

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 034427

(13) B1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
2020.02.06

(21) Номер заявки  
201792170

(22) Дата подачи заявки  
2016.04.14

(51) Int. Cl. C07D 487/04 (2006.01)  
A61K 31/551 (2006.01)  
A61P 3/00 (2006.01)  
A61P 25/00 (2006.01)

## (54) ПРОИЗВОДНЫЕ ИНДОЛА

(31) P1500169

(32) 2015.04.15

(33) HU

(43) 2018.03.30

(86) PCT/IB2016/052110

(87) WO 2016/166684 2016.10.20

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
РИХТЕР ГЕДЕОН НИРТ. (HU)

(72) Изобретатель:  
Беке Дьюла, Элеш Янош, Борош  
Андраш, Фаркаш Шандор, Кешерю  
Дьёрдь Миклош (HU)

(74) Представитель:  
Новоселова С.В., Липатова И.И.,  
Дошечкина В.В., Хмара М.В.,  
Пантелеев А.С., Ильмер Е.Г., Осипов  
К.В. (RU)

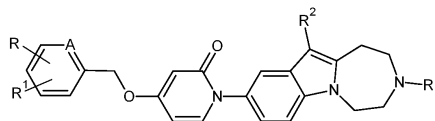
(56) US-A1-2014206696

WO-A1-2011127643

WO-A1-2010141539

ENNIS M. D. ET AL.: "2,3,4,5-Tetrahydro-  
and 2,3,4,5,11,11a-Hexahydro-1H-[1,4]diazepino  
[1,7-a]indoles: New Templates for 5H2c Agonists",  
BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY  
LETTERS, PERGAMON, AMSTERDAM, NL,  
vol. 13, no. 14, 21 July 2003 (2003-07-21),  
pages 2369-2372, XP002577910, ISSN: 0960-894X,  
DOI: 10.1016/S0960-894X(03)00403-7 [retrieved on  
2003-05-21] compound 13

(57) Изобретение относится к соединениям общей формулы (I)



(I)

к новым замещенным производным диазепиноиндола общей формулы (I) и к их фармацевтически приемлемым солям, а также к фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения, к их новым промежуточным соединениям, а также к применению таких соединений в лечении или предотвращении расстройств, связанных с активностью рецептора 1 меланинконцентрирующего гормона.

B1

034427

034427

B1

### Область техники

Изобретение относится к новым замещенным производным диазепино-индола общей формулы (I) и к их фармацевтически приемлемым солям, а также к фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения, к их новым промежуточным соединениям, а также к применению таких соединений в лечении или предотвращении расстройств, связанных с активностью рецептора 1 меланинконцентрирующего гормона.

### Предшествующий уровень техники

Меланинконцентрирующий гормон (МСН, от англ. Melanin-Concentrating Hormone), представляющий собой циклический нейропептид, состоит из 19 аминокислот и был впервые описан в гипофизе лосося и выделен из его экстракта (Kawauchi et al., *Nature* 305: 321-323 (1983)). Позднее МСН был также идентифицирован у млекопитающих в виде циклического нонадекапептида.

Первый рецептор МСН (позднее названный МСНR1, от англ. Melanin-Concentrating Hormone Receptor 1), представляющий собой сопряженный с G-белком рецептор (GPCR, от англ. G-protein Coupled Receptor), был идентифицирован "обратным фармакологическим" методом, а именно было показано, что у млекопитающих МСН является природным лигандом орфанного рецептора GPCR (SLC1). Впоследствии был также идентифицирован второй рецептор МСН (МСНR2). У человека можно обнаружить оба подтипа рецептора, тогда как у грызунов - только МСНR1.

Рецептор 1 меланинконцентрирующего гормона (МСНR1) играет важную роль в регуляции энергетического гомеостаза, потребления пищи, подкрепляющей системы, а также пищевого поведения. Роль МСН в энергетическом гомеостазе и пищевом поведении млекопитающих давно исследуется (Qu et al., *Nature* 380: 243-247 (1996); Rossi et al., *Endocrinology* 138: 351-355 (1997); Shimada et al., *Nature* 396: 670-674 (1998)).

Нейроны, продуцирующие меланинконцентрирующий гормон (МСН), могут обнаруживаться в сеоробугорной области гипоталамуса, которая является центром интеграции нейрогуморальной регуляции энергетического гомеостаза и стрессовых реакций. МСНR1 может обнаруживаться во многих областях головного мозга и распространен, в основном, в зонах, вовлеченных в регуляцию питания, энергетического баланса, эмоций и стресса (Hervieu et al., *Eur J Neurosci* 12: 1194-16 (2000), Saito et al., *J Comp Neurol* 435: 36-40 (2001), Borowsky et al., *Nat Med* 8: 825-30 (2002)). МСН экспрессируется, в основном, в латеральной гипоталамической области, а также в субталамической неопределенной зоне.

У грызунов МСН одновременно стимулирует как потребление пищи, так и энергетический баланс (Pissios and Maratos-Flier, *Trends Endocrinol Metabol* 14: 243-48 (2003); Pissios et al., *Peptides* 30: 2040-44 (2009)). Экспрессия МСН повышается у животных натошак и у мышей ob/ob с дефицитом лептина. После острого интрацеребрального введения МСН внутрь желудочков головного мозга (icv, intracerebroventricularly) потребление пищи существенно возрастает, а катаболическая активность снижается (Qu et al., *Nature* 380: 243-47 (1996)). В результате хронического интрацеребрального введения МСН возрастает потребление калорий и значимо увеличивается масса тела. Кроме того, у животных, которым вводили этот препарат, как и при метаболических симптомах у человека, повышался уровень глюкозы, инсулина и лептина (Gomori et al., *Am J Physiol Endocrinol Metab* 284: E583-88 (2003)).

С этими данными согласуется то, что при удалении гена МСН (КО, knock-out) мыши становятся резистентными к алиментарному ожирению (DIO = diet-induced obesity). Трансгенные мыши с гиперэкспрессией гена МСН потребляли на 10% больше калорий и на 12% больше прибавляли массу тела, чем контрольные животные, получающие рацион с высоким содержанием жира. Также возникали повышенный уровень глюкозы в крови и резистентность к инсулину, соответствующие предиабетическому состоянию (Ludwig et al., *J. Clin. Invest.* 107, 379-386 (2001)). Мыши МСНR1 КО характеризовались несколько повышенным потреблением пищи, но были резистентны к алиментарному ожирению, и их метаболизм повышался (Shimada et al.: *Nature* 396: 670-674 (1998)).

У грызунов, которым вводили МСНR1, проявлялось снижение потребления пищи и лучшее состояние метаболизма, особенно при их содержании на рационе с высоким содержанием жира (Pissios et al., *Peptides* 30: 2040-44 (2009); Ito et al., *Eur J Pharmacol* 624: 77-83 (2009)).

Антагонисты МСНR1 могут играть роль не только в регуляции массы тела, но также в лечении тревоги и депрессии (Smith et al., *Neuropsychopharmacol* 31: 1135-45 (2006); David et al., *J Pharmacol Exp Ther* 321: 237-48 (2007); Gehlert et al., *J Pharmacol Exp Ther* 329:429-38 (2009)).

МСНR1 также вовлечен в патогенез экспериментального колита, который считают релевантной моделью воспалительного заболевания кишечника человека (например, болезни Крона). Системное применение антитела к МСНR1 или антагониста МСНR1 у грызунов приводило к снижению степени тяжести экспериментально вызванного острого воспаления ободочной кишки и повышению скорости восстановления (Kokkotou et al., *Proc Natl Acad Sci USA* 105: 10613-18 (2008); Fitzpatrick et al., *AGA Abstracts, Gastroenterology* 136 (5 suppl 1)A-403 (2009); Ziogas et al., *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 304: G876-84 (2013)).

МСНR1 также играет роль в развитии острого воспаления кишечника, что было доказано у мышей, которым вводили токсин *A. C. difficile* (Kokkotou et al., *Gut* 58: 34-40 (2009)).

Антагонизацию МСНR1 низкомолекулярными веществами считают перспективной стратегией для

лечения ожирения, депрессии, тревоги и воспалительных заболеваний кишечника. К антагонистам рецептора MCH относятся следующие заявки на патенты: Tempest et al. WO2005/019240; Washburn et al. WO2008/134480; Suh et al. WO2008/140239; Stein et al. WO2009/009501; Johansson et al. WO2010/125390; Christensen et al. WO2010/141539; Lin et al. WO2011/127643; Oost et al. WO2013/131935; Qin et al. WO2013/149362; Ahmad et al. WO2014/039411.

С момента открытия рецепторов MCH описано большое количество соединений, обладающих антагонистической активностью. Несмотря на несколько клинических исследований, ни одно из этих соединений не достигло терапевтического применения, даже клинические исследования фазы I были проведены лишь для 6 соединений. Первые исследования были проведены в 2004 г. компаниями Glaxo Group и Amgen с соединениями, названными GW856464 и AMG-076/071 соответственно, при показании ожирения. Согласно исследованию "доказательства надежности" фазы Ib компании Bristol-Meyers Squibb (2011) соединение BMS-830216 оказалось неактивным. Последнее исследование фазы I было предпринято компанией Astra-Zeneca в марте 2014 г. и завершено в октябре. В большинстве случаев непригодность этих соединений была обусловлена недостаточным фармакокинетическим профилем и индукцией цитохрома P450 (CYP).

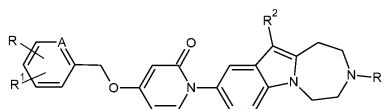
Существует необходимость в разработке таких антагонистов меланинконцентрирующего гормона, которые были бы приемлемыми для лечения и/или предотвращения ожирения, обусловленных ожирением коморбидных состояний и осложнений, сахарного диабета, метаболических расстройств, психических заболеваний, сопровождающихся прибавлением массы тела, воспалительных заболеваний кишечника, аффективных дисфункций, тревожных расстройств, расстройств цикла сна и бодрствования, злоупотребления химическими веществами и аддиктивных расстройств.

#### Краткое изложение сущности изобретения

Задача авторов изобретения состояла в синтезе новых селективных и подобных лекарствам антагонистов MCHR1.

Неожиданно было обнаружено, что синтезированные новые производные диазепино-индола, которые не были известны в литературе, проявляют профиль антагонистической активности в отношении MCHR1.

Настоящее изобретение относится к соединениям общей формулы (I), а также к их фармацевтически приемлемым солям



общая формула (I)

где А представляет собой СН или атом азота;

R представляет собой атом водорода или атом галогена;

R<sup>1</sup> представляет собой атом водорода или атом галогена, либо C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> прямоцепочечную или разветвленную алкоксигруппу, либо моно- или полигалогенированную C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> прямоцепочечную или разветвленную галогеналкильную группу;

R<sup>2</sup> представляет собой атом водорода или атом галогена, либо C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> прямоцепочечную или разветвленную алкильную группу;

R<sup>3</sup> представляет собой атом водорода, либо C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> прямоцепочечную или разветвленную алкильную группу, необязательно замещенную C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкильной группой, либо моно- или полигалогенированную C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> прямоцепочечную или разветвленную галогеналкильную группу; либо C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкильную группу, или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> прямоцепочечную или разветвленную алканольную группу.

Изобретение дополнительно относится к применению указанных соединений для лечения и/или предотвращения расстройства или состояния, связанного с активностью рецептора 1 меланинконцентрирующего гормона, где указанное расстройство или состояние выбрано из группы, состоящей из ожирения, обусловленных ожирением коморбидных состояний и осложнений, сахарного диабета, метаболических расстройств, психических заболеваний, сопровождающихся прибавлением массы тела, воспалительных заболеваний кишечника, аффективных дисфункций, тревожных расстройств, расстройств цикла сна и бодрствования, злоупотребления химическими веществами и аддиктивных расстройств.

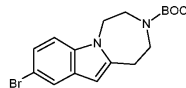
Изобретение дополнительно относится к применению указанных соединений для получения фармацевтической композиции.

Изобретение дополнительно относится к фармацевтическим композициям, обладающим антагонистической активностью в отношении рецептора 1 меланинконцентрирующего гормона, содержащим указанные соединения вместе с одним или более фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом и/или растворителем.

Изобретение дополнительно относится к применению указанной фармацевтической композиции для лечения и/или предотвращения расстройства или состояния, связанного с активностью рецептора 1 меланинконцентрирующего гормона, где указанное расстройство или состояние выбрано из группы, со-

стоящей из ожирения, обусловленных ожирением коморбидных состояний и осложнений, сахарного диабета, метаболических расстройств, психических заболеваний, сопровождающихся прибавлением массы тела, воспалительных заболеваний кишечника, аффективных дисфункций, тревожных расстройств, расстройств цикла сна и бодрствования, злоупотребления химическими веществами и аддитивных расстройств.

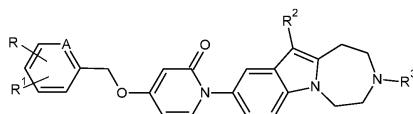
1. Изобретение дополнительно относится к соединению формулы (2), представляющему собой трет-бутил-9-бром-1Н,2Н,3Н,4Н,5Н-[1,4]диазепино[1,7-а]индол-3-карбоксилат



(2).

### Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение относится к соединениям общей формулы (I), а также к их фармацевтически приемлемым солям



общая формула (I)

где А представляет собой СН или атом азота;

R представляет собой атом водорода или атом галогена;

R<sup>1</sup> представляет собой атом водорода или атом галогена, либо C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> прямоцепочечную или разветвленную алкоксигруппу, либо моно- или полигалогенированную C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> прямоцепочечную или разветвленную галогеналкильную группу;

R<sup>2</sup> представляет собой атом водорода или атом галогена, либо C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> прямоцепочечную или разветвленную алкильную группу;

R<sup>3</sup> представляет собой атом водорода, либо C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> прямоцепочечную или разветвленную алкильную группу, необязательно замещенную C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкильной группой, либо моно- или полигалогенированную C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> прямоцепочечную или разветвленную галогеналкильную группу; либо C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкильную группу, или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> прямоцепочечную или разветвленную алканоильную группу.

Авторы изобретения отмечают, что используемый в настоящем документе термин "алкильная группа" относится к C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> прямоцепочечным или разветвленным алкильным группам.

Используемый в настоящем документе термин "алкоксигруппа" относится к -О-алкильным группам, где значение алкильных групп является таким, как определено выше.

Используемый в настоящем документе термин "атом галогена" относится, например к атому фтора, хлора, брома или йода, предпочтительно к атому фтора, хлора или брома, более предпочтительно фтора или хлора.

Используемый в настоящем документе термин "циклоалкил" или "C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкил" относится к одновалентным карбоциклическим группам из атомов углерода в количестве от 3 до 6, предпочтительно из атомов углерода в количестве от 3 до 5, например, к циклопропильной, циклобутильной, циклопентильной и циклогексильной группам, где особенно предпочтительны циклобутильная и циклопропильная группы.

Используемый в настоящем документе термин "галогеналкил" или "C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галогеналкил" относится к таким алкильным группам, которые замещены одним или более атомов галогена, предпочтительно атомом (-ами) фтора. Группы галоген-(короткоцепочечный алкил) представляют собой, например, группы -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>Cl, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CF<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, а также группы, конкретно описанные в примерах.

Используемый в настоящем документе термин "алканоил" относится к группам алкил-С(О)-, где значение термина "алкил" является таким, как определено выше, и "алкильная" группа связана простой связью с атомом углерода карбонильной группы -С(О)-.

Предпочтительная группа соединений содержит те соединения общей формулы (I), где R<sup>3</sup> представляет собой:

атом водорода, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> прямоцепочечную или разветвленную алкильную группу, необязательно замещенную C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> циклоалкильной группой или атомом фтора, либо C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> циклоалкильную группу, либо ацетильную группу.

В одном из воплощений изобретения R<sup>3</sup> представляет собой метильную, этильную, изопропильную, циклопропилметильную, циклобутильную или фторэтильную группу. Предпочтительно R<sup>3</sup> представляет собой изопропил или циклопропилметил.

В одном из воплощений изобретения R<sup>2</sup> представляет собой атом водорода, фтора или хлора, либо метильную группу. Предпочтительно R<sup>2</sup> представляет собой атом водорода.

В одном из воплощений изобретения R<sup>1</sup> представляет собой атом водорода, фтора или хлора, либо метокси- или трифторметильную группу. Предпочтительно R<sup>1</sup> представляет собой атом водорода, фтора или хлора.

В одном из воплощений изобретения R представляет собой атом водорода.

Наиболее предпочтительные воплощения изобретения включают те, в которых R представляет собой атом водорода, а R<sup>1</sup> представляет собой атом хлора.

В одном из воплощений изобретения A представляет собой атом азота. В одном из воплощений изобретения A представляет собой СН.

Предпочтительная группа соединений содержит, например, следующие соединения общей формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли:

4-[(5-хлорпиридин-2-ил)метокси]-1-{1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]дiazепино[1,7-а]индол-9-ил}-1,2-дигидропиридин-2-он,

4-[(5-хлорпиридин-2-ил)метокси]-1-{3-метил-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]дiazепино[1,7-а]индол-9-ил}-1,2-дигидропиридин-2-он,

4-[(5-хлорпиридин-2-ил)метокси]-1-{3-этил-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]дiazепино[1,7-а]индол-9-ил}-1,2-дигидропиридин-2-он,

4-[(5-фторпиридин-2-ил)метокси]-1-[3-(пропан-2-ил)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]дiazепино[1,7-а]индол-9-ил]-1,2-дигидропиридин-2-он,

4-(бензилокси)-1-[3-(пропан-2-ил)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]дiazепино[1,7-а]индол-9-ил]-1,2-дигидропиридин-2-он,

4-[(5-хлорпиридин-2-ил)метокси]-1-[3-(пропан-2-ил)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]дiazепино[1,7-а]индол-9-ил]-1,2-дигидропиридин-2-он,

4-[(4-фторфенил)метокси]-1-[3-(пропан-2-ил)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]дiazепино[1,7-а]индол-9-ил]-1,2-дигидропиридин-2-он,

4-[(4-хлорфенил)метокси]-1-[3-(пропан-2-ил)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]дiazепино[1,7-а]индол-9-ил]-1,2-дигидропиридин-2-он,

4-[(2-фторфенил)метокси]-1-[3-(пропан-2-ил)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]дiazепино[1,7-а]индол-9-ил]-1,2-дигидропиридин-2-он,

1-[11-хлор-3-(пропан-2-ил)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]дiazепино[1,7-а]индол-9-ил]-4-[(5-хлорпиридин-2-ил)метокси]-1,2-дигидропиридин-2-он,

4-(бензилокси)-1-[11-хлор-3-(пропан-2-ил)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]дiazепино[1,7-а]индол-9-ил]-1,2-дигидропиридин-2-он,

4-[(5-хлорпиридин-2-ил)метокси]-1-[3-(циклопропилметил)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]дiazепино[1,7-а]индол-9-ил]-1,2-дигидропиридин-2-он,

4-[(5-хлорпиридин-2-ил)метокси]-1-{3-циклопропил-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]дiazепино[1,7-а]индол-9-ил}-1,2-дигидропиридин-2-он,

4-[(5-хлорпиридин-2-ил)метокси]-1-{3-циклобутил-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]дiazепино[1,7-а]индол-9-ил}-1,2-дигидропиридин-2-он,

4-[(5-хлорпиридин-2-ил)метокси]-1-[11-метил-3-(пропан-2-ил)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]дiazепино[1,7-а]индол-9-ил]-1,2-дигидропиридин-2-он.

Используемый в настоящем документе термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к солям присоединения кислоты или основания соединений общей формулы (I), которые сохраняют биологическую активность и характеристики исходного соединения и которые могут быть образованы с приемлемыми нетоксичными органическими или неорганическими кислотами или органическими или неорганическими основаниями. Соли присоединения кислоты могут быть образованы из неорганических кислот, таких как, например, соляная кислота, бромид водорода, йодид водорода, серная кислота, сульфамовая кислота, фосфорная кислота, азотная кислота и перхлорная кислота, а также из органических кислот, таких как, например, уксусная кислота, пропионовая кислота, бензойная кислота, гликолевая кислота, фенилуксусная кислота, салициловая кислота, малоновая кислота, малеиновая кислота, олеиновая кислота, палмовая кислота, пальмитиновая кислота, бензолсульфоновая кислота, толуолсульфоновая кислота, метансульфоновая кислота, щавелевая кислота, винная кислота, янтарная кислота, лимонная кислота, яблочная кислота, молочная кислота, глутаминовая кислота, фумаровая кислота и т.п. Соли присоединения основания могут быть образованы, например, из гидроксидов аммония, калия, натрия и четвертичного аммония, таких как, например, гидроксид тетраметиламмония.

Соединения формулы (I) по настоящему изобретению можно синтезировать в соответствии с последовательностью реакций, изображенной на схеме 1.

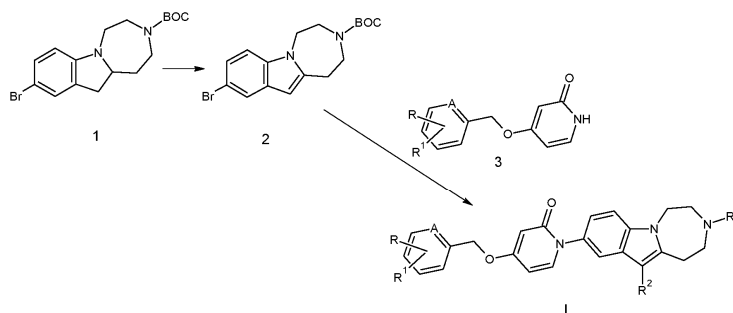


Схема 1

Если не указано иное, значение заместителей является таким, как описано для общей формулы (I).

Промежуточное соединение формулы (2) было получено из соединения формулы (1) [Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 13 (2003) 2369-2372; соединение формулы (13)] путем его взаимодействия с окисляющим агентом, предпочтительно с 5,6-дициано-2,3-дихлор-1,4-бензохиноном, в инертном растворителе, предпочтительно в тетрагидрофуране, при комнатной температуре или в условиях охлаждения реакционной смеси, предпочтительно при 0°C.

Соединения общей формулы (I), где R<sup>2</sup>=H, R<sup>3</sup>=трет-бутоксикарбонил, синтезировали путем взаимодействия соединения формулы (2) с соединением общей формулы (3) в присутствии катализатора, предпочтительно йодида меди (I), основания, предпочтительно карбоната калия или карбоната цезия, лиганда, предпочтительно транс-N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамина, в условиях нагревания реакционной смеси, предпочтительно при 110°C, в инертном растворителе, предпочтительно в толуоле. В случае R<sup>2</sup>=H и R<sup>3</sup>=трет-бутоксикарбонил те соединения общей формулы (I), где R<sup>3</sup>=H, были получены после удаления защитной группы. В случае R<sup>2</sup>=H и R<sup>3</sup>=H те соединения общей формулы (I), где R<sup>3</sup>=алкил или галогеналкил, были получены путем восстановительного алкилирования, алкилирования или галогеналкилирования. В случае R<sup>2</sup>=H и R<sup>3</sup>=H те соединения общей формулы (I), где R<sup>3</sup>=ацил, были получены путем ацилирования. В случае R<sup>2</sup>=H и R<sup>3</sup>=алкил или галогеналкил те соединения общей формулы (I), где R<sup>2</sup>=атом галогена, были получены путем галогенирования. В случае R<sup>2</sup>=атом йода и R<sup>3</sup>=алкил те соединения общей формулы (I), где R<sup>2</sup>=алкил, были получены путем катализируемой палладием реакции кросс-сочетания.

Соединения общей формулы (3), необходимые для синтеза соединений общей формулы (I) по настоящему изобретению, синтезировали в соответствии с последовательностью реакций, изображенной на схеме 2.

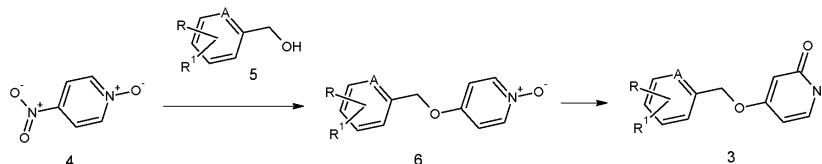


Схема 2

Соединения формулы (4) подвергали взаимодействию с соединениями формулы (5) в условиях фазового переноса в присутствии катализатора фазового переноса, предпочтительно хлорида бензилтриэтиламмония, и основания, предпочтительно гидроксида натрия, в смеси воды и инертного растворителя, предпочтительно дихлорметана, при температуре приблизительно от комнатной температуры до температуры образования флегмы с получением промежуточных соединений общей формулы (6). Промежуточные соединения общей формулы (3) синтезировали путем взаимодействия соединений общей формулы (6) с уксусным ангидридом при температуре образования флегмы, затем с метанолом и этилацетатом при температуре приблизительно от комнатной температуры до температуры образования флегмы, предпочтительно при температуре образования флегмы.

Реагенты, необходимые для описанных выше реакций, и подробные стадии синтеза описаны в примерах.

Один из вариантов осуществления настоящего изобретения представляет собой новое промежуточное соединение формулы (2), трет-бутил-9-бром-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]дiazеино[1,7-a]индол-3-карбоксилат, синтезированное в процессе синтеза соединений общей формулы (I).

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, обладающим антагонистической активностью в отношении рецептора 1 метанинконцентрирующего гормона, содержащим соединение общей формулы (I) или его соли в качестве активного ингредиента в терапевтически эффективном количестве вместе с одним или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ и/или растворителей.

Фармацевтические композиции могут иметь формы однократной дозы, содержащей заранее опре-

деленное количество активного ингредиента. Эта доза может содержать терапевтически эффективное количество соединения общей формулы (I) или его соли или определенную процентную долю терапевтически эффективного количества таким образом, чтобы с целью достижения желаемой терапевтически эффективной дозы эти формы однократной дозы для многократного введения можно было вводить на протяжении определенного периода времени. Предпочтительные формы однократной дозы представляют собой те формы, которые содержат суточную дозу или субдозу, либо, как упомянуто выше, определенную процентную долю активного ингредиента. Кроме того, эти фармацевтические композиции могут быть получены в любом фармацевтическом производстве известными способами.

Используемый в настоящем документе термин "терапевтически эффективное количество" относится к количеству активного ингредиента, приводящему в результате к улучшенному лечению, выздоровлению, предотвращению или улучшению течения заболевания, или патологического состояния, или побочного эффекта, либо к снижению степени прогрессирования заболевания или патологического состояния по сравнению с субъектом, не получавшим такое количество. Этот термин также включает эффективные количества, требующиеся для улучшения нормальных физиологических функций. В терапевтических применениях соединения общей формулы (I) или их соли можно вводить в терапевтически эффективном количестве в виде фармацевтической субстанции без вспомогательных веществ или включать активный ингредиент в лекарственный препарат.

Точное терапевтически эффективное количество соединений по настоящему изобретению или их солей зависит от нескольких факторов, включая, но не исключительно, возраст и массу тела субъекта, подлежащего лечению (пациента), тип и серьезность заболевания, подлежащего лечению, тип фармацевтической композиции/лекарственного препарата и путь введения.

В настоящем описании также раскрыт способ лечения и/или предотвращения расстройств или состояний, связанных с активностью рецептора 1 меланинконцентрирующего гормона, где такое лечение включает в себя стадию введения терапевтически эффективного количества соединения общей формулы (I) или его терапевтически приемлемой соли в чистом виде или в комбинации с терапевтически приемлемым носителем и/или растворителем в виде фармацевтической композиции субъекту, нуждающемуся в этом, предпочтительно млекопитающему, более предпочтительно человеку. Указанные выше способы предпочтительно применяют для лечения и/или предотвращения заболеваний или состояний, связанных с функцией рецептора 1 меланинконцентрирующего гормона, таких как ожирение, обусловленные ожирением коморбидные состояния и осложнения, сахарный диабет, метаболические расстройства, психические заболевания, сопровождающиеся прибавлением массы тела, воспалительные заболевания кишечника, аффективные дисфункции, тревожные расстройства, расстройства цикла сна и бодрствования, злоупотребление химическими веществами и аддиктивные расстройства.

Используемый в настоящем документе термин "лечение" относится к предотвращению и облегчению указанного патологического состояния, устранению или уменьшению одного или более симптомов этого состояния, замедлению или прекращению прогрессирования этого состояния и к предотвращению или задержке повторного возникновения этого состояния у ранее пораженного или диагностированного пациента или субъекта. Профилактика (или предотвращение или задержка возникновения заболевания) может быть достигнута путем введения лекарственного средства таким же или подобным путем, как в случае пациентов, страдающих выраженным заболеванием или состоянием.

Настоящее изобретение относится к лечению субъектов, предпочтительно млекопитающих, более предпочтительно людей, страдающих ожирением, обусловленными ожирением коморбидными состояниями и осложнениями, сахарным диабетом, метаболическими расстройствами, психическими заболеваниями, сопровождающимися прибавлением массы тела, воспалительными заболеваниями кишечника, аффективными дисфункциями, тревожными расстройствами, расстройствами цикла сна и бодрствования, злоупотреблением химическими веществами и аддиктивными расстройствами. Такое лечение включает в себя стадию введения терапевтически эффективного количества соединения общей формулы (I) или его соли субъекту, нуждающемуся в этом, предпочтительно млекопитающему, более предпочтительно человеку. Такое лечение включает в себя стадию введения терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей соединение общей формулы (I) или его соль, субъекту, нуждающемуся в этом, предпочтительно млекопитающему, более предпочтительно человеку.

Используемый в настоящем документе термин "эффективное количество" относится к количеству лекарственного средства или активного ингредиента, достаточному, чтобы вызвать у субъекта, которому его вводят, биологический или медицинский ответ ткани, системы, животного (включая человека), ожидаемый, например, исследователем или врачом.

Соединения по настоящему изобретению можно вводить любым подходящим путем, например, пероральным, ректальным, трансдермальным, подкожным, местным, внутривенным, внутримышечным или интраназальным путем.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению можно готовить многочисленными путями, например, в виде таблетки, капсулы, порошка, суспензии, эмульсии, раствора, сиропа, аэрозоля (с твердым или жидким носителем), мягкой или твердой желатиновой капсулы, суппозитория, инъекции в стерильной форме.

Фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества могут представлять собой, например, следующее: крахмал, целлюлозу, тальк, глюкозу, лактозу, желатин, солод, рисовую муку, мел, силикагель, стеарат магния, стеарат натрия, моностеарат глицерина, хлорид натрия, сухое обезжиренное молоко, глицерин, пропиленгликоль, воду, этанол и т.п. В фармацевтическую композицию могут быть добавлены обычные фармацевтические ингредиенты, например консервирующие агенты, стабилизирующие агенты, увлажняющие или эмульгирующие агенты, соли для регулирования осмотического давления, буферные растворы и т.п.

Приемлемые вспомогательные вещества и агенты-носители, а также способы получения фармацевтических композиций известны специалистам в данной области техники, и их можно найти в литературе.

### Примеры

Приведенные ниже примеры предназначены только для иллюстрации и никоим образом не предназначены для ограничения объема изобретения.

Из приведенного выше описания и примеров специалист в данной области техники должен понять основные принципы настоящего изобретения и может выполнять некоторые изменения и модификации без изменения существенных признаков и содержания изобретения в целях приспособления изобретения к различным областям применения и условиям. Следовательно, настоящее изобретение не ограничено приведенными ниже примерами, но объем изобретения определяется следующей ниже формулой изобретения.

По существу соединения общей формулы (I) могут быть синтезированы в соответствии со знаниями специалистов в данной области техники и/или в соответствии со способами, описанными в примерах, и/или способами, аналогичными любым из них. Растворители, значения температуры, давления и другие условия реакции могут быть легко определены специалистом в данной области техники. Исходные вещества имеются в продаже и/или могут быть получены в соответствии с методиками, описанными в литературе. В ходе синтеза соединений могут быть также использованы комбинаторные способы, например, в том случае, когда функциональные группы полученных промежуточных соединений приемлемы для применения этих способов.

Во всех случаях были определены данные масс-спектров и протонного ядерно-магнитного резонанса ( $^1\text{H}$  ЯМР) примеров.

Исходный пример 1. трет-Бутил-9-бром-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]дiazепино[1,7-a]индол-3-карбоксилат.

(a) Синтез трет-бутил-1H,2H,3H,4H,5H,11H,11aH-[1,4]дiazепино[1,7-a]индол-3-карбоксилата.

К раствору 3,4 г (18 ммоль) 1H,2H,3H,4H,5H,11H,11aH-[1,4]дiazепино[1,7-a]индола [WO 0172752 пример 1, стадия 6] в 170 мл дихлорметана добавляли 3,8 мл (27,09 ммоль) триэтиламина, затем добавляли по каплям 4,73 г (21,67 ммоль) ди-трет-бутилдикарбоната в 25 мл дихлорметана при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3,5 ч, затем добавляли 150 мл насыщенного раствора  $\text{NaHCO}_3$ , фазы разделяли, и водную фазу экстрагировали 2×50 мл дихлорметана. Объединенные органические фазы промывали 50 мл соляного раствора, высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией, используя силикагель 60 (0,040-0,063 мм) в качестве адсорбента (Merck) и смесь 4:1 гексана и этилацетата в качестве элюента, с получением 4,88 г (94%) трет-бутил-1H,2H,3H,4H,5H,11H,11aH-[1,4]дiazепино[1,7-a]индол-3-карбоксилата. МС (ионизация электронным ударом, ИЭ) 289,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(b) Синтез трет-бутил-9-бром-1H,2H,3H,4H,5H,11H,11aH-[1,4]дiazепино[1,7-a]индол-3-карбоксилата.

К раствору 4,87 г (16,9 ммоль) трет-бутил-1H,2H,3H,4H,5H,11H,11aH-[1,4]дiazепино[1,7-a]индол-3-карбоксилата [исходный пример 1, стадия (a)] в 160 мл ацетонитрила добавляли по каплям раствор 3 г (16,9 ммоль) N-бром-сукцинимид в 45 мл ацетонитрила при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 ч, затем добавляли 1 мл ацетона, перемешивание продолжали в течение 5 мин, затем реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией, используя силикагель 60 (0,040-0,063 мм) в качестве адсорбента (Merck) и смесь 95:5 циклогексана и ацетона в качестве элюента, с получением 4,96 г (80%) трет-бутил-9-бром-1H,2H,3H,4H,5H,11H,11aH-[1,4]дiazепино[1,7-a]индол-3-карбоксилата. МС (ИЭ) 367,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(c) Синтез трет-бутил-9-бром-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]дiazепино[1,7-a]индол-3-карбоксилата

К раствору 4,95 г (13,5 ммоль) трет-бутил 9-бром-1H,2H,3H,4H,5H,11H,11aH-[1,4]дiazепино[1,7-a]индол-3-карбоксилата [исходный пример 1, стадия (b)] в 120 мл тетрагидрофурана добавляли 3,37 г (14,8 ммоль) 5,6-дициано-2,3-дихлор-1,4-бензохинона небольшими порциями при 0°C, затем реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 45 мин. К реакционной смеси добавляли 320 мл 2 М водного раствора гидроксида натрия, фазы разделяли, и водную фазу экстрагировали 3×120 мл этилацетата. Объединенные органические фазы промывали 2×60 мл воды, 1×120 мл соляного раствора, затем высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт растворяли в 25 мл этанола при температуре образования флегмы, затем твердый продукт, отделившийся при комнатной температуре, фильтровали, промывали этанолом и гексаном и высушивали с получением 4,05 г (92%) соединения, указанного в заголовке. МС (ИЭ) 387,0  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .



Исходный пример 2. 4-[(2-Фторбензил)окси]пиридин-2(1H)-он.

(a) Синтез 4-[(2-фторбензил)окси]пиридин-1-оксида.

К раствору 7,74 г (61,4 ммоль) 2-фтор-бензилового спирта и 8,6 г (61,4 ммоль) 4-нитропиридин-N-оксида в 140 мл дихлорметана добавляли 0,392 г (1,72 ммоль) хлорида бензилтриэтиламмония и 81 мл 9 н. водного раствора NaOH при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После добавления дихлорметана и воды фазы разделяли, водную фазу дважды экстрагировали дихлорметаном, объединенные органические фазы высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт растворяли в 350 мл этилацетата при температуре образования флегмы, затем твердый продукт, отделившийся при комнатной температуре, фильтровали, промывали холодным этилацетатом и высушивали с получением 7,85 г (58%) 4-[(2-фторбензил)окси]пиридин-1-оксида. МС (ИЭ) 220,1 [M+H]<sup>+</sup>.

(b) Синтез 4-[(2-фторбензил)окси]пиридин-2(1H)-она.

Смесь 7,85 г (35,8 ммоль) 4-[(2-фторбензил)окси]пиридин-1-оксида [исходный пример 2, стадия (a)] и 125 мл (1,33 моль) уксусного ангидрида кипятят с обратным холодильником в течение 4 ч, затем концентрировали в вакууме. К остатку добавляли 142 мл этилацетата и 28 мл метанола, и полученную таким образом смесь перемешивали при температуре образования флегмы в течение 1 ч, затем концентрировали в вакууме. К остатку добавляли 63 мл этилацетата, и полученную таким образом суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Твердое вещество фильтровали, промывали холодным этилацетатом и высушивали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией, используя силикагель 60 (0,040-0,063 мм) в качестве адсорбента (Merck) и смесь 10:1 дихлорметана и метанола в качестве элюента, с получением 2,95 г (37%) соединения, указанного в заголовке. МС (ИЭ) 220,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Исходный пример 3. 4-[(4-Метоксибензил)окси]пиридин-2(1H)-он.

(a) Синтез 4-[(4-метоксибензил)окси]пиридин-1-оксида.

К раствору 7,87 г (56,96 ммоль) 4-метоксибензилового спирта и 7,98 г (56,96 ммоль) 4-нитропиридин-N-оксида в 130 мл дихлорметана добавляли 0,363 г (1,59 ммоль) хлорида бензилтриэтиламмония и 75 мл 9н. водного раствора NaOH при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После добавления дихлорметана и воды фазы разделяли, водную фазу дважды экстрагировали дихлорметаном, объединенные органические фазы высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт кипятят с обратным холодильником с 350 мл этилацетата, затем твердый продукт, отделившийся при комнатной температуре, фильтровали, промывали холодным этилацетатом и высушивали с получением 10,06 г (58%) соединения, указанного в заголовке. МС (ИЭ) 232,1 [M+H]<sup>+</sup>.

(b) Синтез 4-[(4-метоксибензил)окси]пиридин-2(1H)-она.

Смесь 10,06 г (43,5 ммоль) 4-[(4-метоксибензил)окси]пиридин-1-оксида [исходный пример 3, стадия (a)] и 152 мл (1,61 моль) уксусного ангидрида перемешивали при температуре образования флегмы в течение 4 ч, и на следующий день еще в течение 5 ч, затем концентрировали в вакууме. К остатку добавляли 173 мл этилацетата и 35 мл метанола, и полученную таким образом смесь перемешивали при температуре образования флегмы в течение 1 ч, затем концентрировали в вакууме. К остатку добавляли 77 мл этилацетата, и полученную таким образом суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Твердое вещество фильтровали, промывали холодным этилацетатом и высушивали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией, используя силикагель 60 (0,040-0,063 мм) в качестве адсорбента (Merck) и смесь 10:1 дихлорметана и метанола в качестве элюента, с получением 2,089 г (20%) соединения, указанного в заголовке. МС (ИЭ) 232,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Исходный пример 4. трет-Бутил-9-{4-[(5-фторпиридин-2-ил)метокси]-2-оксо-1,2-дигидропиридин-1-ил}-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]дiazепино[1,7-а]индол-3-карбоксилат.

Смесь 0,51 г (1,4 ммоль) трет-бутил-9-бром-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]дiazепино[1,7-а]индол-3-карбоксилата [исходный пример 1, стадия (c)], 0,31 г (1,4 ммоль) 4-[(5-фторпиридин-2-ил)метокси]пиридин-2(1H)-она [EP1916239], 0,27 г (1,4 ммоль) йодида меди (I), 0,64 г (1,96 ммоль) Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 0,22 мл (1,4 ммоль) транс-N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамина и 30 мл толуола перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, при этом через смесь барботировали газ азот. Затем реакционную колбу закупоривали перегородкой, погружали в масляную баню на 110°C, и смесь перемешивали в течение ночи при этой температуре. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, к остатку добавляли 14 мл насыщенного водного раствора хлорида аммония, и суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Твердый продукт фильтровали, промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония и водой, затем высушивали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией, используя силикагель 60 (0,040-0,063 мм) в качестве адсорбента (Merck) и сначала дихлорметан, затем смесь 98:2 дихлорметана и метанола в качестве элюента, с получением 0,48 г (68%) соединения, указанного в заголовке. МС (ИЭ) 505,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Исходный пример 5. трет-Бутил-9-{4-[(4-метоксифенил)метокси]-2-оксо-1,2-дигидропиридин-1-ил}-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]дiazепино[1,7-а]индол-3-карбоксилат.

Соединение, указанное в заголовке, было получено из трет-бутил-9-бром-1H,2H,3H,4H,5H-

[1,4]диазепино[1,7-а]индол-3-карбоксилата [исходный пример 1, стадия (с)] и 4-[(4-метоксибензил)окси]пиридин-2(1H)-она [исходный пример 3, стадия (b)] в соответствии со способом, описанным в исходном примере 4. МС (ИЭ) 516,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Исходный пример 6. трет-Бутил-9-[4-(бензилокси)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-1-ил]-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]диазепино[1,7-а]индол-3-карбоксилат.

Соединение, указанное в заголовке, было получено из трет-бутил-9-бром-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]диазепино[1,7-а]индол-3-карбоксилата [исходный пример 1, стадия (с)] и 4-(бензилокси)пиридин-2(1H)-она в соответствии со способом, описанным в исходном примере 4. МС (ИЭ) 486,24 [M+H]<sup>+</sup>.

Исходный пример 7. трет-Бутил-9-{4-[(5-хлорпиридин-2-ил)метокси]-2-оксо-1,2-дигидропиридин-1-ил}-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]диазепино[1,7-а]индол-3-карбоксилат.

Смесь 0,92 г (2,52 ммоль) трет-бутил-9-бром-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]диазепино[1,7-а]индол-3-карбоксилата [исходный пример 1, стадия (с)], 0,64 г (2,7 ммоль) 4-[(5-хлорпиридин-2-ил)метокси]пиридин-2(1H)-она [EP1916239], 0,51 г (2,7 ммоль) йодида меди (I), 1,14 г (3,5 ммоль) Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 0,43 мл (2,7 ммоль) транс-N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамина и 50 мл толуола перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, при этом через смесь барботировали газ азот. Затем реакционную колбу укупоривали перегородкой, погружали в масляную баню на 110°C, и смесь перемешивали в течение ночи при этой температуре. Реакционную смесь наливали в 165 мл смеси дихлорметан : метанол : cсNH<sub>4</sub>OH (9:1:0,1), и фазы разделяли. Органическую фазу промывали порциями соляного раствора (по 30 мл каждая) до тех пор, пока отделенная водная фаза не становилась бесцветной, затем высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией, используя силикагель 60 (0,040-0,063 мм) в качестве адсорбента (Merck) и сначала дихлорметан, затем смесь 98:2 дихлорметана и метанола в качестве элюента, с получением 0,86 г (66%) соединения, указанного в заголовке. МС (ИЭ) 521,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Исходный пример 8. трет-Бутил-9-{4-[(4-фтор-фенил)метокси]-2-оксо-1,2-дигидропиридин-1-ил}-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]диазепино[1,7-а]индол-3-карбоксилат.

Соединение, указанное в заголовке, было получено из трет-бутил-9-бром-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]диазепино[1,7-а]индол-3-карбоксилата [исходный пример 1, стадия (с)] и 4-[(4-фтор-бензил)окси]пиридин-2(1H)-она [EP1916239] в соответствии со способом, описанным в исходном примере 4. МС (ИЭ) 504,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Исходный пример 9. трет-Бутил-9-{4-[(4-хлорфенил)метокси]-2-оксо-1,2-дигидропиридин-1-ил}-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]диазепино[1,7-а]индол-3-карбоксилат.

Соединение, указанное в заголовке, было получено из трет-бутил-9-бром-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]диазепино[1,7-а]индол-3-карбоксилата [исходный пример 1, стадия (с)] и 4-[(4-хлорбензил)окси]пиридин-2(1H)-она [EP1916239] в соответствии со способом, описанным в исходном примере 4. МС (ИЭ) 520,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Исходный пример 10. трет-Бутил-9-{4-[(2-фторфенил)метокси]-2-оксо-1,2-дигидропиридин-1-ил}-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]диазепино[1,7-а]индол-3-карбоксилат.

Соединение, указанное в заголовке, было получено из трет-бутил-9-бром-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]диазепино[1,7-а]индол-3-карбоксилата [исходный пример 1, стадия (с)] и 4-[(2-фтор-бензил)окси]пиридин-2(1H)-она [исходный пример 2, стадия (b)] в соответствии со способом, описанным в исходном примере 4. МС (ИЭ) 504,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Исходный пример 11. трет-Бутил-9-(2-оксо-4-{[(4-трифторметил)фенил]метокси}-1,2-дигидропиридин-1-ил)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]диазепино[1,7-а]индол-3-карбоксилат.

Смесь 0,34 г (0,93 ммоль) трет-бутил-9-бром-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]диазепино[1,7-а]индол-3-карбоксилата [исходный пример 1, стадия (с)], 0,25 г (0,93 ммоль) 4-{[(4-трифторметил)бензил]окси}пиридин-2(1H)-она [WO 2009/89482], 0,18 г (0,95 ммоль) йодида меди (I), 0,42 г (1,3 ммоль) Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 0,15 мл (0,95 ммоль) транс-N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамина и 18 мл толуола перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, при этом через смесь барботировали газ азот. Затем реакционную колбу укупоривали перегородкой, погружали в масляную баню на 110°C, и смесь перемешивали в течение ночи при этой температуре. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, к остатку добавляли 14 мл насыщенного раствора хлорида аммония, и суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Твердый продукт фильтровали, промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония и водой, затем высушивали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией, используя силикагель 60 (0,040-0,063 мм) в качестве адсорбента (Merck) и сначала дихлорметан, затем смесь 98:2:0,1 дихлорметана, метанола и cсNH<sub>4</sub>OH в качестве элюента. Полученный продукт дополнительно очищали колоночной хроматографией, используя смесь 98:2 дихлорметана и метанола в качестве элюента, с получением 0,27 г (52%) соединения, указанного в заголовке. МС (ИЭ) 554,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 1. Соль гидрохлорид 1-{1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]диазепино[1,7-а]индол-9-ил}-4-[(5-фторпиридин-2-ил)метокси]-1,2-дигидропиридин-2-она.

(a) Синтез свободного основания.

Смесь 0,48 г (0,95 ммоль) трет-бутил-9-{4-[(5-фторпиридин-2-ил)метокси]-2-оксо-1,2-дигидропиридин-1-ил}-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]диазепино[1,7-а]индол-3-карбоксилат [исходный пример 4], 17 мл

этилацетата и 8,2 мл 20% хлорида водорода в этилацетате перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Твердый продукт фильтровали, промывали этилацетатом и диэтиловым эфиром и высушивали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией, используя силикагель 60 (0,040-0,063 мм) в качестве адсорбента (Merck) и сначала дихлорметан, затем смесь 95:5:1 дихлорметана, метанола и  $\text{cсNH}_4\text{OH}$  в качестве элюента, с получением 0,29 г (71%) 1-{1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]дiazеино[1,7-а]индол-9-ил}-4-[(5-фторпиридин-2-ил)метокси]-1,2-дигидропиридин-2-она в виде свободного основания. МС (ИЭ) 405,2 [M+H]<sup>+</sup>.

(b) Синтез соли гидрохлорид.

0,12 г (0,28 ммоль) 1-{1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]дiazеино[1,7-а]индол-9-ил}-4-[(5-фторпиридин-2-ил)метокси]-1,2-дигидропиридин-2-она [пример 1, стадия (а)] растворяли в смеси 5 мл метанола и 2 мл 20% хлорида водорода в этилацетате, затем реакционную смесь концентрировали. Твердый остаток растирали с диэтиловым эфиром, фильтровали, промывали диэтиловым эфиром и высушивали с получением 0,089 г (65%) соединения, указанного в заголовке. МС (ИЭ) 405,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 9.70-9.85 (br m, 2H), 8.63 (d, J=2.9 Гц, 1H), 7.83 (td, J=8.7, 2.9 Гц, 1H), 7.66 (dd, J=8.7, 4.4 Гц, 1H), 7.58 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.54 (d, J=9.0 Гц, 1H), 7.42 (d, J=2.2 Гц, 1H), 7.05 (dd, J=8.6, 2.2 Гц, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.13 (dd, J=7.6, 2.8 Гц, 1H), 5.98 (d, J=2.8 Гц, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.62-4.70 (br m, 2H), 3.31-3.39 (br m, 4H), 3.22-3.31 (br m, 2H).

Пример 2. Соль гидрохлорид 1-{1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]дiazеино[1,7-а]индол-9-ил}-4-[(4-метоксифенил)-метокси]-1,2-дигидропиридин-2-она.

(a) Синтез соли гидрохлорид.

Смесь 0,44 г (0,85 ммоль) трет-бутил-9-{4-[(4-метоксифенил)-метокси]-2-оксо-1,2-дигидропиридин-1-ил}-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]дiazеино[1,7-а]индол-3-карбоксилата [исходный пример 5], 13 мл этилацетата, 1,95 мл 20% хлорида водорода в этилацетате и 20 мл метанола перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, затем добавляли 20 мл метанола, и перемешивание продолжали в течение 3 дней. Твердый продукт фильтровали, промывали диэтиловым эфиром и высушивали с получением 0,078 г (20%) соединения, указанного в заголовке. МС (ИЭ) 416,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 9.39-9.53 (br m, 2H), 7.50-7.56 (m, 2H), 7.38-7.43 (m, 3H), 7.04 (dd, J=8.7, 2.1 Гц, 1H), 6.95-7.00 (m, 2H), 6.42 (s, 1H), 6.04 (dd, J=7.6, 2.7 Гц, 1H), 5.95 (d, J=2.7 Гц, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.58-4.66 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.33-3.41 (br m, 2H), 3.24-3.33 (br m, 4H). В результате концентрирования фильтрата получили дополнительно 0,26 г (67%) соединения, указанного в заголовке.

(b) Синтез свободного основания.

Смесь 0,32 г (0,71 ммоль) гидрохлорида 1-{1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]дiazеино[1,7-а]индол-9-ил}-4-[(4-метоксифенил)метокси]-1,2-дигидропиридин-2-она [пример 2, стадия (а)], 40 мл смеси 9:1 дихлорметана и 2-пропанола и 5% водного раствора  $\text{NaHCO}_3$  (pH 8-9) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, затем фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали 30 мл смеси 9:1 дихлорметана и 2-пропанола. Объединенные органические фазы промывали 30 мл соляного раствора, затем высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт кристаллизовали этанолом, твердый продукт фильтровали и промывали этанолом с получением 0,097 г (33%) 1-{1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]дiazеино[1,7-а]индол-9-ил}-4-[(4-метоксифенил)метокси]-1,2-дигидропиридин-2-она в виде свободного основания. МС (ИЭ) 416,2 [M+H]<sup>+</sup>.

В результате концентрирования маточного раствора получили дополнительно 0,08 г (27%) свободного основания.

Пример 3. Соль малеиновой кислоты 4-(бензилокси)-1-{1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]дiazеино[1,7-а]индол-9-ил}-1,2-дигидропиридин-2-она.

(a) Синтез соли гидрохлорид.

Смесь 0,65 г (1,34 ммоль) трет-бутил-9-[4-(бензилокси)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-1-ил]-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]дiazеино[1,7-а]индол-3-карбоксилата [исходный пример 6], 20 мл этилацетата и 6 мл 20% хлорида водорода в этилацетате перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем добавляли 6 мл 20% хлорида водорода в этилацетате, и перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение ночи. Твердый продукт фильтровали, промывали этилацетатом и диэтиловым эфиром и высушивали с получением 0,62 г (100%) соли гидрохлорид 4-(бензилокси)-1-{1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]дiazеино[1,7-а]индол-9-ил}-1,2-дигидропиридин-2-она. МС (ИЭ) 386,2 [M+H]<sup>+</sup>.

(b) Синтез свободного основания.

Смесь 0,58 г (1,37 ммоль) гидрохлорида 4-(бензилокси)-1-{1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]дiazеино[1,7-а]индол-9-ил}-1,2-дигидропиридин-2-она [пример 3, стадия (а)], 14 мл 5% водного раствора  $\text{NaHCO}_3$  и 40 мл смеси 9:1 дихлорметана и 2-пропанола перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, затем фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали 2×12 мл смеси 9:1 дихлорметана и 2-пропанола. Объединенные органические фазы промывали 15 мл соляного раствора, затем высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 0,44 г (83%) 4-(бензилокси)-1-{1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]дiazеино[1,7-а]индол-9-ил}-1,2-дигидропиридин-2-она в виде свободного основания. МС (ИЭ) 386,2 [M+H]<sup>+</sup>.

(с) Синтез соли малеиновой кислоты.

К раствору 0,21 г (0,54 ммоль) 4-(бензилокси)-1-{1Н,2Н,3Н,4Н,5Н-[1,4]дiazеино[1,7-а]индол-9-ил}-1,2-дигидропиридин-2-она [пример 3, стадия (b)] в смеси 10:1 дихлорметана и метанола добавляли 0,078 г (0,67 ммоль) малеиновой кислоты, и реакционную смесь концентрировали. Твердый остаток растирали с этанолом, фильтровали, промывали этанолом и диэтиловым эфиром и высушивали с получением 0,218 г (80%) соединения, указанного в заголовке. МС (ИЭ) 386,2 [М+Н]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 8.80-9.15 (br m, 1.6Н), 7.51-7.56 (m, 2Н), 7.34-7.49 (m, 6Н), 7.05 (dd, J=8.7, 2.1 Гц, 1Н), 6.43 (s, 1Н), 6.08 (dd, J=7.6, 2.7 Гц, 1Н), 6.04 (s, 2.2Н), 5.95 (d, J=2.7 Гц, 1Н), 5.14 (s, 2Н), 4.50-4.62 (br m, 2Н), 3.20-3.45 (m, 6Н).

Пример 4. Соль дигидрохлорид 4-[(5-хлор-пиридин-2-ил)метокси]-1-{1Н,2Н,3Н,4Н,5Н-[1,4]дiazеино[1,7-а]индол-9-ил}-1,2-дигидропиридин-2-она.

(а) Синтез соли дигидрохлорид.

Смесь 1,32 г (2,54 ммоль) трет-бутил-9-{4-[(5-хлорпиридин-2-ил)метокси]-2-оксо-1,2-дигидропиридин-1-ил}-1Н,2Н,3Н,4Н,5Н-[1,4]дiazеино[1,7-а]индол-3-карбоксилата [исходный пример 7], 15 мл метанола, 1,25 М хлорида водорода в метаноле и 30 мл 20% хлорида водорода в этилацетате перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Твердый продукт фильтровали, промывали диэтиловым эфиром и высушивали с получением 1,26 г (100%) соединения, указанного в заголовке. МС (ИЭ) 421,1 [М+Н]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 9.72-9.82 (br m, 2Н), 8.68 (d, J=2.5 Гц, 1Н), 8.03 (dd, J=8.2, 2.5 Гц, 1Н), 7.51-7.64 (m, 3Н), 7.42 (d, J=2.0 Гц, 1Н), 7.05 (dd, J=8.8, 2.2 Гц, 1Н), 6.42 (s, 1Н), 6.00-6.40 (br m, сигнал НСl перекрывается сигналом Н<sub>2</sub>O; 1Н), 6.13 (dd, J=7.5, 2.6 Гц, 1Н), 5.96 (d, J=2.7 Гц, 1Н), 5.23 (s, 2Н), 4.62-4.70 (m, 2Н), 3.22-3.40 (m, 6Н).

(b) Синтез свободного основания.

Смесь 4,44 г (8,52 ммоль) трет-бутил-9-{4-[(5-хлорпиридин-2-ил)метокси]-2-оксо-1,2-дигидропиридин-1-ил}-1Н,2Н,3Н,4Н,5Н-[1,4]дiazеино[1,7-а]индол-3-карбоксилата [исходный пример 7], 130 мл этилацетата и 20 мл 20% хлорида водорода в этилацетате перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Твердый продукт фильтровали, промывали этанолом и диэтиловым эфиром и высушивали. К неочищенному продукту добавляли 85 мл 5% водного раствора NaHCO<sub>3</sub> и 250 мл смеси 9:1 дихлорметана и 2-пропанола, фазы разделяли, водную фазу экстрагировали 2×80 мл смеси 9:1 дихлорметана и 2-пропанола. Объединенные органические фазы промывали 80 мл соляного раствора, затем высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. К остатку добавляли 50 мл диэтилового эфира, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Твердый продукт фильтровали, промывали диэтиловым эфиром и высушивали с получением 3,39 г (95%) 4-[(5-хлорпиридин-2-ил)метокси]-1-{1Н,2Н,3Н,4Н,5Н-[1,4]дiazеино[1,7-а]индол-9-ил}-1,2-дигидропиридин-2-она в виде свободного основания. МС (ИЭ) 421,2 [М+Н]<sup>+</sup>.

Пример 5. Соль гидрохлорид 1-{1Н,2Н,3Н,4Н,5Н-[1,4]дiazеино[1,7-а]индол-9-ил}-4-[(4-фторфенил)метокси]-1,2-дигидропиридин-2-она.

(а) Синтез свободного основания.

Смесь 0,28 г (0,55 ммоль) трет-бутил-9-{4-[(4-фторфенил)метокси]-2-оксо-1,2-дигидропиридин-1-ил}-1Н,2Н,3Н,4Н,5Н-[1,4]дiazеино[1,7-а]индол-3-карбоксилата [исходный пример 8], 10 мл этилацетата и 1,25 мл 20% хлорида водорода в этилацетате перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем добавляли 1,25 мл 20% хлорида водорода в этилацетате, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После этого к реакционной смеси добавляли 50 мл метанола, и перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение ночи, затем смесь концентрировали. К остатку добавляли 40 мл смеси 9:1 дихлорметана и 2-пропанола и 5% водного раствора NaHCO<sub>3</sub> (рН водной фазы составлял 8-9), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, затем фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали 30 мл смеси 9:1 дихлорметана и 2-пропанола. Объединенные органические фазы промывали 30 мл соляного раствора, затем высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт растирали с этанолом, твердый продукт фильтровали и промывали этанолом с получением 0,104 г (46%) 1-{1Н,2Н,3Н,4Н,5Н-[1,4]дiazеино[1,7-а]индол-9-ил}-4-[(4-фторфенил)метокси]-1,2-дигидропиридин-2-она в виде свободного основания. МС (ИЭ) 404,2 [М+Н]<sup>+</sup>.

(b) Синтез соли гидрохлорид.

0,035 г (0,08 ммоль) 1-{1Н,2Н,3Н,4Н,5Н-[1,4]дiazеино[1,7-а]индол-9-ил}-4-[(4-фторпиридин-2-ил)метокси]-1,2-дигидропиридин-2-она [пример 5, стадия (а)] растворяли в смеси 2 мл метанола и 25,5% хлорида водорода в этаноле (рН=2), затем реакционную смесь концентрировали. Твердый остаток растирали с диэтиловым эфиром, фильтровали, промывали диэтиловым эфиром и высушивали с получением 0,021 г (60%) соединения, указанного в заголовке. МС (ИЭ) 404,2 [М+Н]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 9.22-9.33 (br m, 2Н), 7.49-7.56 (m, 4Н), 7.42 (d, J=2.1 Гц, 1Н), 7.22-7.30 (m, 2Н), 7.05 (dd, J=8.6, 2.1 Гц, 1Н), 6.42 (s, 1Н), 6.06 (dd, J=7.6, 2.7 Гц, 1Н), 5.96 (d, J=2.7 Гц, 1Н), 5.12 (s, 2Н), 4.57-4.63 (m, 2Н), 3.34-3.42 (br m, 2Н), 3.26-3.33 (m, 4Н).

Пример 6. Соль гидрохлорид 4-[(4-хлорфенил)метокси]-1-{1Н,2Н,3Н,4Н,5Н-[1,4]дiazеино[1,7-а]

индол-9-ил)-1,2-дигидропиридин-2-она.

(а) Синтез соли гидрохлорид.

Смесь 0,6 г (1,15 ммоль) трет-бутил-9-{4-[(4-хлорфенил)метокси]-2-оксо-1,2-дигидропиридин-1-ил}-1Н,2Н,3Н,4Н,5Н-[1,4]дiazеино[1,7-а]индол-3-карбоксилата [исходный пример 9], 20 мл этилацетата и 5 мл 20% хлорида водорода в этилацетате перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем добавляли 5 мл 20% хлорида водорода в этилацетате, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 95 мин. К реакционной смеси добавляли 5 мл дихлорметана, и перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение ночи. Твердый продукт фильтровали, промывали этилацетатом и диэтиловым эфиром, затем высушивали с получением 0,6 г (100%) соединения, указанного в заголовке. МС (ИЭ) 420,1 [М+Н]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 9.43-9.62 (br m, 2Н), 7.51-7.57 (m, 2Н), 7.50 (s, 4Н), 7.42 (d, J=2.0 Гц, 1Н), 7.04 (dd, J=8.7, 2.1 Гц, 1Н), 6.42 (s, 1Н), 6.08 (dd, J=7.6, 2.7 Гц, 1Н), 5.95 (d, J=2.7 Гц, 1Н), 5.15 (s, 2Н), 4.59-4.67 (m, 2Н), 3.24-3.41 (m, 6Н).

(b) Синтез основания.

0,56 г (1,2 ммоль) гидрохлорида 4-[(4-хлорфенил)метокси]-1-{1Н,2Н,3Н,4Н,5Н-[1,4]дiazеино[1,7-а]индол-9-ил}-1,2-дигидропиридин-2-она [пример 6, стадия (а)] растворяли в смеси 15 мл 5% водного раствора NaHCO<sub>3</sub> и 40 мл смеси 9:1 дихлорметана и 2-пропанола. Фазы разделяли, и водную фазу экстрагировали 1×40 мл, 2×20 мл и 3×40 мл смеси 9:1 дихлорметана и 2-пропанола. Объединенные органические фазы промывали 50 мл соляного раствора, затем высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 0,44 г (87%) 4-[(4-хлорфенил)метокси]-1-{1Н,2Н,3Н,4Н,5Н-[1,4]дiazеино[1,7-а]индол-9-ил}-1,2-дигидропиридин-2-она в виде свободного основания. МС (ИЭ) 420,1 [М+Н]<sup>+</sup>.

Пример 7. Соль гидрохлорид 1-{1Н,2Н,3Н,4Н,5Н-[1,4]дiazеино[1,7-а]индол-9-ил}-4-[(2-фторфенил)метокси]-1,2-дигидропиридин-2-она.

(а) Синтез соли гидрохлорид.

Смесь 0,44 г (0,87 ммоль) трет-бутил-9-{4-[(2-фторфенил)метокси]-2-оксо-1,2-дигидропиридин-1-ил}-1Н,2Н,3Н,4Н,5Н-[1,4]дiazеино[1,7-а]индол-3-карбоксилата [исходный пример 10], 15 мл этилацетата и 8 мл 20% хлорида водорода в этилацетате перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Твердый продукт фильтровали, промывали этилацетатом и диэтиловым эфиром, затем высушивали с получением 0,37 г (96%) соединения, указанного в заголовке. МС (ИЭ) 404,1 [М+Н]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 9.50-9.65 (br m, 2Н), 7.40-7.63 (m, 5Н), 7.24-7.34 (m, 2Н), 7.05 (dd, J=8.8, 2.2 Гц, 1Н), 6.42 (s, 1Н), 6.06 (dd, J=7.6, 2.8 Гц, 1Н), 6.02 (d, J=2.8 Гц, 1Н), 5.17 (s, 2Н), 4.60-4.68 (m, 2Н), 3.23-3.42 (m, 6Н).

(b) Синтез свободного основания.

0,33 г (0,75 ммоль) гидрохлорида 1-{1Н,2Н,3Н,4Н,5Н-[1,4]дiazеино[1,7-а]индол-9-ил}-4-[(2-фторфенил)метокси]-1,2-дигидропиридин-2-она [пример 7, стадия (а)] растворяли в 15 мл 5% водного раствора NaHCO<sub>3</sub> и 20 мл смеси 9:1 дихлорметана и 2-пропанола. Фазы разделяли, водную фазу экстрагировали 2×20 мл смеси 9:1 дихлорметана и 2-пропанола. Объединенные органические фазы промывали 25 мл соляного раствора, затем высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 0,237 г (78%) 1-{1Н,2Н,3Н,4Н,5Н-[1,4]дiazеино[1,7-а]индол-9-ил}-4-[(2-фторфенил)метокси]-1,2-дигидропиридин-2-она в виде свободного основания. МС (ИЭ) 404,2 [М+Н]<sup>+</sup>.

Пример 8. Соль гидрохлорид 1-{1Н,2Н,3Н,4Н,5Н-[1,4]дiazеино[1,7-а]индол-9-ил}-4-{[4-(трифторметил)фенил]метокси}-1,2-дигидропиридин-2-она.

(а) Синтез соли гидрохлорид.

Смесь 0,27 г (0,46 ммоль) трет-бутил-9-(2-оксо-4-{[4-(трифторметил)фенил]метокси}-1,2-дигидропиридин-1-ил)-1Н,2Н,3Н,4Н,5Н-[1,4]дiazеино[1,7-а]индол-3-карбоксилата [исходный пример 11], 15 мл этилацетата, 1,1 мл 20% хлорида водорода в этилацетате и 30 мл метанола перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, затем добавляли 25 мл метанола, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К реакционной смеси дополнительно добавляли 1,1 мл 20% хлорида водорода в этилацетате, и перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение 4 ч, затем смесь концентрировали. Остаток растирали с этилацетатом, твердый продукт фильтровали, промывали этилацетатом и высушивали с получением 0,138 г (61%) соединения, указанного в заголовке. МС (ИЭ) 454,1 [М+Н]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 9.30-9.41 (br m, 2Н), 7.78-7.84 (m, 2Н), 7.66-7.73 (m, 2Н), 7.51-7.58 (m, 2Н), 7.42 (d, J=2.2 Гц, 1Н), 7.05 (dd, J=8.7, 2.1 Гц, 1Н), 6.42 (s, 1Н), 6.11 (dd, J=7.6, 2.7 Гц, 1Н), 5.95 (d, J=2.7 Гц, 1Н), 5.28 (s, 2Н), 4.57-4.66 (br m, 2Н), 3.33-3.41 (br m, 2Н), 3.26-3.33 (m, 4Н).

(b) Синтез свободного основания.

0,21 г (0,43 ммоль) гидрохлорида 1-{1Н,2Н,3Н,4Н,5Н-[1,4]дiazеино[1,7-а]индол-9-ил}-4-{[4-(трифторметил)фенил]метокси}-1,2-дигидропиридин-2-она [пример 8, стадия (а)] растворяли в смеси 6 мл 5% водного раствора NaHCO<sub>3</sub> и 15 мл смеси 9:1 дихлорметана и 2-пропанола. Фазы разделяли, водную фазу экстрагировали 2×15 мл смеси 9:1 дихлорметана и 2-пропанола. Объединенные органические фазы промывали 20 мл соляного раствора, затем высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 0,148 г (76%) 1-{1Н,2Н,3Н,4Н,5Н-[1,4]дiazеино[1,7-а]индол-9-ил}-4-

{[4-(трифторметил)фенил]метокси}-1,2-дигидропиридин-2-она в виде свободного основания. МС (ИЭ) 454,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 9. Соль малеиновой кислоты 4-[(5-фторпиридин-2-ил)метокси]-1-{3-метил-1Н,2Н,3Н,4Н,5Н-[1,4]дiazеино[1,7-а]индол-9-ил}-1,2-дигидропиридин-2-она.

(а) Синтез свободного основания.

Смесь 0,05 г (0,124 ммоль) 1-{1Н,2Н,3Н,4Н,5Н-[1,4]дiazеино[1,7-а]индол-9-ил}-4-[(5-фторпиридин-2-ил)метокси]-1,2-дигидропиридин-2-она [пример 1, стадия (а)], 2,5 мл метанола, 0,093 мл (1,24 ммоль) 37% водного раствора формальдегида 0,105 г (1,67 ммоль) цианоборгидрида натрия встряхивали в закрытом реакционном сосуде при 70°C в течение 1 ч. К реакционной смеси добавляли 7 мл насыщенного водного раствора NaHCO<sub>3</sub> и 15 мл дихлорметана, фазы разделяли, и водную фазу экстрагировали 15 мл дихлорметана. Объединенные органические фазы высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией, используя силикагель 60 (0,040-0,063 мм) в качестве адсорбента (Merck) и смесь сначала 98:2:1, затем 95:5:1 дихлорметана, метанола и ссNH<sub>4</sub>ОН в качестве элюента, с получением 0,039 г (76%) 4-[(5-фторпиридин-2-ил)метокси]-1-{3-метил-{1Н,2Н,3Н,4Н,5Н-[5]дiazеино[-1-а]индол-9-ил}-1,2-дигидропиридин-2-она в виде свободного основания. МС (ИЭ) 419,2 [M+H]<sup>+</sup>.

(b) Синтез соли малеиновой кислоты.

0,039 г (0,093 ммоль) 4-[(5-фторпиридин-2-ил)метокси]-1-{3-метил-1Н,2Н,3Н,4Н,5Н-[1,4]дiazеино[1,7-а]индол-9-ил}-1,2-дигидропиридин-2-она свободного основания [пример 9, стадия (а)] растворяли в 10 мл смеси 9:1 дихлорметана и этанола, добавляли 0,011 г (0,095 ммоль) малеиновой кислоты, затем дихлорметан выпаривали в вакууме. К остатку добавляли диэтиловый эфир, твердый продукт фильтровали, промывали диэтиловым эфиром и высушивали с получением 0,030 г (60%) соединения, указанного в заголовке. МС (ИЭ) 419,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 9.50-10.50 (br m, 0.6H), 8.62 (d, J=2.9 Гц, 1H), 7.83 (td, J=8.7, 2.9 Гц, 1H), 7.65 (dd, J=8.7, 4.4 Гц, 1H), 7.52-7.60 (m, 2H), 7.43 (d, J=2.2 Гц, 1H), 7.05 (dd, J=8.7, 2.1 Гц, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.11 (dd, J=7.5, 2.7 Гц, 1H), 6.04 (s, 2H), 5.96 (d, J=2.7 Гц, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.20-5.00 (br m, 2H), 3.00-3.70 (br m, 6H), 2.88 (br s, 3H).

Пример 10. Соль гидрохлорид 4-(бензилокси)-1-{3-метил-1Н,2Н,3Н,4Н,5Н-[1,4]дiazеино[1,7-а]индол-9-ил}-1,2-дигидропиридин-2-она.

(а) Синтез свободного основания.

Смесь 0,07 г (0,18 ммоль) 4-(бензилокси)-1-{1Н,2Н,3Н,4Н,5Н-[1,4]дiazеино[1,7-а]индол-9-ил}-1,2-дигидропиридин-2-она свободного основания [пример 3, стадия (b)], 5 мл метанола, 0,132 мл (1,82 ммоль) 37% водного раствора формальдегида и 0,153 г (2,43 ммоль) цианоборгидрида натрия перемешивали в закрытом реакционном сосуде при 70°C в течение 90 мин, затем при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали, к остатку добавляли 8 мл насыщенного водного раствора NaHCO<sub>3</sub> и 15 мл дихлорметана, фазы разделяли, и водную фазу экстрагировали 2×15 мл дихлорметана. Объединенные органические фазы промывали 25 мл соляного раствора, высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией, используя силикагель 60 (0,040-0,063 мм) в качестве адсорбента (Merck) и смесь 95:2:1 дихлорметана, метанола и ссNH<sub>4</sub>ОН в качестве элюента, затем полученный таким образом продукт дополнительно очищали колоночной хроматографией, используя смесь 98:2:1 дихлорметана, метанола и ссNH<sub>4</sub>ОН с получением 0,046 г (63%) 4-(бензилокси)-1-{3-метил-{1Н,2Н,3Н,4Н,5Н-[5]дiazеино[-1-а]индол-9-ил}-1,2-дигидропиридин-2-она в виде свободного основания. МС (ИЭ) 400,2 [M+H]<sup>+</sup>.

(b) Синтез соли гидрохлорид.

0,046 г (0,115 ммоль) 4-(бензилокси)-1-{3-метил-1Н,2Н,3Н,4Н,5Н-[1,4]дiazеино[1,7-а]индол-9-ил}-1,2-дигидропиридин-2-она свободного основания [пример 10, стадия (а)] растворяли в 10 мл дихлорметана, добавляли 2 мл 20% хлорида водорода в этилацетате, и реакционную смесь концентрировали. Остаток растирали с диэтиловым эфиром, твердый продукт фильтровали, промывали диэтиловым эфиром и высушивали с получением 0,039 г (77%) соединения, указанного в заголовке. МС (ИЭ) 400,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 11.08-11.24 (br m, 1H), 7.58 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.54 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.34-7.50 (m, 6H), 7.05 (dd, J=8.8, 2.2 Гц, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.07 (dd, J=7.4, 2.7 Гц, 1H), 5.95 (d, J=2.7 Гц, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.83-4.94 (br m, 1H), 4.43-4.54 (br m, 1H), 3.65-3.81 (br m, 2H), 3.04-3.46 (br m, 4H), 2.89 (br d, J=4.2 Гц, 3H).

Пример 11. 4-[(5-Хлорпиридин-2-ил)метокси]-1-{3-метил-1Н,2Н,3Н,4Н,5Н-[1,4]дiazеино[1,7-а]индол-9-ил}-1,2-дигидропиридин-2-он.

(а) Синтез свободного основания.

К раствору 0,3 г (0,71 ммоль) 4-[(5-хлорпиридин-2-ил)метокси]-1-{1Н,2Н,3Н,4Н,5Н-[1,4]дiazеино[1,7-а]индол-9-ил}-1,2-дигидропиридин-2-она свободного основания [пример 4, стадия (b)] в 50 мл ацетонитрила и 25 мл дихлорметана добавляли 0,7 мл (9,4 ммоль) 37% водного раствора формальдегида добавляли 0,34 г (1,6 ммоль) триацетоксиборгидрида натрия при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, добавляли 0,17 г (0,8 ммоль) триацетоксиборгидрида натрия,

и смесь дополнительно перемешивали в течение 2,5 ч. К реакционной смеси добавляли 50 мл дихлорметана и 40 мл 5% водного раствора  $\text{NaHCO}_3$ , фазы разделяли, и органическую фазу промывали  $2 \times 40$  мл воды и 40 мл соляного раствора, высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме. К остатку добавляли этанол, и смесь концентрировали. Добавление этанола повторяли, и твердый продукт фильтровали, промывали этанолом и высушивали с получением 0,067 г (21%) соединения, указанного в заголовке. МС (ИЭ) 435,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Из маточного раствора дополнительно получили 0,065 (21%) соединения, указанного в заголовке.

(b) Синтез соли малеиновой кислоты.

К раствору 0,087 г (0,2 ммоль) 4-[(5-хлорпиридин-2-ил)метокси]-1-{3-метил-1Н,2Н,3Н,4Н,5Н-[1,4]дiazеино[1,7-а]индол-9-ил}-1,2-дигидропиридин-2-она [пример 11, стадия (a)] в 5 мл дихлорметана и 2 мл ацетона добавляли 0,024 г (0,206 ммоль) малеиновой кислоты. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, к остатку добавляли ацетон, и смесь концентрировали до конечного объема 0,5 мл. Твердый продукт отделяли от ацетона, фильтровали, промывали ацетоном и высушивали с получением 0,083 г (75%) соли малеиновой кислоты 4-[(5-хлорпиридин-2-ил)метокси]-1-{3-метил-1Н,2Н,3Н,4Н,5Н-[1,4]дiazеино[1,7-а]индол-9-ил}-1,2-дигидропиридин-2-она. МС (ИЭ) 435,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$ : 9.50-10.50 (br m, 0.6H), 8.67 (dd,  $J=2.5$ , 0.6 Гц, 1H), 8.03 (dd,  $J=8.4$ , 2.5 Гц, 1H), 7.53-7.63 (m, 3H), 7.43 (d,  $J=2.2$  Гц, 1H), 7.05 (dd,  $J=8.7$ , 2.1 Гц, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.12 (dd,  $J=7.5$ , 2.7 Гц, 1H), 6.04 (s, 2H), 5.94 (d,  $J=2.7$  Гц, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.20-5.00 (br m, 2H), 3.10-3.65 (br m, 6H), 2.89 (br s, 3H).

Пример 12. Соль малеиновой кислоты 4-[(4-хлорфенил)метокси]-1-{3-метил-1Н,2Н,3Н,4Н,5Н-[1,4]дiazеино[1,7-а]индол-9-ил}-1,2-дигидропиридин-2-она.

(a) Синтез свободного основания.

Смесь 0,05 г (0,119 ммоль) 4-[(4-хлорфенил)метокси]-1-{1Н,2Н,3Н,4Н,5Н-[4]дiazеино[-1-а]индол-9-ил}-1,2-дигидропиридин-2-она [пример 6, стадия (b)], 2,5 мл метанола, 0,089 мл (1,19 ммоль) 37% водного раствора формальдегида, 0,014 мл (0,24 ммоль) уксусной кислоты и 0,10 г (1,59 ммоль) цианоборгидрида натрия встряхивали в закрытом реакционном сосуде при  $70^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. К реакционной смеси добавляли 7 мл насыщенного водного раствора  $\text{NaHCO}_3$  и 15 мл дихлорметана, фазы разделяли, и водную фазу экстрагировали 15 мл дихлорметана. Объединенные органические фазы высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией, используя силикагель 60 (0,040-0,063 мм) в качестве адсорбента (Merck) и смесь 98:2:1 дихлорметана, метанола и  $\text{cNH}_4\text{OH}$  в качестве элюента, с получением 0,042 г (82%) 4-[(4-хлорфенил)метокси]-1-{3-метил-1Н,2Н,3Н,4Н,5Н-[5]дiazеино[-1-а]индол-9-ил}-1,2-дигидропиридин-2-она в виде свободного основания. МС (ИЭ) 434,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(b) Синтез соли малеиновой кислоты.

К раствору 0,042 г (0,097 ммоль) 4-[(4-хлорфенил)метокси]-1-{3-метил-1Н,2Н,3Н,4Н,5Н-[1,4]дiazеино[1,7-а]индол-9-ил}-1,2-дигидропиридин-2-она свободного основания [пример 12, стадия (a)] в 10 мл смеси 9:1 дихлорметана и этанола добавляли 0,011 г (0,095 ммоль) малеиновой кислоты, затем дихлорметан выпаривали в вакууме. К остатку добавляли диэтиловый эфир, твердый продукт фильтровали, промывали диэтиловым эфиром и высушивали с получением 0,039 г (74%) соединения, указанного в заголовке. МС (ИЭ) 434,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$ : 7.57 (d,  $J=8.8$  Гц, 1H), 7.53 (d,  $J=7.6$  Гц, 1H), 7.50 (s, 4H), 7.43 (d,  $J=2.0$  Гц, 1H), 7.05 (dd,  $J=8.7$ , 2.1 Гц, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.08 (dd,  $J=7.5$ , 2.7 Гц, 1H), 6.04 (s, 2H), 5.94 (d,  $J=2.7$  Гц, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.25-4.90 (br m, 2H), 3.00-3.75 (br m, 6H), 2.88 (br s, 3H).

Пример 13. Соль гидрохлорид 4-[(2-фторфенил)метокси]-1-{3-метил-1Н,2Н,3Н,4Н,5Н-[1,4]дiazеино[1,7-а]индол-9-ил}-1,2-дигидропиридин-2-она.

(a) Синтез свободного основания.

Форма свободного основания 4-[(2-фторфенил)метокси]-1-{3-метил-1Н,2Н,3Н,4Н,5Н-[1,4]дiazеино[1,7-а]индол-9-ил}-1,2-дигидропиридин-2-она была получена из 1-{1Н,2Н,3Н,4Н,5Н-[1,4]дiazеино[1,7-а]индол-9-ил}-4-[(2-фторфенил)метокси]-1,2-дигидропиридин-2-она [пример 7, стадия (b)] в соответствии со способом, описанным в стадии (a) примера 12. МС (ИЭ) 418,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(b) Синтез соли гидрохлорид.

К раствору 0,042 г (0,10 ммоль) 4-[(2-фторфенил)метокси]-1-{3-метил-1Н,2Н,3Н,4Н,5Н-[1,4]дiazеино[1,7-а]индол-9-ил}-1,2-дигидропиридин-2-она свободного основания [пример 13, стадия (a)] в 10 мл смеси 9:1 дихлорметана и этанола добавляли 1 мл 20% хлорида водорода в этилацетате, и реакционную смесь концентрировали. Остаток растирали с диэтиловым эфиром, твердый продукт фильтровали, промывали диэтиловым эфиром и высушивали с получением 0,030 г (66%) соединения, указанного в заголовке. МС (ИЭ) 418,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$ : 10.98-11.16 (br m, 1H), 7.51-7.63 (m, 3H), 7.42-7.51 (m, 2H), 7.25-7.33 (m, 2H), 7.06 (dd,  $J=8.7$ , 2.1 Гц, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.06 (dd,  $J=7.5$ , 2.7 Гц, 1H), 6.02 (d,  $J=2.7$  Гц, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.80-4.99 (br m, 1H), 4.38-4.60 (br m, 1H), 3.60-3.83 (br m, 2H), 3.00-3.46 (br m, 4H), 2.89 (br s, 3H).

Пример 14. 1-{3-Этил-1Н,2Н,3Н,4Н,5Н-[1,4]дiazеино[1,7-а]индол-9-ил}-4-[(4-метоксифенил)метокси]-1,2-дигидропиридин-2-он.

К раствору 0,177 г (0,22 ммоль) 1-{1Н,2Н,3Н,4Н,5Н-[1,4]дiazеино[1,7-а]индол-9-ил}-4-[(4-

метоксифенил)метокси]-1,2-дигидропиридин-2-она [пример 2, стадия (b)] в 20 мл дихлорметана добавляли 0,03 мл (0,53 ммоль) ацетальдегида, затем 0,11 г (0,52 ммоль) триацетоксиборгидрида натрия при 0°C, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К реакционной смеси добавляли 30 мл дихлорметана и 25 мл насыщенного водного раствора NaHCO<sub>3</sub>, фазы разделяли, органическую фазу промывали 2×40 мл воды, высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией, используя силикагель 60 (0,040-0,063 мм) в качестве адсорбента (Merck) и смесь 95:5 дихлорметана и метанола в качестве элюента. Полученный продукт растирали с диэтиловым эфиром, фильтровали, промывали диэтиловым эфиром и высушивали с получением 0,024 г (25%) соединения, указанного в заголовке. МС (ИЭ) 444,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 15. 4-[(5-Хлорпиридин-2-ил)метокси]-1-{3-этил-1Н,2Н,3Н,4Н,5Н-[1,4] diazepино[1,7-а]индол-9-ил}-1,2-дигидропиридин-2-он.

(a) Синтез свободного основания.

К раствору 0,3 г (0,71 ммоль) 4-[(5-хлорпиридин-2-ил)метокси]-1-{1Н,2Н,3Н,4Н,5Н-[5] diazepино[1-а]индол-9-ил}-1,2-дигидропиридин-2-она [пример 4, стадия (b)] в 50 мл дихлорметана добавляли 0,08 мл (1,4 ммоль) ацетальдегида при 0°C, и реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 10 мин. Затем добавляли 0,33 г (1,56 ммоль) триацетоксиборгидрида натрия при 0°C, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К реакционной смеси добавляли 40 мл 5% водного раствора NaHCO<sub>3</sub>, фазы разделяли, органическую фазу промывали 2×40 мл воды, высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией, используя силикагель 60 (0,040-0,063 мм) в качестве адсорбента (Merck) и смесь 9:1 дихлорметана и метанола в качестве элюента. Полученный твердый продукт растирали с этанолом и диэтиловым эфиром, фильтровали, промывали диэтиловым эфиром и высушивали с получением 0,144 г (45%) соединения, указанного в заголовке. МС (ИЭ) 449,2 [M+H]<sup>+</sup>.

(b) Синтез соли малеиновой кислоты.

К раствору 0,10 г (0,23 ммоль) 4-[(5-хлорпиридин-2-ил)метокси]-1-{3-этил-1Н,2Н,3Н,4Н,5Н-[1,4] diazepино[1,7-а]индол-9-ил}-1,2-дигидропиридин-2-она [пример 15, стадия (a)] в 5 мл дихлорметана и 2 мл ацетона добавляли 0,027 г (0,233 ммоль) малеиновой кислоты. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, к остатку добавляли ацетон, и смесь концентрировали до конечного объема 0,5 мл. Твердый продукт отделяли от ацетона, фильтровали, промывали ацетоном и высушивали с получением 0,116 г (89%) соли малеиновой кислоты 4-[(5-хлорпиридин-2-ил)метокси]-1-{3-этил-1Н,2Н,3Н,4Н,5Н-[1,4] diazepино[1,7-а]индол-9-ил}-1,2-дигидропиридин-2-она. МС (ИЭ) 449,15 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 9.30-10.00 (br m, 0.7H), 8.67 (dd, J=2.5, 0.7 Гц, 1H), 8.03 (dd, J=8.4, 2.5 Гц, 1H), 7.53-7.63 (m, 3H), 7.43 (d, J=2.2 Гц, 1H), 7.05 (dd, J=8.7, 2.1 Гц, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.12 (dd, J=7.5, 2.7 Гц, 1H), 6.04 (s, 2H), 5.94 (d, J=2.7 Гц, 1H), 5.22 (s, 2H), 5.10-4.20 (br m, 2H), 2.90-4.00 (br m, 8H), 1.26 (t, J=7.1 Гц, 3H).

Пример 16. 1-{3-Этил-1Н,2Н,3Н,4Н,5Н-[1,4] diazepино[1,7-а]индол-9-ил}-4-[(4-фторфенил)метокси]-1,2-дигидропиридин-2-он.

К раствору 0,097 г (0,24 ммоль) 1-{1Н,2Н,3Н,4Н,5Н-[5] diazepино[1-а]индол-9-ил}-4-[(4-фторфенил)метокси]-1,2-дигидропиридин-2-она [пример 5, стадия (a)] в 20 мл дихлорметана добавляли 0,03 мл (0,53 ммоль) ацетальдегида при 0°C, и реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 10 мин. Затем добавляли 0,11 г (0,52 ммоль) триацетоксиборгидрида натрия при 0°C, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К реакционной смеси добавляли 20 мл дихлорметана и 40 мл 10% водного раствора NaHCO<sub>3</sub>, фазы разделяли, органическую фазу промывали 2×30 мл воды, высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией, используя силикагель 60 (0,040-0,063 мм) в качестве адсорбента (Merck) и смесь 95:5 дихлорметана и метанола в качестве элюента. Полученный продукт растирали с диэтиловым эфиром, фильтровали, промывали диэтиловым эфиром и высушивали с получением 0,022 г (21%) соединения, указанного в заголовке. МС (ИЭ) 432,29 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 17. 1-{3-Ацетил-1Н,2Н,3Н,4Н,5Н-[1,4] diazepино[1,7-а]индол-9-ил}-4-[(5-хлорпиридин-2-ил)метокси]-1,2-дигидропиридин-2-он.

К раствору 0,3 г (0,71 ммоль) of 4-[(5-хлорпиридин-2-ил)метокси]-1-{1Н,2Н,3Н,4Н,5Н-[1,4] diazepино[1,7-а]индол-9-ил}-1,2-дигидропиридин-2-она [пример 4, стадия (b)] в 50 мл дихлорметана добавляли 0,2 мл (1,4 ммоль) триэтиламина и 0,08 мл (1,12 ммоль) уксусного ангидрида при температуре ниже 10°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, добавляли 25 мл дихлорметана, и органическую фазу промывали 3×40 мл воды. Органическую фазу высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток растирали с этанолом, фильтровали, промывали этанолом и диэтиловым эфиром и высушивали с получением 0,21 г (63%) соединения, указанного в заголовке. МС (ИЭ) 463,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 18. Соль малеиновой кислоты 4-[(5-фторпиридин-2-ил)метокси]-1-{3-(пропан-2-ил)-1Н,2Н,3Н,4Н,5Н-[1,4] diazepино[1,7-а]индол-9-ил}-1,2-дигидропиридин-2-она.

(a) Синтез свободного основания.



Смесь 0,11 г (0,27 ммоль) 1-{1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]дiazепино[1,7-а]индол-9-ил}-4-[(5-фторпиридин-2-ил)метокси]-1,2-дигидропиридин-2-она [пример 1, стадия (а)], 10 мл метанола, 0,73 мл (9,94 ммоль) ацетона, 0,028 мл (0,45 ммоль) уксусной кислоты и 0,21 г (3,34 ммоль) цианоборгидрида натрия перемешивали в закрытом реакционном сосуде при 70°C в течение 6,25 ч, затем добавляли 20 мл насыщенного водного раствора NaHCO<sub>3</sub>, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь экстрагировали 3×20 мл дихлорметана, объединенные органические фазы высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией, используя силикагель 60 (0,040-0,063 мм) в качестве адсорбента (Merck) и смесь 98:2:1 дихлорметана, метанола и cсNH<sub>4</sub>OH в качестве элюента, с получением 0,068 г (56%) 4-[(5-фторпиридин-2-ил)метокси]-1-{3-(пропан-2-ил)-1H,2H,3H,4H,5H-[5]дiazепино[-1-а]индол-9-ил}-1,2-дигидропиридин-2-она в виде свободного основания. МС (ИЭ) 447,2 [M+H]<sup>+</sup>.

(b) Синтез соли maleиновой кислоты.

К раствору 0,037 г (0,084 ммоль) 4-[(5-фторпиридин-2-ил)метокси]-1-{3-(пропан-2-ил)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]дiazепино[1,7-а]индол-9-ил}-1,2-дигидропиридин-2-она свободного основания [пример 18, стадия (а)] в смеси 9:1 дихлорметана и этанола добавляли 0,01 г (0,084 ммоль) maleиновой кислоты, затем реакционную смесь концентрировали. Остаток растирали с диэтиловым эфиром, твердый продукт фильтровали, промывали диэтиловым эфиром и высушивали с получением 0,043 г (90%) соединения, указанного в заголовке. МС (ИЭ) 447,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 9.20-10.10 (br m, 0.7H), 8.62 (br d, J=2.9 Гц, 1H), 7.83 (td, J=8.7, 3.0 Гц, 1H), 7.65 (dd, J=8.7, 4.4 Гц, 1H), 7.51-7.58 (m, 2H), 7.44 (d, J=2.0 Гц, 1H), 7.06 (dd, J=8.8, 2.2 Гц, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.11 (dd, J=7.6, 2.7 Гц, 1H), 6.05 (s, 2H), 5.95 (d, J=2.9 Гц, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.20-5.10 (br m, 2H), 2.90-3.90 (br m, 7H), 1.26 (br d, J=6.6 Гц, 6H).

Пример 19. Соль гидрохлорид 4-(бензилокси)-1-[3-(пропан-2-ил)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]дiazепино[1,7-а]индол-9-ил]-1,2-дигидропиридин-2-она.

(a) Синтез свободного основания.

Смесь 0,07 г (0,18 ммоль) 4-(бензилокси)-1-{1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]дiazепино[1,7-а]индол-9-ил}-1,2-дигидропиридин-2-она [пример 3, стадия (b)], 5 мл метанола, 0,53 мл (7,2 ммоль) ацетона, 0,011 мл (0,19 ммоль) уксусной кислоты и 0,153 г (2,43 ммоль) цианоборгидрида натрия перемешивали в закрытом реакционном сосуде при 75°C в течение 4,25 ч, затем при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли 0,039 г (0,62 ммоль) цианоборгидрида натрия, и реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение 24 ч. Добавляли 10 мл насыщенного водного раствора NaHCO<sub>3</sub>, и реакционную смесь экстрагировали 3×15 мл дихлорметана, объединенные органические фазы промывали водой и соляным раствором, высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 0,073 г (95%) 4-(бензилокси)-1-[3-(пропан-2-ил)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]дiazепино[1,7-а]индол-9-ил]-1,2-дигидропиридин-2-она в виде свободного основания. МС (ИЭ) 428,2 [M+H]<sup>+</sup>.

(b) Синтез соли maleиновой кислоты.

К раствору 0,0326 г (0,076 ммоль) 4-(бензилокси)-1-[3-(пропан-2-ил)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]дiazепино[1,7-а]индол-9-ил]-1,2-дигидропиридин-2-она свободного основания [пример 19, стадия (a)] в 2 мл смеси 9:1 дихлорметана и этанола добавляли 0,0089 г (0,076 ммоль) maleиновой кислоты, затем дихлорметан выпаривали. Остаток растирали с диэтиловым эфиром, твердый продукт фильтровали, промывали диэтиловым эфиром и высушивали с получением 0,039 г (94%) соли maleиновой кислоты 4-(бензилокси)-1-[3-(пропан-2-ил)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]дiazепино[1,7-а]индол-9-ил]-1,2-дигидропиридин-2-она. МС (ИЭ) 428,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 9.20-9.90 (br m, 0.6H), 7.50-7.58 (m, 2H), 7.34-7.50 (m, 6H), 7.05 (dd, J=8.8, 2.2 Гц, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.08 (dd, J=7.5, 2.6 Гц, 1H), 6.04 (s, 2H), 5.95 (d, J=2.6 Гц, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.20-5.00 (br m, 2H), 2.90-3.90 (br m, 7H), 1.25 (br d, J=5.9 Гц, 6H).

(c) Синтез соли гидрохлорид.

0,073 г (0,17 ммоль) 4-(бензилокси)-1-[3-(пропан-2-ил)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]дiazепино[1,7-а]индол-9-ил]-1,2-дигидропиридин-2-она свободного основания [пример 19, стадия (a)] растворяли в 10 мл дихлорметана и 10 мл метанола. Добавляли 5 мл 20% хлорида водорода в этилацетате, реакционную смесь фильтровали, и раствор выпаривали. Остаток растирали с 4 мл смеси 3:1 этанола и диэтилового эфира, твердый продукт фильтровали, промывали диэтиловым эфиром и высушивали с получением 0,061 г (77%) соли гидрохлорид 4-(бензилокси)-1-[3-(пропан-2-ил)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]дiazепино[1,7-а]индол-9-ил]-1,2-дигидропиридин-2-она. МС (ИЭ) 428,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 20. Соль maleиновой кислоты 4-[(5-хлорпиридин-2-ил)метокси]-1-{3-(пропан-2-ил)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]дiazепино[1,7-а]индол-9-ил}-1,2-дигидропиридин-2-она.

(a) Синтез свободного основания.

Смесь 0,57 г (1,36 ммоль) 4-[(5-хлорпиридин-2-ил)метокси]-1-{1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]дiazепино[1,7-а]индол-9-ил}-1,2-дигидропиридин-2-она [пример 4, стадия (b)], 60 мл ацетонитрила, 0,38 г (2,72 ммоль) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и 1,36 мл (13,6 ммоль) 2-йодпропана перемешивали при температуре образования флегмы в течение 45 ч. Реакционную смесь концентрировали, остаток растирали с 20 мл воды, твердый продукт фильтровали и промывали водой. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией, используя силикагель 60 (0,040-0,063 мм) в качестве адсорбента (Merck) и смесь 95:5:0,1 дихлорметана, метанола и

с<sub>с</sub>NH<sub>4</sub>OH в качестве элюента, с получением 0,4 г (64%) 4-[(5-хлорпиридин-2-ил)метокси]-1-[3-(пропан-2-ил)-{1H,2H,3H,4H,5H-[5]диазепино[-1-а]индол-9-ил}-1,2-дигидропиридин-2-она в виде свободного основания. МС (ИЭ) 463,2 [M+H]<sup>+</sup>.

(b) Синтез соли малеиновой кислоты.

К раствору 0,47 г (1,015 ммоль) 4-[(5-хлорпиридин-2-ил)метокси]-1-[3-(пропан-2-ил)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]диазепино[1,7-а]индол-9-ил]-1,2-дигидропиридин-2-она свободного основания [пример 20, стадия (a)] в смеси 10:1 дихлорметана и этанола добавляли 0,13 г (1,117 ммоль) малеиновой кислоты, и смесь концентрировали. Остаток растирали с этанолом, и после 1 ч перемешивания твердый продукт фильтровали, промывали этанолом и высушивали с получением 0,57 г (96%) соединения, указанного в заголовке. МС (ИЭ) 463,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 9.00-10.00 (br m, 0.5H), 8.67 (br d, J=2.4 Гц, 1H), 8.03 (dd, J=8.4, 2.5 Гц, 1H), 7.61 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.53-7.58 (m, 2H), 7.44 (d, J=2.0 Гц, 1H), 7.05 (dd, J=8.7, 2.0 Гц, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.12 (dd, J=7.6, 2.8 Гц, 1H), 6.05 (s, 2H), 5.93 (d, J=2.8 Гц, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.10-5.10 (br m, 2H), 2.70-4.00 (br m, 7H), 1.26 (br d, J=6.7 Гц, 6H).

Пример 21. 4-[(4-Фторфенил)метокси]-1-[3-(пропан-2-ил)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]диазепино[1,7-а]индол-9-ил]-1,2-дигидропиридин-2-он.

К раствору 0,060 г (0,15 ммоль) 1-{1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]диазепино[1,7-а]индол-9-ил}-4-[(4-фторфенил)метокси]-1,2-дигидропиридин-2-она [пример 5, стадия (a)], 20 мл дихлорметана, 0,2 мл (1,43 ммоль) триэтиламина и 0,04 мл (0,545 ммоль) ацетона добавляли 0,1 г (0,47 ммоль) триацетоксиборгидрида натрия при 0°C, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли 0,02 мл (0,27 ммоль) ацетона и 0,050 г (2,35 ммоль) цианоборгидрида натрия, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. После этого дополнительно добавляли 0,02 мл (0,27 ммоль) ацетона и 0,050 г (2,36 ммоль) триацетоксиборгидрида натрия, и реакционную смесь дополнительно перемешивали в течение 24 ч. Добавляли 40 мл дихлорметана и 10 мл насыщенного водного раствора NaHCO<sub>3</sub>, и реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин. Фазы разделяли, органическую фазу промывали 2×30 мл воды, высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией, используя силикагель 60 (0,040-0,063 мм) в качестве адсорбента (Merck) и смесь 9:1 дихлорметана и метанола в качестве элюента. Полученный продукт кристаллизовали с этанолом, выпавший в осадок твердый продукт фильтровали, промывали диэтиловым эфиром и высушивали. Полученный таким образом продукт и концентрированный маточный раствор вместе (0,046 г) очищали колоночной хроматографией, используя силикагель 60 (0,040-0,063 мм) в качестве адсорбента (Merck) и смесь 95:5 дихлорметана и метанола в качестве элюента, с получением 0,021 г (31%) соединения, указанного в заголовке. МС (ИЭ) 446,25 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 22. Соль малеиновой кислоты 4-[(4-хлорфенил)метокси]-1-[3-(пропан-2-ил)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]диазепино[1,7-а]индол-9-ил]-1,2-дигидропиридин-2-она.

(a) Синтез свободного основания.

Смесь 0,070 г (0,167 ммоль) 4-[(4-хлорфенил)метокси]-1-{1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]диазепино[1,7-а]индол-9-ил}-1,2-дигидропиридин-2-она свободного основания [пример 6, стадия (b)], 6 мл метанола, 0,49 мл (6,67 ммоль) ацетона и 0,142 г (2,26 ммоль) цианоборгидрида натрия перемешивали в закрытом реакционном сосуде при 70°C в течение ночи. Добавляли 6 мл метанола и 15 мл насыщенного водного раствора NaHCO<sub>3</sub>, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь экстрагировали 3×20 мл дихлорметана, объединенные органические фазы высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией, используя силикагель 60 (0,040-0,063 мм) в качестве адсорбента (Merck) и смесь 95:5:1 дихлорметана, метанола и с<sub>с</sub>NH<sub>4</sub>OH в качестве элюента, с получением 0,065 г (84%) 4-[(4-хлорфенил)метокси]-1-[3-(пропан-2-ил)-{1H,2H,3H,4H,5H-[5]диазепино[-1-а]индол-9-ил}-1,2-дигидропиридин-2-она в виде свободного основания. МС (ИЭ) 462,2 [M+H]<sup>+</sup>.

(b) Синтез соли малеиновой кислоты.

К раствору 0,065 г (0,14 ммоль) 4-[(4-хлорфенил)метокси]-1-[3-(пропан-2-ил)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]диазепино[1,7-а]индол-9-ил]-1,2-дигидропиридин-2-она свободного основания [пример 22, стадия (a)] в 10 мл смеси 9:1 дихлорметана и этанола добавляли 0,0164 г (0,14 ммоль) малеиновой кислоты, затем дихлорметан выпаривали. Остаток растирали с диэтиловым эфиром, твердый продукт фильтровали, промывали диэтиловым эфиром и высушивали с получением 0,066 г (81%) соединения, указанного в заголовке. МС (ИЭ) 462,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 9.00-10.00 (br m, 0.7H), 7.48-7.58 (m, 6H), 7.43 (d, J=1.9 Гц, 1H), 7.05 (dd, J=8.7, 2.0 Гц, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.03-6.11 (m, 3.3H), 5.94 (d, J=2.7 Гц, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.20-5.05 (br m, 2H), 2.90-3.90 (br m, 7H), 1.18-1.34 (br d, J=6.4 Гц, 6H).

Пример 23. Соль гидрохлорид 4-[(2-фторфенил)метокси]-1-[3-(пропан-2-ил)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]диазепино[1,7-а]индол-9-ил]-1,2-дигидропиридин-2-она.

(a) Синтез свободного основания.

Смесь 0,070 г (0,174 ммоль) 1-{1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]диазепино[1,7-а]индол-9-ил}-4-[(2-фторфенил)метокси]-1,2-дигидропиридин-2-она [пример 7, стадия (b)], 5 мл метанола, 0,51 мл (6,95 ммоль) ацетона, 0,02 мл (0,35 ммоль) уксусной кислоты и 0,21 г (3,34 ммоль) цианоборгидрида натрия перемешивали в

закрытом реакционном сосуде при 70°C в течение 6,25 ч. Добавляли 15 мл насыщенного водного раствора  $\text{NaHCO}_3$ , и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь экстрагировали 3×15 мл дихлорметана, объединенные органические фазы высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией, используя силикагель 60 (0,040-0,063 мм) в качестве адсорбента (Merck) и смесь 98:2:1 дихлорметана, метанола и  $\text{cNH}_4\text{OH}$  в качестве элюента, с получением 0,030 г (38%) 4-[(2-фторфенил)метокси]-1-[3-(пропан-2-ил)-{1H,2H,3H,4H,5H-[5]дiazепино[-1-а]индол-9-ил]-1,2-дигидропиридин-2-она в виде свободного основания. МС (ИЭ) 446,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(b) Синтез соли гидрохлорид.

К раствору 0,030 г (0,067 ммоль) 4-[(2-фторфенил)метокси]-1-{3-(пропан-2-ил)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]дiazепино[1,7-а]индол-9-ил}-1,2-дигидропиридин-2-она [пример 23, стадия (a)] в 8 мл дихлорметана добавляли 1 мл 20% хлорида водорода в этилацетате, и реакционную смесь концентрировали. Остаток растирали с диэтиловым эфиром, твердый продукт фильтровали, промывали диэтиловым эфиром и высушивали с получением 0,025 г (77%) соединения, указанного в заголовке. МС (ИЭ) 446,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$ : 10.69-10.84 (br m, 1H), 7.42-7.62 (m, 5H), 7.24-7.33 (m, 2H), 7.06 (dd,  $J=8.7$ , 2.1 Гц, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.06 (dd,  $J=7.5$ , 2.7 Гц, 1H), 6.01 (d,  $J=2.7$  Гц, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.85-4.95 (br m, 1H), 4.56-4.67 (br m, 1H), 3.67-3.80 (br m, 3H), 3.50-3.61 (br m, 1H), 3.20-3.49 (br m, 2H), 2.99-3.10 (br m, 1H), 1.26-1.34 (m, 6H).

Пример 24. Соль малеиновой кислоты 1-[11-хлор-3-(пропан-2-ил)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]дiazепино[1,7-а]индол-9-ил]-4-[(5-хлорпиридин-2-ил)метокси]-1,2-дигидропиридин-2-она.

(a) Синтез свободного основания.

К раствору 0,20 г (0,43 ммоль) 4-[(5-хлорпиридин-2-ил)метокси]-1-[3-(пропан-2-ил)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]дiazепино[1,7-а]индол-9-ил]-1,2-дигидропиридин-2-она [пример 20, стадия (a)] в 2 мл дихлорметана добавляли 0,064 г (0,48 ммоль) N-хлорсукцинимид, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 45 мин. Реакционную смесь концентрировали, и остаток очищали колоночной флэш-хроматографией, используя силикагель 60 (0,040-0,063 мм) в качестве адсорбента (Merck) и различные смеси дихлорметана и метанола в качестве элюента: сначала 98:2, затем 97:3 и, наконец, смесь 95:5, с получением 0,146 г (67%) 1-[11-хлор-3-(пропан-2-ил)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]дiazепино[1,7-а]индол-9-ил]-4-[(5-хлорпиридин-2-ил)метокси]-1,2-дигидропиридин-2-она в виде свободного основания. МС (ИЭ) 497,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(b) Синтез соли малеиновой кислоты.

К раствору 0,1 г (0,2 ммоль) 1-[11-хлор-3-(пропан-2-ил)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]дiazепино[1,7-а]индол-9-ил]-4-[(5-хлорпиридин-2-ил)метокси]-1,2-дигидропиридин-2-она свободного основания [пример 24, стадия (a)] в 3 мл смеси 9:1 дихлорметана и этанола добавляли 0,0233 г (0,2 ммоль) малеиновой кислоты, затем дихлорметан выпаривали в вакууме. Остаток растирали с диэтиловым эфиром, твердый продукт фильтровали, промывали диэтиловым эфиром и высушивали с получением 0,104 г (84%) соединения, указанного в заголовке. МС (ИЭ) 497,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$ : 9.00-10.20 (or m, 0.7H) 8.68 (dd,  $J=2.5$ , 0.6 Гц, 1H), 8.03 (dd,  $J=8.4$ , 2.5 Гц, 1H), 7.67 (d,  $J=8.9$  Гц, 1H), 7.56-7.64 (m, 2H), 7.39 (d,  $J=2.0$  Гц, 1H), 7.18 (dd,  $J=8.7$ , 2.1 Гц, 1H), 6.14 (dd,  $J=7.6$ , 2.7 Гц, 1H), 6.04 (s, 1.86H), 5.95 (d,  $J=2.7$  Гц, 1H), 5.23 (s, 2H), 5.10-4.20 (br m, 2H), 2.85-4.00 (br m, 7H), 1.12-1.32 (br d, 6H).

Пример 25. Соль малеиновой кислоты 1-[11-бром-3-(пропан-2-ил)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]дiazепино[1,7-а]индол-9-ил]-4-[(5-хлорпиридин-2-ил)метокси]-1,2-дигидропиридин-2-она.

(a) Синтез свободного основания.

К раствору 0,20 г (0,43 ммоль) 4-[(5-хлорпиридин-2-ил)метокси]-1-[3-(пропан-2-ил)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]дiazепино[1,7-а]индол-9-ил]-1,2-дигидропиридин-2-она [пример 20, стадия (a)] в 4 мл дихлорметана добавляли 0,089 г (0,5 ммоль) N-бромсукцинимид, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 75 мин. Добавляли 40 мл дихлорметана и 10 мл 1н. водного раствора NaOH. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем фазы разделяли. Органическую фазу промывали 2×10 мл 1 н. водного раствора NaOH, воды и соляного раствора, затем высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией, используя силикагель 60 (0,040-0,063 мм) в качестве адсорбента (Merck) и смесь 98:2 дихлорметана и метанола в качестве элюента. Полученный таким образом твердый продукт растирали с диэтиловым эфиром, фильтровали, промывали диэтиловым эфиром и высушивали с получением 0,056 г (24%) соединения, указанного в заголовке, 1-[11-бром-3-(пропан-2-ил)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]дiazепино[1,7-а]индол-9-ил]-4-[(5-хлорпиридин-2-ил)метокси]-1,2-дигидропиридин-2-она в виде свободного основания. МС (ИЭ) 543,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(b) Синтез соли малеиновой кислоты.

К раствору 0,037 г (0,068 ммоль) 1-[11-бром-3-(пропан-2-ил)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]дiazепино[1,7-а]индол-9-ил]-4-[(5-хлорпиридин-2-ил)метокси]-1,2-дигидропиридин-2-она [пример 25, стадия (a)] в 2 мл смеси 9:1 дихлорметана и этанола добавляли 0,0079 г (0,068 ммоль) малеиновой кислоты, затем дихлорметан выпаривали в вакууме. Остаток растирали с диэтиловым эфиром, твердый продукт фильтровали,

промывали диэтиловым эфиром и высушивали с получением 0,038 г (83%) соединения, указанного в заголовке. МС (ИЭ) 543,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 9.10-10.00 (ор m, 0.6H), 8.68 (dd, J=2.5, 0.6 Гц, 1H), 8.03 (dd, J=8.3, 2.4 Гц, 1H), 7.67 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.56-7.64 (m, 2H), 7.31 (d, J=2.0 Гц, 1H), 7.17 (dd, J=8.7, 2.1 Гц, 1H), 6.14 (dd, J=7.6, 2.7 Гц, 1H), 6.04 (s, 1.8H), 5.95 (d, J=2.7 Гц, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.15-5.10 (br m, 2H), 2.80-4.00 (br m, 7H), 1.15-1.30 (br d, 6H).

Пример 26. Соль малеиновой кислоты 4-[(5-хлорпиридин-2-ил)метокси]-1-[11-йод-3-(пропан-2-ил)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]дiazепино[1,7-а]индол-9-ил]-1,2-дигидропиридин-2-она.

(а) Синтез свободного основания.

К раствору 0,20 г (0,43 ммоль) 4-[(5-хлорпиридин-2-ил)метокси]-1-[3-(пропан-2-ил)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]дiazепино[1,7-а]индол-9-ил]-1,2-дигидропиридин-2-она [пример 20, стадия (а)] в 4 мл дихлорметана добавляли 0,113 г (0,5 ммоль) N-йодсукцинимид, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли 40 мл дихлорметана и 10 мл 1н. водного раствора NaOH. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем фазы разделяли. Органическую фазу промывали 2×10 мл 1 н. водного раствора NaOH, воды и соляного раствора, затем высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией, используя силикагель 60 (0,040-0,063 мм) в качестве адсорбента (Merck) и смесь 95:5 дихлорметана и метанола в качестве элюента, с получением 0,171 г (67%) 4-[(5-хлорпиридин-2-ил)метокси]-1-[11-йод-3-(пропан-2-ил)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]дiazепино[1,7-а]индол-9-ил]-1,2-дигидропиридин-2-она в виде свободного основания. МС (ИЭ) 589,1 [M+H]<sup>+</sup>.

(b) Синтез соли малеиновой кислоты.

К раствору 0,040 г (0,068 ммоль) 4-[(5-хлорпиридин-2-ил)метокси]-1-[11-йод-3-(пропан-2-ил)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]дiazепино[1,7-а]индол-9-ил]-1,2-дигидропиридин-2-она [пример 26, стадия (а)] в 1,2 мл смеси 9:1 дихлорметана и этанола добавляли 0,0079 г (0,068 ммоль) малеиновой кислоты, затем реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток растирали с диэтиловым эфиром, твердый продукт фильтровали, промывали диэтиловым эфиром и высушивали с получением 0,026 г (63%) соединения, указанного в заголовке. МС (ИЭ) 589,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 9.20-10.00 (br m, 0.5H), 8.68 (dd, J= 2.5, 0.6 Гц, 1H), 8.03 (dd, J=8.2, 2.5 Гц, 1H), 7.56-7.64 (m, 3H), 7.10-7.19 (m, 2H), 6.14 (dd, J=7.6, 2.7 Гц, 1H), 6.03 (s, 1.34H), 5.95 (d, J=2.7 Гц, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.25-5.15 (br m, 2H), 2.70-4.00 (m, 7H), 0.90-1.40 (br d, 6H).

Пример 27. Соль гидрохлорид 4-(бензилокси)-1-[11-хлор-3-(пропан-2-ил)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]дiazепино[1,7-а]индол-9-ил]-1,2-дигидропиридин-2-она.

(а) Синтез свободного основания.

К раствору 0,073 г (0,17 ммоль) 4-(бензилокси)-1-[3-(пропан-2-ил)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]дiazепино[1,7-а]индол-9-ил]-1,2-дигидропиридин-2-она [пример 19, стадия (а)] в 2 мл дихлорметана добавляли 0,024 г (0,18 ммоль) N-хлорсукцинимид, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 70 мин. Добавляли 20 мл дихлорметана и 5 мл 1н. водного раствора NaOH. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем фазы разделяли. Органическую фазу промывали 2×5 мл 1н. водного раствора NaOH, воды и соляного раствора, затем высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией, используя силикагель 60 (0,040-0,063 мм) в качестве адсорбента (Merck) и смесь 98:2 дихлорметана и метанола в качестве элюента, с получением 0,038 г (48%) 4-(бензилокси)-1-[11-хлор-3-(пропан-2-ил)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]дiazепино[1,7-а]индол-9-ил]-1,2-дигидропиридин-2-она в виде свободного основания. МС (ИЭ) 462,2 [M+H]<sup>+</sup>.

(b) Синтез соли гидрохлорид.

К раствору 0,025 г (0,054 ммоль) 4-(бензилокси)-1-[11-хлор-3-(пропан-2-ил)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]дiazепино[1,7-а]индол-9-ил]-1,2-дигидропиридин-2-она [пример 27, стадия (а)] в 5 мл дихлорметана добавляли 1 мл 20% хлорида водорода в этилацетате, затем реакционную смесь концентрировали. Остаток растирали с диэтиловым эфиром, твердый продукт фильтровали, промывали диэтиловым эфиром и высушивали с получением 0,025 г (77%) соединения, указанного в заголовке. МС (ИЭ) 462,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 10.74-10.88 (br m, 1H), 7.68 (br d, J=8.7 Гц, 1H), 7.58 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.34-7.50 (m, 6H), 7.18 (br d, J=8.8 Гц, 1H), 6.10 (dd, J=7.6, 2.7 Гц, 1H), 5.97 (d, J=2.7 Гц, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.90-5.02 (br m, 1H), 4.58-4.71 (br m, 1H), 3.68-3.82 (br m, 3H), 3.25-3.60 (br m, 3H), 3.06-3.21 (br m, 1H), 1.21-1.36 (br m, 6H).

Пример 28. Соль малеиновой кислоты 4-[(5-хлорпиридин-2-ил)метокси]-1-[3-(циклопропилметил)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]дiazепино[1,7-а]индол-9-ил]-1,2-дигидропиридин-2-она.

(а) Синтез свободного основания.

Смесь 0,060 г (0,14 ммоль) 4-[(5-хлорпиридин-2-ил)метокси]-1-[1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]дiazепино[1,7-а]индол-9-ил]-1,2-дигидропиридин-2-она [пример 4, стадия (b)], 4 мл метанола, 0,017 мл (0,3 ммоль) уксусной кислоты, 0,112 мл (1,49 ммоль) циклопропанкарбоксальдегида и 0,127 г (2,02 ммоль) цианоборгидрида натрия перемешивали в закрытом реакционном сосуде при 70°C в течение 70 мин. Добавляли 6 мл насыщенного водного раствора NaHCO<sub>3</sub>, и реакционную смесь экстрагировали 2×15 мл дихлормета-

на, объединенные органические фазы высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией, используя силикагель 60 (0,040-0,063 мм) в качестве адсорбента (Merck) и смесь 98:2:1 дихлорметана, метанола и  $\text{cсNH}_4\text{OH}$  в качестве элюента, с получением 0,061 г (91%) 4-[(5-хлорпиридин-2-ил)метокси]-1-[3-(циклопропилметил)-{1H,2H,3H,4H,5H-[5]дiazепино[-1-а]индол-9-ил]-1,2-дигидропиридин-2-она в виде свободного основания. МС (ИЭ) 475,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(b) Синтез соли малеиновой кислоты.

К раствору 0,061 г (0,128 ммоль) 4-[(5-хлорпиридин-2-ил)метокси]-1-[3-(циклопропилметил)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]дiazепино[1,7-а]индол-9-ил]-1,2-дигидропиридин-2-она [пример 28, стадия (a)] в 10 мл смеси 9:1 дихлорметана и этанола добавляли 0,015 г (0,128 ммоль) малеиновой кислоты, затем дихлорметан выпаривали в вакууме. Остаток растирали с диэтиловым эфиром, твердый продукт фильтровали, промывали диэтиловым эфиром и высушивали с получением 0,059 г (77%) соединения, указанного в заголовке. МС (ИЭ) 475,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$ : 9.50-10.40 (br m, 0.6H), 8.67 (br d, J=2.4 Гц, 1H), 8.03 (dd, J=8.4, 2.5 Гц, 1H), 7.52-7.64 (m, 3H), 7.44 (d, J=2.2 Гц, 1H), 7.05 (dd, J=8.7, 2.1 Гц, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.12 (dd, J=7.6, 2.7 Гц, 1H), 6.04 (s, 1.9H), 5.94 (d, J=2.7 Гц, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.20-5.10 (br m, 2H), 2.95-4.10 (br m, 8H), 1.05-1.18 (br m, 1H), 0.63-0.72 (br m, 2H), 0.34-0.42 (br m, 2H).

Пример 29. Соль малеиновой кислоты 4-(бензилокси)-1-{3-циклопропил-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]дiazепино[1,7-а]индол-9-ил}-1,2-дигидропиридин-2-она.

(a) Синтез свободного основания.

Смесь 0,1 г (0,26 ммоль) 4-(бензилокси)-1-{1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]дiazепино[1,7-а]индол-9-ил}-1,2-дигидропиридин-2-она [пример 3, стадия (b)], 7 мл метанола, 0,030 мл (0,52 ммоль) уксусной кислоты, 0,52 мл (2,6 ммоль) (1-этоксициклопропокси)триметилсилана и 0,22 г (3,5 ммоль) цианоборгидрида натрия перемешивали в закрытом реакционном сосуде при 70°C в течение ночи. 7 мл метанола добавляли к концентрированной реакционной смеси и перемешивали ее при 70°C в течение 10 мин. После охлаждения до комнатной температуры добавляли 15 мл насыщенного водного раствора  $\text{NaHCO}_3$ , и реакционную смесь экстрагировали 3×20 мл дихлорметана, объединенные органические фазы промывали 10 мл воды и 15 мл соляного раствора, высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток растирали с 5 мл смеси 3:1 этанола и диэтилового эфира, твердый продукт фильтровали, промывали диэтиловым эфиром и высушивали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией, используя силикагель 60 (0,040-0,063 мм) в качестве адсорбента (Merck) и смесь 98:2:1 дихлорметана, метанола и  $\text{cсNH}_4\text{OH}$  в качестве элюента, с получением 0,062 г (55%) 4-(бензилокси)-1-{3-циклопропил-1H,2H,3H,4H,5H-[5]дiazепино[-1-а]индол-9-ил}-1,2-дигидропиридин-2-она в виде свободного основания. МС (ИЭ) 426,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(b) Синтез соли малеиновой кислоты.

К раствору 0,062 г (0,145 ммоль) 4-(бензилокси)-1-{3-циклопропил-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]дiazепино[1,7-а]индол-9-ил}-1,2-дигидропиридин-2-она [пример 29, стадия (a)] в 10 мл смеси 9:1 дихлорметана и этанола добавляли 0,017 г (0,146 ммоль) малеиновой кислоты, затем дихлорметан выпаривали в вакууме. Остаток растирали с диэтиловым эфиром, твердый продукт фильтровали, промывали диэтиловым эфиром и высушивали с получением 0,057 г (72%) соединения, указанного в заголовке. МС (ИЭ) 426,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$ : 7.34-7.56 (m, 8H), 7.02 (dd, J=8.7, 2.0 Гц, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.15 (s, 2H), 6.07 (dd, J=7.6, 2.7 Гц, 1H), 5.95 (d, J=2.7 Гц, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.35-4.55 (br m, 2H), 2.90-3.80 (br m, 6H), 2.36-2.58 (br m, 1H), 0.62-0.82 (br m, 4H).

Пример 30. Соль малеиновой кислоты 4-[(5-хлорпиридин-2-ил)метокси]-1-{3-циклопропил-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]дiazепино[1,7-а]индол-9-ил}-1,2-дигидропиридин-2-она.

(a) Синтез свободного основания.

Смесь 0,3 г (0,71 ммоль) 4-[(5-хлорпиридин-2-ил)метокси]-1-{1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]дiazепино[1,7-а]индол-9-ил}-1,2-дигидропиридин-2-она [пример 4, стадия (b)], 30 мл метанола, 0,41 мл (7,16 ммоль) уксусной кислоты, 1 г порошкообразных 4А молекулярных сит, 0,43 мл (0,21 ммоль) (1-этоксициклопропокси)триметилсилана и 0,12 г (1,92 ммоль) цианоборгидрида натрия перемешивали при температуре образования флегмы в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали, твердое вещество промывали метанолом, и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией, используя силикагель 60 (0,040-0,063 мм) в качестве адсорбента (Merck) и смесь 9:1 дихлорметана и метанола в качестве элюента. Полученный таким образом остаток растирали с этанолом, фильтровали, промывали этанолом и высушивали. Полученный твердый продукт дополнительно очищали колоночной хроматографией, используя силикагель 60 (0,040-0,063 мм) в качестве адсорбента (Merck) и смесь 95:5 дихлорметана и метанола в качестве элюента, затем снова очищали колоночной хроматографией, используя смесь 98:2 дихлорметана и метанола в качестве элюента. Остаток растирали с диэтиловым эфиром, затем диэтиловый эфир выпаривали с получением 0,041 г (12,5%) 4-[(5-хлорпиридин-2-ил)метокси]-1-{3-циклопропил-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]дiazепино[1,7-а]индол-9-ил}-1,2-дигидропиридин-2-она в виде свободного основания. МС (ИЭ) 461,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(b) Синтез соли малеиновой кислоты.

К раствору 0,018 г (0,039 ммоль) 4-[(5-хлорпиридин-2-ил)метокси]-1-{3-циклопропил-1Н,2Н,3Н,4Н,5Н-[1,4]дiazепино[1,7-а]индол-9-ил}-1,2-дигидропиридин-2-она свободного основания [пример 30, стадия (а)] в смеси 3 мл дихлорметана и 1 мл ацетона добавляли 0,0046 г (0,040 ммоль) малеиновой кислоты, затем реакционную смесь концентрировали в вакууме. К остатку добавляли ацетон, и смесь концентрировали до конечного объема 1,0 мл. Твердый продукт отделяли от ацетона, фильтровали, промывали ацетоном и высушивали с получением 0,008 г (35%) соединения, указанного в заголовке. В результате концентрирования маточного раствора получили дополнительно 0,005 г (21%) свободного основания. Две фракции объединяли. МС (ИЭ) 461,2 [М+Н]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 8.67 (dd, J=2.5, 0.7 Гц, 1Н), 8.03 (dd, J=8.4, 2.5 Гц, 1Н), 7.50-7.63 (m, 3Н), 7.40 (d, J=1.9 Гц, 1Н), 7.02 (br d, J=9.0 Гц, 1Н), 6.37 (br s, 1Н), 6.17 (s, 2.8Н), 6.11 (dd, J=7.5, 2.7 Гц, 1Н), 5.94 (d, J=2.7 Гц, 1Н), 5.22 (s, 2Н), 4.28-4.62 (br m, 2Н), 2.40-3.80 (br m, 7 Н), 1.20-1.33 (br m, 1Н), 0.62-0.83 (br m, 3Н).

Пример 31. Соль малеиновой кислоты 4-[(5-хлорпиридин-2-ил)метокси]-1-{3-циклобутил-1Н,2Н,3Н,4Н,5Н-[1,4]дiazепино[1,7-а]индол-9-ил}-1,2-дигидропиридин-2-она.

(а) Синтез свободного основания.

К смеси 0,3 г (0,71 ммоль) 4-[(5-хлорпиридин-2-ил)метокси]-1-{1Н,2Н,3Н,4Н,5Н-[5]дiazепино[1-а]индол-9-ил}-1,2-дигидропиридин-2-она [пример 4, стадия (b)], 50 мл дихлорметана, 0,2 мл (1,43 ммоль) триэтиламина и 0,07 мл (0,93 ммоль) циклобутанона добавляли 0,23 г (1,09 ммоль) триацетоксиборгидрида натрия при температуре ниже 10°C, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли 0,2 мл (1,43 ммоль) триэтиламина и 0,12 г (0,57 ммоль) триацетоксиборгидрида натрия, и смесь перемешивали в течение 24 ч. Реакционную смесь промывали 40 мл 5% водного раствора NaHCO<sub>3</sub> и 2×40 мл воды, органическую фазу высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток растирали с этанолом, твердый продукт фильтровали, промывали этанолом и высушивали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией, используя силикагель 60 (0,040-0,063 мм) в качестве адсорбента (Merck) и смесь 9:1 дихлорметана и метанола в качестве элюента. Полученный таким образом остаток растирали с этанолом, фильтровали, промывали этанолом и диэтиловым эфиром и высушивали с получением 0,10 г (30%) 4-[(5-хлорпиридин-2-ил)метокси]-1-{3-циклобутил-1Н,2Н,3Н,4Н,5Н-[1,4]дiazепино[1,7-а]индол-9-ил}-1,2-дигидропиридин-2-она в виде свободного основания. МС (ИЭ) 475,2 [М+Н]<sup>+</sup>.

(b) Синтез соли малеиновой кислоты.

К раствору 0,060 г (0,126 ммоль) 4-[(5-хлорпиридин-2-ил)метокси]-1-{3-циклобутил-1Н,2Н,3Н,4Н,5Н-[1,4]дiazепино[1,7-а]индол-9-ил}-1,2-дигидропиридин-2-она свободного основания [пример 31, стадия (а)] в 8 мл дихлорметана и 2 мл ацетона добавляли 0,015 г (0,13 ммоль) малеиновой кислоты, затем реакционную смесь концентрировали в вакууме. К остатку добавляли ацетон, и смесь концентрировали до конечного объема 0,5 мл. Твердый продукт отделяли от ацетона, фильтровали, промывали ацетоном и высушивали с получением 0,055 г (74%) соединения, указанного в заголовке. МС (ИЭ) 475,2 [М+Н]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 9.40-10.40 (br m, 0.7Н), 8.67 (d, J=2.5 Гц, 1Н), 8.03 (dd, J=8.4, 2.5 Гц, 1Н), 7.50-7.63 (m, 3Н), 7.43 (d, J=2.0 Гц, 1Н), 7.05 (dd, J=8.7, 2.1 Гц, 1Н), 6.43 (s, 1Н), 6.12 (dd, J=7.6, 2.7 Гц, 1Н), 6.06 (s, 2Н), 5.94 (d, J=2.7 Гц, 1Н), 5.22 (s, 2Н), 4.15-5.00 (br m, 2Н), 2.70-3.90 (br m, 7Н), 2.12-2.31 (br m, 4Н), 1.61-1.83 (br m, 2Н).

Пример 32. Соль малеиновой кислоты 4-[(5-хлорпиридин-2-ил)метокси]-1-{3-(2-фторэтил)-1Н,2Н,3Н,4Н,5Н-[1,4]дiazепино[1,7-а]индол-9-ил}-1,2-дигидропиридин-2-она.

(а) Синтез свободного основания.

Смесь 0,060 г (0,143 ммоль) 4-[(5-хлорпиридин-2-ил)метокси]-1-{1Н,2Н,3Н,4Н,5Н-[1,4]дiazепино[1,7-а]индол-9-ил}-1,2-дигидропиридин-2-она [пример 4, стадия (b)], 6 мл ацетонитрила, 0,041 г (0,3 ммоль) карбоната калия, 0,25 г (1,5 ммоль) йодида калия и 0,112 мл (1,5 ммоль) 1-бром-2-фторэтана перемешивали в закрытом реакционном сосуде при 65°C в течение ночи, при 50°C в течение 72 ч, затем при 70°C в течение 48 ч. К реакционной смеси добавляли 10 мл насыщенного водного раствора NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали 3×15 мл дихлорметана, объединенные органические фазы промывали водой и соляным раствором, высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 0,059 г (85%) 4-[(5-хлорпиридин-2-ил)метокси]-1-{3-(2-фторэтил)-1Н,2Н,3Н,4Н,5Н-[1,4]дiazепино[1,7-а]индол-9-ил}-1,2-дигидропиридин-2-она в виде свободного основания. МС (ИЭ) 467,1 [М+Н]<sup>+</sup>.

(b) Синтез соли малеиновой кислоты.

К раствору 0,056 г (0,12 ммоль) 4-[(5-хлорпиридин-2-ил)метокси]-1-{3-(2-фторэтил)-1Н,2Н,3Н,4Н,5Н-[1,4]дiazепино[1,7-а]индол-9-ил}-1,2-дигидропиридин-2-она [пример 32, стадия (а)] в 2,5 мл смеси 9:1 дихлорметана и этанола добавляли 0,014 г (0,12 ммоль) малеиновой кислоты и 0,7 мл этанола, затем дихлорметан выпаривали в вакууме. Выпавший в осадок твердый продукт фильтровали, промывали этанолом и диэтиловым эфиром и высушивали с получением 0,052 г (74%) соединения, указанного в заголовке. МС (ИЭ) 467,2 [М+Н]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 8.67 (d, J=2.4, 0.5 Гц, 1Н), 8.03 (dd, J=8.3, 2.4 Гц, 1Н), 7.51-7.643 (m, 3Н), 7.40 (d, J=2.2 Гц, 1Н), 7.02 (dd, J=8.7, 2.1 Гц, 1Н), 6.37 (br s, 1Н), 6.13 (s, 2Н), 6.11 (dd, J=7.7, 2.8 Гц, 1Н), 5.94 (d, J=2.7 Гц, 1Н), 5.22 (s, 2Н), 4.77 (br d, J=47.6 Гц, 2Н), 4.30-4.62 (br m, 2Н), 2.80-3.90 (br m, 8Н).

Пример 33. Соль дигидрохлорид 1-[11-хлор-3-(2-фторэтил)-1Н,2Н,3Н,4Н,5Н-[1,4]дiazеино[1,7-а]индол-9-ил]-4-[(5-хлорпиридин-2-ил)метокси]-1,2-дигидропиридин-2-она.

(а) Синтез свободного основания.

К раствору 0,060 г (0,128 ммоль) 4-[(5-хлорпиридин-2-ил)метокси]-1-[3-(2-фторэтил)-1Н,2Н,3Н,4Н,5Н-[1,4]дiazеино[1,7-а]индол-9-ил]-1,2-дигидропиридин-2-она [пример 32, стадия (а)] в 2 мл дихлорметана добавляли 0,018 г (0,138 ммоль) N-хлорсукцинимид, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 65 мин. К реакционной смеси добавляли 20 мл дихлорметана и 5 мл 1н. водного раствора NaOH. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем фазы разделяли. Органическую фазу промывали 2×5 мл 1 н. водного раствора NaOH, воды и соляного раствора, затем высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией, используя силикагель 60 (0,040-0,063 мм) в качестве адсорбента (Merck) и смесь 98:2 дихлорметана и метанола в качестве элюента, с получением 0,022 г (34%) 1-[11-хлор-3-(2-фторэтил)-1Н,2Н,3Н,4Н,5Н-[1,4]дiazеино[1,7-а]индол-9-ил]-4-[(5-хлорпиридин-2-ил)метокси]-1,2-дигидропиридин-2-она в виде свободного основания. МС (ИЭ) 501,1 [M+H]<sup>+</sup>.

(b) Синтез соли дигидрохлорид.

К раствору 0,022 г (0,044 ммоль) 1-[11-хлор-3-(2-фторэтил)-1Н,2Н,3Н,4Н,5Н-[1,4]дiazеино[1,7-а]индол-9-ил]-4-[(5-хлорпиридин-2-ил)метокси]-1,2-дигидропиридин-2-она [пример 33, стадия (а)] в 5 мл дихлорметана добавляли 1 мл 20% хлорида водорода в этилацетате, затем реакционную смесь концентрировали. Остаток растирали с диэтиловым эфиром, твердый продукт фильтровали, промывали диэтиловым эфиром и высушивали с получением 0,022 г (88%) соединения, указанного в заголовке. МС (ИЭ) 501,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 11.48-11.64 (br m, 1H), 8.68 (dd, J=2.5, 0.6 Гц, 1H), 8.03 (dd, J=8.4, 2.5 Гц, 1H), 7.70 (d, J=9.0 Гц, 1H), 7.58-7.64 (m, 2H), 7.40 (d, J=2.2 Гц, 1H), 7.19 (dd, J=8.7, 2.1 Гц, 1H), 6.14 (dd, J=7.5, 2.8 Гц, 1H), 5.96 (d, J=2.7 Гц, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.86-5.05 (br m, 3H), 4.55-4.69 (br m, 1H), 3.75-4.05 (br m, 3H, сигнал HCl перекрывается сигналом H<sub>2</sub>O), 3.58-3.74 (br m, 2H), 3.22-3.52 (br m, 4H).

Пример 34. Соль малеиновой кислоты 4-[(5-хлорпиридин-2-ил)метокси]-1-[11-метил-3-(пропан-2-ил)-1Н,2Н,3Н,4Н,5Н-[1,4]дiazеино[1,7-а]индол-9-ил]-1,2-дигидропиридин-2-она.

(а) Синтез свободного основания.

Смесь 1,26 г (2,13 ммоль) 4-[(5-хлорпиридин-2-ил)метокси]-1-[11-йод-3-(пропан-2-ил)-1Н,2Н,3Н,4Н,5Н-[1,4]дiazеино[1,7-а]индол-9-ил]-1,2-дигидропиридин-2-она [пример 26, стадия (а)], 44 мл тетрагидрофурана, 0,162 г (0,14 ммоль) тетраксис(трифенилфосфин)палладия (0) и 8 мл (16 ммоль) 2 М раствора триметилалюминия в толуоле кипятили с обратным холодильником в течение 170 мин. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли 150 мл этилацетата, 50 мл насыщенного водного раствора хлорида аммония и 25 мл соляного раствора. Фазы разделяли, и водную фазу экстрагировали 2×50 мл этилацетата. Объединенные органические фазы промывали 2×50 мл соляного раствора, затем высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток растирали с диэтиловым эфиром, твердый продукт фильтровали, промывали диэтиловым эфиром и высушивали с получением 0,87 г неочищенного продукта. К раствору 0,568 г неочищенного продукта в 25 мл дихлорметана добавляли 0,054 г (0,24 ммоль) N-йодсукцинимид при 0°C, и смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли 0,027 г (0,12 ммоль) N-йодсукцинимид, затем после перемешивания при комнатной температуре в течение 50 мин добавляли дополнительное количество 0,027 г (0,12 ммоль) N-йодсукцинимид, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем выдерживали при 8°C в течение 3 дней. Добавляли 100 мл дихлорметана, и реакционную смесь промывали 2×45 мл 1 н. водного раствора NaOH, 1×45 мл соляного раствора, затем высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией, используя силикагель 60 (0,040-0,063 мм) в качестве адсорбента (Merck) и смесь 95:5 дихлорметана и метанола в качестве элюента. Концентрированные фракции (0,159 г) растворяли в 1,5 мл этанола, затем твердый продукт, выпавший в осадок при комнатной температуре, фильтровали, промывали этанолом и смесью 2:1 диэтилового эфира и гексана и высушивали с получением 0,126 г (18%) 4-[(5-хлорпиридин-2-ил)метокси]-1-[11-метил-3-(пропан-2-ил)-1Н,2Н,3Н,4Н,5Н-[1,4]дiazеино[1,7-а]индол-9-ил]-1,2-дигидропиридин-2-она в виде свободного основания. МС (ИЭ) 477,2 [M+H]<sup>+</sup>.

(b) Синтез соли малеиновой кислоты.

К раствору 0,108 г (0,23 ммоль) 4-[(5-хлорпиридин-2-ил)метокси]-1-[11-метил-3-(пропан-2-ил)-1Н,2Н,3Н,4Н,5Н-[1,4]дiazеино[1,7-а]индол-9-ил]-1,2-дигидропиридин-2-она [пример 34, стадия (а)] в 10 мл смеси 9:1 дихлорметана и ацетона добавляли 0,0271 г (0,23 ммоль) малеиновой кислоты, затем реакционную смесь концентрировали в вакууме. К остатку добавляли этанол, и смесь концентрировали до конечного объема 0,5 мл. Добавляли диэтиловый эфир, и смесь концентрировали в вакууме. Остаток растирали с диэтиловым эфиром, твердый продукт фильтровали, промывали диэтиловым эфиром и высушивали с получением 0,119 г (87%) соединения, указанного в заголовке. МС (ИЭ) 477,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9.10-9.90 (m, 0.6H), 8.68 (dd, J=2.5, 0.6 Гц, 1H), 8.03 (dd, J=8.4, 2.5 Гц, 1H), 7.48-

7.64 (m, 3H), 7.40 (d, J=2.0 Гц, 1H), 7.04 (dd, J=8.7, 2.1 Гц, 1H), 6.12 (dd, J=7.6, 2.7 Гц, 1H), 6.03 (s, 1.9H), 5.93 (d, J=2.7 Гц, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.15-5.05 (br m, 2H), 2.80-3.95 (br m, 7H), 2.21 (s, 3H), 1.24 (br d, J=5.7 Гц, 6H).

### Оценка антагонизма MCH1 в функциональном анализе

Данные по активности *in vitro* отдельных соединений по настоящему изобретению, представленные в таблице 1, были определены следующим способом.

Используемые материалы.

Клетки: линия клеток MCH1 (SLC1) человека AequoScreen® (Perkin Elmer ES-370-A, № партии: M4W-A2).

Питательная среда F12 (Gibco 21765).

Фетальная бычья сыворотка (ФБС) (Gibco 10500).

Раствор антибиотиков и противогрибковых средств (Sigma A5955).

G418 (Gibco 11811-023).

Зеоцин (Life Technologies R250-01) 96-луночный планшет (Costar 3595).

Набор реагентов для спектрофотометрического определения флуоресценции FLIPR Calcium 5 (без отмычки) (Molecular Devices R8186).

Пробенецид (Sigma P8761) MCH (Bachem H-1482).

MCH растворяли в воде MilliQ (1 мМ), из исходного раствора отбирали аликвоты и хранили при -20°C. Одну аликвоту использовали только один раз.

Раствор солей в буферном растворе N-2-гидроксиэтилпиперазин-N-2-этансульфоновой кислоты (ГЭПЭС) (HBSS): 140 мМ NaCl, 5 мМ KCl, 10 мМ ГЭПЭС, 2 мМ CaCl<sub>2</sub>, 2 мМ MgCl<sub>2</sub>, 20 мМ глюкоза, pH=7,4, 305-315 мОсм.

Аналитический буфер: HBSS + 2 мМ пробенецид, pH=7,4.

Измерение ионтоплазматической концентрации кальция ([Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>).

Клетки (линию клеток MCH1 (SLC1) человека AequoScreen® (Perkin Elmer ES-370-A, № партии: M4W-A2)), экспрессирующие рецептор MCH1 человека, Aequorint и Gα<sub>16</sub> культивировали в питательной среде F12 (Gibco 21765), содержащей 10% ФБС (Gibco 10500), 1× раствор антибиотиков и противогрибковых средств (Sigma A5955), 400 мкг/мл G418 (Gibco 11811-023) и 250 мкг/мл зеоцина (Life Technologies R250-01).

За день до измерения [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> клетки высевали в 96-луночный планшет (96-луночный планшет Costar 3595) при плотности 30 000 клеток/луночка в описанной выше питательной среде для клеточных культур, но без G418 и зеоцина. В день измерения питательную среду для клеточных культур удаляли из лунок с клетками и добавляли флуоресцентный Ca<sup>2+</sup>-чувствительный краситель (набор реагентов FLIPR Calcium 5, Molecular Devices R8186) при 4× разведении по сравнению с разведением, рекомендуемым производителем, в объеме 100 мкл/луночка, и клетки инкубировали при 37°C в течение 10 мин. Готовили исходные растворы тестируемых соединений в ДМСО, которые разводили аналитическим буферным раствором (солевым раствором в буфере ГЭПЭС (HBSS)): 140 мМ NaCl, 5 мМ KCl, 10 мМ ГЭПЭС, 2 мМ CaCl<sub>2</sub>, 2 мМ MgCl<sub>2</sub>, 20 мМ глюкоза, pH=7,4, 305-315 мОсм с добавлением 2 мМ пробенецида (Sigma P8761)) (конечная концентрация ДМСО составляла 1%). Носитель (ДМСО, контрольная обработка) или буферный раствор, содержащий тестируемые соединения, добавляли к клеткам в объеме 50 мкл/луночка, и клетки дополнительно инкубировали при 37°C в течение 60 мин.

Измерение [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> выполняли на флуориметре для считывания планшетов FlexStation II (Molecular Devices) (возбуждение 485 нм, испускание 525 нм). MCH использовали в качестве агониста (Bachem H-1482). Готовили 1 мМ исходный раствор агониста в дистиллированной воде, этот раствор распределяли на аликвоты, которые хранили при -20°C до использования. Одну аликвоту использовали только один раз. Флуоресценцию определяли перед добавлением MCH в течение 20 с и после добавления MCH в течение 40 с. MCH применяли при концентрации EC<sub>80</sub>, значения EC<sub>80</sub> определяли индивидуально для каждого планшета/эксперимента. Для этого на одной части планшета определяли полные кривые доза-ответ для MCH, 4-параметрическиесигмоидные кривые приводили в соответствие с экспериментальными данными методом нелинейной регрессии, значения EC<sub>80</sub> MCH выводили из подобранной кривой. Необработанные данные по флуоресценции преобразовывали в значения AF/F (максимальное значение флуоресценции, полученное после добавления MCH, нормализовали по значению флуоресценции исходного уровня: AF/F = (F<sub>макс.</sub> - F<sub>исходная</sub>)/F<sub>исходная</sub>). Ингибирующую активность тестируемых соединений выражали в виде процентной доли ингибирования, рассчитываемой по следующей формуле:

$$\% \text{ ингибирования} = 100 \times (1 - (\Delta F/F_{\text{соединение}} - \Delta F/F_{\text{буфер ДМСО}}) / (\Delta F/F_{\text{MCH контроль}} - \Delta F/F_{\text{буфер ДМСО}}))$$

Значения IC<sub>50</sub> тестируемых соединений определяли путем приведения в соответствие 4-параметрических сигмоидных кривых с данными % ингибирования. Обработку данных, включая приведение в соответствие кривых нелинейной регрессии, выполняли с помощью программного обеспечения SoftMaxPro.

Значения IC<sub>50</sub>.

Значения IC<sub>50</sub> примеров приведены в таблице 1 ниже. Значения IC<sub>50</sub> всех примеров настоящего изо-



бретения ниже 50 нМ. Одна треть соединений имеет значения  $IC_{50}$ , определенные описанным выше способом, ниже 10 нМ, и значения  $IC_{50}$  около одной трети соединений составляли от 10 нМ до 20 нМ.

Значения  $IC_{50}$ , полученные при описанном выше измерении MCHR1 [ $Ca^{2+}$ ], приведены в табл. 1 ниже.

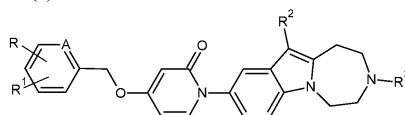
Таблица 1

Пример	MCHR1 $IC_{50}$ (нМ)	Пример	MCHR1 $IC_{50}$ (нМ)
1	17,6	19	8,2
2	32,9	20	6,2
3	17,7	21	8
4	9,8	22	7,2
5	12	23	15,7
6	11,9	24	18,5
7	27,7	25	30,7
8	123,3	26	38,8
9	14,9	27	29,9
10	9,2	28	6,2
11	9,6	29	12,9
12	9	30	17,2
14	7,9	31	12,3
15	6,5	32	10
16	7,2	33	15,5
17	18,9	34	14,3
18	15,2		

Должно быть понятно, что приведенные выше примеры являются исключительно иллюстративными и не ограничивают объем изобретения. Приведенные выше примеры могут быть модифицированы в различных отношениях, и использование любых таких модификаций или любых эквивалентов следует считать включенным в объем изобретения.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

##### 1. Соединение общей формулы (I)



(I)

где A представляет собой CH или атом азота;

R представляет собой атом водорода или атом галогена;

$R^1$  представляет собой атом водорода или атом галогена, либо  $C_1$ - $C_3$  прямоцепочечную или разветвленную алкоксигруппу, либо моно- или полигалогенированную  $C_1$ - $C_4$  прямоцепочечную или разветвленную галогеналкильную группу;

$R^2$  представляет собой атом водорода или атом галогена, либо  $C_1$ - $C_3$  прямоцепочечную или разветвленную алкильную группу;

$R^3$  представляет собой атом водорода, либо  $C_1$ - $C_4$  прямоцепочечную или разветвленную алкильную группу, необязательно замещенную  $C_3$ - $C_6$  циклоалкильной группой, либо моно- или полигалогенированную  $C_1$ - $C_4$  прямоцепочечную или разветвленную галогеналкильную группу; либо  $C_3$ - $C_6$  циклоалкильную группу, или  $C_1$ - $C_4$  прямоцепочечную или разветвленную алканоильную группу и/или их фармацевтически приемлемые соли.

2. Соединение общей формулы (I) по п.1, отличающееся тем, что  $R^3$  представляет собой атом водорода,  $C_1$ - $C_4$  прямоцепочечную или разветвленную алкильную группу, необязательно замещенную  $C_3$ - $C_4$  циклоалкильной группой или атомом фтора, либо  $C_3$ - $C_4$  циклоалкильную группу, либо ацетильную группу.

3. Соединение общей формулы (I) по любому из пп.1-2, отличающееся тем, что  $R^3$  представляет собой метильную, этильную, изопропильную, циклопропилметильную, циклобутильную или фторэтильную группу.

4. Соединение общей формулы (I) по любому из пп.1-3, отличающееся тем, что  $R^3$  представляет собой изопропил или циклопропилметил.

5. Соединение общей формулы (I) по любому из пп.1-4, отличающееся тем, что  $R^2$  представляет собой атом водорода, фтора или хлора, либо метильную группу.

6. Соединение общей формулы (I) по любому из пп.1-5, отличающееся тем, что R<sup>2</sup> представляет собой атом водорода.

7. Соединение общей формулы (I) по любому из пп.1-6, отличающееся тем, что R<sup>1</sup> представляет собой атом водорода, фтора или хлора, либо метокси- или трифторметильную группу.

8. Соединение общей формулы (I) по любому из пп.1-7, отличающееся тем, что R<sup>1</sup> представляет собой атом водорода, фтора или хлора.

9. Соединение общей формулы (I) по любому из пп.1-8, отличающееся тем, что R представляет собой атом водорода.

10. Соединение общей формулы (I) по любому из пп.1-9, отличающееся тем, что R представляет собой атом водорода, а R<sup>1</sup> представляет собой атом хлора.

11. Соединение общей формулы (I) по любому из пп.1-10, отличающееся тем, что А представляет собой атом азота.

12. Соединение общей формулы (I) по любому из пп.1-10, отличающееся тем, что А представляет собой СН.

13. Соединение по п.1, представляющее собой следующие соединения и их фармацевтически приемлемые соли:

4-[(5-хлорпиридин-2-ил)метокси]-1-{1Н,2Н,3Н,4Н,5Н-[1,4]дiazеино[1,7-а]индол-9-ил}-1,2-дигидропиридин-2-он,

4-[(5-хлорпиридин-2-ил)метокси]-1-{3-метил-1Н,2Н,3Н,4Н,5Н-[1,4]дiazеино[1,7-а]индол-9-ил}-1,2-дигидропиридин-2-он,

4-[(5-хлорпиридин-2-ил)метокси]-1-{3-этил-1Н,2Н,3Н,4Н,5Н-[1,4]дiazеино[1,7-а]индол-9-ил}-1,2-дигидропиридин-2-он,

4-[(5-фторпиридин-2-ил)метокси]-1-[3-(пропан-2-ил)-1Н,2Н,3Н,4Н,5Н-[1,4]дiazеино[1,7-а]индол-9-ил]-1,2-дигидропиридин-2-он,

4-(бензилокси)-1-[3-(пропан-2-ил)-1Н,2Н,3Н,4Н,5Н-[1,4]дiazеино[1,7-а]индол-9-ил]-1,2-дигидропиридин-2-он,

4-[(5-хлорпиридин-2-ил)метокси]-1-[3-(пропан-2-ил)-1Н,2Н,3Н,4Н,5Н-[1,4]дiazеино[1,7-а]индол-9-ил]-1,2-дигидропиридин-2-он,

4-[(4-фторфенил)метокси]-1-[3-(пропан-2-ил)-1Н,2Н,3Н,4Н,5Н-[1,4]дiazеино[1,7-а]индол-9-ил]-1,2-дигидропиридин-2-он,

4-[(4-хлорфенил)метокси]-1-[3-(пропан-2-ил)-1Н,2Н,3Н,4Н,5Н-[1,4]дiazеино[1,7-а]индол-9-ил]-1,2-дигидропиридин-2-он,

4-[(2-фторфенил)метокси]-1-[3-(пропан-2-ил)-1Н,2Н,3Н,4Н,5Н-[1,4]дiazеино[1,7-а]индол-9-ил]-1,2-дигидропиридин-2-он,

1-[11-хлор-3-(пропан-2-ил)-1Н,2Н,3Н,4Н,5Н-[1,4]дiazеино[1,7-а]индол-9-ил]-4-[(5-хлор-пиридин-2-ил)метокси]-1,2-дигидропиридин-2-он,

4-(бензилокси)-1-[11-хлор-3-(пропан-2-ил)-1Н,2Н,3Н,4Н,5Н-[1,4]дiazеино[1,7-а]индол-9-ил]-1,2-дигидропиридин-2-он,

4-[(5-хлорпиридин-2-ил)метокси]-1-[3-(циклопропилметил)-1Н,2Н,3Н,4Н,5Н-[1,4]дiazеино[1,7-а]индол-9-ил]-1,2-дигидропиридин-2-он,

4-[(5-хлорпиридин-2-ил)метокси]-1-{3-циклопропил-1Н,2Н,3Н,4Н,5Н-[1,4]дiazеино[1,7-а]индол-9-ил}-1,2-дигидропиридин-2-он,

4-[(5-хлорпиридин-2-ил)метокси]-1-{3-циклобутил-1Н,2Н,3Н,4Н,5Н-[1,4]дiazеино[1,7-а]индол-9-ил}-1,2-дигидропиридин-2-он,

4-[(5-хлорпиридин-2-ил)метокси]-1-[11-метил-3-(пропан-2-ил)-1Н,2Н,3Н,4Н,5Н-[1,4]дiazеино[1,7-а]индол-9-ил]-1,2-дигидропиридин-2-он.

14. Применение соединения по любому из пп.1-13 для лечения и/или предотвращения расстройства или состояния, связанного с активностью рецептора 1 меланинконцентрирующего гормона, где указанное расстройство или состояние выбрано из группы, состоящей из ожирения, обусловленных ожирением коморбидных состояний и осложнений, сахарного диабета, метаболических расстройств, психических заболеваний, сопровождающихся прибавлением массы тела, воспалительных заболеваний кишечника, аффективных дисфункций, тревожных расстройств, расстройств цикла сна и бодрствования, злоупотребления химическими веществами и аддиктивных расстройств.

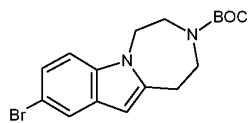
15. Применение соединения по любому из пп.1-13 для получения фармацевтической композиции.

16. Фармацевтическая композиция, обладающая антагонистической активностью в отношении рецептора 1 меланинконцентрирующего гормона, содержащая соединение по любому из пп.1-13 вместе с одним или более фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом и/или растворителем.

17. Применение фармацевтической композиции по п.16 для лечения и/или предотвращения расстройства или состояния, связанного с активностью рецептора 1 меланинконцентрирующего гормона, где указанное расстройство или состояние выбрано из группы, состоящей из ожирения, обусловленных ожирением коморбидных состояний и осложнений, сахарного диабета, метаболических расстройств, психических заболеваний, сопровождающихся прибавлением массы тела, воспалительных заболеваний

кишечника, аффективных дисфункций, тревожных расстройств, расстройств цикла сна и бодрствования, злоупотребления химическими веществами и аддиктивных расстройств.

18. Соединение формулы (2), представляющее собой трет-бутил-9-бром-1Н,2Н,3Н,4Н,5Н-[1,4]дiazеино[1,7-а]индол-3-карбоксилат



(2).

