту (200 мг, 0,48 ммоль) и пиперидин-4-илметанол (111 мг, 0,96 ммоль) растворяют в пиридине (4 мл). Полученный желтый раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 10 мин и затем добавляют в один прием EDC (184 мг, 0,96 ммоль). Реакционную смесь оставляют перемешиваться в течение ночи (16 ч). Добавляют воду (4 мл) и смесь концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток распределяют между этилацетатом (50 мл) и 1 М водным раствором карбоната калия. Водный слой снова экстрагируют этилацетатом (3 раза по 50 мл) и объединенные экстракты промывают водой и рассолом, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Сырой остаток очищают с помощью хроматографии на силикагеле (метиленхлорид с градиентом метанола), получая чистый (6-хлор-9Н-β-карболин-8-ил)амид 4-[2-(4-гидроксиметилпиперидин-1-ил)-2-оксоэтил]-6,6-диметилморфолин-3-карбоновой кислоты в виде желтой пены (152 мг, 62%). бис-Хлористо-водородную соль получают путем добавления 2 экв. концентрированной соляной кислоты к этанольному раствору свободного основания. После концентрирования и последующего растирания с эфиром получают соль в виде сыпучего желтого порошка.

¹Н-ЯМР (свободное основание, 300 МГц, CDCl₃): δ: 11,03 (д, 1H), 10,51 (д, 1H), 8,97-8,80 (м, 1H), 8,47-8,27 (м, 2H), 7,94-7,76 (м, 2H), 4,84 (д, 1H), 4,16-3,77 (м, 3H), 3,68-3,26 (м, 5H), 3,08 (ddd, 1H), 2,89-2,64 (м, 2H), 2,50-2,37(м, 2H), 1,98-1,70 (м, 3H), 1,38 (с, 3H), 1,25 (с, 3H), 1,19-0,97 (м, 1H).

MC (Ацетат аммония, стандартные условия, ES+) e/z=514 (M+H)⁺.

DAD R_f=1,51 мин.

Пример 71. (6-Хлор-9Н-β-карболин-8-ил)амид 4-[2-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2-оксоэтил]-6,6-диметилморфолин-3-карбоновой кислоты.

Желаемое соединение синтезируют, используя [5-(6-хлор-9Н-β-карболин-8-илкарбамоил)-2,2-диметилморфолин-4-ил]уксусную кислоту и 4-гидроксипиперазин, по способу F с выходом 31%.

¹Н-ЯМР (300 МГц, D₂O): δ 8,85 (с, 1H), 8,19 (с, 2H), 7,82 (с, 1H), 7,44 (с, 1H), 4,15 (м, 2H), 3,9-3,75 (м, 4H), 3,6 (м, 2H), 3,56 (м, 2H), 3,12 (м, 1H), 2,9 (м, 3H), 2,8 (м, 1H), 1,7 (м, 2H), 1,34 (с, 3H), 1,19 (с, 3H).

Время удерживания (ЖХ, метод: стандартный раствор ацетата аммония): 1,5 мин

MC (M+H⁺): 501.

Пример 72. (6-Хлор-9Н-β-карболин-8-ил)амид 4-диэтилкарбамоилметил-6,6-диметилморфолин-3-карбоновой кислоты.

Желаемое соединение получают, используя [5-(6-хлор-9Н-β-карболин-8-илкарбамоил)-2,2-диметилморфолин-4-ил]уксусную кислоту и диэтиламин, по способу F с выходом 60%.

¹Н-ЯМР (300 МГц, D₂O): δ 8,87 (с, 1H), 8,26 (м, 2H), 7,8 (с, 1H), 7,52 (с, 1H), 4,1 (м, 3H), 3,8 (м, 2H), 3,22 (м, 2H), 3,0 (д, 1H), 2,7 (д, 1H), 1,3 (с, 3H), 1,19 (с, 3H), 0,09 (м, 6H).

Время удерживания (ЖХ, метод: стандартный раствор ацетата аммония): 1,96 мин.

MC (M+H⁺): 472.

Пример 73. (6-Хлор-9Н-β-карболин-8-ил)амид 6,6-диметил-4-[2-(4-метил-пиперазин-1-ил)-2-оксоэтил]морфолин-3-карбоновой кислоты.

Желаемое соединение получают, используя [5-(6-хлор-9Н-β-карболин-8-илкарбамоил)-2,2-диметилморфолин-4-ил]уксусную кислоту и 1-метилпиперазин, по способу F с выходом 12%.

¹Н-ЯМР (ДМСО): δ 11,28 (1H, с), 10,35 (1H, с), 9,01 (1H, с), 8,37 (1H, с), 8,21-8,15 (2H, м), 7,9 (1H, с), 3,89 (2H, м), 3,7 (5H, м), 3,1 (2H, м), 2,85 (2H, м), 2,49 (3H, с), 2,4 (3H, м), 1,2 (3H, с), 1,16 (3H, с).

Время удерживания (ЖХ, метод: стандартный раствор ацетата аммония): 1,34 мин.

MC (M+H⁺): 500.

Пример 74. (6-Хлор-9Н-β-карболин-8-ил)амид 4-[2-(2,6-диметилморфолин-4-ил)-2-оксоэтил]-6,6-диметилморфолин-3-карбоновой кислоты.

Желаемое соединение получают, используя [5-(6-хлор-9Н-β-карболин-8-илкарбамоил)-2,2-диметилморфолин-4-ил]уксусную кислоту и 2,6-диметилморфолин, по способу F. Хроматографическая очистка дает желаемый продукт с выходом 70-80%.

¹Н-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 9,31 (с, 1H), 8,75 (д, 1H), 8,55 (д, 1H), 8,37 (д, 1H), 8,14 (м, 1H), 4,73 (м, 2H), 4,96 (м, 1H), 4,37 (м, 2H), 3,69 (м, 2H), 3,57 (м, 4H), 2,82 (т, 1H), 2,47 (т, 1H), 1,50 (д, 3H), 1,42 (д, 3H), 1,18 (м, 6H).

Время удерживания (ЖХ, способ: стандартная муравьиная кислота): 1,14 мин (диодная матрица).
MC (M+H⁺): 514, (M-H⁺): 512.

Пример 75. Метиловый эфир 1-(2-[5-(6-хлор-9Н-β-карболин-8-илкарбамоил)-2,2-диметилморфоролин-4-ил]ацетил)пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[5-(6-Хлор-9Н-β-карболин-8-илкарбамоил)-2,2-диметил-морфоролин-4-ил]уксусную кислоту (200 мг, 0,48 ммоль) и метиловый эфир изонипекотиновой кислоты (137 мг, 130 мкЛ, 0,96 ммоль) растворяют в пиридине (4 мл) и перемешивают при комнатной температуре в течение 10 мин. Добавляют EDC и реакционную смесь оставляют перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи (16 ч). Дополнительно добавляют метиловый эфир изонипекотиновой кислоты (137 мкЛ, 0,96 ммоль) и смесь перемешивают дополнительно 24 ч. Добавляют воду (4 мл) и смесь концентрируют. Сырой остаток распределяют между этилацетатом (75 мл) и 1 M водным раствором карбоната калия (50 мл). Водную фазу снова экстрагируют дополнительным количеством этилацетата (75+50 мл). Объединенные экстракты промывают водой и рассолом, сушат над сульфатом натрия, фильтруют, концентрируют и очищают методом хроматографии на силикагеле (метилен-хлорид с градиентом метанола), чтобы получить свободное основание в виде желтой пены (150 мг, 57%). бис-Хлористо-водородную соль получают путем добавления 2 экв. концентрированной соляной кислоты в этанольный раствор свободного основания. После концентрирования и последующего растирания с эфиrom получают соль в виде сыпучего желтого порошка.

¹Н-ЯМР (свободное основание, 300 МГц, CDCl₃): δ 11,04 (д, 1H), 10,48 (д, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,48-8,31 (м, 2H), 7,96-7,79 (м, 2H), 4,48 (дд, 1H), 4,13-3,92 (м, 2H), 3,88-2,97 (м, 9H), 2,84-2,35 (м, 3H), 2,09-1,90 (м, 2H), 1,85-1,52 (м, 2H), 1,38 (с, 3H), 1,23 (с, 3H).

DAD R_f=1,72мин.

MC (Ацетат аммония, стандартные условия, ES+) e/z=542 (M+H)⁺.

Пример 76. (6-Хлор-9Н-β-карболин-8-ил)амид (S)-4-[2-(3,3-диметилморфоролин-4-ил)-2-оксоэтил]-6,6-диметилморфоролин-3-карбоновой кислоты, бис-гидрохлоридная соль.

2,2-Диметилморфоролин (3,0 г, 26,1 ммоль) (это соединение получают по методике Cottle, D.L., et al. J. Org. Chem., 1946, 11, 286-291) растворяют в дихлорметане (60 мл). Добавляют триэтиламин (3,6 мл, 2,66 г, 26,1 ммоль) и реакционную смесь охлаждают до -10°C. По каплям добавляют бромацетилхлорид (2,2 мл, 4,08 г, 26,1 ммоль) и раствор медленно нагревают до комнатной температуры. Реакционную смесь концентрируют досуха в вакууме, снова растворяют в этилацетате и пропускают через слой силикагеля. Элюируемый продукт концентрируют до желтого масла (3,45 г, 56%), которое используют на следующей стадии.

Время удерживания (ЖХ, метод: стандартный раствор ацетата аммония): 1,20 мин.

MC (M+H⁺): 237.

Промежуточное соединение 59 (60 мг, 0,14 ммоль) сuspendируют в дихлорметане (3 мл). Добавляют 1 M раствор карбоната калия (0,5 мл). Органический слой отделяют, сушат над MgSO₄ и концентрируют досуха. Свободное основание растворяют в ДМФ (1 мл) и перемешивают при комнатной температуре. 2-Бром-1-(3,3-диметилморфоролин-4-ил)этанон (30 мг, 0,13 ммоль) растворяют в ДМФ (1 мл) и раствор добавляют по каплям. Реакционную смесь перемешивают в течение 3 ч при комнатной температуре и концентрируют досуха в вакууме. С помощью фланш-хроматографии на колонке (93:7 дихлорметан:метанол) получают желтое масло, которое растворяют в 4н. растворе HCl в диоксане (2 мл). Концентрирование в вакууме позволяет получить указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества (22 мг, 29%).

¹Н-ЯМР (300 МГц, CH₃OH-d₄): δ 1,35 (с, 3H), 1,41 (с, 3H), 1,43 (с, 6H), 2,98 (м, 1H), 3,45 (м, 4H), 3,56 (м, 1H), 3,76 (м, 3H), 4,30 (м, 4H), 8,04 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,52 (д, 1H), 8,73 (д, 1H), 9,24 (с, 1H).

Время удерживания (ЖХ, метод: стандартный раствор ацетата аммония): 1,16 мин.

MC (M+H⁺): 514.

Пример 77. (6-Хлор-9Н-β-карболин-8-ил)амид 4-[(транс-4-гидроксициклогексилкарбамоил)метил]-6,6-диметилморфоролин-3-карбоновой кислоты.

[5-(6-Хлор-9Н-β-карболин-8-илкарбамоил)-2,2-диметилморфоролин-4-ил]уксусную кислоту (200 мг, 0,48 ммоль), гидрохлорид транс-4-аминоциклогексанола (145 мг, 0,96 ммоль) и дизопропилэтиламин (124 мг, 167 мкЛ, 0,96 ммоль) растворяют в пиридине (4 мл) и перемешивают при комнатной температуре 10 мин. Добавляют EDC (184 мг) и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи (16 ч), добавляют воду (2 мл) и полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток разбавляют 50 мл 1 M водного раствора карбоната калия и экстрагируют этилацетатом (75 мл + 2 раза по 50 мл). Объединенные экстракты промывают водой и рассолом, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Сырой остаток очищают хроматографически на силикагеле (градиент метанола в метиленхлориде), чтобы получить чистый (6-хлор-9Н-β-карболин-8-ил)амид 4-[(транс-4-гидроксициклогексилкарбамоил)метил]-6,6-диметилморфоролин-3-карбоновой кислоты (148 мг,

59%) в виде желтой пены. бис-Хлористо-водородную соль получают путем добавления 2 экв. концентрированной соляной кислоты в этанольный раствор свободного основания. После концентрирования и последующего растирания с эфиром получают соль в виде сыпучего желтого порошка.

¹Н-ЯМР (свободное основание, 300 МГц, CDCl₃): δ 11,71 (шир. с, 1H), 10,21 (с, 1H), 9,06 (с, 1H), 8,45-8,27 (м, 2H), 8,08-7,84 (м, 2H), 6,36 (шир. с, 1H), 4,13-3,81 (м, 3H), 3,72-3,56 (м, 1H), 3,51-3,37 (м, 2H), 3,03 (д, 1H), 2,79-2,26 (м, 5H), 2,16-1,94 (м, 4H), 1,54-1,30 (м, 5H), 1,22(с, 3 H).

DAD R_f=1,39 мин.

MC (Ацетат аммония, стандартные условия, ES+) e/z=514 (M+H)⁺.

Пример 78. (6-Хлор-9Н-β-карболин-8-ил)амид (S)-4-[2-((2R,5R)-2,5-диметилпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил]-6,6-диметилморфолин-3-карбоновой кислоты, бис-гидрохлоридная соль.

Гидрохлорид (2R,5R)-2,5-диметилпирролидина (270 мг, 2,0 ммоль) (получен с использованием методики Masamune C., et al. J. Org. Chem., 1989, 54, 1756) растворяют в дихлорметане (3 мл) и охлаждают до 0°C. Добавляют триэтиламин (405 мг, 0,56 мл, 4,0 ммоль). Хлорацетилхлорид (226 мг, 0,16 мл, 2,0 ммоль) растворяют в дихлорметане (1 мл) и добавляют этот раствор по каплям. Смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают дополнительно 30 мин. Реакционную смесь разбавляют дихлорметаном (5 мл), экстрагируют 1н. соляной кислотой и рассолом, затем сушат над MgSO₄. Органический слой концентрируют до коричневого масла, масса: 242 мг (82%).

Время удерживания (ЖХ, метод: стандартный раствор ацетата аммония): 1,24 мин.

MC (M+H⁺): 176,5.

Этот материал использован на следующей стадии без дополнительной очистки.

Промежуточное соединение 59 (495 мг, 1,15 ммоль) растворяют в смеси ацетонитрила (8 мл) и воды (2 мл). Добавляют карбонат калия (477 мг, 3,45 ммоль) и реакционную смесь нагревают до 40°C. 2-Хлор-1-((2R,5R)-2,5-диметилпирролидин-1-ил)этанон (242 мг, 1,38 ммоль) (получен, как описано выше) растворяют в ацетонитриле (1 мл) и раствор добавляют по каплям. Реакционную смесь нагревают до 80°C и перемешивают в течение ночи. Реакционную смесь охлаждают до 40°C. Йодид натрия (207 мг, 1,38 ммоль) растворяют в ацетоне (1 мл) и добавляют за один прием. Реакционную смесь перемешивают в течение ночи при 40°C, концентрируют в вакууме и разбавляют этилацетатом (40 мл). Органический слой экстрагируют 2 раза водой, рассолом, затем сушат над MgSO₄. Органический слой фильтруют и концентрируют до оранжевой пены в вакууме. После фланш-хроматографической очистки на колонке (95:5 дихлорметан:метанол) получают желтое твердое вещество, которое растворяют в 4н. растворе HCl в диоксане (1 мл) и концентрируют досуха. После растирания с эфиром получают указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества (18 мг, 3%).

¹Н-ЯМР (300 МГц, CH₃OH-d₄): δ 1,23 (dd, 6H), 1,38 (с, 3H), 1,48 (с, 3H), 1,65 (м, 2H), 2,23 (м, 2H), 3,18 (м, 1H), 3,50 (м, 1H), 3,66 (м, 1H), 4,18 (м, 2H), 4,35 (м, 4H), 8,15 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,55 (д, 1H), 8,78 (д, 1H), 9,29 (с, 1H).

Время удерживания (ЖХ, метод: стандартный раствор ацетата аммония): 2,02 мин.

MC (M+H⁺): 498.

Пример 79. (6-Хлор-9Н-β-карболин-8-ил)амид 4-[2-[4-(1-гидрокси-1-метилэтил)-пиперидин-1-ил]-2-оксоэтил]-6,6-диметилморфолин-3-карбоновой кислоты.

Раствор метилового эфира 1-{2-[5-(6-хлор-9Н-β-карболин-8-илкарбамоил)-2,2-диметилморфолин-4-ил]ацетил}пиперидин-4-карбоновой кислоты (62 мг, 0,11 ммоль) в смеси безводного эфира и толуола (1 мл: 1 мл) перемешивают при 0°C в атмосфере N₂. В этот раствор медленно добавляют 3,0 М раствор метилмагнийбромида в эфире (306 мкл, 0,917 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи и затем реакцию прерывают путем добавления насыщенного водного раствора бикарбоната натрия. Полученную смесь дополнительно разбавляют водой (10 мл) и этилацетатом (30 мл). Водный слой удаляют и экстрагируют этилацетатом (30×2 мл). Органические слои объединяют, промывают рассолом, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют, чтобы получить желтое твердое вещество (85 мг). Остаток очищают с помощью ЖХВР, чтобы получить чистый продукт (13 мг, 20%).

¹Н-ЯМР (300 МГц, HCDCl₃): δ 10,94 (д, 1 H), 10,47 (д, 1 H), 8,94 (с, 1 H), 8,41 (д, 1 H), 8,32 (д, 1 H), 7,89-7,81 (м, 2H), 4,91 (д, 1 H), 4,04-3,91 (м, 2 H), 3,64-3,57 (м, 1 H), 3,43 (с, 1 H), 3,37-3,31 (м, 1 H), 3,15-2,90 (м, 1 H), 2,77-2,58 (м, 2 H), 2,47-2,41 (м, 1 H), 2,00-1,86 (м, 2 H), 1,53-1,03 (м, 17 H).

Ацетат аммония, стандартные условия.

DAD R_f=1,85мин.

M+H=542.

Пример 80. (6-Хлор-9Н-β-карболин-8-ил)амид 4-[2-(3,3-диметил-4-оксо-пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил]-6,6-диметилморфолин-3-карбоновой кислоты.

трет-Бутиловый эфир 4-оксопиперидин-1-карбоновой кислоты (5 г, 25 ммоль) растворяют в тетрагидрофуране (100 мл) и полученный раствор охлаждают до 0°C. К охлажденному раствору добавляют гидрид натрия (60% в минеральном масле, 2,10 г, 53 ммоль) одной порцией и полученную мутную смесь оставляют перемешиваться 10 мин.

Впоследствии добавляют йодистый метил и смеси дают нагреться до комнатной температуры в течение нескольких часов. Перемешивание продолжают в течение ночи (12 ч). Светло-оранжевую смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток распределяют между эфиром и водой. Водную фазу снова экстрагируют дополнительным количеством эфира. Объединенные экстракты промывают водой и рассолом, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют до светло-желтого твердого вещества. Твердое вещество растирают в смеси 4% этилацетата в гексане (50 мл), чтобы получить трет-бутиловый эфир 3,3-диметил-4-оксопиперидин-1-карбоновой кислоты в виде твердого вещества кремового цвета (1,8 г, 32%).

¹Н-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ 3,73 (т, 2H), 3,43 (шир. с, 2H), 2,49 (т, 2H), 1,49 (с, 9H), 1,13 (с, 6H).

Полученный таким образом трет-бутиловый эфир 3,3-диметил-4-оксопиперидин-1-карбоновой кислоты (450 мг, 1,97 ммоль) растворяют в метиленхлориде (10 мл). Добавляют трифтормукусную кислоту (305 мкл) и полученный раствор перемешивают 2 ч при комнатной температуре. Добавляют дополнительное количество трифтормукусной кислоты (300 мкл) и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре 3 суток. Светло-желтый раствор концентрируют, чтобы получить маслянистый остаток, который растирают вместе с эфиром. Твердое вещество собирают путем фильтрации с отсасыванием и сушат в вакууме. 3,3-Диметилпиперидин-4-он выделяют и используют в виде соли с трифтормукусной кислотой (381 мг, 80%).

¹Н-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 3,44-3,33 (м, 4H), 2,63-2,57 (м, 2H), 1,11 (с, 6H).

[5-(6-Хлор-9Н-β-карболин-8-илкарбамоил)-2,2-диметилморфоролин-4-ил]уксусную кислоту (100 мг, 0,24 ммоль), соль 3,3-диметилпиперидин-4-она с трифтормукусной кислотой (116 мг, 0,48 ммоль) и дизопропилэтиламин (62 мг, 85 мкл) растворяют в пиридине (3 мл) и перемешивают 10 мин. Добавляют EDC (92 мг, 0,48 ммоль) и смесь перемешивают 4 суток при комнатной температуре. Добавляют 3 мл воды и закаленную реакционную смесь концентрируют. Остаток распределяют между этилацетатом (50 мл) и 1 М водным раствором карбоната натрия (50 мл). Водную фазу экстрагируют дополнительным объемом этилацетата (50 мл) и экстракты объединяют. Эти экстракты затем промывают водой и рассолом, сушат над сульфатом натрия, фильтруют, сушат и концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток очищают хроматографически на силикагеле (хлорформ, этилацетат, градиент метанола), получая (6-хлор-9Н-β-карболин-8-ил)амид 4-[2-(3,3-диметил-4-оксопиперидин-1-ил)-2-оксоэтил]-6,6-диметилморфоролин-3-карбоновой кислоты в виде желтой пены (91 мг, 73%). бис-Хлористоводородную соль получают путем добавления 2 экв. концентрированной соляной кислоты в этанольный раствор свободного основания. После концентрирования и последующего растирания с эфиром получают соль в виде сыпучего желтого порошка.

¹Н-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ 10,67 (с, 1H), 10,37 (д, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,41 (д, 1H), 8,15 (дд, 1H), 7,82 (д, 1H), 7,71 (д, 1H), 4,07-3,92 (м, 3H), 3,83-3,89 (м, 6H), 2,79-2,68 (м, 1H), 2,62-2,40 (м, 3H), 1,41-1,36 (м, 3H), 1,27-1,22 (м, 3H), 1,18-1,13 (м, 3H), 1,07-0,99 (м, 3H).

DAD R_f=1,79мин.

MC (Ацетат аммония, стандартные условия, ES+) e/z=526 (M+H)⁺.

Пример 81. (6-Хлор-4-метил-9Н-β-карболин-8-ил)амид 6,6-диметил-4-(2-оксо-2-пирролидин-1-илэтил)морфоролин-3-карбоновой кислоты.

Желаемое соединение получают, используя способы С, Е и F, из 6-хлор-4-метил-9Н-β-карболин-8-иламина (промежуточное соединение 54) и пирролидина.

¹Н-ЯМР (300 МГц, CH₃OD-d₄): δ 9,17 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,26 (д, 1H), 8,17 (д, 1H), 4,74-4,52 (м, 3H), 4,47-4,30 (м, 1H), 3,80-3,52 (м, 3H), 3,48-3,34 (м, 4H), 3,01 (с, 3H), 1,76-1,55 (м, 4H), 1,50 (с, 3H), 1,43 (с, 3H).

Ацетат аммония, стандартные условия.

ELSD R_f=2,01 мин.

M+H=498.

Биологическое исследование.

Соединения этого изобретения являются эффективными ингибиторами IкВ киназы (IKK) и поэтому являются эффективными для лечения состояний, вызванных или обострившихся в результате активности этой киназы. In vitro и in vivo ингибирующая активность соединений формулы I в отношении IкВ киназы может быть определена с помощью различных методик, известных из уровня техники. Потенциальное средство в отношении IкВ киназы, проявляемое соединениями изобретения, может быть измерено как величина IC₅₀ (в наномоль/л), которая представляет собой концентрацию (в наномолях) соединения, которая требуется для обеспечения 50% ингибирования IкВ киназы. Ниже следуют примеры испытаний, которые могут быть использованы для оценки и выбора соединения, модулирующего IKK.

Испытание для измерения ингибирования фермента IкВ киназы.

В in vitro испытании для обнаружения и измерения ингибирующей активности против комплекса IкВ киназы с помощью кандидата фармакологического агента может быть использован полипептид, связывающий как Ser³², так и Ser³⁶ фермента IкВ (SwissProt Accession No. P25963, Swiss Institute of Bioinformatics, Geneva, Switzerland), и агент для детектирования фосфорилированного продукта, например специфического антитела, связывающегося только с фосфорилированной формой полипептида, является

или моноклональным или поликлональным (например, промышленно доступные антифосфосерин³² IкВ антитела). В примере обнаружения фосфорилированного продукта с помощью антифосфосерин³² IкВ антитела, когда образуется комплекс антитело-фосфополипептид, этот комплекс может быть обнаружен различными аналитическими методами (например, по радиоактивности, люминесценции, флуоресценции или оптическому поглощению). Для использования метода DELFIA (анализ диссоциационного усиления лантанидной флуоресценции, флуорометрия с временным разрешением, Perkin Elmer Life & Analytical Sciences Inc., Boston, MA), комплекс может быть зафиксирован или на биотинсвязывающей пластине (например, пластина, покрытая нейтравидином) и детектирован с помощью вторичного антитела, конъюгированного с европием, или на пластине, связывающей антитело (например, пластина, покрытая протеином-А), и детектирован биотинсвязывающим протеином, конъюгированным с европием (например, стрептавидин-европием). Уровень активности может коррелироваться со стандартной кривой с использованием синтетических фосфопептидов, соответствующих субстратному полипептиду. Способы получения материалов и методики этого испытания описаны ниже более подробно.

Выделение комплекса IкВ киназы.

Комплекс IкВ-α киназы готовят путем первоначального разбавления 10 мл S100 фракции HeLa S3 клеточных экстрактов (Lee et al. (1997), Cell 88:213-222) 40 мл буфера (50 mM) HEPES с pH 7,5. Затем добавляют 40% сульфата аммония и культивируют на льду в течение 30 мин. Полученную лепешку осадка снова растворяют с помощью 5 мл буферного раствора SEC (50 mM HEPES с pH 7,5, 1 mM DTT, 0,5 mM этилендиаминетрауксусной кислоты (ЭДТУК), 10 mM 2-глицерофосфата), осветляют путем центрифugирования при ускорении 20000 g в течение 15 мин и фильтруют через фильтрующий блок 0,22 мкм. Образец вводят в гель-фильтрационную FPLC колонку с 320 мл SUPEROSE-6 (Amersham Biosciences AB, Uppsala, Sweden), доведенную до равновесия буферным раствором SEC при работе со скоростью потока 2 мл/мин при температуре 4°C. Фракции, связывающие маркер с молекулярной массой 670 кДа, объединяют для активации. Затем содержащий киназу сбор активируется путем культивирования с 100 нМ MEKK1Δ (Lee et al. (1997), Cell 88:213-222), 250 мкм Mg-аденозинтрифосфата (АТФ), 10 mM MgCl₂, 5 mM DTT, 10 mM 2-глицерофосфата, 2,5 мкМ микроцистина-LR в течение 45 мин при 37°C. Активированный фермент хранят при -80°C до следующего использования.

Измерение фосфотрансферазной активности IкВ киназы.

В каждой лунке планшеты с 96 лунками предварительно культивируют соединения в различных концентрациях в 5 мкл 20% ДМСО в течение 30 мин при 25°C с 40 мкл активированного фермента, разбавленного (1:25) аналитическим буферным раствором (50 mM Hepes с pH 7,5, 5 mM DTT, 10 mM MgCl₂, 10 mM 2-глицерофосфата, 2 мкМ микроцистин-LR, 0,1% бычьего сывороточного альбумина (БСА)). В каждую лунку добавляют 5 мкл пептидного субстрата (биотин-(CH₂)₆-DRHDSGLD(фосфоС)MKD-CO NH₂), при концентрации 200+500 мкМ АТФ и культивируют в течение 1 ч до закаливания с помощью 50 мкл 50 mM буфера Hepes с pH 7,5, 0,1% БСА, 100 mM ЭДТУК. Переносят 5 мкл реакционной смеси, закаленной киназой, на планшету с протеином A (Pierce Biotechnology, Inc., Rockford, IL, USA), содержащую 90 мкл антифосфо IкВ S32/S36 антитела (Cell Signaling Technologies Beverly, MA, USA) при концентрации 2 мкг/мл. Образцы культивируют в течение 2 ч при встряхивании. Следующие 3 промывки фосфатным буфером + 0,05% Tween 20, 90 мкл стрептавидинсвязанного европиевого хелата (Perkin Elmer Life & Analytical Sciences, Boston, MA, USA) при 0,1 мкг/мл добавляют в каждую лунку и культивируют в течение 1 ч при встряхивании. Следующие 3 промывки фосфатным буфером + 0,05% Tween 20, 100 мкл раствора метода DELFIA (Perkin Elmer Life & Analytical Sciences, Boston, MA, USA) добавляют в каждую лунку. Европиевый сигнал считывается с возбуждением при 330 нм и эмиссией при 615 нм на счетчике пластин Wallac Victor (Perkin Elmer Life & Analytical Sciences, Boston, MA). Поскольку ранее было показано, что сигнал является линейной функцией концентрации фермента и времени для разбавления испытуемого фермента, интенсивность европиевого сигнала была использована для определения ингибирующей активности кандидата фармакологических агентов.

Соединения данного изобретения являются активными ингибиторами IKK комплекса. Можно признать, что соединения этого изобретения могут проявлять ингибирующую активность IкВ киназы в различной степени. В следующих аналитических методиках, таких как описанные здесь анализы *in vitro* и на основе клеток, средние значения ингибирующей концентрации IкВ киназы, IC₅₀, для соединений изобретения обычно являются ниже, чем приблизительно 10 мкмоль/л, предпочтительно приблизительно меньше 1,0 мкмоль/л и более предпочтительно приблизительно меньше 100 нмоль/л. Кроме того, соединения изобретения обладают селективностью для ингибирования IKK-2 в отличие от IKK-1.

Клеточный анализ

Клеточные линии множественной миеломы и выделение клеток ММ, произведенных пациентом.

Клетки множественной миеломы (ММ) человека RPMI 8226 и U266 получены из коллекции культур американского типа (ATCC, Manassas, VA). Все клеточные линии ММ культивируются в среде RPMI-1640, содержащей 10% плодной жидкости теленка (FBS, фирма Sigma-Aldrich Co., St. Louis, MO), 2 mM L-глутамина, 100 ед./мл пенициллина (Pen) и 100 мкг/мл стрептомицина (Strep) (GIBCO сортовые клеточные культуральные продукты, поставляемые фирмой Invitrogen Life Technologies, Carlsbad, CA).

Произведенные пациентом клетки ММ очищают из аспиратов костного мозга пациента (ВМ), используя ROSETTESEP (обогащающий набор В-клеток) систему сепарации (StemCell Technologies, Vancouver, Canada). Чистоту ММ клеток контролируют методом проточной цитометрии, используя РЕ-коньюгированное анти-CD138 антитело (BD Biosciences, Bedford, MA).

Культуры стромальных клеток костного мозга.

Образцы костного мозга (ВМ) получены от пациентов с множественной миеломой. Мононуклеарные клетки (MNCs), выделенные методом седиментации по плотности Ficoll-Hipaque, используют для адаптированных долгосрочных культур костного мозга, как описано ранее (Uchiyama et al., Blood 1993, 82:3712-3720). Клетки выращивают в буферном солевом растворе Хэнка (HBSS), содержащем 0,25% трипсина и 0,02% ЭДТУК, промывают и собирают с помощью центрифугирования.

Определение пролиферации клеток путем измерения скорости синтеза ДНК.

Пролиферацию измеряют, как описано ранее (Hideshima et al., Blood 96:2943 (2000)). Клетки ММ (3 раза по 10^4 клеток в лунке) культивируют в культуральных планшетах с 96-лунками (Corning Life Sciences, Corning, NY) в присутствии среды или IKK ингибитора этого изобретения в течение 48 ч при 37°C. Скорость синтеза ДНК измеряют с помощью меченого [3 H]-тимицина (New England Nuclear division of Perkin Elmer Life & Analytical Sciences, Boston, MA), внедренного в делящиеся клетки. Клетки импульсно метят [3 H]-тимицином (0,5 мКи/лунка) в течение последних 8 ч 48-часового культивирования. Все эксперименты осуществляют трижды.

MTT анализ жизнеспособности клеток.

Ингибирующее действие соединений изобретения на рост ММ оценивают путем измерения восстановления желтого тетразолия MTT (т.е. бромистого 3-(4,5-диметилтиазолил-2)-2,5-дифенилтетразолия) метаболически активными клетками (J. Immunol. Methods 174:311-320, 1994). Клетки из 48-часовых культур метят дозой 10 мкл раствора MTT, по 5 мг/мл в каждую лунку, в течение последних 4 ч 48-часового культивирования, затем добавляют по 100 мкл изопропанола, содержащего 0,04н. HCl. Поглощение измеряют при 570 нм, используя спектрофотометр (фирма Molecular Devices Corp., Sunnyvale CA).

Активация фактора NF-κB с помощью анализа изменения электрофоретической подвижности.

Анализы изменения электрофоретической подвижности (EMCA) проводят, как описано ранее (Hideshima et al., Oncogene, 2001, 20:4519). Вкратце, клетки ММ предварительно культивируют с IKK ингибитором этого изобретения (10 мкМ в течение 90 мин) до стимулирования TNF-α (5 нг/мл) в течение 10-20 мин. Затем клетки таблетируют, повторно суспенсируют в 400 мкл буферного раствора гипертонического лизиса (20 мМ НЕРЕС, pH 7,9, 10 мМ KCl, 1 мМ ЭДТУК, 0,2% Triton X-100, 1 мМ Na₃VO₄, 5 мМ NaF, 1 мМ PMSF, 5 мкг/мл лейпептина, 5 мкг/мл аprotинина) и выдерживают на льду в течение 20 мин. После центрифугирования (14000 g в течение 5 мин) при 4°C нуклеарную таблетку экстрагируют буферным раствором (100 мкл) гипертонического лизиса (20 мМ НЕРЕС, pH 7,9, 400 мМ NaCl, 1 мМ ЭДТУК, 1 мМ Na₃VO₄, 5 мМ NaF, 1 мМ PMSF, 5 мкг/мл лейпептина, 5 мкг/мл аprotинина) на льду в течение 20 мин. После центрифугирования (14000 g в течение 5 мин) при 4°C жидкость над осадком собирают как нуклеарный экстракт. В двунитевый NF-κB согласованный олигонуклеотидный зонд (5'-GGGGACTTCCCC-3' Santa Cruz Biotechnology Inc., Santa Cruz CA) вводят концевую изотопную метку [32 P]АТФ (50 мКи при 222 TBq/mM; New England Nuclear division of Perkin Elmer Life & Analytical Sciences, Boston, MA). Связывающие взаимодействия, включающие 1 нг олигонуклеотида и 5 мкг нуклеарного протеина, осуществляют при комнатной температуре в течение 20 мин при суммарном объеме 10 мкл связывающего буфера (10 мМ Трис-HCl, pH 7,5, 50 мМ NaCl, 1 мМ MgCl₂, 0,5 мМ ЭДТУК, 0,5 мМ DTT, 4 об.% глицерина и 0,5 мкг поли-(dI-dC) (Amersham Biosciences AB, Uppsala, Sweden). Для анализа чрезмерного изменения в реакционную смесь заранее добавляют (за 5 мин) 1 мкг анти-p65 NF-κB Ab, сразу после добавления зонда с радиоактивной меткой. Эти образцы наносят на 4% гель полиакриламида, переносят на ватманскую бумагу (Whatman International, Maidstone, UK) и визуализируют с помощью авторадиографии.

Анализ пролиферации клеток диффузной лимфомы больших В-клеток (DLBCL).

Клеточные линии DLBCL типа ABC (Ly3 и Ly10) и типа GCB (Ly7 и Ly19) (Alizadeh et al. (2000), Nature 403:503-511; Davis et al. (2001), J. Exp. Med. 194:1861-1874) выдерживают в среде для роста (Iscove DMEM + 10% FBS) путем пропускания клеток 2 раза в неделю. Клетки оставляют без питания в течение ночи в среде Iscove DMEM + 0,5% FBS в течение ночи до высеивания в пролиферационном анализе. В день анализа клетки подсчитывают и контролируют их жизнеспособность, используя окрашивание красителем Trypan Blue. Для клеток Ly3 и Ly10 высевают по 5000 клеток в среде для роста в каждую лунку в 96-луночную планшету. Клетки Ly7 и Ly19 высевают по 10000 клеток в лунку. Ингибиторы IKK сначала растворяют в ДМСО и затем разбавляют в среде для роста до достижения конечной концентрации 80-0,01 мкМ. Каждую концентрацию высевают 3 раза. Жизнеспособность клеток определяют, используя стандартный анализ WST-1 жизнеспособности клеток (Roche Applied Science, Indianapolis, IN).

Анализ выделения цитокина моноцитов периферической крови человека (PBMC).

Моноциты периферической крови (PBMC) человека очищают из цельной крови нормальных доноров с помощью градиентного способа Ficoll. После промывки фосфорным буфером PBMC повторно супензируют в среде AIM-V. Последовательно разбавляют IKK ингибиторы этого изобретения в 100% ДМСО, добавляют по 1 мкл на дно 96-луночной планшеты и смешивают со 180 мкл $4,5 \cdot 10^5$ PBMC в среде AIM-V в каждой лунке. После предварительного выдерживания с ингибитором при 37°C в течение 40 мин клетки стимулируют дозой или 20 мкл липополисахарида (LPS, 100 нг/мл), или 20 мкл анти-CD3 (0,25 мкг/мл) и анти-CD28 (0,25 мкг/мл) (Pharmingen division of BD Biosciences, Bedford, MA) при 37°C в течение 5 ч. Жидкость над осадком собирают и определяют выделение IL-1β или TNF-α, используя стандартные, имеющиеся в продаже наборы иммуноферментного анализа ELISA.

Анализ выделения матричных металлопротеаз человеческих хондроцитов.

Клеточную линию SW1353 человеческих хондроцитов (ATCC, Manassas, VA) культивируют в среде, содержащей 10% плодной жидкости теленка (Hyclone, Logan, UT), 2 мМ L-глутамина (GIBCO сортовые клеточные культуральные продукты, поставляемые фирмой Invitrogen Life Technologies, Carlsbad, CA) и 1% Pen/Strep (GIBCO). Клетки высевают в 96-луночную поли-D-лизиновую планшету (BD BIO-COAT, Black/Clear bottom, BD Biosciences, Bedford, MA). Последовательно разбавленные IKK ингибиторы в количестве 1 мкл добавляют в каждую лунку 96-луночной планшеты и смешивают со 180 мкл $4,5 \cdot 10^5$ хондроцитов в каждую лунку. После предварительного выдерживания клеток с соединениями в течение 1 ч при 37°C клетки стимулируют дозой 20 мкл IL-1β (10 нг/мл, R&D Systems Inc.) при 37°C в течение 24 ч. Затем жидкость над осадком собирают и оценивают в отношении продуцирования матричных металлопротеаз, используя имеющиеся в продаже наборы ELISA.

Анализ человеческого фибробластоподобного синовиоцита.

Клетки человеческого фибробластоподобного синовиоцита, выделенные из RA синовиальных тканей, полученные при восстановительной хирургии сустава, предоставлены фирмой Cell Applications Inc. (San Diego, CA). Ингибиторы IKK изобретения тестируют их на способность блокировать индуцированное TNF или IL-1β выделение IL-6 или IL-8 из этих клеток, используя имеющиеся в продаже наборы ELISA. Условия культивирования клеток и методы анализа описаны в работе Aupperle et al., Journal of Immunology, 163:427-433 (1999).

Анализ тучных клеток, полученных из пуповинной крови человека.

Пуповинную кровь человека получают от фирмы Cambrex (Walkersville, MD). Тучные клетки дифференцируют и культивируют таким же образом, как описано в работе Hsieh et al., J. Exp. Med., 193:123-133 (2001). Ингибиторы IKK изобретения тестируют на их способность блокировать индуцированное IgE- или LPS выделение TNF-α, используя имеющиеся в продаже наборы ELISA.

Дифференцировка остеокласта и функциональный анализ.

Предшественники человеческого остеокласта получают в виде, сохраненном в криогенных условиях, от фирмы Cambrex (Walkersville, MD). Клетки дифференцируют в культуре, руководствуясь инструкциями от изготовителя. Ингибиторы IKK изобретения тестируют на их способность блокировать дифференцировку, резорбцию кости и разрушение коллагена, как описано ранее (см. Khapli, C.M., Journal of Immunol, 171:142-151 (2003); Karsdal, M.A., J. Biol. Chem., 278:44975-44987 (2003); и Takami, M., Journal of Immunol, 169:1516-1523 (2002)).

Крысиные модели деформирующего артрита.

Обнаружено, что некоторые соединения этого изобретения являются активными в одной или нескольких крысиных моделях деформирующего артрита. Такое тестирование известно из литературы и включает стандартную LPS крысиную модель, которая описана в работе Conway et al., "Inhibition of Tumor Necrosis Factor-α (TNF-α) Production and Arthritis in the Rat by GW3333, Dual Inhibitor of TNF-Converting Enzyme and Matrix Metalloproteinases", J. Pharmacol. Exp. Ther. 298(3), 900-908 (2001); крысиную модель адьювантного артрита, которая описана Barry M. Weichman, автором главы в книге «Pharmacological Methods in the Control of Inflammation» (1989), pp. 363-380, Rat Adjuvant Arthritis: A Model of Chronic Inflammation» (Alan R. Liss Inc. Publisher); и крысиную модель индуцированного коллагеном артрита, которая описана D.E.Trentham и R.A. Dynesuis-Trentham, авторами главы в книге «Pharmacological Methods in the Control of Inflammation» (1989), pp. 395-413, Type II, Collagen Induced Arthritis in the Rat» (Alan R. Liss Inc Publisher). Кроме того, см. работу A. Bendele, J. McComb, T. Gould, T. McAbee, G. Sennello, E. Chlipala и M. Guy. "Animal Models of Arthritis: Relevance to Human Disease" в журнале Toxicologic Pathology (1999), vol 27 (1), 134-142.

На основании результатов, полученных в одной или нескольких крысиных моделях, таких как одна из описанных выше, обнаружено, что соединения формулы II-С неожиданно являются наилучшими по сравнению с другими соединениями, в которых кольцо А представляет собой пиридиновое кольцо. Кроме того, в крысиных моделях обнаружено, что соединения формулы III-А-а, особенно соединения формулы III-А-aa, неожиданно являются наилучшими по сравнению с другими соединениями, в которых кольцо А представляет собой морфолиновое кольцо.

Поскольку в описании представлен ряд вариантов воплощения данного изобретения, очевидно, что основные примеры изобретения могут быть изменены, обеспечивая и другие варианты воплощения, в которых использованы соединения и способы настоящего изобретения. Следовательно, объем этого изобретения определяется прилагаемой формулой изобретения, а не определенными вариантами воплощения, которые представлены в примерах.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, имеющее формулу



II-C

где Y означает N или CH;

R¹ представляет собой водород, галоид, C₁₋₃алифатическую группу, амино-, циано-, (C₁₋₃алкил)₁₋₂амино-, C₁₋₃алкокси-, -CONH₂, -NHCOCF₃ или -CH₂NH₂;

R² означает водород, галоид, C₁₋₃алифатическую группу, -CF₃;

R³ представляет собой водород, галоид, C₁₋₆алифатическую группу, C₁₋₆галоидалкил, C₁₋₆алкокси-, гидрокси-, амино-, циано- или (C₁₋₆алкил)₁₋₂амино-; и

R^{6a} выбирают из C₁₋₆алифатической группы или галоида.

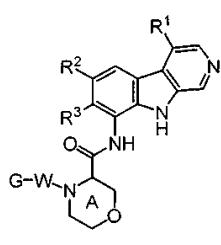
2. Соединение по п.1, в котором R^{6a} означает метил.

3. Соединение по п.2, в котором R¹ представляет собой водород, метил, амино- или фтор; R² означает водород или галоид и R³ означает водород, галоид или C₁₋₄алкокси-.

4. Соединение по п.3, в котором Y представляет собой CH.

5. Соединение по п.3, в котором Y означает N.

6. Соединение, имеющее формулу



III-A

или его фармацевтически приемлемая соль,

где кольцо А замещено 0-4 радикалами R^{6b};

каждый R^{6b} независимо выбирают из C₁₋₃алифатической группы или -N(R⁷)₂, и два радикала R^{6b} при одном и том же или при смежных атомах углерода необязательно взяты вместе с промежуточными атмами углерода, образуя 5-6-членное кольцо, имеющее 1-2 кольцевых гетероатома, которые выбирают из N, O или S;

W означает -Q-, -Q-C(O)-, -C(R⁹)₂-C(R⁹)(R¹²)- или -C(R⁹)₂-[C(R⁹)(R¹²)]₂-;

Q представляет собой -C(R⁹)₂- или -C(R⁹)₂C(R⁹)₂-;

G означает -OH, -NR⁴R⁵, -N(R⁹)CONR⁴R⁵, -N(R⁹)SO₂(C₁₋₃алифатический радикал), -N(R⁹)COCF₃, -N(R⁹)CO(C₁₋₆алифатический радикал), -N(R⁹)CO(гетероциклический радикал), -N(R⁹)CO(гетероарил), -N(R⁹)CO(арил), 3-7-членное гетероциклическое кольцо или 5-6-членный гетероарил, в котором каждый гетероарил, арил и гетероциклический радикал G необязательно замещен 1-3 радикалами R¹⁰;

R¹ представляет собой водород, галоид, C₁₋₃алифатический радикал, амино-, циано-, (C₁₋₃алкил)₁₋₂амино-, C₁₋₃алкокси-, -CONH₂, -NHCOCF₃ или -CH₂NH₂;

R² означает водород, галоид, C₁₋₃алифатический радикал, -CF₃;

R³ представляет собой водород, галоид, C₁₋₆алифатический радикал, C₁₋₆галоидалкил, C₁₋₆алкокси-, гидрокси-, амино-, циано- или (C₁₋₆алкил)₁₋₂аминогруппу;

R⁴ означает водород, 5-6-членный гетероциклический радикал или C₁₋₆алифатический радикал;

R⁵ представляет собой водород, C₁₋₆алифатическую группу или 5-6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее 1-2 кольцевых гетероатома, которые выбирают из N, O или S, где R⁵ необязательно замещен галоидом, -OR⁷, -CN, -SR⁸, -S(O)₂R⁸, -S(O)₂N(R⁷)₂, -C(O)R⁷, -CO₂R⁷, -N(R⁷)₂, -C(O)N(R⁷)₂, -N(R⁷)C(O)R⁷, -N(R⁷)CO₂R⁸ или -N(R⁷)C(O)N(R⁷)₂;

каждый R⁷ независимо выбирают из водорода или C₁₋₄алифатической группы или два радикала R⁷ при одном и том же атоме азота взяты вместе с азотом, образуя 5-6-членное гетероарильное или гетероциклическое кольцо;

каждый R⁸ независимо выбирают из C₁₋₄алифатической группы;

каждый R⁹ независимо выбирают из водорода или C₁₋₃алифатической группы;

каждый R¹⁰ независимо выбирают из оксогруппы, -R¹¹, -T-R¹¹ или -V-T-R¹¹;

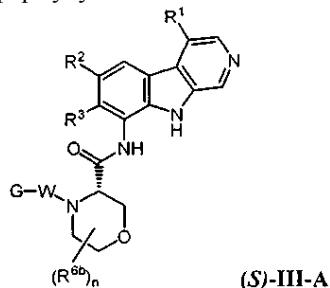
каждый R¹¹ независимо выбирают из C₁₋₆алифатической группы, галоида, -S(O)₂N(R⁷)₂, -OR⁷, -CN, -SR⁸, -S(O)₂R⁸, -C(O)R⁷, -CO₂R⁷, -N(R⁷)₂, -C(O)N(R⁷)₂, -N(R⁷)C(O)R⁷, -N(R⁷)CO₂R⁷ или -N(R⁷)C(O)N(R⁷)₂;

T представляет собой линейную или разветвленную C₁₋₄алкиленовую цепочку;

V означает -O-, -N(R⁷)-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -C(O)- или -CO₂-;

R¹² представляет собой водород или аминокислотную боковую цепочку.

7. Соединение по п.6, имеющее формулу



где n означает 0-4 и R¹, R², R³, W, G и R^{6b} такие, как определено в п.6.

8. Соединение по п.7, в котором

R¹ означает водород, галоид, метил или амино-;

R² представляет собой водород, метил или галоид;

R³ означает водород, галоид, алcoxси- или (C₁₋₆алифатическую)₂аминогруппу;

n означает 0-2;

R^{6b} является C₁₋₃алифатической группой;

W означает -Q-, -Q-C(O)-, -C(R⁹)₂-C(R⁹)(R¹²)- или -C(R⁹)₂-[C(R⁹)(R¹²)]₂-;

Q представляет собой -C(R⁹)₂- или -C(R⁹)₂C(R⁹)₂-;

G означает -NR⁴R⁵, -N(R⁹)CONR⁴R⁵, -N(R⁹)SO₂(C₁₋₃алифатический радикал), -N(R⁹)COCF₃, -N(R⁹)CO(C₁₋₆алифатический радикал), -N(R⁹)CO(гетероциклический радикал), -N(R⁹)CO(гетероарил), -N(R⁹)CO(арил), 5-6-членное гетероциклическое кольцо или 5-6-членный гетероарил, в котором каждый гетероарил, арил и гетероциклический радикал G необязательно замещен 1-3 радикалами R¹⁰;

R⁴ означает водород или C₁₋₆алифатический радикал;

R⁵ представляет собой водород или C₁₋₆алифатическую группу, которая необязательно замещена галоидом, -OR⁷, -CN, -SR⁸, -S(O)₂R⁸, -S(O)₂N(R⁷)₂, -C(O)R⁷, -CO₂R⁷, -N(R⁷)₂, -C(O)N(R⁷)₂, -N(R⁷)C(O)R⁷, -N(R⁷)CO₂R⁸ или -N(R⁷)C(O)N(R⁷)₂;

каждый R⁷ независимо выбирают из водорода или C₁₋₄алифатической группы либо два радикала R⁷ при одном и том же атоме азота взяты вместе с азотом, образуя 5-6-членное гетероарильное или гетероциклическое кольцо;

каждый R⁸ независимо выбирают из C₁₋₄алифатической группы;

R⁹ представляет собой водород;

каждый R¹⁰ независимо выбирают из оксогруппы, -R¹¹, -T-R¹¹, или -V-T-R¹¹;

каждый R¹¹ независимо выбирают из C₁₋₆алифатической группы, галоида, -S(O)₂N(R⁷)₂, -OR⁷, -CN, -SR⁸, -S(O)₂R⁸, -C(O)R⁷, -CO₂R⁷, -N(R⁷)₂, -C(O)N(R⁷)₂, -N(R⁷)C(O)R⁷, -N(R⁷)CO₂R⁸ или -N(R⁷)C(O)N(R⁷)₂;

T означает линейную или разветвленную C₁₋₄алкиленовую цепочку;

V представляет собой -O-, -N(R⁷)-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -C(O)- или -CO₂-;

R¹² означает водород, C₁₋₆алифатическую группу, замещенный или незамещенный фенил либо замещенный или незамещенный бензил.

9. Соединение по п.8, в котором

R¹ означает водород, метил, фтор или амино-;

R² является хлором;

R³ представляет собой водород или алcoxси-;

n означает 0 или 2;

R^{6b} является метилом;

W означает -Q-, -Q-C(O)-, -C(R⁹)₂-C(R⁹)(R¹²)-;

Q представляет собой -C(R⁹)₂- или -C(R⁹)₂C(R⁹)₂-;

G означает -NR⁴R⁵, -N(R⁹)CONR⁴R⁵, -N(R⁹)COCF₃, -N(R⁹)CO(C₁₋₆алифатический радикал), -N(R⁹)CO(гетероциклический радикал), -N(R⁹)CO(гетероарил), 5-6-членное гетероциклическое кольцо или 5-6-членный гетероарил, в котором каждый гетероарил, арил и гетероциклический радикал G необя-

зательно замещен 1-3 радикалами R¹⁰;

R⁴ означает водород или C₁₋₆алифатическую группу;

R⁵ представляет собой водород или C₁₋₆алифатическую группу;

каждый R⁷ независимо выбирают из водорода или C₁₋₄алифатической группы либо два радикала R⁷ при одном и том же атоме азота взяты вместе с азотом, образуя 5-6-членное гетероарильное или гетероциклическое кольцо;

каждый R⁸ независимо выбирают из C₁₋₄алифатической группы;

R⁹ представляет собой водород;

каждый R¹⁰ независимо выбирают из оксо, R¹¹, T-R¹¹ или V-T-R¹¹;

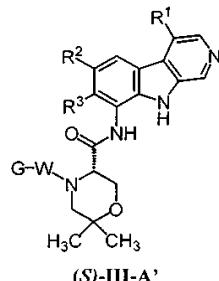
каждый R¹¹ независимо выбирают из C₁₋₆алифатической группы, галоида, -C(O)₂N(R⁷)₂, -OR⁷, -CN, -SR⁸, -C(O)₂R⁸, -C(O)R⁷, -CO₂R⁷, -N(R⁷)₂, -C(O)N(R⁷)₂, -N(R⁷)C(O)R⁷, -N(R⁷)CO₂R⁷ или -N(R⁷)C(O)N(R⁷)₂;

T означает линейную или разветвленную C₁₋₄алкиленовую цепочку;

V представляет собой -O-, -N(R⁷)-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -C(O)- или -CO₂-;

R¹² означает водород, C₁₋₆алифатическую группу, фенил или бензил.

10. Соединение, имеющее формулу



или его фармацевтически приемлемая соль,

где R¹ означает водород, метил, фтор или амино-;

R² является хлором;

R³ представляет собой водород или алкокси-;

W означает -Q-, -Q-C(O)- или -C(R⁹)₂-C(R⁹)(R¹²)-;

Q представляет собой -C(R⁹)₂- или -C(R⁹)₂C(R⁹)₂-;

G означает -NR⁴R⁵, -N(R⁹)CONR⁴R⁵, -N(R⁹)COCF₃, -N(R⁹)CO(C₁₋₆алифатический радикал), -N(R⁹)CO(гетероциклический радикал), -N(R⁹)CO(гетероарил), 5-6-членное гетероциклическое кольцо или 5-6-членный гетероарил, в котором каждый гетероарил, арил и гетероциклический радикал G не обязательно замещен 1-3 радикалами R¹⁰;

R⁴ означает водород или C₁₋₆алифатическую группу;

R⁵ представляет собой водород или C₁₋₆алифатическую группу;

каждый R⁷ независимо выбирают из водорода или C₁₋₄алифатической группы либо два радикала R⁷ при одном и том же атоме азота взяты вместе с азотом, образуя 5-6-членное гетероарильное или гетероциклическое кольцо;

каждый R⁸ независимо выбирают из C₁₋₄алифатической группы;

R⁹ представляет собой водород;

каждый R¹⁰ независимо выбирают из оксо, R¹¹, T-R¹¹ или V-T-R¹¹;

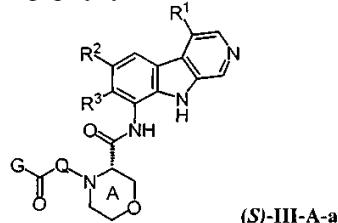
каждый R¹¹ независимо выбирают из C₁₋₆алифатической группы, галоида, -C(O)₂N(R⁷)₂, -OR⁷, -CN, -SR⁸, -C(O)₂R⁸, -C(O)R⁷, -CO₂R⁷, -N(R⁷)₂, -C(O)N(R⁷)₂, -N(R⁷)C(O)R⁷, -N(R⁷)CO₂R⁷ или -N(R⁷)C(O)N(R⁷)₂;

T означает линейную или разветвленную C₁₋₄алкиленовую цепочку;

V представляет собой -O-, -N(R⁷)-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -C(O)- или -CO₂-;

R¹² означает водород, C₁₋₆алифатическую группу, фенил или бензил.

11. Соединение по п.10, имеющее формулу



где R¹ означает водород, галоид, метил или амино-;

R² представляет собой водород, метил или галоид;

R³ означает водород, галоид, алкокси- или (C₁₋₆алифатическую)₂аминогруппу;

кольцо А замещено 0-2 радикалами R^{6b};

R^{6b} является C₁₋₃алифатической группой;

Q представляет собой -C(R⁹)₂- или -C(R⁹)₂C(R⁹)₂-;

G означает $-NR^4R^5$ либо замещенное или незамещенное 5-6-членное гетероциклическое кольцо;
 R^4 представляет собой водород или C_{1-6} алифатическую группу;

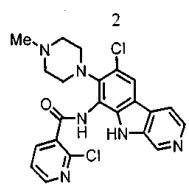
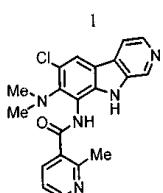
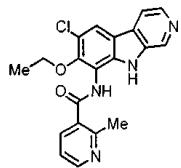
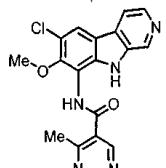
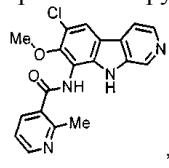
R^5 означает водород или C_{1-6} алифатическую группу, которая необязательно замещена галоидом,
 $-OR^7$, $-CN$, $-SR^8$, $-C(O)R^8$, $-C(O)_2N(R^7)_2$, $-C(O)R^7$, $-CO_2R^7$, $-N(R^7)_2$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^7$,
 $-N(R^7)CO_2R^8$ или $-N(R^7)C(O)N(R^7)$;

каждый R^7 независимо выбирают из водорода или C_{1-4} алифатической группы либо два радикала R^7 при одном и том же атоме азота взяты вместе с азотом, образуя 5-6-членное гетероарильное или гетероциклическое кольцо;

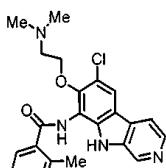
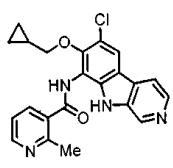
каждый R^8 независимо выбирают из C_{1-4} алифатической группы;

каждый R^9 независимо представляет собой водород или C_{1-3} алифатическую группу.

12. Соединение, выбранное из группы, состоящей из

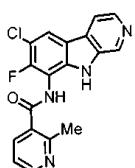


3

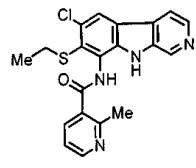


10

11

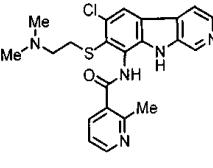


15

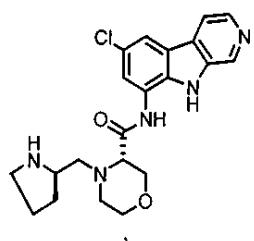


16

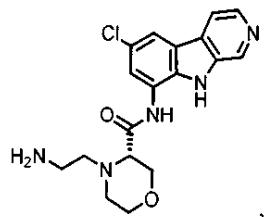
17



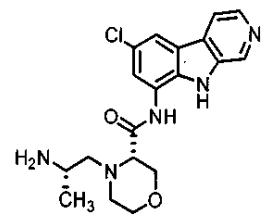
18



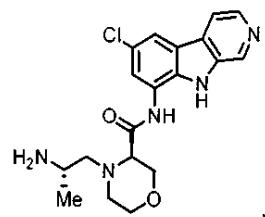
20



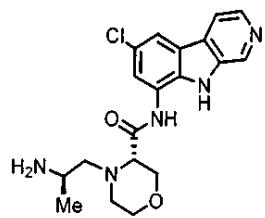
22



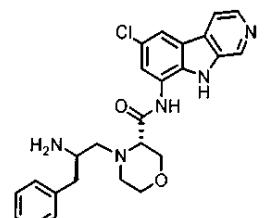
23



24



26



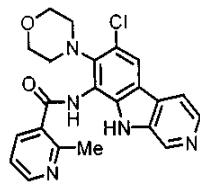
27



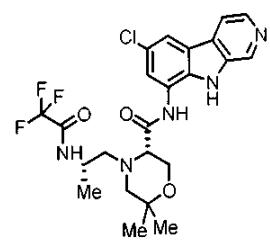
28



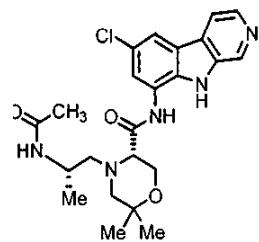
35



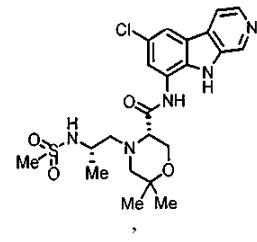
36



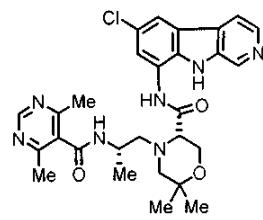
39



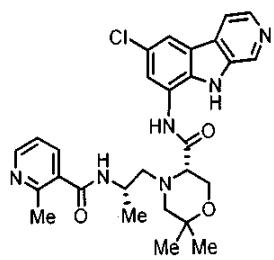
40



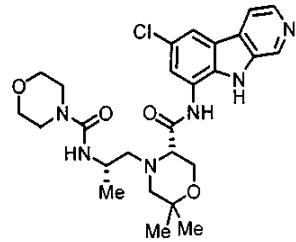
41



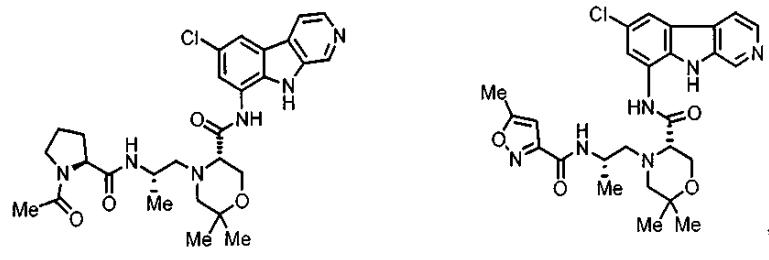
42



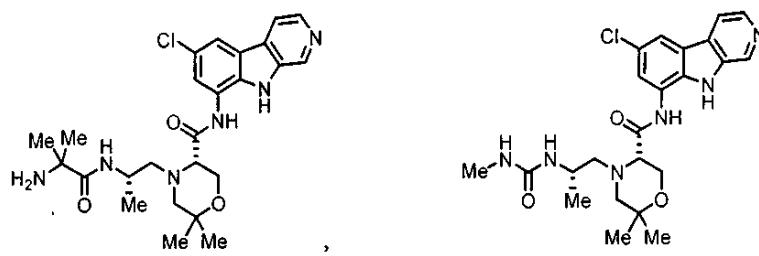
43



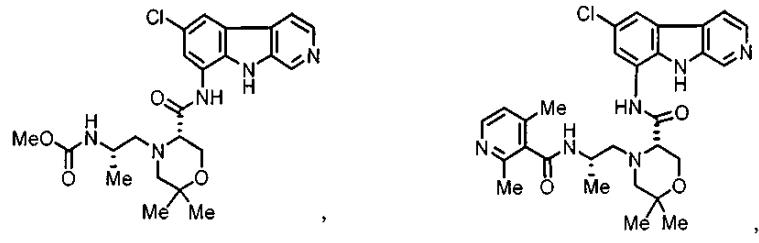
44



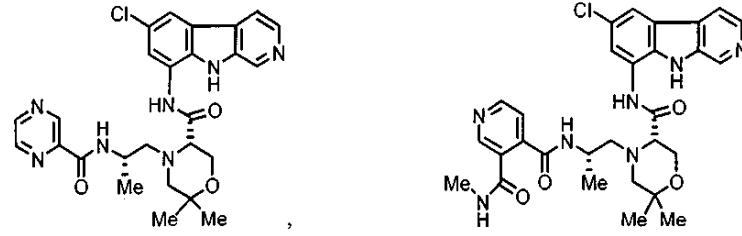
45



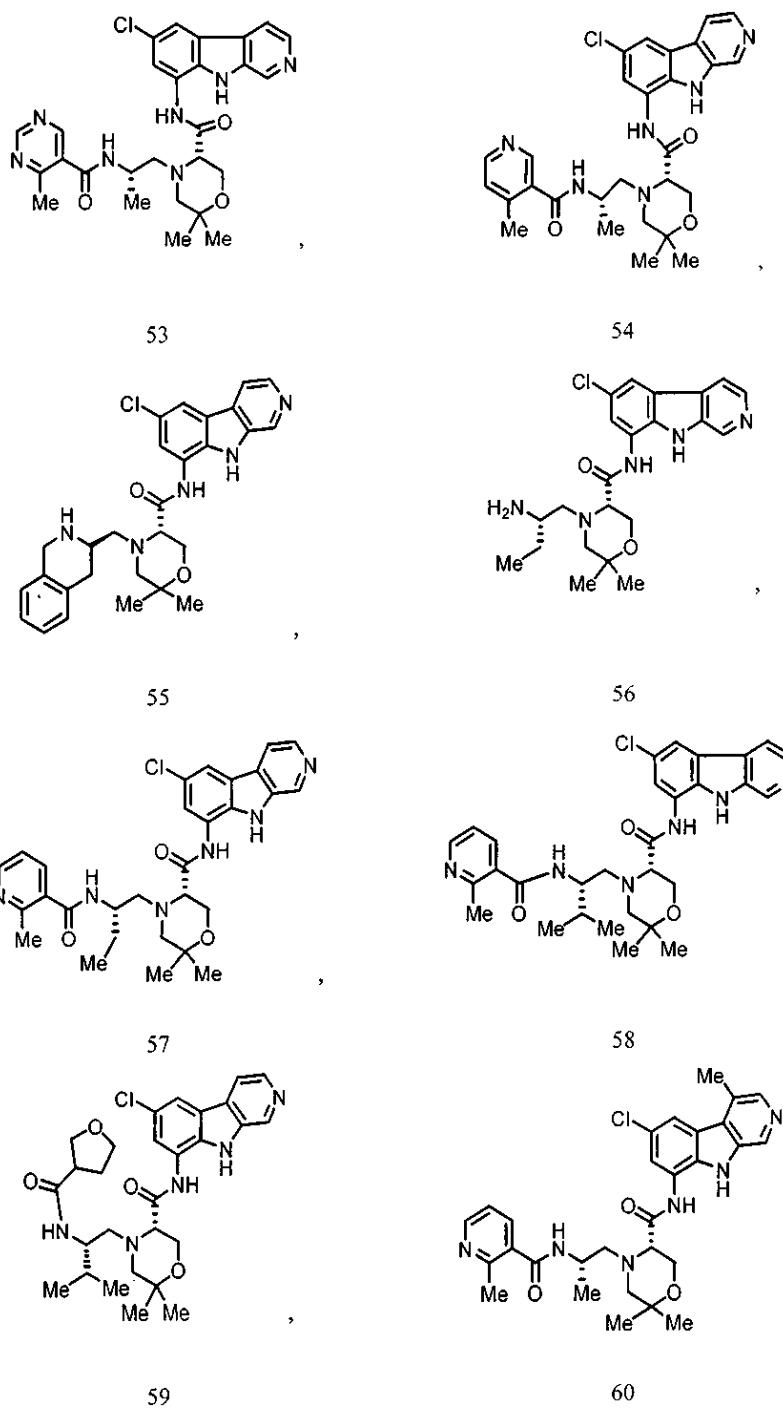
47

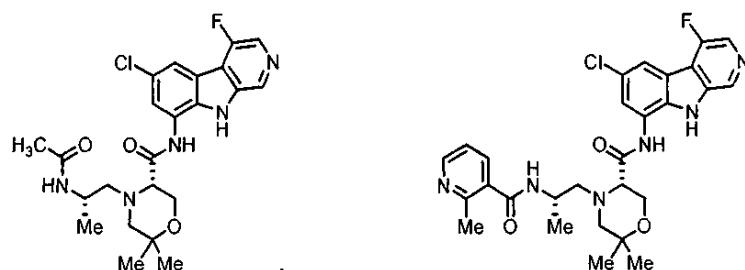


49



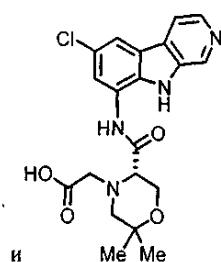
51





61

62



63

13. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по пп.1, 6 или 10 и фармацевтически приемлемый носитель.

14. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по п.12 и фармацевтически приемлемый носитель.

15. Способ лечения IKK-опосредованного заболевания, заключающийся в назначении пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения по пп.1, 6 или 10.

16. Способ по п.15 для лечения воспалительных заболеваний или заболеваний, связанных с иммунитетом.

17. Способ по п.15 для лечения деформирующего артрита, астмы, псориаза, псориазного артрита, хронического обструктивного легочного заболевания, воспалительного заболевания кишечника или рассеянного склероза.

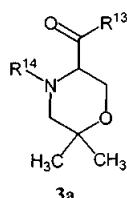
18. Способ по п.15 для лечения рака.

19. Способ по п.18 для лечения рака, лимфомы, множественной миеломы, остеолитического костного метастаза, рака головы или шеи, рака легких, рака предстательной железы или рака поджелудочной железы.

20. Способ по п.19 для лечения рака, представляющего собой лимфому.

21. Способ подавления IKK у пациента, который нуждается в лечении, заключающийся в назначении пациенту соединения по пп.1, 6 или 10.

22. Соединение, имеющее формулу



где R¹³ представляет собой галоид, OH, OR¹⁵ или защитную группу карбоновой кислоты;

R¹⁵ означает алифатическую группу, арил, гетероарил, аралкил или гетероаралкил;

R¹⁴ представляет собой защитную группу амина, водород или группу -W-G;

W означает -Q-, -Q-C(O)-, или -C(R⁹)₂-C(R⁹)(R¹²)-, или -C(R⁹)₂-[C(R⁹)(R¹²)]₂-;

Q представляет собой -C(R⁹)₂- или -C(R⁹)₂C(R⁹)₂;

G означает -OH, -NR⁴R⁵, -N(R⁹)CONR⁴R⁵, -N(R⁹)SO₂(C₁₋₃алифатический радикал), -N(R⁹)COCF₃, -N(R⁹)CO(C₁₋₆алифатический радикал), -N(R⁹)CO(гетероциклический радикал), -N(R⁹)CO(гетероарил), -N(R⁹)CO(арил), 3-7-членное гетероциклическое кольцо или 5-6-членный гетероарил, в котором каждый гетероарил, арил и гетероциклический радикал G необязательно замещен 1-3 радикалами R¹⁰;

R⁴ означает водород, 3-7-членный гетероциклический радикал или C₁₋₆алифатическую группу;

R⁵ представляет собой водород, C₁₋₆алифатическую группу или 3-7-членное гетероциклическое кольцо, имеющее 1-2 кольцевых гетероатома, которые выбирают из N, O или S, где R⁵ необязательно замещен галоидом, -OR⁷, -CN, -SR⁸, -S(O)₂R⁸, -S(O)₂N(R⁷)₂, -C(O)R⁷, -CO₂R, -N(R⁷)₂, -C(O)N(R⁷)₂, -N(R⁷)C(O)R⁷, -N(R⁷)CO₂R⁸ или -N(R⁷)C(O)N(R⁷)₂;

каждый R⁷ независимо выбирают из водорода или C₁₋₄алифатической группы либо два радикала R⁷ при одном и том же атоме азота взяты вместе с азотом, образуя 5-6-членное гетероарильное или гетероциклическое кольцо;

каждый R⁸ независимо выбирают из C₁₋₄алифатической группы;

каждый R⁹ независимо выбирают из водорода или C₁₋₃алифатической группы;

каждый R¹⁰ независимо выбирают из оксогруппы, -R¹¹, -T-R¹¹ или -V-T-R¹¹;

каждый R¹¹ независимо выбирают из C₁₋₆алифатической группы, галоида, -S(O)₂N(R⁷)₂, -OR⁷, -CN, -SR⁸, -S(O)₂R⁸, -C(O)R⁷, -CO₂R⁷, -N(R⁷)₂, -C(O)N(R⁷)₂, -N(R⁷)C(O)R⁷, -N(R⁷)CO₂R⁷ или -N(R⁷)C(O)N(R⁷)₂;

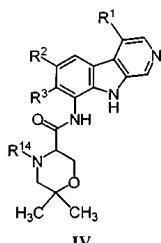
T представляет собой линейную или разветвленную C₁₋₄алкиленовую цепочку;

V означает -O-, -N(R⁷)-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -C(O)- или -CO₂-;

R¹² представляет собой водород или аминокислотную боковую цепочку.

23. Соединение по п.22, которое представляет собой (S)-3а.

24. Соединение, имеющее формулу



где R¹⁴ представляет собой защитную группу амина или водород;

R¹ означает водород, галоид, C₁₋₃алифатическую группу, амино-, циано-, (C₁₋₃алкил)₁₋₂амино-, C₁₋₃алкокси-, -CONH₂, -NHCOCF₃ или -CH₂NH₂;

R² представляет собой водород, галоид, C₁₋₃алифатическую группу, -CF₃;

R³ означает водород, галоид, C₁₋₆алифатическую группу, C₁₋₆галоидалкил, C₁₋₆алкокси-, гидрокси, амино-, циано- или (C₁₋₆алкил)₁₋₂амино-.

25. Соединение по п.24, которое представляет собой (S)-IV.

26. Способ лечения воспалительных заболеваний или заболеваний, связанных с иммунитетом, заключающийся в назначении пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения по пп.1, 6 или 10.

27. Способ по п.26 для лечения деформирующего артрита, астмы, псориаза, псориазного артрита, хронического обструктивного легочного заболевания, воспалительного заболевания кишечника или рассеянного склероза.

28. Способ лечения рака, заключающийся в назначении пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения по пп.1, 6 или 10.

29. Способ по п.28 для лечения рака, лимфомы, множественной миеломы, остеолитического костного метастаза, рака головы или шеи, рака легких, рака предстательной железы или рака поджелудочной железы.

30. Способ по п.29 для лечения рака, представляющего собой лимфому.

