

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **038365**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.08.16

(21) Номер заявки
201991144

(22) Дата подачи заявки
2017.11.02

(51) Int. Cl. **C07D 471/04** (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)

(54) ЗАМЕЩЕННЫЕ ПИРИДО[3,4-*b*]ИНДОЛЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НАРУШЕНИЙ ХРЯЩЕВОЙ ТКАНИ

(31) **16306452.0**

(32) **2016.11.07**

(33) **EP**

(43) **2019.10.31**

(86) **PCT/EP2017/078026**

(87) **WO 2018/083157 2018.05.11**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
САНОФИ (FR)

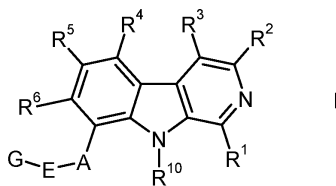
(72) Изобретатель:
**Гретцке Дирк, Ритцелер Олаф,
Хайнелт Уве, Венер Фолькмар,
Шмидт Фридемани (DE)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) EMILIO SATOSHI HARA ET AL.: "Novel chondrogenic and chondroprotective effects of the natural compound harmine", BIOCHIMIE, vol. 95, no. 2, 2013, pages 374-381, XP055333500, ISSN: 0300-9084, DOI: 10.1016/j.biochi.2012.10.016, cited in the application, the whole document, figure 2; harmine

DANYI WEN ET AL.: "A selective small molecule I.kappa.B kinase beta inhibitor blocks nuclear factor kappa.B-mediated inflammatory responses in human fibroblast-like synoviocytes, chondrocytes, and mast cells", JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS, vol. 317, no. 3, 2006, pages 989-1001, XP008078667, ISSN: 0022-3565, DOI: 10.1124/JPET.105.097584, the whole document, figure 1; compound ML120B
EP-A1-1134221

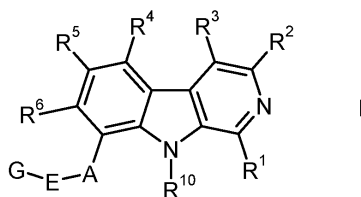
(57) Изобретение относится к 8-арилзамещенным и 8-гетероарилзамещенным 9H-пиридо[3,4-*b*]индолам формулы (I)



в которой А, Е, G, R¹-R⁶ и R¹⁰ являются такими, как определено в формуле изобретения, которые стимулируют хондрогенез и синтез хрящевого матрикса, и их можно применять в лечении нарушений хрящевой ткани и состояний, при которых требуется регенерация поврежденной хрящевой ткани, например заболеваний суставов, таких как остеоартрит. Кроме того, изобретение относится к способам синтеза соединений формулы (I), их применению в качестве фармацевтических препаратов и фармацевтическим композициям, содержащим их.

B1**038365****038365****B1**

Изобретение относится к 8-арилзамещенным и 8-гетероарилзамещенным 9Н-пиридо[3,4-*b*]индолам формулы I



в которой А, Е, G, R¹⁻⁶ и R¹⁰ являются такими, как определено ниже, которые стимулируют хондрогенез и синтез хрящевого матрикса, и их можно применять в лечении нарушений хрящевой ткани и состояний, при которых требуется регенерация поврежденной хрящевой ткани, например заболеваний суставов, таких как остеоартрит. Кроме того, настоящее изобретение относится к способам синтеза соединений формулы I, их применению в качестве фармацевтических препаратов и фармацевтическим композициям, содержащим их.

Остеоартрит, который далее также обозначается аббревиатурой "ОА" и иногда также называется остеоартрозом, является наиболее распространенным дегенеративным заболеванием, которое в основном приводит к повреждению хрящевой ткани в суставах. С увеличением возраста до 80% популяции являются пораженными. Хотя клинические признаки заболевания являются достаточно неоднородными, пациенты, страдающие ОА, в общем проявляют одинаковый патологический фенотип. На ранних стадиях заболевания, которые характеризуются умеренным разрушением хрящевой оболочки суставов, боль является наиболее выраженным симптомом. По мере прогрессирования разрушения хрящевой ткани и потери хрящевой ткани увеличение боли приводит к тому, что оно обычно сопровождается возрастающей недостаточностью подвижности пораженных суставов и в конечном счете полной неподвижностью и потерей функции. В результате разрушения хрящевой ткани и потери хрящевой ткани морфология субхондральных структур также начинает изменяться, что ведет к процессам ремоделирования кости, таким как уплотнение костной ткани, и к образованию кист. У части пациентов также проявляются признаки воспаления, которое дополнительно влияет на синовиальную оболочку сустава. На поздних стадиях заболевания наблюдают полное разрушение сустава.

Все еще существует неполное понимание патофизиологии нарушений хрящевой ткани, таких как ОА, и до сегодняшнего дня структурно-модифицирующие или заболевание-модифицирующие средства терапии недоступны (см. K. Wang et al., Expert Opin. Investig. Drugs, 2015, 24, 1539-1556; T. Aigner et al., Adv. Drug Deliv. Rev. 2006, 58, 128-149). В настоящее время ОА обычно лечат систематически или местно с помощью лекарственных средств, которые нацелены на боль и воспаление. Применяют различные нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (NSAID), а также глюкокортикоиды, которые вводят местно посредством внутрисуставной инъекции. Обе терапевтические стратегии приводят к облегчению боли, но не останавливают или поворачивают вспять прогрессирование разрушения хрящевой ткани. Наряду с такими вмешательствами с помощью лекарственных средств применяют физическую терапию и/или местные внутрисуставные инъекции гиалуроновой кислоты. В конечном счете, частичная или полная замена пораженного сустава, такого как коленный или тазобедренный сустав, является единственным оставшимся выбором для избавления пациентов от сильной боли в суставах и восстановления подвижности и функции суставов.

Недавно было получено свидетельство того, что, в частности, на ранних стадиях ОА хрящевая ткань все еще имеет некоторую способность к регенерации и самоизлечению, и было предложено индуцировать хондрогенез, т.е. процесс, посредством которого генерируется хрящевая ткань, или стимулируется рост хряща, с целью повернуть вспять или компенсировать разрушение хрящевой ткани при ОА. Данная концепция была подтверждена недавними данными клинических испытаний с применением рекомбинантного FGF18 (фактор 18 роста фибробластов, сприфермин, AS902330) человека, который продемонстрировал защитные эффекты в отношении хрящевой ткани в колене с ОА у людей (L.S. Lohmander et al., Arthritis Rheumatol. 2014, 66, 1820-1831; S. Onuora, Nature Rev. Rheumatol. 2014, 10, 322; WO 2008/023063). Предполагается, что FGF18 стимулирует остеобласты и посредством активации хондроцитов образование хрящевой ткани и таким образом способствует излечению, а не только облегчает симптомы.

Артикулярная хрящевая ткань выполняет функцию стойкой к истиранию поверхности с низким коэффициентом трения, которая покрывает концы костей и способствует распределению нагрузки и движению диартродальных суставов. Такие свойства и функции хрящевой ткани обусловлены составом артикулярной хрящевой ткани. Ткань хряща, которая представляет собой тип соединительной ткани и помимо суставов также присутствует в межпозвоночных дисках, например состоит из и содержит специализированный тип клеток, хондроциты, которые продуцируют и поддерживают обширный внеклеточный матрикс, состоящий, в основном, из коллагена, главным образом из коллагена II типа и незначительных количеств других типов коллагена, протеогликанов, главным образом аггрекана, и гиалуроновой кислоты. Сеть из фибриллярного коллагена и высокомолекулярный отрицательно заряженный аггрекан

придают ткани прочность на разрыв и жесткость на сжатие (D. Heinegard et al., *Nature Rev. Rheumatol.* 2011, 7, 50-56). Хондроциты, которые могут составлять только 2% от объема ткани в нормальной артикулярной хрящевой ткани, поддерживают гомеостаз ткани путем регуляции анаболизма и катаболизма внеклеточного матрикса. Данное непрерывное восстановление хрящевой ткани в равновесии образования и разрушения матрикса, которое присутствует в нормальных условиях, нарушено при болезненных состояниях, таких как ОА, при которых преобладают катаболические процессы.

Было идентифицировано, что помимо биомеханически индуцированной модуляции биосинтетической активности хондроцитов несколько растворимых факторов, таких как факторы роста/дифференцировки, и цитокины модулируют анаболическую и катаболическую активность хондроцитов. Анаболические цитокины, которые считаются принимающими участие в процессах восстановления хрящевой ткани, представляют собой IGF-1 (инсулиноподобный фактор роста 1), представителей суперсемейства TGF- β (трансформирующий фактор роста β) (например, TGF- β 1, GDF5 (фактор роста/дифференцировки 5), BMP2 (костный морфогенетический белок 2), BMP4, BMP7) и FGF (факторы роста фибробластов). bFGF (основной фактор роста фибробластов) представляет собой наиболее сильный митоген хондроцитов, и другие представители семейства FGF, например FGF18, могут взаимодействовать с IGF-1 и TGF- β с повышением и поддержанием специфических видов активности хондроцитов в зависимости от стадии, на которой находится клетка, представляющая собой хондроцит, или статуса дифференцировки (M.B. Goldring, *Arthritis Rheum.* 2000, 43, 1916-1926). В дополнение к анаболической функции или функции повышения синтеза факторы роста и цитокины могут влиять на антикатаболическую функцию. Было показано, что BMP7, который также известен как OP-1 (остеогенный белок 1), например, уравнивает низкие дозы IL-1 β (интерлейкин 1 β) путем ингибирования экспрессии металлопротеиназ MMP3 (матриксная металлопротеиназа 3; также известная как стромелизин 1) и MMP13 (также известная как коллагеназа 3).

Среди катаболических цитокинов провоспалительные IL-1 α и IL-1 β , а также TNF- α (фактор некроза опухоли α), считаются ключевыми факторами, которые ведут к разрушению внеклеточного матрикса посредством индуцирования экспрессии протеиназ, таких как MMP3, MMP13, ADAMTS-4 ("дисинтегрин и металлопротеиназы с мотивами тромбоспондина"-4) и ADAMTS-5, которые выполняют функции агреканизации, расщепляя агрекан, и посредством подавления синтеза компонентов для синтеза внеклеточного матрикса, представляющих собой коллаген II и агрекан. Другие известные катаболические цитокины представляют собой IL-18, LIF (фактор ингибирования лейкоза) и OSM (онкостатин M). На ранних стадиях остеоартрита хондроциты пытаются восстановить нарушенное равновесие образования и разрушения матрикса посредством эндогенного процесса восстановления, но во время прогрессирования ОА хондроциты не способны поддерживать гомеостаз тканей и баланс между анаболической и катаболической активностью теряется, и при этом преобладает катаболическая активность (X. Houard et al., *Curr. Rheumatol. Rep.* 2013, 15, Article 375). Оказание влияния на анаболический и/или катаболический виды активности с целью повышения степени образования хрящевой ткани с помощью подходящих активных средств, подобного наблюдаемому с FGF18 в исследовании, упомянутом выше, предлагает возможность для лечения ОА.

Кроме того, новейшие данные позволяют предположить существование клеток-предшественников в хрящевой ткани, которые могут способствовать ответу, представляющему собой восстановление (S. Kelling et al., *Cell Stem Cell* 2009, 4, 324-335). Следовательно, улучшение хондрогенеза посредством влияния на клетки-предшественники хондроцитов или мезенхимальные стволовые клетки создает другую терапевтическую концепцию для лечения остеоартрита. Кроме того, хондрогенез в контексте клеточной терапии является необходимым для восстановления хрящевой ткани. В частности в таких подходах играют роль процессы клеточной дифференцировки и экспрессии генов и влияние на них посредством подходящих средств. Семейство SOX (SRY (определяющий пол участок Y-хромосомы)-бокс или SRY-связанный HMG (группа с высокой подвижностью)-бокс) транскрипционных факторов является главными индукторами хондрогенной дифференцировки, в частности SOX-9, который индуцирует мезенхимальную конденсацию и дифференцировку клеток-предшественников хрящевой ткани, сопровождаемый SOX-5 и SOX-6, которые контролируют синтез генов хрящевого матрикса (B. de Crombrughe et al., *Curr. Opin. Cell Biol.* 2001, 13, 721-727). Однако, как указано выше, до сегодняшнего дня структурно-модифицирующие средства терапии для лечения болезненных состояний, подобных ОА, не стали доступны, и все еще существует потребность в концепциях или активных средствах, которые могут стимулировать хондрогенез и приводить к регенерации хрящевой ткани.

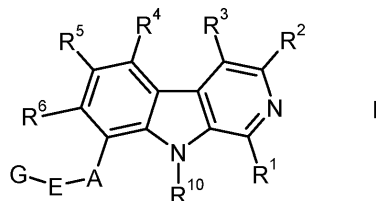
В WO 2010/038153 было описано, что некоторое число соединений различных структур, в основном природные продукты, такие как производные флавоноидов, представляют собой активаторы транскрипционных факторов SOX и стимулируют хондрогенез. В E.S. Nara et al., *Biochimie* 2013, 95, 374-381 и в JP 2012171947 недавно было описано, что встречающийся в природе 7-алкоксизамещенный пиридо[3,4-b]индол, представляющий собой гармин (1-метил-7-метокси-9H-пиридо[3,4-b]индол или 1-метил-7-метокси-9H- β -карболин), обладает хондрогенным эффектом. Но, как указывают авторы настоящего изобретения, принимая во внимание его профиль свойств, сам по себе гармин скорее всего не будет являться

подходящим лекарственным веществом для лечения дегенеративных заболеваний суставов, а некоторые структурно родственные соединения не проявляют аналогичную активность.

Неожиданно было обнаружено, что 8-арилзамещенные и 8-гетероарилзамещенные 9Н-пиридо[3,4-*b*]индолы формулы I являются сильными стимуляторами хондрогенеза и образования хрящевой ткани и проявляют другие подходящие свойства, и их можно конструировать таким образом, чтобы они проявляли профиль свойств, подходящий для предполагаемого применения, например относительно их растворимости, может требоваться, чтобы она была или высокой, или низкой, во втором случае для обеспечения продолжительного времени пребывания в суставе после внутрисуставного введения. Соединения формулы I индуцируют синтез основных компонентов хрящевого матрикса суставов, таких как коллаген II типа и аггрекан, в хондроцитах. Кроме того, они приводят к устойчивой индукции SOX-5, SOX-6 и SOX-9. Таким образом, соединения формулы I применимы в качестве активных средств для регенерации хрящевой ткани и лечения заболеваний суставов, например, таких как ОА.

Были описаны различные другие 9Н-пиридо[3,4-*b*]индолы, которые также обозначены как 9Н-β-карболины, 9Н-β-карболины или 9Н-β-карболины. Например, в US 4631149 раскрыты некоторые 9Н-пиридо[3,4-*b*]индолы, которые обладают противовирусной, антибактериальной и противоопухолевой активностью. В US 5604236 раскрыты 9Н-пиридо[3,4-*b*]индолы, которые содержат кислотную группу, и ингибируют тромбоксан-синтазу, и применимы для лечения тромбоэмболических заболеваний. В WO 01/68648 и WO 03/039545 раскрыты 9Н-пиридо[3,4-*b*]индолы, которые ингибируют активность IκB-киназы и применимы для лечения рака и других заболеваний. В WO 2008/132454 раскрыты 9Н-пиридо[3,4-*b*]индолы, которые представляют собой лиганды GABA_A-рецептора являются мечеными радиоактивным изотопом, и применимы в качестве диагностических средств при нарушениях CNS. В C. Domonkos et al., RSC Advances 2015, 5, 53809-53818 раскрыты некоторые 9Н-пиридо[3,4-*b*]индолы, несущие алкокси-заместитель или замещенные алкокси-заместителем в положении 7 кольцевой системы, которые обладают противораковой активностью. В WO 2015/083750 раскрыты некоторые производные бензотиазола и некоторые производные 9Н-пиридо[3,4-*b*]индола, несущие алкокси-заместитель или другой заместитель, присоединенный посредством атома кислорода в положении 7 кольцевой системы, которые активируют нейропоз посредством ингибирования киназ с двойной специфичностью, регулируемых фосфорилированием тирозина (DYRK). 9Н-пиридо[3,4-*b*]индолы, которые несут в положении 8 кольцевой системы непосредственно связанную карбоциклическую или гетероциклическую ароматическую группу, присоединенную посредством атома углерода в кольце, и которые не несут непосредственно связанную ароматическую группу в другом положении кольцевой системы и не несут алкокси-заместитель или другой заместитель, присоединенный посредством атома кислорода в положении 7 кольцевой системы, еще не описаны, кроме соединения, представляющего собой 8-фенил-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол, которое было получено в ходе исследований, касающихся функционализаций связей С-Н, катализируемых переходным металлом, и раскрытого в N. Wu et al., Chem. Eur. J. 2014, 20, 3408-3418.

Таким образом, объектом настоящего изобретения являются соединения формулы I и их фармацевтически приемлемые соли



где А выбран из ряда, состоящего из фенила и моноциклической или бициклической 5-10-членной ароматической гетероциклической группы, которая содержит 1 или 2 идентичных или различных гетероатомных члена кольца, выбранных из ряда, состоящего из N, N(R²⁰), O и S, и связана посредством атома углерода в кольце, где фенил и гетероциклическая группа являются незамещенными или замещенными по атомам углерода в кольце одним или несколькими идентичными или различными заместителями R²¹;

Е представляет собой прямую связь или цепь, состоящую из 1-5 членов цепи, среди которых 0, 1 или 2 члена цепи представляют собой идентичные или различные гетероатомные члены цепи, выбранные из ряда, состоящего из N(R²⁵), O и S(O)_m, и другие члены цепи представляют собой идентичные или различные группы C(R²⁶)(R²⁷);

G выбран из ряда, состоящего из водорода, галогена, (C₁-C₄)алкила, циано и R³⁰;

R¹, R³, R⁴ и R⁶ независимо друг от друга выбраны из ряда, состоящего из водорода, галогена и (C₁-C₄)алкила;

R² выбран из ряда, состоящего из водорода, галогена, (C₁-C₄)алкила и (C₁-C₄)алкил-O-C(O)-;

R⁵ выбран из ряда, состоящего из водорода, галогена, (C₁-C₄)алкила, (C₁-C₄)алкил-O-, циано, R⁷-O-C(O)- и R⁸-N(R⁹)-C(O)-;

R⁷, R⁸, R⁹, R²⁰, R²², R²⁵, R³¹, R³³, R³⁴ и R⁴⁰ независимо друг от друга выбраны из ряда, состоящего из водорода и (C₁-C₄)алкила;

R^{10} выбран из ряда, состоящего из водорода, (C_1-C_6) алкила, (C_2-C_6) алкенила, (C_2-C_6) алкинила и (C_3-C_7) циклоалкила, где алкил является незамещенным или замещенным 1 или 2 идентичными или различными заместителями, выбранными из ряда, состоящего из (C_3-C_7) циклоалкила, Net , циано и (C_1-C_4) алкил-О-, где все циклоалкильные группы являются незамещенными или замещенными одним или несколькими идентичными или различными заместителями, выбранными из ряда, состоящего из фтора и (C_1-C_4) алкила;

R^{21} выбран из ряда, состоящего из галогена, (C_1-C_4) алкила, (C_1-C_4) алкил-О- и циано, и две группы R^{21} , связанные со смежными атомами углерода в кольце в группе А, вместе с атомами углерода, несущими их, могут образовывать 5-7-членное мононенасыщенное кольцо, которое содержит 0, 1 или 2 идентичных или различных гетероатомных члена кольца, выбранных из ряда, состоящего из $N(R^{22})$, О и $S(O)_m$, и которое является незамещенным или замещенным по атомам углерода в кольце одним или несколькими идентичными или различными заместителями, выбранными из ряда, состоящего из фтора и (C_1-C_4) алкила;

R^{26} и R^{27} независимо друг от друга выбраны из ряда, состоящего из водорода, фтора, (C_1-C_4) алкила и гидроксид, и в одной или двух группах $C(R^{26})(R^{27})$ группы R^{26} и R^{27} , связанные вместе с одним и тем же атомом углерода, могут представлять собой оксо;

R^{30} представляет собой моноциклическое или бициклическое 3-10-членное кольцо, которое является насыщенным или ненасыщенным и содержит 0, 1, 2 или 3 идентичных или различных гетероатомных члена кольца, выбранных из ряда, состоящего из N , $N(R^{31})$, О и $S(O)_m$, и которое является незамещенным или замещенным по атомам углерода в кольце одним или несколькими идентичными или различными заместителями R^{32} ;

R^{32} выбран из ряда, состоящего из галогена, (C_1-C_4) алкила, гидроксид, оксо, (C_1-C_4) алкил-О-, циано, $R^{33}-N(R^{34})$ - и Net ;

Net представляет собой моноциклическую 4-7-членную насыщенную гетероциклическую группу, которая содержит 1 или 2 идентичных или различных гетероатомных члена кольца, выбранных из ряда, состоящего из N , $N(R^{40})$, О и $S(O)_m$, и которая является незамещенной или замещенной по атомам углерода в кольце одним или несколькими идентичными или различными заместителями, выбранными из ряда, состоящего из фтора и (C_1-C_4) алкила;

m выбран из ряда, состоящего из 0, 1 и 2, где все числа m являются независимыми друг от друга и могут быть идентичными или различными;

где все алкильные группы, независимо от любых других заместителей, которые могут присутствовать в алкильной группе, могут быть замещены одним или несколькими заместителями, представляющими собой фтор;

при условии, что соединение формулы I не представляет собой 8-фенил-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол.

Если структурные элементы, такие как группы, заместители или числа, подобные алкильным группам, заместителям R^{21} или числам m , например, могут встречаться несколько раз в соединениях формулы I, то они все являются независимыми друг от друга и могут в каждом случае иметь любое из указанных значений, и они могут в каждом случае быть идентичными или отличными от любого другого такого элемента. В диалкиламиногруппе, например, алкильные группы могут быть идентичными или различными.

Алкильные группы, т.е. насыщенные углеводородные остатки, могут быть линейными, т.е. прямоцепочечными, или разветвленными. Это также применимо, если такие группы замещены или представляют собой часть другой группы, например группы алкил-О- (алкилоксигруппа, алкоксигруппа) или алкилоксизамещенной алкильной группы. В зависимости от соответствующего определения число атомов углерода в алкильной группе может составлять 1, 2, 3, 4, 5 или 6, или 1, 2, 3 или 4, или любое подмножество таких чисел, как, например, 2, 3 или 4, или 1, 2 или 3, или 1 или 2, или 1. Примеры алкила представляют собой метил(C_1 алкил), этил(C_2 алкил), пропил(C_3 алкил), в том числе *n*-пропил и изопропил, бутил(C_4 алкил), в том числе *n*-бутил, втор-бутил, изобутил и трет-бутил, пентил(C_5 алкил), в том числе *n*-пентил, 1-метилбутил, изопентил, неопентил и трет-пентил, и гексил(C_6 алкил), в том числе *n*-гексил, 3,3-диметилбутил и изогексил. Примеры групп алкил-О- представляют собой метокси, этокси, *n*-пропокси, изопропокси, *n*-бутокси, изобутокси, трет-бутокси, *n*-пентокси. Замещенная алкильная группа может быть замещена в любых положениях, при условии, что соответствующее соединение является достаточно устойчивым и является подходящим в качестве фармацевтически активного соединения. Необходимое условие, чтобы конкретная группа и соединение формулы I были подходящими в качестве фармацевтически активного соединения, применяется в целом в отношении определений всех групп в соединениях формулы I.

Независимо от любых других заместителей, которые могут присутствовать в алкильной группе, и если не указано иное, то алкильные группы могут быть замещены одним или несколькими заместителями, представляющими собой фтор, например 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или 13 заместителями, представляющими собой фтор, или 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, представляющими собой фтор, или 1, 2 или 3 заместителями, представляющими собой фтор, или любым другим числом заместителей, представляющих собой фтор, которые могут быть расположены в любых положениях алкильной группы. Т.е. не-

зависимо от любых других заместителей, которые могут присутствовать в алкильной группе, алкильная группа может быть не замещена заместителями, представляющими собой фтор, т.е. не нести заместителей, представляющие собой фтор, или замещена заместителями, представляющими собой фтор, где все алкильные группы в соединениях формулы I являются независимыми друг от друга, принимая во внимание необязательное замещение заместителями, представляющими собой фтор. Например, во фторзамещенной алкильной группе одна или несколько метильных групп могут каждая нести по три заместителя, представляющих собой фтор, и присутствовать в виде трифторметильных групп, и/или одна или несколько метиленовых групп ($-\text{CH}_2-$) могут нести каждая по два заместителя, представляющих собой фтор, и присутствовать в виде диформметиленовых групп. Объяснения, касающиеся замещения группы фтором, также применяются, если группа дополнительно несет другие заместители и/или представляет собой часть другой группы, например группы алкил-О-. Примеры фторзамещенных алкильных групп представляют собой трифторметил (CF_3), фторметил, диформметил, 2-фторэтил, 1-фторэтил, 1,1-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, пентафторэтил, 3,3,3-трифторпропил, 2,2,3,3,3-пентафторпропил, 4,4,4-трифторбутил и гептафторизопротил. Примеры фторзамещенных групп алкил-О- представляют собой трифторметокси ($\text{CF}_3\text{-O-}$), 2,2,2-трифторэтокс, пентафторэтокс и 3,3,3-трифторпропокс. Что касается всех групп или заместителей в соединениях формулы I, которые могут представлять собой алкильную группу, которая может в общем содержать один или несколько заместителей, представляющих собой фтор, группу CF_3 или соответствующую группу, такую как $\text{CF}_3\text{-O-}$, и другие конкретные фторзамещенные группы, то они могут быть включены в определение группы или заместителя в качестве примера групп или заместителей, содержащих фторзамещенный алкил.

Приведенные выше объяснения, касающиеся алкильных групп, применяются соответственно в отношении алкильных групп, которые в определении группы в соединениях формулы I связаны с двумя смежными группами, или присоединены к двум группам, и могут рассматриваться как двухвалентные алкильные группы (алкандиольные группы, алкиленовые группы), как в случае алкильной части замещенной алкильной группы или в случае цепи E, если E не содержит гетероатомный член цепи. Таким образом, такие группы могут также быть линейными или разветвленными, связи со смежными группами могут быть расположены в любых положениях и могут начинаться с того же атома углерода или с различных атомов углерода, и они могут быть не замещены или замещены заместителями, представляющими собой фтор, независимо от любых других заместителей. Примеры таких двухвалентных алкильных групп представляют собой $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{-CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{-C}(\text{CH}_3)_2-$. Примеры фторзамещенных двухвалентных алкильных групп, которые могут содержать 1, 2, 3, 4, 5 или 6 заместителей, представляющих собой фтор, например, представляют собой $-\text{CHF}-$, $-\text{CF}_2-$, $-\text{CF}_2\text{-CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{-CF}_2-$, $-\text{CF}_2\text{-CF}_2-$, $-\text{CF}(\text{CH}_3)-$, $-\text{C}(\text{CF}_3)_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{-CF}_2-$, $-\text{CF}_2\text{-C}(\text{CH}_3)_2-$.

Приведенные выше объяснения, касающиеся алкильных групп, применяются соответственно в отношении ненасыщенных углеводородных остатков, т.е. алкенильных групп, которые в одном варианте осуществления настоящего изобретения содержат одну двойную связь, и алкинильных групп, которые в одном варианте осуществления настоящего изобретения содержат одну тройную связь. Таким образом, например, алкенильные группы и алкинильные группы могут аналогично быть линейными или разветвленными. Двойные связи и тройные связи могут присутствовать в любых положениях. Число атомов углерода в алкенильной группе и алкинильной группе может составлять 2, 3, 4, 5 или 6, или любое подмножество таких чисел, такое как 2, 3, 4 или 5, или 3, 4 или 5, или 2, 3 или 4, например. Примеры алкенильных групп представляют собой этенил(винил), проп-1-енил, проп-2-енил(аллил), бут-1-енил, бут-2-енил, бут-3-енил, 2-метилпроп-2-енил, 3-метилбут-2-енил, гекс-3-енил, гекс-4-енил, 4-метилпент-3-енил. Примеры алкинильных групп представляют собой этинил, проп-1-инил, проп-2-инил(пропаргил), бут-2-инил, бут-3-инил, пент-2-инил, 4-метилпент-2-инил, гекс-2-инил, гекс-3-инил. В одном варианте осуществления настоящего изобретения алкенильные группы и алкинильные группы содержат по меньшей мере три атома углерода и соединены с остальной частью молекулы посредством атома углерода, который не является частью двойной связи или тройной связи.

Число атомов углерода в кольце в ($\text{C}_3\text{-C}_7$)циклоалкильной группе может составлять 3, 4, 5, 6 или 7, или любое подмножество таких чисел, такое как 3, 4, 5 или 6, или 5, 6 или 7, или 3, 4 или 5, или 3 или 4, например. Примеры циклоалкила представляют собой циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил и циклогептил.

Циклоалкильные группы могут быть замещены одним или несколькими ($\text{C}_1\text{-C}_4$)алкильными заместителями, например 1, 2, 3 или 4, или 1, 3 или 3, или 1 или 2, идентичными или различными ($\text{C}_1\text{-C}_4$)алкильными заместителями, например метильными группами, которые могут быть расположены в любых положениях. Т.е. циклоалкильные группы могут быть не замещены ($\text{C}_1\text{-C}_4$)алкильными заместителями, т.е. могут не нести ($\text{C}_1\text{-C}_4$)алкильные заместители, или замещены ($\text{C}_1\text{-C}_4$)алкильными заместителями. Примеры таких алкилзамещенных циклоалкильных групп представляют собой 1-метилциклопропил, 2,2-диметилциклопропил, 1-метилциклопентил, 2,3-диметилциклопентил, 1-метилциклогексил, 4-метилциклогексил, 4-изопропилциклогексил, 4-трет-бутилциклогексил, 3,3,5,5-тетраметилциклогексил.

Независимо от (C₁-C₄)алкильных заместителей циклоалкильные группы могут быть замещены одним или несколькими заместителями, представляющими собой фтор, например 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или 13 заместителями, представляющими собой фтор, или 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, представляющими собой фтор, или 1, 2 или 3 заместителями, представляющими собой фтор, или 1 или 2 заместителями, представляющими собой фтор, которые могут быть расположены в любых положениях и могут также присутствовать в (C₁-C₄)алкильном заместителе. Т.е. циклоалкильные группы могут быть не замещены заместителями, представляющими собой фтор, т.е. могут не нести заместители, представляющие собой фтор, или замещены заместителями, представляющими собой фтор. Примеры фторзамещенных циклоалкильных групп представляют собой 1-фторциклопропил, 2,2-дифторциклопропил, 3,3-дифторциклобутил, 1-фторциклогексил, 4,4-дифторциклогексил, 3,3,4,4,5,5-гексафторциклогексил. Циклоалкильные группы также могут быть замещены одновременно заместителями, представляющими собой фтор, и алкильными заместителями.

Примеры (C₃-C₇)циклоалкилзамещенных алкильных групп, из любой одной или нескольких из которых (C₃-C₇)циклоалкилзамещенная алкильная группа, представляющая R¹⁰, выбрана в одном варианте осуществления настоящего изобретения представляют собой циклопропилметил-, циклобутилметил-, циклопентилметил-, циклогексилметил-, циклогептилметил-, 1-циклопропилэтил-, 2-циклопропилэтил-, 1-циклобутилэтил-, 2-циклобутилэтил-, 1-циклопентилэтил-, 2-циклопентилэтил-, 1-циклогексилэтил-, 2-циклогексилэтил-, 1-циклогептилэтил-, 2-циклогептилэтил-, 3-циклопропилпропил-, 3-циклобутилпропил-, 3-циклопентилпропил-, 3-циклогексилпропил-, 3-циклогептилпропил-. В одном варианте осуществления настоящего изобретения (C₃-C₇)циклоалкилзамещенная (C₁-C₆)алкильная группа представляет собой (C₃-C₇)циклоалкил(C₁-C₄)алкильную группу, в другом варианте осуществления (C₃-C₇)циклоалкил(C₁-C₂)алкильную группу, в другом варианте осуществления группу (C₃-C₇)циклоалкил-CH₂-. В группе циклопропилметил- и аналогично во всех других группах, содержащих один или два концевых дефиса, подобно группе алкил-О-, например концевые дефисы обозначают свободные связи, посредством которых группа связана со смежными фрагментами в молекуле, и таким образом указывается посредством каких атомов или подгрупп связана группа, состоящая из нескольких атомов или подгрупп.

В замещенных фенильных группах, которые могут представлять собой группу А и группу R³⁰, заместители могут быть расположены в любых положениях. В монозамещенных фенильных группах заместитель может быть расположен в положении 2, в положении 3 или в положении 4. В дизамещенных фенильных группах заместители могут быть расположены в положениях 2 и 3, в положениях 2 и 4, в положениях 2 и 5, в положениях 2 и 6, в положениях 3 и 4 или в положениях 3 и 5. В тризамещенных фенильных группах заместители могут быть расположены в положениях 2, 3 и 4, в положениях 2, 3 и 5, в положениях 2, 3 и 6, в положениях 2, 4 и 5, в положениях 2, 4 и 6 или в положениях 3, 4 и 5. Если фенильная группа несет четыре заместителя, некоторые из которых могут представлять собой атомы фтора, например заместители могут быть расположены в положениях 2, 3, 4 и 5, в положениях 2, 3, 4 и 6, или в положениях 2, 3, 5 и 6. Если полизамещенная фенильная группа, и в целом любая другая полизамещенная группа, несет различные заместители, то каждый заместитель может быть расположен в любом подходящем положении, и настоящее изобретение предусматривает все позиционные изомеры. Число заместителей в замещенной фенильной группе может составлять 1, 2, 3, 4 или 5. В одном варианте осуществления настоящего изобретения число заместителей в замещенной фенильной группе и, аналогично, число заместителей в любой другой замещенной группе, которая может нести один или несколько заместителей, такой как гетероциклическая группа, представляющая группу А, группу R³⁰ или группу Het, составляет 1, 2, 3 или 4, в другом варианте осуществления 1, 2 или 3, в другом варианте осуществления 1 или 2, в другом варианте осуществления 1, где число заместителей в любом случае такой замещенной группы является независимым от числа заместителей в других случаях.

В гетероциклических группах, которые могут присутствовать в соединениях формулы I, включая группу Het, ароматические гетероциклические группы, представляющие группу А, гетероциклические группы, представляющие группу R³⁰, и гетероциклические кольца, образованные двумя группами R²¹ вместе с атомами углерода, несущими их, гетероатомные члены кольца могут присутствовать в любой комбинации и располагаться в любых подходящих положениях кольца при условии, что полученная группа и соединение формулы I являются подходящими и достаточно устойчивыми в качестве фармацевтически активного соединения. В одном варианте осуществления настоящего изобретения два атома кислорода в любом гетероциклическом кольце в соединениях формулы I не могут присутствовать в смежных положениях кольца. В другом варианте осуществления настоящего изобретения два гетероатомных члена кольца, выбранные из ряда, состоящего из атомов кислорода и атомов серы или групп S(O)_m, не могут присутствовать в смежных положениях кольца в любом гетероциклическом кольце в соединениях формулы I. В другом варианте осуществления настоящего изобретения два гетероатомных члена кольца, выбранные из ряда, состоящего из атомов кислорода, атомов серы или групп S(O)_m и атомов азота, несущих экзоциклическую группу, подобную атому водорода, или заместитель, такой как алкильная группа, не могут присутствовать в смежных положениях кольца в любом гетероциклическом кольце в соединениях формулы I. Выбор гетероатомных членов кольца в ароматическом гетероциклическом кольце ограничен необходимым условием, состоящим в том, что кольцо является ароматическим,

т.е. оно содержит циклическую систему из шести делокализованных π -электронов в случае ароматического моноцикла или 10 делокализованных π -электронов в случае ароматического бицикла. Моноциклические ароматические гетероциклы представляют собой 5- или 6-членные кольца и в случае 5-членного кольца содержат один гетероатом кольца, выбранный из ряда, состоящего из кислорода, серы и азота, где данный атом азота в кольце несет экзоциклическую группу, подобную атому водорода, или заместитель, подобный алкильной группе, и необязательно один или несколько дополнительных атомов азота в кольце, которые не несут экзоциклическую группу, и в случае 6-членного кольца содержат один или несколько атомов азота в качестве гетероатомов кольца, но не содержат атомов кислорода и атомов серы в качестве гетероатомов кольца.

Гетероциклические группы в соединениях формулы I могут быть связаны посредством любого подходящего атома углерода в кольце и атома азота в кольце, если не указано иное. В замещенных гетероциклических группах заместители могут быть расположены в любых положениях.

Число гетероатомов кольца, которые могут присутствовать в гетероциклической группе в соединениях формулы I, число членов кольца, которые могут присутствовать, и степень насыщения или гидрогенизации, т.е. является ли гетероциклическая группа насыщенной и не содержит двойную связь в кольце, или является ли она частично ненасыщенной, но не ароматической, или является ли она ароматической и, таким образом, содержит две двойные связи в кольце в случае 5-членного моноциклического ароматического гетероцикла, три двойные связи в кольце в случае 6-членного моноциклического ароматического гетероцикла и четыре или пять двойных связей в случае бициклического ароматического гетероцикла, содержащего 6- и 5-членное кольцо или два 6-членных кольца, например, указано в определениях отдельных групп в соединениях формулы I. Примеры гетероциклических кольцевых систем, из которых могут быть получены гетероциклические группы в соединениях формулы I, включающие, например, группу Het, ароматические гетероциклические группы, представляющие группу A, гетероциклические группы, представляющие группу R^{30} , и гетероциклические кольца, образованные двумя группами R^{21} вместе с атомами углерода, несущими их, и из любой одной или нескольких из которых выбрана любая из гетероциклических групп в соединениях формулы I в одном варианте осуществления настоящего изобретения, при условии, что кольцевая система входит в определение соответствующей группы, представляют собой окситан, тиепан, азетидин, фуран, тетрагидрофуран, тиюфен, тетрагидротиюфен, пиррол, пирролин, пирролидин, [1,3]диоксол, [1,3]диоксолан, изоксазол ([1,2]оксазол), изоксазолин, изоксазолидин, оксазол ([1,3]оксазол), оксазолин, оксазолидин, изотиазол ([1,2]тиазол), изотиазолин, изотиазолидин, тиазол ([1,3]тиазол), тиазолин, тиазолидин, пиразол, пиразолин, пиразолидин, имидазол, имидазолин, имидазолидин, [1,2,3]триазол, [1,2,4]триазол, [1,2,4]оксадиазол, [1,3,4]оксадиазол, [1,2,5]оксадиазол, [1,2,4]тиадиазол, пиран, тетрагидропиран, тиопиран, тетрагидротииопиран, 2,3-дигидро[1,4]диоксин, [1,4]диоксан, пиридин, 1,2,5,6-тетрагидропиридин, пиперидин, морфолин, тиоморфолин, пиперазин, пиридазин, пиримидин, пиразин, [1,2,4]триазин, оксипан, тиепан, азапан, [1,3]дiazепан, [1,4]дiazепан, [1,4]оксазепан, [1,4]тиазепан, бензофуран, изобензофуран, бензотиюфен(бензо[b]тиюфен), 1H-индол, 2,3-дигидро-1H-индол, 2H-изоиндол, бензо[1,3]диоксол, бензоксазол, бензотиазол, 1H-бензимидазол, хроман, изохроман, тioxроман, бензо[1,4]диоксан, 3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]диоксепин (3,4-дигидро-2H-[1,5]бензодиоксепин), 3,4-дигидро-2H-бензо[1,4]оксазин, 3,4-дигидро-2H-бензо[1,4]тиазин, хинолин, 5,6,7,8-тетрагидрохинолин, изохинолин, 5,6,7,8-тетрагидроизохинолин, циннолин, хиназолин, хиноксалин, фталазин и [1,8]нафтиридин, все из которых могут быть незамещенными или замещенными в любых подходящих положениях, как указано в определении соответствующей группы в соединениях формулы I, где указанная степень ненасыщенности приведена только в качестве примера, а в отдельных группах также кольцевые системы с более высокой или более низкой степенью насыщения или ненасыщенности могут присутствовать в соответствии с определением группы. Атомы серы в кольце, в частности в насыщенных и частично ненасыщенных гетероциклах, могут в общем нести одну или две оксогруппы, т.е. соединенные двойной связью атомы кислорода ((O), =O), и в таких гетероциклах группа $S(O)_m$ может присутствовать в виде гетероатомного члена кольца, в котором число m может составлять 0 (ноль), и, таким образом, атом серы (-S-) может присутствовать в кольце, или m может составлять 1, и, таким образом, группа -S(O)-(-S(=O)-) может присутствовать в кольце, или m может составлять 2, и, таким образом, группа -S(O)₂-(-S(=O)₂-) может присутствовать в кольце.

Как упоминается, если не указано иное, гетероциклические группы могут быть связаны посредством любого подходящего атома углерода в кольце и атома азота в кольце, например в случае гетероциклических групп, представляющих R^{30} . В одном варианте осуществления настоящего изобретения любая из гетероциклических групп, встречающихся в соединениях формулы I в любом из своих появлений, независимо от своих других появлений и независимо от любой другой гетероциклической группы, связана посредством атома углерода в кольце, и в другом варианте осуществления связана посредством атома азота в кольце, в соответствующих случаях. Таким образом, например, среди прочего, окситановое и тиепановое кольца могут быть связаны в положениях 2 и 3, азетидиновое кольцо в положениях 1, 2 и 3, фурановое кольцо, тетрагидрофурановое кольцо, тиюфеновое кольцо и тетрагидротиюфеновое кольцо в положениях 2 и 3, пирроловое кольцо и пирролидиновое кольцо в положениях 1, 2 и 3, изоксазольное кольцо и изотиазольное кольцо в положениях 3, 4 и 5, пиразольное кольцо в положениях 1, 3, 4 и 5, оксазоль-

ное кольцо и тиазольное кольцо в положениях 2, 4 и 5, имидазольное кольцо и имидазолидиновое кольцо в положениях 1, 2, 4 и 5, [1,2,3]триазольное кольцо в положениях 1, 4 и 5, [1,2,4]триазольное кольцо в положениях 1, 3 и 5, тетрагидропирановое кольцо и тетрагидротиипирановое кольцо в положениях 2, 3 и 4, [1,4]диоксановое кольцо в положении 2, пиридиновое кольцо в положениях 2, 3 и 4, пиперидиновое кольцо в положениях 1, 2, 3 и 4, морфолиновое кольцо и тиоморфолиновое кольцо в положениях 2, 3 и 4, пиперазиновое кольцо в положениях 1 и 2, пиримидиновое кольцо в положениях 2, 4 и 5, пиразиновое кольцо в положении 2, азапановое кольцо в положениях 1, 2, 3 и 4, бензофурановое кольцо и бензотиофеновое кольцо в положениях 2, 3, 4, 5, 6 и 7, 1Н-индольное кольцо и 2,3-дигидро-1Н-индольное кольцо в положениях 1, 2, 3, 4, 5, 6 и 7, бензо[1,3]диоксольное кольцо в положениях 4, 5, 6 и 7, бензоксазольное кольцо и бензтиазольное кольцо в положениях 2, 4, 5, 6 и 7, 1Н-бензимидазольное кольцо в положениях 1, 2, 4, 5, 6 и 7, бензо [1,4]диоксановое кольцо в положениях 5, 6, 7 и 8, хинолиновое кольцо в положениях 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8, 5,6,7,8-тетрагидрохинолиновое кольцо в положениях 2, 3 и 4, изохинолиновое кольцо в положениях 1, 3, 4, 5, 6, 7 и 8, 5,6,7,8-тетрагидроизохинолиновое кольцо в положениях 1, 3 и 4, например, где все полученные остатки гетероциклических групп могут быть незамещенными или замещенными в любых подходящих положениях, как указано в определении соответствующей группы в соединениях формулы I.

Галоген представляет собой фтор, хлор, бром или йод. В одном варианте осуществления настоящего изобретения галоген в любых из его появлений, независимо от любого другого появления, представляет собой фтор, хлор или бром, в другом варианте осуществления представляет собой фтор или хлор, в другом варианте осуществления представляет собой фтор, в другом варианте осуществления представляет собой хлор или бром, в другом варианте осуществления представляет собой хлор, где все появления галогена независимы друг от друга.

Настоящее изобретение предусматривает все стереоизомерные формы соединений формулы I, например все энантиомеры и диастереоизомеры, в том числе цис/транс-изомеры. Настоящее изобретение также предусматривает смеси двух или более стереоизомерных форм, например смеси энантиомеров и/или диастереоизомеров, в том числе цис/транс-изомеров, во всех соотношениях. Объектом настоящего изобретения, таким образом, является соединение формулы I, в любых его стереоизомерных формах или смесь стереоизомерных форм в любом соотношении, или его фармацевтически приемлемая соль. Все центры асимметрии, имеющиеся в соединениях формулы I, независимо друг от друга могут иметь S-конфигурацию или R-конфигурацию. Настоящее изобретение относится к энантиомерам, как левовращающим, так и правовращающим антиподам, в энантиомерно чистой форме и практически энантиомерно чистой форме, и в форме их рацемата, т.е. смеси двух энантиомеров с молярным соотношением 1:1, и в форме смесей двух энантиомеров во всех соотношениях. Настоящее изобретение также относится к диастереоизомерам в форме чистых и практически чистых диастереоизомеров и в форме смесей двух или более диастереоизомеров во всех соотношениях. Настоящее изобретение также предусматривает все цис/транс-изомеры соединений формулы I в чистой форме и практически чистой форме и в форме смесей цис-изомера и транс-изомера во всех соотношениях. Цис/транс-изомерия может возникать в алкенильных группах и замещенных кольцах. Получение отдельных стереоизомеров, при необходимости, можно проводить путем разделения смеси в соответствии с общепринятыми способами, например с помощью хроматографии или кристаллизации, или с помощью применения стереохимически однородных исходных соединений в синтезе, или с помощью стереоселективных реакций. Необязательно, перед разделением стереоизомеров можно осуществлять дериватизацию. Разделение смеси стереоизомеров можно осуществлять на стадии соединения формулы I или на стадии промежуточного соединения при выполнении синтеза. Например, в случае соединения формулы I, содержащего центр асимметрии, отдельные энантиомеры можно получать посредством получения рацемата соединения формулы I и разделения его на энантиомеры с помощью жидкостной хроматографии высокого давления с применением хиральной фазы в соответствии со стандартными процедурами, или разделения рацемата любого промежуточного соединения в ходе его синтеза с помощью такой хроматографии или посредством кристаллизации его соли с оптически активными амином или кислотой и превращения энантиомеров промежуточного соединения в энантиомерные формы конечного соединения формулы I, или путем проведения энантиоселективной реакции в ходе синтеза. Настоящее изобретение также предусматривает все таутомерные формы соединений формулы I, а также все формы, содержащие конкретное изотопное распределение, например дейтерированные соединения, в которых один или несколько атомов водорода присутствуют в форме изотопа дейтерия.

Помимо свободных соединений формулы I, т.е. самих соединений формулы I, в которых любые кислотные и основные группы не присутствуют в форме соли и которые можно также называть "бессолевыми" соединениями, настоящее изобретение предусматривает также соли соединений формулы I, в частности их физиологически приемлемые соли, или токсикологически приемлемые соли, или фармацевтически приемлемые соли, которые могут быть образованы по одной или нескольким кислотным группам, например по группам карбоновых кислот, или основным группам, например аминогруппе или основным гетероциклическим фрагментам, в соединениях формулы I. Соединения формулы I могут, таким образом, быть депротонированными по кислотной группе с помощью неорганического или органического

го основания и применяться, например, в форме солей щелочного металла. Соединения формулы I, содержащие по меньшей мере одну основную группу, могут быть получены и применены в форме их солей присоединения кислот, например в форме фармацевтически приемлемых солей с неорганическими кислотами и органическими кислотами, таких как соли с хлористоводородной кислотой, и, таким образом, могут присутствовать, например, в форме гидрохлоридов. Как правило, соли могут быть получены из кислотных и основных соединений формулы I путем осуществления реакции с кислотой или основанием в растворителе или разбавителе в соответствии с общепринятыми процедурами. Если соединения формулы I одновременно содержат кислотную и основную группы в молекуле, то настоящее изобретение также предусматривает внутренние соли (бетаины, цвиттерионы) в дополнение к упомянутым формам солей. Настоящее изобретение также предусматривает все соли соединений формулы I, которые из-за низкой физиологической переносимости напрямую не подходят для применения в качестве фармацевтического препарата, но подходят в качестве промежуточных соединений для химических реакций или для получения физиологически приемлемых солей, например, с помощью анионного обмена или катионного обмена.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения ароматическая гетероциклическая группа, представляющая двухвалентную группу A, представляет собой моноциклическую 5- или 6-членную группу или бициклическую 8-10-членную группу, в другом варианте осуществления представляет собой моноциклическую 5- или 6-членную группу или бициклическую 9- или 10-членную группу. В одном варианте осуществления ароматическая гетероциклическая группа, представляющая группу A, представляет собой моноциклическую 5- или 6-членную группу, в другом варианте осуществления она представляет собой моноциклическую 5-членную группу, в другом варианте осуществления она представляет собой моноциклическую 6-членную группу, в другом варианте осуществления она представляет собой бициклическую 9- или 10-членную группу, в другом варианте осуществления она представляет собой бициклическую 9-членную группу, и в другом варианте осуществления она представляет собой бициклическую 10-членную группу. В одном варианте осуществления число гетероатомных членов кольца в гетероцикле, представляющем A, составляет 1, в другом варианте осуществления оно составляет 2. В одном варианте осуществления гетероатомные члены кольца в гетероцикле, представляющем A, выбраны из ряда, состоящего из N, N(R²⁰) и S, в другом варианте осуществления выбраны из ряда, состоящего из N, N(R²⁰) и O, в другом варианте осуществления выбраны из ряда, состоящего из N и N(R²⁰), в другом варианте осуществления выбраны из ряда, состоящего из N и S, в другом варианте осуществления выбраны из ряда, состоящего из N и O, в другом варианте осуществления они представляют собой N, и в другом варианте осуществления они представляют собой S. В случае группы A гетероатомный член кольца N обозначает атом азота в кольце, который связан со смежными атомами в кольце в A посредством одинарной связи и двойной связи и посредством которого кольцо A не может быть связано с другим фрагментом в молекуле, а также атом азота в кольце, который связан со смежными атомами в кольце в A посредством двух одинарных связей и который имеет свободную валентность, посредством которой кольцо A может быть связано с фрагментом G-E. Примеры гетероциклов, из которых может быть получена ароматическая гетероциклическая группа, представляющая A, и из любого одного или нескольких из которых ароматическая гетероциклическая группа, представляющая A, выбрана в одном варианте осуществления настоящего изобретения, представляют собой фуран, тиофен, пиррол, изоксазол, оксазол, изотиазол, тиазол, пиразол, имидазол, пиридин, пиридазин, пиримидин, пиразин, бензофуран, бензотиофен, 1H-индол, бензоксазол, бензтиазол, 1H-бензимидазол, 1H-индазол, 1H-пирроло[2,3-b]пиридин, пиразоло[1,5-a]пиридин, хинолин, изохинолин, циннолин, хиназолин, хиноксалин, все из которых могут быть незамещенными или замещенными по атомам углерода в кольце одним или несколькими идентичными или различными заместителями R²¹. В другом варианте осуществления ароматическая гетероциклическая группа, представляющая A, получена из ароматической гетероциклической группы, выбранной из ряда, состоящего из тиофена, тиазола, пиразола, имидазола, пиридина и пиримидина, в другом варианте осуществления выбранной из ряда, состоящего из тиофена, тиазола, пиразола и пиридина, в другом варианте осуществления выбранной из ряда, состоящего из тиофена, тиазола и пиридина, в другом варианте осуществления выбранной из ряда, состоящего из тиофена, тиазола и пиразола, в другом варианте осуществления выбранной из ряда, состоящего из тиофена и пиридина, в другом варианте осуществления выбранной из ряда, состоящего из тиазола и пиридина, в другом варианте осуществления выбранной из ряда, состоящего из пиразола и пиридина, в другом варианте осуществления выбранной из ряда, состоящего из тиазола и пиразола, в другом варианте осуществления ароматическая гетероциклическая группа, представляющая A, получена из тиофена, в другом варианте осуществления получена из тиазола, в другом варианте осуществления получена из пиразола, в другом варианте осуществления получена из пиридина, в другом варианте осуществления получена из пиримидина, все из которых могут быть незамещенными или замещенными по атомам углерода в кольце одним или несколькими идентичными или различными заместителями R²¹. В одном варианте осуществления A представляет собой ароматическую гетероциклическую группу, которая является незамещенной или замещенной по атомам углерода в кольце одним или несколькими идентичными или различными заместителями R²¹, в другом варианте осуществления A представляет собой фенил, который является незамещенным или замещенным одним или несколькими иден-

тичными или различными заместителями R^{21} . Также группа А, которая является незамещенной, т.е. которая не несет каких-либо заместителей R^{21} , непременно несет группу G-E-, показанную в формуле I, в которой G и E могут характеризоваться всеми своими значениями. Как указано в общем определении группы А, двухвалентная группа А связана с 9Н-пиридо[3,4-*b*]индольным кольцом, показанным в формуле I, посредством атома углерода в кольце. Группа Е и группа G в случае, если группа Е представляет собой прямую связь, могут быть связаны с атомом углерода в кольце в группе А или с атомом азота в кольце, т.е. с гетероатомным членом кольца N в группе А.

Если двухвалентная группа Е представляет собой прямую связь, то группа G присоединена к группе А посредством одинарной связи. Если группа Е представляет собой цепь, то она состоит из 1, 2, 3, 4 или 5 членов цепи, которые определены как указано в определении Е, с концевыми членами цепи которой, или с единственным членом цепи которой, в случае, если цепь состоит только из 1 члена цепи, связываются группы G и А. В одном варианте осуществления настоящего изобретения двухвалентная группа Е представляет собой прямую связь. В другом варианте осуществления двухвалентная группа Е представляет собой цепь, состоящую из 1, 2, 3, 4 или 5 членов цепи, которые определены как указано в определении Е. В одном варианте осуществления число членов цепи в цепи Е составляет 1, 2, 3 или 4, в другом варианте осуществления составляет 2, 3, 4 или 5, в другом варианте осуществления составляет 1, 2 или 3, в другом варианте осуществления составляет 2, 3 или 4, в другом варианте осуществления составляет 2 или 3, в другом варианте осуществления составляет 1, в другом варианте осуществления составляет 2, в другом варианте осуществления составляет 3, в другом варианте осуществления составляет 4. В одном варианте осуществления 0 (ноль) или 1 член цепи в цепи Е является идентичным или отличным от гетероатомных членов цепи, выбранных из ряда, состоящего из $N(R^{25})$, O и $S(O)_m$, в другом варианте осуществления 1 или 2 члена цепи являются такими гетероатомными членами цепи, в другом варианте осуществления 0 членов цепи являются таким гетероатомным членом цепи, в другом варианте осуществления 1 член цепи является таким гетероатомным членом цепи, и в другом варианте осуществления 2 члена цепи являются такими гетероатомными членами цепи. Если 2 гетероатомных члена цепи присутствуют в цепи Е, то в одном варианте осуществления они не присутствуют в смежных положениях цепи, т.е. в данном варианте осуществления они разделены по меньшей мере 1 членом цепи $C(R^{26})(R^{27})$, в другом варианте осуществления они не присутствуют в смежных положениях цепи, за исключением случаев, когда один из них представляет собой группу $S(O)_m$, в которой *m* равняется 1 или 2, и в другом варианте осуществления они разделены 2 или 3, в другом варианте осуществления разделены 2, в другом варианте осуществления разделены 3 членами цепи $C(R^{26})(R^{27})$. В одном варианте осуществления гетероатомные члены цепи в цепи Е выбраны из ряда, состоящего из $N(R^{25})$ и O, в другом варианте осуществления выбраны из ряда, состоящего из O и $S(O)_m$, в другом варианте осуществления они являются идентичными или различными группами $N(R^{25})$, в другом варианте осуществления они представляют собой O, т.е. атомы кислорода, и в другом варианте осуществления они являются идентичными или различными группами $S(O)_m$. В одном варианте осуществления число *m* в гетероатомном члене цепи $S(O)_m$ в цепи Е выбрано из ряда, состоящего из 0 и 1, в другом варианте осуществления выбрано из ряда, состоящего из 1 и 2, в другом варианте осуществления выбрано из ряда, состоящего из 0 и 2, в другом варианте осуществления оно составляет 0, в другом варианте осуществления оно составляет 1, и в другом варианте осуществления оно составляет 2. Если концевой член цепи в цепи Е, который связан с группой А, или единственный член цепи в случае, если цепь состоит только из 1 члена цепи, связан с атомом азота в кольце в А, то в одном варианте осуществления такой концевой член цепи или единственный член цепи не является гетероатомным членом цепи, и в другом варианте осуществления такой концевой член цепи или единственный член цепи не является гетероатомным членом цепи, выбранным из ряда, состоящего из $N(R^{25})$, O и $S(O)_m$, в котором число *m* равняется 0. Если концевой член цепи в цепи Е, который связан с группой G, или единственный член цепи в случае, если цепь состоит только из 1 члена цепи, связан с атомом азота в кольце в кольце R^{30} , представляющем G, или с атомом галогена или цианогруппой, представляющей G, то в одном варианте осуществления такой концевой член цепи не является гетероатомным членом цепи, и в другом варианте осуществления такой концевой член цепи не является гетероатомным членом цепи, выбранным из ряда, состоящего из $N(R^{25})$, O и $S(O)_m$, в котором число *m* равняется 0.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения двухвалентная группа Е выбрана из прямой связи и из любой одной или нескольких цепей, которые присутствуют в следующих примерах групп G-E-, групп, которые присоединены к группе А, показанной в формуле I, с помощью свободной связи, представленной посредством концевой дефиса, и групп, из которых получают сами двухвалентные цепи Е путем удаления группы G, при этом в таких группах группы R^{25} , R^{26} и R^{27} и число *m* определены, как указано выше или ниже

$G-C(R^{26})(R^{27})-$,
 $G-C(R^{26})(R^{27})-C(R^{26})(R^{27})-$,
 $G-C(R^{26})(R^{27})-C(R^{26})(R^{27})-C(R^{26})(R^{27})-$,
 $G-C(R^{26})(R^{27})-C(R^{26})(R^{27})-C(R^{26})(R^{27})-C(R^{26})(R^{27})-$,
 $G-O-$,
 $G-C(R^{26})(R^{27})-O-$,
 $G-C(R^{26})(R^{27})-C(R^{26})(R^{27})-O-$,
 $G-C(R^{26})(R^{27})-C(R^{26})(R^{27})-C(R^{26})(R^{27})-O-$,
 $G-O-C(R^{26})(R^{27})-$,
 $G-O-C(R^{26})(R^{27})-C(R^{26})(R^{27})-$,
 $G-O-C(R^{26})(R^{27})-C(R^{26})(R^{27})-C(R^{26})(R^{27})-$,
 $G-C(R^{26})(R^{27})-O-C(R^{26})(R^{27})-$,
 $G-C(R^{26})(R^{27})-O-C(R^{26})(R^{27})-C(R^{26})(R^{27})-$,
 $G-C(R^{26})(R^{27})-O-C(R^{26})(R^{27})-$,
 $G-C(R^{26})(R^{27})-C(R^{26})(R^{27})-O-C(R^{26})(R^{27})-$,
 $G-O-C(R^{26})(R^{27})-C(R^{26})(R^{27})-O-$,
 $G-O-C(R^{26})(R^{27})-C(R^{26})(R^{27})-C(R^{26})(R^{27})-O-$,
 $G-S(O)_m-$,
 $G-C(R^{26})(R^{27})-S(O)_m-$,
 $G-C(R^{26})(R^{27})-C(R^{26})(R^{27})-S(O)_m-$,
 $G-S(O)_m-C(R^{26})(R^{27})-$,
 $G-S(O)_m-C(R^{26})(R^{27})-C(R^{26})(R^{27})-$,
 $G-N(R^{25})-$,
 $G-C(R^{26})(R^{27})-N(R^{25})-$,
 $G-C(R^{26})(R^{27})-C(R^{26})(R^{27})-N(R^{25})-$,
 $G-N(R^{25})-C(R^{26})(R^{27})-$,
 $G-N(R^{25})-C(R^{26})(R^{27})-C(R^{26})(R^{27})-$,
 $G-N(R^{25})-C(R^{26})(R^{27})-C(R^{26})(R^{27})-C(R^{26})(R^{27})-$,
 $G-N(R^{25})-C(R^{26})(R^{27})-N(R^{25})-$,
 $G-N(R^{25})-C(R^{26})(R^{27})-C(R^{26})(R^{27})-N(R^{25})-$,
 $G-N(R^{25})-C(R^{26})(R^{27})-C(R^{26})(R^{27})-N(R^{25})-C(R^{26})(R^{27})$,
 $G-N(R^{25})-C(R^{26})(R^{27})-C(R^{26})(R^{27})-O-$,
 $G-N(R^{25})-C(R^{26})(R^{27})-C(R^{26})(R^{27})-C(R^{26})(R^{27})-O-$,
 $G-O-C(R^{26})(R^{27})-C(R^{26})(R^{27})-N(R^{25})-$,
 $G-O-C(R^{26})(R^{27})-C(R^{26})(R^{27})-N(R^{25})-C(R^{26})(R^{27})-$,
 $G-S(O)_2-N(R^{25})-$.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения группа G выбрана из ряда, состоящего из водорода, галогена, (C₁-C₄)алкила и R³⁰, в другом варианте осуществления выбрана из ряда, состоящего из водорода, (C₁-C₄)алкила и R³⁰, в другом варианте осуществления выбрана из ряда, состоящего из водорода, галогена и R³⁰, в другом варианте осуществления выбрана из ряда, состоящего из водорода, галогена и (C₁-C₄)алкила, в другом варианте осуществления выбрана из ряда, состоящего из водорода, галогена, (C₁-C₄)алкила и циано, в другом варианте осуществления G представляет собой водород, и в другом варианте осуществления G представляет собой R³⁰.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения любые одна или несколько групп R¹, R³, R⁴ и R⁶ независимо друг от друга выбраны из ряда, состоящего из водорода, галогена и (C₁-C₂)алкила, в другом варианте осуществления выбраны из ряда, состоящего из водорода, галогена и C₁алкила, в другом варианте осуществления выбраны из ряда, состоящего из водорода и галогена, в другом варианте

В одном варианте осуществления настоящего изобретения группа R^5 выбрана из ряда, состоящего из водорода, галогена, (C_1-C_4) алкила, (C_1-C_4) алкил-О- и циано, в другом варианте осуществления выбрана из ряда, состоящего из водорода, галогена, (C_1-C_4) алкила, циано, R^7 -O-C(O)- и R^8 -N(R^9)-C(O)-, в другом варианте осуществления выбрана из ряда, состоящего из водорода, галогена, (C_1-C_4) алкила и циано, в другом варианте осуществления выбрана из ряда, состоящего из водорода, галогена и (C_1-C_4) алкила, в другом варианте осуществления из ряда, состоящего из водорода и галогена, в другом варианте осуществления выбрана из ряда, состоящего из галогена и (C_1-C_4) алкила, и в другом варианте осуществления R^5 представляет собой галоген. В одном варианте осуществления галоген, представляющий R^5 , выбран из ряда, состоящего из хлора и брома, в другом варианте осуществления он представляет собой хлор, и в другом варианте осуществления он представляет собой бром. В одном варианте осуществления (C_1-C_4) алкильная группа, представляющая R^5 или присутствующая в R^5 , независимо от любой другой такой алкильной группы, представляет собой (C_1-C_2) алкильную группу, в другом варианте осуществления представляет собой C_1 алкильную группу.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения любые одна или несколько групп R^7 , R^8 , R^9 , R^{20} , R^{22} , R^{25} , R^{31} , R^{33} , R^{34} и R^{40} независимо друг от друга выбраны из ряда, состоящего из водорода и (C_1-C_2) алкила, в другом варианте осуществления выбраны из ряда, состоящего из водорода и C_1 алкила, и в другом варианте осуществления они независимо друг от друга представляют собой водород, в другом варианте осуществления представляют собой (C_1-C_4) алкил, в другом варианте осуществления представляют собой (C_1-C_2) алкил, в другом варианте осуществления представляют собой C_1 алкил.

- 12 -

осуществления заместители в замещенной алкильной группе, представляющей R^{10} , представляют собой группы Het. Как указано выше и применяется в отношении алкильных групп в целом, помимо заместителей, указанных в определении группы R^{10} , алкильная группа, представляющая R^{10} , может также нести один или несколько заместителей, представляющих собой фтор. Циклоалкильные группы, представляющие R^{10} или присутствующие в R^{10} , могут быть незамещенными или замещенными одним или несколькими идентичными или различными заместителями, выбранными из ряда, состоящего из фтора и (C_1-C_4) алкила.

Если две группы R^{21} , связанные со смежными атомами углерода в кольце в группе А, вместе с атомами углерода в кольце, несущими их, образуют 5-7-членное кольцо, то данное кольцо является мононенасыщенным. Т.е. полученное в результате кольцо содержит одну двойную связь в кольце, двойная связь в котором присутствует между указанными двумя смежными атомами углерода в кольце в ароматическом кольце А, которые являются общими для кольца А и кольца, образованного двумя группами R^{21} , и из-за правил номенклатуры для конденсированных колец, данная двойная связь рассматривается как двойная связь, присутствующая в любом из двух конденсированных колец. Если два заместителя R^{21} вместе с атомами углерода в кольце в А, несущими их, образуют кольцо, то дополнительные заместители R^{21} , выбранные из ряда, состоящего из галогена, (C_1-C_4) алкила, (C_1-C_4) алкил-О- и циано, могут дополнительно присутствовать в группе А. Случай, когда две группы R^{21} , связанные со смежными атомами углерода в кольце в А, вместе с атомами углерода, несущими их, образуют 5-7-членное кольцо, можно с другой точки зрения рассматривать как две группы R^{21} , вместе образующие двухвалентный остаток, содержащий цепь из 3-5 членов, среди которых 0, 1 или 2 являются идентичными или различными гетероатомными фрагментами, выбранными из ряда, состоящего из $N(R^{22})$, О и $S(O)_m$, концевые атомы которых соединены с двумя смежными атомами углерода в кольце в группе А. Примеры таких двухвалентных остатков, из любого одного или нескольких из которых две группы R^{21} , связанные со смежными атомами углерода в кольце в А, выбраны в одном варианте осуществления настоящего изобретения, представляют собой остатки $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-O-$, $-O-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-O-$, $-O-CH_2-O-$, $-O-CH_2-CH_2-O-$, $-O-CH_2-CH_2-CH_2-O-$, $-N(R^{22})-CH_2-CH_2-O-$, $-O-CH_2-CH_2-N(R^{22})-$, $-S(O)_m-CH_2-CH_2-N(R^{22})-$ и $-N(R^{22})-CH_2-CH_2-S(O)_m-$, все из которых могут быть замещены по атомам углерода одним или несколькими идентичными или различными заместителями, выбранными из ряда, состоящего из фтора и (C_1-C_4) алкила, и могут, таким образом, также присутствовать, например, в виде остатков $-O-CF_2-O-$, $-O-C(CH_3)_2-O-$, $-O-CH(CH_3)-CH_2-$, $-CH(CH_3)-CH_2-O-$, $-O-C(CH_3)_2-CH_2-$, $-C(CH_3)_2-CH_2-O-$. В одном варианте осуществления гетероатомные члены кольца, которые необязательно присутствуют в кольце, образованном двумя группами R^{21} , связанными со смежными атомами углерода в кольце в А, вместе с атомами углерода, несущими их, выбраны из ряда, состоящего из $N(R^{22})$ и О, в другом варианте осуществления выбраны из ряда, состоящего из О и $S(O)_m$, и в другом варианте осуществления они представляют собой О (атомы кислорода). В одном варианте осуществления кольцо, которое может быть образовано двумя группами R^{21} , связанными со смежными атомами углерода в кольце в А, вместе с атомами углерода в кольце, несущими их, представляет собой 5- или 6-членное кольцо, в другом варианте осуществления представляет собой 5-членное кольцо, в другом варианте осуществления представляет собой 6-членное кольцо. В одном варианте осуществления кольцо, которое может быть образовано двумя группами R^{21} , связанными со смежными атомами углерода в А, вместе с атомами углерода, несущими их, содержит 0 гетероатомов в кольце, т.е. оно представляет собой карбоциклическое кольцо, и в другом варианте осуществления оно содержит 1 или 2 идентичных или различных гетероатомных члена кольца. В одном варианте осуществления число заместителей, выбранных из ряда, состоящего из фтора и (C_1-C_4) алкила, в кольце, образованном двумя группами R^{21} вместе с атомами углерода, несущими их, составляет 1, 2, 3 или 4, в другом варианте осуществления составляет 1, 2 или 3, в другом варианте осуществления составляет 1 или 2, в другом варианте осуществления составляет 1, и в другом варианте осуществления оно составляет 0.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения R^{21} выбран из ряда, состоящего из галогена, (C_1-C_4) алкила и (C_1-C_4) алкил-О-, в другом варианте осуществления выбран из ряда, состоящего из галогена, (C_1-C_4) алкила и циано, в другом варианте осуществления выбран из ряда, состоящего из галогена и (C_1-C_4) алкила, и в другом варианте осуществления они представляют собой галоген, и во всех данных вариантах осуществления две группы R^{21} , связанные со смежными атомами углерода в кольце в А, вместе с атомами углерода, несущими их, могут образовывать 5-7-членное мононенасыщенное кольцо, которое содержит 0, 1 или 2 идентичных или различных гетероатомных члена кольца, выбранных из ряда, состоящего из $N(R^{22})$, О и $S(O)_m$, и которое является незамещенным или замещенным по атомам углерода в кольце одним или несколькими идентичными или различными заместителями, выбранными из ряда, состоящего из фтора и (C_1-C_4) алкила.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения R^{21} выбран из ряда, состоящего из галогена, (C_1-C_4) алкила, (C_1-C_4) алкил-О- и циано, в другом варианте осуществления выбран из ряда, состоящего из галогена, (C_1-C_4) алкила и (C_1-C_4) алкил-О-, в другом варианте осуществления выбран из ряда, состоящего из галогена, (C_1-C_4) алкила и циано, в другом варианте осуществления выбран из ряда, состоящего из галогена и (C_1-C_4) алкила, и в другом варианте осуществления они представляют собой гало-

ген, и во всех данных вариантах осуществления две группы R^{21} , связанные со смежными атомами углерода в кольце в А, вместе с атомами углерода, несущими их, не образуют 5-7-членное мононенасыщенное кольцо.

В одном варианте осуществления (C_1-C_4) алкильная группа, представляющая R^{21} или присутствующая в группе (C_1-C_4) алкил-О-, представляющей R^{21} , независимо от любой другой такой алкильной группы, представляет собой (C_1-C_3) алкильную группу, в другом варианте осуществления представляет собой (C_1-C_2) алкильную группу, в другом варианте осуществления представляет собой C_1 алкильную группу. В одном варианте осуществления галоген, представляющий R^{21} , выбран из ряда, состоящего из фтора, хлора и брома, в другом варианте осуществления выбран из ряда, состоящего из фтора и хлора, в другом варианте осуществления он представляет собой фтор, и в другом варианте осуществления он представляет собой хлор.

Если в группе $C(R^{26})(R^{27})$ в цепи Е группы R^{26} и R^{27} , связанные вместе с одним и тем же атомом углерода, представляют собой оксо, т.е. атом кислорода, связанный посредством двойной связи $((O), =O)$, то они вместе с атомом углерода, несущим их, образуют двухвалентную карбонильную группу $(-C(O)-, -(C=O)-)$. Если смежный с такой карбонильной группой гетероатомный член цепи, такой как, например, $N(R^{25})$ или О, присутствует в цепи Е, или если такая карбонильная группа связана с азотом в кольце в группе А или в группе R^{30} , представляющей группу G, в результате получают амидный фрагмент карбоновой кислоты, сложнэфирный фрагмент карбоновой кислоты или фрагмент карбоновой кислоты. В одном варианте осуществления настоящего изобретения в одной группе $C(R^{26})(R^{27})$ в цепи Е группы R^{26} и R^{27} , связанные вместе с одним и тем же атомом углерода, могут представлять собой оксо, в другом варианте осуществления ни в одной группе $C(R^{26})(R^{27})$ в цепи Е группы R^{26} и R^{27} , связанные вместе с одним и тем же атомом углерода, не представляют собой оксо.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения R^{26} и R^{27} независимо друг от друга выбраны из ряда, состоящего из водорода, фтора и (C_1-C_4) алкила, в другом варианте осуществления выбраны из ряда, состоящего из водорода, (C_1-C_4) алкила и гидроксид, в другом варианте осуществления выбраны из ряда, состоящего из водорода и (C_1-C_4) алкила, в другом варианте осуществления выбраны из ряда, состоящего из водорода и фтора, и в другом варианте осуществления они представляют собой водород, и во всех данных вариантах осуществления в одной или двух группах $C(R^{26})(R^{27})$ в цепи Е группы R^{26} и R^{27} , связанные вместе с одним и тем же атомом углерода, могут представлять собой оксо.

В одном варианте осуществления R^{26} и R^{27} независимо друг от друга выбраны из ряда, состоящего из водорода, фтора, (C_1-C_4) алкила и гидроксид, в другом варианте осуществления выбраны из ряда, состоящего из водорода, фтора и (C_1-C_4) алкила, в другом варианте осуществления выбраны из ряда, состоящего из водорода, (C_1-C_4) алкила и гидроксид, в другом варианте осуществления выбраны из ряда, состоящего из водорода и (C_1-C_4) алкила, в другом варианте осуществления выбраны из ряда, состоящего из водорода и фтора, и в другом варианте осуществления они представляют собой водород, и во всех данных вариантах осуществления ни в одной из групп $C(R^{26})(R^{27})$ в цепи Е группы R^{26} и R^{27} , связанные вместе с одним и тем же атомом углерода, не представляют собой оксо.

В одном варианте осуществления (C_1-C_4) алкильная группа, представляющая R^{26} или R^{27} , независимо от любой другой такой алкильной группы представляет собой (C_1-C_3) алкильную группу, в другом варианте осуществления представляет собой (C_1-C_2) алкильную группу, в другом варианте осуществления представляет собой C_1 алкильную группу.

Группа R^{30} , представляющая группу G, представляет собой остаток моноциклического и бициклического кольца, содержащего 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 членов кольца. В одном варианте осуществления настоящего изобретения число членов кольца в моноциклической группе R^{30} составляет 3, 4, 5, 6 или 7, в другом варианте осуществления составляет 3, 4, 5 или 6, в другом варианте осуществления составляет 3 или 4, в другом варианте осуществления составляет 4, 5 или 6, в другом варианте осуществления составляет 5, 6 или 7, в другом варианте осуществления составляет 5 или 6, в другом варианте осуществления составляет 3, в другом варианте осуществления составляет 4, в другом варианте осуществления составляет 5, в другом варианте осуществления составляет 6, и число членов кольца в бициклической группе R^{30} составляет 6, 7, 8, 9 или 10, в другом варианте осуществления составляет 7, 8, 9 или 10, в другом варианте осуществления составляет 8, 9 или 10, в другом варианте осуществления составляет 9, и в другом варианте осуществления составляет 10. В одном варианте осуществления число членов кольца циклической группы R^{30} составляет от 3 до 10 в случае карбоциклического кольца, и от 4 до 10 в случае гетероциклического кольца. В одном варианте осуществления циклическая группа R^{30} является моноциклической, в другом варианте осуществления она является бициклической. Бициклическая группа R^{30} может представлять собой конденсированную кольцевую систему, или мостиковую кольцевую систему, или спироциклическую кольцевую систему. В одном варианте осуществления бициклическая группа R^{30} представляет собой конденсированную или мостиковую кольцевую систему, в другом варианте осуществления она представляет собой конденсированную кольцевую систему.

Ненасыщенная группа, представляющая R^{30} , может быть ароматической, т.е. она содержит две двойные связи в кольце в случае 5-членного моноциклического ароматического гетероцикла, двойные связи которого вместе с парой электронов на гетероатоме в кольце образуют делокализованную цикли-

ческую систему из шести π -электронов, и три двойные связи в кольце в случае фенильной группы или 6-членного моноциклического ароматического гетероцикла, или две, три, четыре или пять двойных связей в двух конденсированных кольцах в случае бициклической группы, содержащей одно или два ароматических кольца, или она может быть частично ненасыщенной, т.е. она содержит одну или несколько, например одну или две, двойные связи в кольце, посредством которой она связывается, но не является ароматической в данном кольце. В одном варианте осуществления настоящего изобретения циклическая группа R^{30} представляет собой насыщенную группу, в другом варианте осуществления она представляет собой насыщенную группу, включающую частично ненасыщенные группы и ароматические группы. В другом варианте осуществления R^{30} представляет собой насыщенную группу или частично ненасыщенную группу, в другом варианте осуществления она представляет собой насыщенную группу или ароматическую группу, в другом варианте осуществления она представляет собой насыщенную группу, и в другом варианте осуществления она представляет собой ароматическую группу.

Циклическая группа R^{30} может представлять собой карбоциклическую группу, т.е. содержит 0 (ноль) гетероатомных членов кольца, или гетероциклическую группу, т.е. содержит 1, 2 или 3 идентичных или различных гетероатомных члена кольца, выбранных из ряда, состоящего из N, $N(R^{31})$, O и $S(O)_m$. В случае группы R^{30} гетероатомный член кольца N обозначает атом азота в кольце, который связан со смежными атомами в кольце посредством двух одинарных связей и который имеет свободную валентность, посредством которой кольцо R^{30} связано с группой E, такой как встречается, например, в пиррольном кольце, пиразольном кольце, пиперидиновом кольце или морфолиновом кольце, а также атом азота в кольце, который связан со смежными атомами в кольце посредством одинарной связи и двойной связи или посредством трех одинарных связей, и посредством которой кольцо R^{30} не может связываться с группой E, за исключением случаев, когда имеет место кватернизация, как встречается, например, в пиридиновом кольце, тиазольном кольце, хинолиновом кольце или 1-азабицикло[2.2.2]октановом кольце. В одном варианте осуществления R^{30} содержит 0, 1 или 2 идентичных или различных гетероатомных члена кольца, в другом варианте осуществления содержит 0 или 1 гетероатомный член кольца, и в другом варианте осуществления R^{30} содержит 0 гетероатомных членов кольца, и, таким образом, представляет собой карбоциклическую группу. В другом варианте осуществления R^{30} представляет собой гетероциклическую группу, которая содержит 1, 2 или 3 идентичных или различных гетероатомных члена кольца, в другом варианте осуществления содержит 1 или 2 идентичных или различных гетероатомных члена кольца, в другом варианте осуществления содержит 1 гетероатомный член кольца. В одном варианте осуществления гетероатомные члены кольца в R^{30} выбраны из ряда, состоящего из N, $N(R^{31})$ и O, в другом варианте осуществления выбраны из ряда, состоящего из N, $N(R^{31})$ и $S(O)_m$, в другом варианте осуществления выбраны из ряда, состоящего из N, O и $S(O)_m$, в другом варианте осуществления выбраны из ряда, состоящего из N и $N(R^{31})$, в другом варианте осуществления выбраны из ряда, состоящего из N и O, в другом варианте осуществления выбраны из ряда, состоящего из $N(R^{31})$ и O, в другом варианте осуществления они представляют собой N, в другом варианте осуществления они представляют собой $N(R^{31})$, и в другом варианте осуществления они представляют собой O. В одном варианте осуществления два гетероатомных члена кольца в группе R^{30} могут присутствовать только в смежных положениях кольца, если один из них представляет собой $S(O)_m$, в котором m равняется 1 или 2, или если один из них представляет собой N, который связан с двумя смежными атомами в кольце посредством одинарной связи и двойной связи и не имеет свободной валентности, посредством которой кольцо R^{30} связано с группой E. В последнем варианте осуществления два атома кислорода, например, таким образом, могут не присутствовать в смежных положениях кольца в R^{30} . Гетероциклические группы R^{30} могут быть связаны с группой E посредством атома азота в кольце, т.е. гетероатомного члена кольца N, или атома углерода в кольце. В одном варианте осуществления гетероциклическая группа R^{30} связана посредством атома углерода в кольце, в другом варианте осуществления она связана посредством атома азота в кольце, т.е. гетероатомного члена кольца N.

Примеры карбоциклических групп, которые могут представлять R^{30} , и любой один или несколько из которых могут быть включены в определение R^{30} в одном варианте осуществления, и из любого одного или нескольких из которых R^{30} выбран в другом варианте осуществления, представляют собой циклоалкильные группы, такие как (C_3-C_7) циклоалкил, в том числе циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и циклогептил, циклоалкенильные группы, такие как (C_5-C_7) циклоалкенил, в том числе циклопентенил, циклогексенил и циклогептенил, бициклоалкильные группы, такие как (C_6-C_{10}) бициклоалкил, фенильные группы, инданильные группы, в том числе индан-1-ил и индан-2-ил, и нафталинильные (нафтильные) группы, в том числе нафталин-1-ил и нафталин-2-ил, например, все из которых могут быть незамещенными или замещенными одним или несколькими идентичными или различными заместителями R^{32} . Приведенные выше объяснения, например по отношению к циклоалкильным группам, например их необязательное замещение заместителями, представляющими собой фтор, и (C_1-C_4) алкильными заместителями, и по отношению к фенильным группам, применяются соответственно в отношении таких групп, представляющих R^{30} .

Примеры гетероциклических групп, которые могут представлять R^{30} и любой один или несколько из которых могут быть включены в определение R^{30} в одном варианте осуществления и из любого одно-

го или нескольких из которых R^{30} выбран в другом варианте осуществления, представляют собой оксетанил, в том числе оксетан-2-ил и оксетан-3-ил, тетрагидрофуранил, в том числе тетрагидрофуран-2-ил и тетрагидрофуран-3-ил, тетрагидропиранил, в том числе тетрагидропиран-2-ил, тетрагидропиран-3-ил и тетрагидропиран-4-ил, оксепанил, в том числе оксепан-2-ил, оксепан-3-ил и оксепан-4-ил, тетрагидротифен, в том числе тетрагидротифен-2-ил и тетрагидротифен-3-ил, тетрагидротииопиранил, в том числе тетрагидротииопиран-2-ил, тетрагидротииопиран-3-ил и тетрагидротииопиран-4-ил, азетидинил, в том числе азетидин-1-ил, азетидин-2-ил и азетидин-3-ил, пирролидинил, в том числе пирролидин-1-ил, пирролидин-2-ил и пирролидин-3-ил, пиперидинил, в том числе пиперидин-1-ил, пиперидин-2-ил, пиперидин-3-ил и пиперидин-4-ил, 1,2-дигидропиридинил, в том числе 1,2-дигидропиридин-1-ил, 1,2-дигидропиридин-2-ил, 1,2-дигидропиридин-3-ил, 1,2-дигидропиридин-4-ил, 1,2-дигидропиридин-5-ил и 1,2-дигидропиридин-6-ил, 1,2,3,6-тетрагидропиридинил, в том числе 1,2,3,6-тетрагидропиридин-1-ил, 1,2,3,6-тетрагидропиридин-2-ил, 1,2,3,6-тетрагидропиридин-3-ил, 1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил, 1,2,3,6-тетрагидропиридин-5-ил и 1,2,3,6-тетрагидропиридин-6-ил, азепанил, в том числе азепан-1-ил, азепан-2-ил, азепан-3-ил и азепан-4-ил, 1-азабицикло[2.2.2]октанил, в том числе 1-азабицикло[2.2.2]октан-2-ил, 1-азабицикло[2.2.2]октан-3-ил и 1-азабицикло[2.2.2]октан-4-ил, [1,3]диоксоланил, в том числе [1,3]диоксолан-2-ил и [1,3]диоксолан-4-ил, [1,4]диоксанил, в том числе [1,4]диоксан-2-ил, [1,3]оксазолидинил, в том числе [1,3]оксазолидин-2-ил, [1,3]оксазолидин-3-ил, [1,3]оксазолидин-4-ил и [1,3]оксазолидин-5-ил, [1,3]тиазолидинил, в том числе [1,3]тиазолидин-2-ил, [1,3]тиазолидин-3-ил, [1,3]тиазолидин-4-ил и [1,3]тиазолидин-5-ил, имидазолидинил, в том числе имидазолидин-1-ил, имидазолидин-2-ил, имидазолидин-4-ил, морфолинил, в том числе морфолин-2-ил, морфолин-3-ил и морфолин-4-ил, тиоморфолинил, в том числе тиоморфолин-2-ил, тиоморфолин-3-ил и тиоморфолин-4-ил, пиперазинил, в том числе пиперазин-1-ил и пиперазин-2-ил, фуранил, в том числе фуран-2-ил и фуран-3-ил, тиофенил (тиенил), в том числе тиофен-2-ил и тиофен-3-ил, пирролил, в том числе пиррол-1-ил, пиррол-2-ил и пиррол-3-ил, изоксазолил, в том числе изоксазол-3-ил, изоксазол-4-ил и изоксазол-5-ил, оксазолил, в том числе оксазол-2-ил, оксазол-4-ил и оксазол-5-ил, тиазолил, в том числе тиазол-2-ил, тиазол-4-ил и тиазол-5-ил, пиразолил, в том числе пиразол-1-ил, пиразол-3-ил, пиразол-4-ил и пиразол-5-ил, имидазолил, в том числе имидазол-1-ил, имидазол-2-ил, имидазол-4-ил и имидазол-5-ил, [1,2,4]триазолил, в том числе [1,2,4]триазол-1-ил, [1,2,4]триазол-3-ил и [1,2,4]триазол-5-ил, пиридинил (пиридил), в том числе пиридин-2-ил, пиридин-3-ил и пиридин-4-ил, пиридазинил, в том числе пиридазин-3-ил и пиридазин-4-ил, пиримидинил, в том числе пиримидин-2-ил, пиримидин-4-ил и пиримидин-5-ил, пиразинил, в том числе пиразин-2-ил, индолил, в том числе индол-1-ил, индол-2-ил, индол-3-ил, индол-4-ил, индол-5-ил, индол-6-ил и индол-7-ил, бензимидазолил, в том числе бензимидазол-1-ил, бензимидазол-2-ил, бензимидазол-4-ил, бензимидазол-5-ил, бензимидазол-6-ил и бензимидазол-7-ил, хинолинил, в том числе хинолин-2-ил, хинолин-3-ил, хинолин-4-ил, хинолин-5-ил, хинолин-6-ил, хинолин-7-ил и хинолин-8-ил, изохинолинил, в том числе хинолин-1-ил, хинолин-3-ил, хинолин-4-ил, хинолин-5-ил, хинолин-6-ил, хинолин-7-ил и хинолин-8-ил, 2,3-дигидробензо[1,4]диоксинил, в том числе 2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-2-ил, 2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-5-ил и 2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил, хиназолинил, в том числе хиназолин-2-ил, хиназолин-4-ил, хиназолин-5-ил, хиназолин-6-ил, хиназолин-7-ил и хиназолин-8-ил, все из которых могут быть незамещенными или замещенными по атомам углерода в кольце одним или несколькими идентичными или различными заместителями R^{32} , и, в соответствующих случаях, все из которых могут нести на атомах азота в кольце, способных нести заместитель, (C_1-C_4) алкильный заместитель, соответствующий обозначению (C_1-C_4) алкила группы R^{31} , возникающей в гетероатомном члене кольца $N(R^{31})$ в R^{30} , и могут нести на всех атомах серы в кольце, способных нести атомы кислорода, один или два атома кислорода, соответствующие атомам кислорода в гетероатомном члене кольца $S(O)_m$ в R^{30} .

В одном варианте осуществления настоящего изобретения число заместителей R^{32} , которые могут присутствовать при атомах углерода в R^{30} , составляет 1, 2, 3, 4, 5 или 6, в другом варианте осуществления оно составляет 1, 2, 3, 4 или 5, в другом варианте осуществления оно составляет 1, 2, 3 или 4, в другом варианте осуществления оно составляет 1, 2 или 3, в другом варианте осуществления оно составляет 1 или 2, в другом варианте осуществления оно составляет 1. В одном варианте осуществления R^{30} является незамещенным.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения группа R^{32} выбрана из ряда, состоящего из галогена, (C_1-C_4) алкила, гидроксильной, оксо-, (C_1-C_4) алкил-О-, R^{33} -N(R^{34})- и Het, в другом варианте осуществления выбрана из ряда, состоящего из галогена, (C_1-C_4) алкила, (C_1-C_4) алкил-О-, R^{33} -N(R^{34})- и Het, в другом варианте осуществления выбрана из ряда, состоящего из галогена, (C_1-C_4) алкила, гидроксильной, оксо-, (C_1-C_4) алкил-О- и R^{33} -N(R^{34})-, в другом варианте осуществления выбрана из ряда, состоящего из галогена, (C_1-C_4) алкила, гидроксильной, оксо- и (C_1-C_4) алкил-О-, в другом варианте осуществления выбрана из ряда, состоящего из галогена, (C_1-C_4) алкила, оксо- и (C_1-C_4) алкил-О-, в другом варианте осуществления выбрана из ряда, состоящего из галогена, (C_1-C_4) алкила и (C_1-C_4) алкил-О-, в другом варианте осуществления выбрана из ряда, состоящего из галогена и (C_1-C_4) алкила, в другом варианте осуществления они представляют собой галоген, и в другом варианте осуществления они представляют собой (C_1-C_4) алкил. В одном варианте осуществления (C_1-C_4) алкильная группа, представляющая R^{32} или присутствующая в группе (C_1-C_4) алкил-О-, представляющей R^{32} , независимо от любой другой такой алкильной группы,

представляет собой (C_1-C_3) алкильную группу, в другом варианте осуществления представляет собой (C_1-C_2) алкильную группу, в другом варианте осуществления представляет собой C_1 алкильную группу. В одном варианте осуществления галоген, представляющий R^{32} , выбран из ряда, состоящего из фтора, хлора и брома, в другом варианте осуществления выбран из ряда, состоящего из фтора и хлора, в другом варианте осуществления он представляет собой фтор, в другом варианте осуществления он представляет собой хлор, и в другом варианте осуществления он представляет собой бром.

Группа Het содержит 4, 5, 6 или 7 членов кольца. В одном варианте осуществления настоящего изобретения Het является 4-6-членным, в другом варианте осуществления является 4- или 5-членным, в другом варианте осуществления является 5- или 6-членным, в другом варианте осуществления является 4-членным, в другом варианте осуществления является 5-членным, в другом варианте осуществления является 6-членным. В одном варианте осуществления Het содержит 1 гетероатомный член кольца. В одном варианте осуществления гетероатомные члены кольца в Het выбраны из ряда, состоящего из N, $N(R^{40})$ и O, в другом варианте осуществления выбраны из ряда, состоящего из N и $N(R^{40})$, в другом варианте осуществления выбраны из ряда, состоящего из O и $S(O)_m$, в другом варианте осуществления они представляют собой O. В одном варианте осуществления два гетероатомных члена кольца в группе Het могут присутствовать только в смежных положениях кольца, если один из них представляет собой $S(O)_m$, в котором m равняется 1 или 2, в другом варианте осуществления два гетероатомных члена кольца в группе Het не присутствуют в смежных положениях кольца. В последнем варианте осуществления два атома кислорода, например, могут, таким образом, не присутствовать в смежных положениях кольца. Группа Het может быть связана посредством атома азота в кольце, т.е. гетероатомного члена кольца N, или атома углерода в кольце. В одном варианте осуществления Het связан посредством атома азота в кольце, т.е. гетероатомного члена кольца N. В случае группы Het гетероатомный член кольца N обозначает атом азота в кольце, который связан со смежными атомами в кольце в Het посредством двух одинарных связей и который имеет свободную валентность, посредством которой кольцо Het связано с другим фрагментом в молекуле, как встречается в случае, например, пирролидинового кольца, пиперидинового кольца или морфолинового кольца. Примеры гетероциклических групп, из любого одного или нескольких из которых Het выбран в одном варианте осуществления, представляют собой оксетанил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, оксепанил, тетрагидротиофенил, тетрагидротиопиранил, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, азепанил, морфолинил, тиоморфолинил и пиперазинил, в том числе более конкретные группы, в которых указано положение связывания и которые перечислены выше в параграфе, относящемся к группе R^{30} . В одном варианте осуществления количество необязательных заместителей по атомам углерода в кольце в группе Het составляет 1, 2, 3 или 4, в другом варианте осуществления оно составляет 1, 2 или 3, в другом варианте осуществления оно составляет 1 или 2, в другом варианте осуществления оно составляет 1. В одном варианте осуществления Het является незамещенным. В одном варианте осуществления заместители по атомам углерода в кольце в Het представляют собой (C_1-C_4) алкильную группу, в другом варианте осуществления представляют собой (C_1-C_3) алкильные группы, в другом варианте осуществления представляют собой C_1 алкильные группы.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения число m, которое является целым числом, в любых из его появлений независимо от любого другого появления выбрано из чисел 0 и 2, в другом варианте осуществления выбрано из 1 и 2, в другом варианте осуществления оно составляет 0, в другом варианте осуществления оно составляет 1 и в другом варианте осуществления оно составляет 2.

Объектом настоящего изобретения являются все соединения формулы I, где любой один или несколько структурных элементов, таких как группы, остатки, заместители и числа определены как в любом из конкретных вариантов осуществления или определений элементов или характеризуются одним или несколькими конкретными значениями, которые упомянуты в данном документе как примеры элементов, где все комбинации одного или нескольких определений соединений или элементов и/или конкретных вариантов осуществления и/или конкретных значений элементов являются объектом настоящего изобретения. Также, что касается всех таких соединений формулы I, все их стереоизомерные формы и смеси стереоизомерных форм в любом соотношении, и их фармацевтически приемлемые соли являются объектом настоящего изобретения.

В качестве примера соединений по настоящему изобретению, которые по отношению к любым структурным элементам определены как в конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения или определениях таких элементов, могут быть упомянуты соединения формулы I, где

A представляет собой фенил, который является незамещенным или замещенным по атомам углерода в кольце одним или несколькими идентичными или различными заместителями R^{21} ;

E представляет собой прямую связь;

G выбран из ряда, состоящего из водорода, галогена, (C_1-C_4) алкила и циано;

и все другие группы и числа определены как в общем определении соединений формулы I или в любых конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения или определениях структурных элементов, и их фармацевтически приемлемые соли.

В качестве другого такого примера могут быть упомянуты соединения формулы I, где

A представляет собой фенил, который является незамещенным или замещенным по атомам углерода в кольце одним или несколькими идентичными или различными заместителями R^{21} ;

E представляет собой прямую связь;

G представляет собой R^{30} ;

и все другие группы и числа определены как в общем определении соединений формулы I или в любых конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения или определениях структурных элементов, и их фармацевтически приемлемые соли.

В качестве другого такого примера могут быть упомянуты соединения формулы I, где

A представляет собой фенил, который является незамещенным или замещенным по атомам углерода в кольце одним или несколькими идентичными или различными заместителями R^{21} ;

E представляет собой цепь, состоящую из 1-5 членов цепи, среди которых 0, 1 или 2 члена цепи представляют собой идентичные или различные гетероатомные члены цепи, выбранные из ряда, состоящего из $N(R^{25})$, O и $S(O)_m$, и другие члены цепи представляют собой идентичные или различные группы $C(R^{26})(R^{27})$;

G выбран из ряда, состоящего из водорода, галогена, (C_1-C_4) алкила и циано;

и все другие группы и числа определены как в общем определении соединений формулы I или в любых конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения или определениях структурных элементов, и их фармацевтически приемлемые соли.

В качестве другого такого примера могут быть упомянуты соединения формулы I, где

A представляет собой фенил, который является незамещенным или замещенным по атомам углерода в кольце одним или несколькими идентичными или различными заместителями R^{21} ;

E представляет собой цепь, состоящую из 1-5 членов цепи, среди которых 0, 1 или 2 члена цепи представляют собой идентичные или различные гетероатомные члены цепи, выбранные из ряда, состоящего из $N(R^{25})$, O и $S(O)_m$, и другие члены цепи представляют собой идентичные или различные группы $C(R^{26})(R^{27})$;

G представляет собой R^{30} ;

и все другие группы и числа определены как в общем определении соединений формулы I или в любых конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения или определениях структурных элементов, и их фармацевтически приемлемые соли.

В качестве другого такого примера могут быть упомянуты соединения формулы I, где

A представляет собой моноциклическую или бициклическую 5-10-членную ароматическую гетероциклическую группу, которая содержит 1 или 2 идентичных или различных гетероатомных члена кольца, выбранных из ряда, состоящего из N, $N(R^{20})$, O и S, и связана посредством атома углерода в кольце, и которая является незамещенной или замещенной по атомам углерода в кольце одним или несколькими идентичными или различными заместителями R^{21} ;

E представляет собой прямую связь;

G выбран из ряда, состоящего из водорода, галогена, (C_1-C_4) алкила и циано;

и все другие группы и числа определены как в общем определении соединений формулы I или в любых конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения или определениях структурных элементов, и их фармацевтически приемлемые соли.

В качестве другого такого примера могут быть упомянуты соединения формулы I, где

A представляет собой моноциклическую или бициклическую 5-10-членную ароматическую гетероциклическую группу, которая содержит 1 или 2 идентичных или различных гетероатомных члена кольца, выбранных из ряда, состоящего из N, $N(R^{20})$, O и S, и связана посредством атома углерода в кольце, и которая является незамещенной или замещенной по атомам углерода в кольце одним или несколькими идентичными или различными заместителями R^{21} ;

E представляет собой прямую связь;

G представляет собой R^{30} ;

и все другие группы и числа определены как в общем определении соединений формулы I или в любых конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения или определениях структурных элементов, и их фармацевтически приемлемые соли.

В качестве другого такого примера могут быть упомянуты соединения формулы I, где

A представляет собой моноциклическую или бициклическую 5-10-членную ароматическую гетероциклическую группу, которая содержит 1 или 2 идентичных или различных гетероатомных члена кольца, выбранных из ряда, состоящего из N, $N(R^{20})$, O и S, и связана посредством атома углерода в кольце, и которая является незамещенной или замещенной по атомам углерода в кольце одним или несколькими идентичными или различными заместителями R^{21} ;

E представляет собой цепь, состоящую из 1-5 членов цепи, среди которых 0, 1 или 2 члена цепи представляют собой идентичные или различные гетероатомные члены цепи, выбранные из ряда, состоящего из $N(R^{25})$, O и $S(O)_m$, и другие члены цепи представляют собой идентичные или различные группы $C(R^{26})(R^{27})$;

G выбран из ряда, состоящего из водорода, галогена, (C₁-C₄)алкила и циано;
и все другие группы и числа определены как в общем определении соединений формулы I или в любых конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения или определениях структурных элементов, и их фармацевтически приемлемые соли.

В качестве другого такого примера могут быть упомянуты соединения формулы I, где

A представляет собой моноциклическую или бициклическую 5-10-членную ароматическую гетероциклическую группу, которая содержит 1 или 2 идентичных или различных гетероатомных члена кольца, выбранных из ряда, состоящего из N, N(R²⁰), O и S, и связана посредством атома углерода в кольце, и которая является незамещенной или замещенной по атомам углерода в кольце одним или несколькими идентичными или различными заместителями R²¹;

E представляет собой цепь, состоящую из 1-5 членов цепи, среди которых 0, 1 или 2 члена цепи представляют собой идентичные или различные гетероатомные члены цепи, выбранные из ряда, состоящего из N(R²⁵), O и S(O)_m, и другие члены цепи представляют собой идентичные или различные группы C(R²⁶)(R²⁷);

G представляет собой R³⁰;

и все другие группы и числа определены как в общем определении соединений формулы I или в любых конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения или определениях структурных элементов, и их фармацевтически приемлемые соли.

В качестве другого такого примера могут быть упомянуты соединения формулы I, где

A выбран из ряда, состоящего из фенила и моноциклической 5- или 6-членной ароматической гетероциклической группы, которая содержит 1 или 2 идентичных или различных гетероатомных члена кольца, выбранных из ряда, состоящего из N, N(R²⁰), O и S, и связана посредством атома углерода в кольце, где фенил и гетероциклическая группа являются незамещенными или замещенными по атомам углерода в кольце одним или несколькими идентичными или различными заместителями R²¹;

E представляет собой прямую связь или цепь, состоящую из 1-4 членов цепи, среди которых 0, 1 или 2 члена цепи представляют собой идентичные или различные гетероатомные члены цепи, выбранные из ряда, состоящего из N(R²⁵), O и S(O)_m, и другие члены цепи представляют собой идентичные или различные группы C(R²⁶)(R²⁷);

G выбран из ряда, состоящего из водорода, галогена, (C₁-C₄)алкила и R³⁰;

R¹, R³, R⁴ и R⁶ независимо друг от друга выбраны из ряда, состоящего из водорода, галогена и (C₁-C₃)алкила;

R² выбран из ряда, состоящего из водорода, галогена и (C₁-C₃)алкила;

R⁵ выбран из ряда, состоящего из водорода, галогена, (C₁-C₄)алкила, (C₁-C₄)алкил-O- и циано;

R¹⁰ выбран из ряда, состоящего из водорода, (C₁-C₆)алкила и (C₃-C₇)циклоалкила, где алкил является незамещенным или замещенным 1 заместителем, выбранным из ряда, состоящего из (C₃-C₇)циклоалкила, Het, циано и (C₁-C₄)алкил-O-, и где все циклоалкильные группы являются незамещенными или замещенными одним или несколькими идентичными или различными заместителями, выбранными из ряда, состоящего из фтора и (C₁-C₄)алкила;

R²⁰, R²², R²⁵, R³¹ и R⁴⁰ независимо друг от друга выбраны из ряда, состоящего из водорода и (C₁-C₄)алкила;

R²¹ выбран из ряда, состоящего из галогена, (C₁-C₄)алкила, (C₁-C₄)алкил-O- и циано, и две группы R²¹, связанные со смежными атомами углерода в кольце в группе A, вместе с атомами углерода, несущими их, могут образовывать 5- или 6-членное мононенасыщенное кольцо, которое содержит 0, 1 или 2 идентичных или различных гетероатомных члена кольца, выбранных из ряда, состоящего из N(R²²), O и S(O)_m, и которое является незамещенным или замещенным по атомам углерода в кольце одним или несколькими идентичными или различными заместителями, выбранными из ряда, состоящего из фтора и (C₁-C₄)алкила;

R²⁶ и R²⁷ независимо друг от друга выбраны из ряда, состоящего из водорода, фтора, (C₁-C₃)алкила и гидрокси, и в одной группе C(R²⁶)(R²⁷) группы R²⁶ и R²⁷, связанные вместе с одним и тем же атомом углерода, могут представлять собой оксо;

R³⁰ представляет собой моноциклическое или бициклическое 3-10-членное кольцо, которое является насыщенным или ненасыщенным и содержит 0, 1, 2 или 3 идентичных или различных гетероатомных члена кольца, выбранных из ряда, состоящего из N, N(R³¹), O и S(O)_m, и которое является незамещенным или замещенным по атомам углерода в кольце одним или несколькими идентичными или различными заместителями R³²;

R³² выбран из ряда, состоящего из галогена, (C₁-C₄)алкила, гидрокси, оксо, (C₁-C₄)алкил-O- и циано;

Het представляет собой моноциклическую 4-6-членную насыщенную гетероциклическую группу, которая содержит 1 или 2 идентичных или различных гетероатомных члена кольца, выбранных из ряда, состоящего из N, N(R⁴⁰) и O, и которая является незамещенной или замещенной по атомам углерода в кольце одним или несколькими идентичными или различными заместителями, выбранными из ряда, состоящего из фтора и (C₁-C₄)алкила;

m выбран из ряда, состоящего из 0, 1 и 2, где все числа m являются независимыми друг от друга и

могут быть идентичными или различными;

где все алкильные группы, независимо от любых других заместителей, которые могут присутствовать в алкильной группе, могут быть замещены одним или несколькими заместителями, представляющими собой фтор;

и их фармацевтически приемлемые соли.

В качестве другого такого примера могут быть упомянуты соединения формулы I, где

A выбран из ряда, состоящего из фенила и моноциклической 5- или 6-членной ароматической гетероциклической группы, которая содержит 1 или 2 идентичных или различных гетероатомных члена кольца, выбранных из ряда, состоящего из N, N(R²⁰), O и S, и связана посредством атома углерода в кольце, где фенил и гетероциклическая группа являются незамещенными или замещенными по атомам углерода в кольце одним или несколькими идентичными или различными заместителями R²¹;

E представляет собой прямую связь или цепь, состоящую из 1-4 членов цепи, среди которых 0, 1 или 2 члена цепи представляют собой идентичные или различные гетероатомные члены цепи, выбранные из ряда, состоящего из N(R²⁵) и O, и другие члены цепи представляют собой идентичные или различные группы C(R²⁶)(R²⁷);

G выбран из ряда, состоящего из водорода, (C₁-C₄)алкила и R³⁰.

R¹ и R⁴ независимо друг от друга выбраны из ряда, состоящего из водорода, галогена и (C₁-C₃)алкила;

R² выбран из ряда, состоящего из водорода, галогена и (C₁-C₃)алкила;

R³ и R⁶ независимо друг от друга выбраны из ряда, состоящего из водорода, галогена и C₁алкила;

R⁵ выбран из ряда, состоящего из водорода, галогена, (C₁-C₄)алкила и циано;

R¹⁰ выбран из ряда, состоящего из водорода, (C₁-C₆)алкила и (C₃-C₇)циклоалкила, где алкил является незамещенным или замещенным 1 заместителем, выбранным из ряда, состоящего из (C₃-C₇)циклоалкила, Het, циано и (C₁-C₄)алкил-O-, и где все циклоалкильные группы являются незамещенными или замещенными одним или несколькими идентичными или различными заместителями, выбранными из ряда, состоящего из фтора и (C₁-C₄)алкила;

R²⁰, R²², R²⁵, R³¹ и R⁴⁰ независимо друг от друга выбраны из ряда, состоящего из водорода и (C₁-C₄)алкила;

R²¹ выбран из ряда, состоящего из галогена, (C₁-C₄)алкила, (C₁-C₄)алкил-O- и циано, и две группы R²¹, связанные со смежными атомами углерода в кольце в группе A, вместе с атомами углерода, несущими их, могут образовывать 5- или 6-членное монокенасыщенное кольцо, которое содержит 0, 1 или 2 идентичных или различных гетероатомных члена кольца, выбранных из ряда, состоящего из N(R²²) и O, и которое является незамещенным или замещенным по атомам углерода в кольце одним или несколькими идентичными или различными заместителями, выбранными из ряда, состоящего из фтора и C₁алкила;

R²⁶ и R²⁷ независимо друг от друга выбраны из ряда, состоящего из водорода, фтора, (C₁-C₃)алкила и гидрокси, и в одной группе C(R²⁶)(R²⁷) группы R²⁶ и R²⁷, связанные вместе с одним и тем же атомом углерода, могут представлять собой оксо;

R³⁰ представляет собой моноциклическое или бициклическое 3-10-членное кольцо, которое является насыщенным или ароматическим и содержит 0, 1 или 2 идентичных или различных гетероатомных члена кольца, выбранных из ряда, состоящего из N, N(R³¹), O и S(O)_m, и которое является незамещенным или замещенным по атомам углерода в кольце одним или несколькими идентичными или различными заместителями R³²;

R³² выбран из ряда, состоящего из галогена, (C₁-C₄)алкила, гидрокси, оксо и (C₁-C₄)алкил-O-;

Het представляет собой моноциклическую 4-6-членную насыщенную гетероциклическую группу, которая содержит 1 гетероатомный член кольца, выбранный из ряда, состоящего из N(R⁴⁰) и O, и которая является незамещенной или замещенной по атомам углерода в кольце одним или несколькими идентичными или различными заместителями, выбранными из ряда, состоящего из фтора и (C₁-C₃)алкила;

m выбран из ряда, состоящего из 0, 1 и 2, где все числа m являются независимыми друг от друга и могут быть идентичными или различными;

где все алкильные группы, независимо от любых других заместителей, которые могут присутствовать в алкильной группе, могут быть замещены одним или несколькими заместителями, представляющими собой фтор;

и их фармацевтически приемлемые соли.

В качестве другого такого примера могут быть упомянуты соединения формулы I, где

A выбран из ряда, состоящего из фенила и моноциклической 5- или 6-членной ароматической гетероциклической группы, которая содержит 1 или 2 идентичных или различных гетероатомных члена кольца, выбранных из ряда, состоящего из N, N(R²⁰) и S, и связана посредством атома углерода в кольце, где фенил и гетероциклическая группа являются незамещенными или замещенными по атомам углерода в кольце одним или несколькими идентичными или различными заместителями R²¹;

E представляет собой прямую связь или цепь, состоящую из 1-4 членов цепи, среди которых 0 или 1 член цепи представляют собой идентичные или различные гетероатомные члены цепи, выбранные из ряда, состоящего из N(R²⁵) и O, и другие члены цепи представляют собой идентичные или различные

группы $C(R^{26})(R^{27})$;

G выбран из ряда, состоящего из водорода и R^{30} ;

R^1 и R^4 независимо друг от друга выбраны из ряда, состоящего из водорода, галогена и (C_1-C_2) алкила;

R^2 выбран из ряда, состоящего из водорода, галогена и (C_1-C_2) алкила;

R^3 и R^6 независимо друг от друга выбраны из ряда, состоящего из водорода, галогена и C_1 алкила;

R^5 выбран из ряда, состоящего из водорода, галогена и (C_1-C_2) алкила;

R^{10} выбран из ряда, состоящего из водорода, (C_1-C_4) алкила и (C_3-C_5) циклоалкила, где алкил является незамещенным или замещенным 1 заместителем, выбранным из ряда, состоящего из (C_3-C_5) циклоалкила и Het, и где все циклоалкильные группы являются незамещенными или замещенными одним или несколькими идентичными или различными заместителями, представляющими собой (C_1-C_2) алкил;

R^{20} , R^{25} и R^{31} независимо друг от друга выбраны из ряда, состоящего из водорода и (C_1-C_3) алкила;

R^{21} выбран из ряда, состоящего из галогена, (C_1-C_4) алкила, (C_1-C_4) алкил-О- и циано;

R^{26} и R^{27} независимо друг от друга выбраны из ряда, состоящего из водорода, фтора, C_1 алкила и гидроксиды, и в одной группе $C(R^{26})(R^{27})$ группы R^{26} и R^{27} , связанные вместе с одним и тем же атомом углерода, могут представлять собой оксо;

R^{30} представляет собой моноциклическое 3-6-членное или бициклическое 9-10-членное кольцо, которое является насыщенным или ароматическим и содержит 0, 1 или 2 идентичных или различных гетероатомных члена кольца, выбранных из ряда, состоящего из N, $N(R^{31})$ и O, и которое является незамещенным или замещенным по атомам углерода в кольце одним или несколькими идентичными или различными заместителями R^{32} ;

R^{32} выбран из ряда, состоящего из галогена, (C_1-C_3) алкила, гидроксиды и оксо;

Het представляет собой моноциклическую 4- или 5-членную насыщенную гетероциклическую группу, которая содержит 1 гетероатомный член кольца, который представляет собой O, и которая является незамещенной или замещенной по атомам углерода в кольце одним или несколькими идентичными или различными заместителями, представляющими собой (C_1-C_3) алкил;

где все алкильные группы, независимо от любых других заместителей, которые могут присутствовать в алкильной группе, могут быть замещены одним или несколькими заместителями, представляющими собой фтор;

и их фармацевтически приемлемые соли.

В качестве другого такого примера могут быть упомянуты соединения формулы I, где

A выбран из ряда, состоящего из фенила и ароматических гетероциклических групп, пиразолила и пиридинила, где фенил и гетероциклические группы являются незамещенными или замещенными по атомам углерода в кольце одним или несколькими идентичными или различными заместителями R^{21} ;

E представляет собой прямую связь или цепь, состоящую из 1-3 членов цепи, среди которых 0 или 1 член цепи являются гетероатомным членом цепи, который представляет собой O, и другие члены цепи представляют собой идентичные или различные группы $C(R^{26})(R^{27})$;

G выбран из ряда, состоящего из водорода и R^{30} ;

R^1 и R^4 независимо друг от друга выбраны из ряда, состоящего из водорода, галогена и C_1 алкила;

R^2 выбран из ряда, состоящего из водорода, галогена и C_1 алкила;

R^3 и R^6 представляют собой водород;

R^5 выбран из ряда, состоящего из галогена и (C_1-C_2) алкила;

R^{10} выбран из ряда, состоящего из водорода, (C_1-C_4) алкила и (C_3-C_5) циклоалкила, где алкил является незамещенным или замещенным 1 заместителем, выбранным из ряда, состоящего из (C_3-C_5) циклоалкила и Het;

R^{21} выбран из ряда, состоящего из галогена, (C_1-C_4) алкила, (C_1-C_4) алкил-О- и циано;

R^{26} и R^{27} независимо друг от друга выбраны из ряда, состоящего из водорода, фтора и C_1 алкила;

R^{30} представляет собой моноциклическое 3-6-членное кольцо, которое является насыщенным или ароматическим и содержит 0, 1 или 2 идентичных или различных гетероатомных члена кольца, выбранных из ряда, состоящего из N, $N(R^{31})$ и O, и которое является незамещенным или замещенным по атомам углерода в кольце одним или несколькими идентичными или различными заместителями R^{32} ;

R^{31} выбран из ряда, состоящего из водорода и (C_1-C_3) алкила;

R^{32} выбран из ряда, состоящего из галогена и (C_1-C_3) алкила;

Het представляет собой моноциклическую 4- или 5-членную насыщенную гетероциклическую группу, которая содержит 1 гетероатомный член кольца, который представляет собой O, и которая является незамещенной или замещенной по атомам углерода в кольце одним или несколькими идентичными или различными заместителями, представляющими собой (C_1-C_3) алкил;

где все алкильные группы, независимо от любых других заместителей, которые могут присутствовать в алкильной группе, могут быть замещены одним или несколькими заместителями, представляющими собой фтор;

и их фармацевтически приемлемые соли.

Объектом настоящего изобретения также является соединение формулы I, которое выбрано из лю-

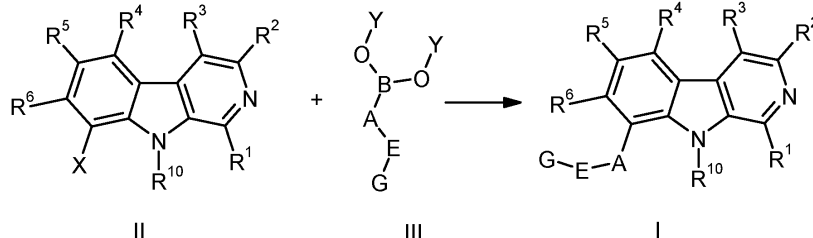
бых из конкретных соединений формулы I, которые раскрыты в данном документе, или любое одно из конкретных соединений формулы I, которые раскрыты в данном документе, независимо от того, будут ли они раскрыты в качестве свободного соединения и/или в качестве конкретной соли, или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение формулы I является объектом настоящего изобретения, в любой из его стереоизомерных форм или смесь стереоизомерных форм в любом соотношении, в соответствующих случаях. Например, объектом настоящего изобретения является соединение формулы I, которое выбрано из ряда, состоящего из

6-бром-9-этил-1-метил-8-(1-пиридин-3-илметил-1Н-пиразол-4-ил)-9Н-пиридо[3,4-b]индола,
 6-хлор-1,5-диметил-8-[4-(3-метилоксетан-3-илметокси)фенил]-9Н-пиридо[3,4-b]индола,
 2-(4-[6-хлор-9-(2,2,2-трифторэтил)-9Н-пиридо[3,4-b]индол-8-ил]пиразол-1-ил)этанола,
 6-хлор-1-метил-8-[4-(2-пиразол-1-илэтокси)фенил]-9Н-пиридо[3,4-b]индола,
 6-бром-9-этил-1,3-диметил-8-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-9Н-пиридо[3,4-b]индола,
 6-хлор-8-(4-метоксифенил)-1,9-диметил-9Н-пиридо[3,4-b]индола,
 6-хлор-8-(4-метоксифенил)-1,5-диметил-9Н-пиридо[3,4-b]индола,
 8-(4-метоксифенил)-1-метил-9Н-пиридо[3,4-b]индол-6-карбонитрила,
 6-хлор-1-метил-8-[4-(1-метил-1Н-имидазол-2-илметокси)фенил]-9Н-пиридо[3,4-b]индола,
 6-хлор-1,5-диметил-8-[4-(2-пиразол-1-ил-этокси)фенил]-9Н-

пиридо [3, 4-b] пиридина,
 6-хлор-9-циклопропилметил-8- (2, 6-дихлорпиридин-3-ил) -9Н-
 пиридо [3, 4-b] индола,
 6-хлор-8- (2, 6-дихлорпиридин-3-ил) -9-этил-9Н-пиридо [3, 4-
 b] индола,
 8- (2, 6-дихлорпиридин-3-ил) -1, 6-диметил-9Н-пиридо [3, 4-
 b] индола,
 6-хлор-9-этил-1-метил-8- (1-пиридин-3-илметил-1Н-пиразол-4-
 ил) -9Н-пиридо [3, 4-b] индола,
 6-хлор-8- (4-хлорфенил) -9-этил-1-метил-9Н-пиридо [3, 4-
 b] индола,
 6-хлор-8- (4-метоксифенил) -1-метил-9Н-пиридо [3, 4-b] индола,
 6-хлор-8-хроман-6-ил-1-метил-9Н-пиридо [3, 4-b] индола,
 6-хлор-8- [4- (2-имидазол-1-илэтокси) фенил] -1-метил-9Н-
 пиридо [3, 4-b] индола,
 6-бром-9-этил-1-метил-8- (1-метил-1Н-пиразол-4-ил) -9Н-
 пиридо [3, 4-b] индола,
 4- (6-хлор-1-метил-9Н-пиридо [3, 4-b] индол-8-ил) -пиридин-2-
 иламина,
 6-хлор-1-метил-8- [4- (1-метилпирролидин-3-илметокси) фенил] -
 9Н-пиридо [3, 4-b] индола,
 6-хлор-9-этил-1-метил-8- [4- (3-метилоксетан-3-
 илметокси) фенил] -9Н-пиридо [3, 4-b] индола,
 6-бром-9-этил-1-метил-8- [4- (3-метилоксетан-3-
 илметокси) фенил] -9Н-пиридо [3, 4-b] индола и
 6-хлор-9-циклопропилметил-8- (1-пиридин-3-илметил-1Н-
 пиразол-4-ил) -9Н-пиридо [3, 4-b] индола,

или которое представляет собой любое из данных соединений, и его фармацевтически приемлемые соли.

Другим объектом настоящего изобретения являются способы получения соединений формулы I, которые изложены ниже и с помощью которых получают соединения формулы I и промежуточные соединения, возникающие в ходе их синтеза, и их соли. Соединения формулы I можно в целом получать с применением процедур и методик, которые известны сами по себе специалисту в данной области. В одном из способов соединения формулы I получают, например, посредством перекрестного сочетания соединения формулы II с борорганическим соединением формулы III в условиях хорошо известной реакции Сузуки, также известной как реакция перекрестного сочетания Сузуки-Мияуры, или другой реакции по типу Сузуки или ее модификаций в присутствии катализатора на основе переходного металла. Реакция рассматривается, например, в F. Alonso et al., Tetrahedron 2008, 64, 3047-3101



Группы R^1 - R^6 и R^{10} в соединении формулы II и группы A, E и G в соединении формулы III определены как в соединении формулы I, и, кроме того, функциональные группы могут находиться в форме защитной группы или в форме группы-предшественника, которая затем превращается в конечную группу. Группа X в соединении формулы II является подходящей уходящей группой, такой как галоген, выбранный из ряда, состоящего из хлора, брома и йода, в одном варианте осуществления настоящего изобретения выбранный из ряда, состоящего из брома и йода, или сульфонилоксигруппа, как, например, трифторметансульфилокси (CF_3-SO_2-O-).

Группы Y в соединении формулы III представляют собой водород, и в данном случае соединение формулы III, таким образом, представляет собой бороную кислоту, или (C_1-C_4) алкил, в одном варианте осуществления настоящего изобретения представляет собой (C_1-C_3) алкил, такой как метил, этил или изо-

пропил, и в данном случае соединение формулы III представляет собой сложный алкиловый эфир бороновой кислоты, или две группы Y вместе с фрагментом -O-B-O-, с которым они связаны, образуют насыщенное 5- или 6-членное кольцо, которое содержит 2 или 3 атома углерода в виде атомов в кольце в дополнение к фрагменту -O-B-O-, и является незамещенным или замещенным одним или несколькими (C₁-C₄)алкильными заместителями, например метиловыми заместителями, и в данном случае соединение формулы III представляет собой циклический сложный алкиловый эфир бороновой кислоты. В последнем случае кольцо, образованное двумя группами Y вместе с фрагментом -O-B-O-, с которым они связаны, представляет собой 1,3,2-диоксобонолановое кольцо или 1,3,2-диоксобонолановое кольцо, которые являются незамещенными или замещенными одним или несколькими (C₁-C₄)алкильными заместителями, например 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксобонолановое кольцо, присутствующее в пинаколовом сложном эфире (сложный эфир 2,3-диметил-2,3-бутандиола) соответствующей бороновой кислоты, или 5,5-диметил-1,3,2-диоксобонолановое кольцо, присутствующее в сложном эфире неопентилгликоля (сложный эфир 2,2-диметил-1,3-пропандиола) соответствующей бороновой кислоты. В одном варианте осуществления настоящего изобретения соединение формулы III представляет собой бороновую кислоту или циклический сложный алкиловый эфир бороновой кислоты, как указано выше. В другом варианте осуществления соединения формулы III представляет собой бороновую кислоту или сложный пинаколовый эфир бороновой кислоты, т.е. группы Y представляют собой водород или вместе с фрагментом -O-B-O-, с которым они связаны, образуют 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксобонолановое кольцо. В качестве альтернативы, вместо соединения формулы III, соединение формулы II может вступать в реакцию с органофтороборатной солью, такой как органофтороборат калия, т.е. соединение формулы G-E-A-BF₃~K⁺, в которой группы A, E и G определены как в соединении формулы I, и, кроме того, функциональные группы могут находиться в форме с защитной группой или в форме группы-предшественника, соли которого можно получать из бороновых кислот и фторидов, таких как гидрофторид калия и которые рассматриваются, например, в S. Darses et al., Chem. Rev. 2008, 108, 288-325.

Реакцию соединений формулы II с соединениями формулы III, как правило, осуществляют в инертном растворителе, таком как углеводород, такой как бензол или толуол, эфир, такой как 1,2-диметоксиэтан (DME), тетрагидрофуран (THF) или диоксан, амид, такой как диметилформамид (DMF), спирт, такой как этанол или изобутанол, нитрил, такой как ацетонитрил, или вода или в смеси таких растворителей, например в толуоле или в смеси 1,2-диметоксиэтана и воды в соотношении от приблизительно 5:1 до приблизительно 2:1 по объему, например в соотношении приблизительно 3:1 по объему. Реакцию, как правило, осуществляют при повышенных значениях температуры, как, например, при значениях температуры от приблизительно 50°C до приблизительно 150°C, например при значениях температуры от приблизительно 90°C до приблизительно 130°C, в нагретом флаконе или сосуде или в сосуде для микроволновой обработки, нагретом в устройстве с микроволновым излучением (см. V.P. Metha et al., Chem. Soc. Rev. 2011, 40, 4925-4936). Время реакции, в общем, составляет от приблизительно 5 мин до приблизительно 24 ч, например от приблизительно 10 мин до приблизительно 10 ч в зависимости от особенностей конкретного случая, таких как реакционная способность реагентов и выбранная температура.

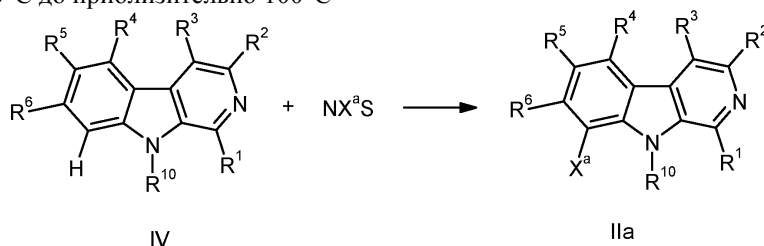
В качестве катализатора на основе переходного металла в реакциях Сузуки и подобных реакциях перекрестного сочетания обычно используют соединения палладия, но другие катализаторы на основе металла, такие как катализаторы на основе никеля, также можно использовать (см., например, F.-S. Han, Chem. Soc. Rev. 2013, 42, 5270-5298). Примеры соединений палладия, которые можно использовать в качестве катализаторов в реакции соединений формулы II с соединениями формулы III, представляют собой соли палладия(II), такие как диацетат палладия(II) или дихлорид палладия (II), которые можно также использовать в присутствии фосфина, такого как 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен, трициклогексилфосфин или трифенилфосфин, и палладиевые комплексы, такие как тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0), бис(три-трет-бутилфосфин)палладий(0), дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II), дихлорид бис(три-трет-бутилфосфин)палладия (II), дихлорид 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия(II), который обозначается в данном документе аббревиатурой "BDPF" и который обычно используется в виде комплекса с дихлорметаном, или бис(дифенилфосфино)ферроценпалладий(0) в присутствии три-трет-бутилфосфина. Также можно использовать палладиевые катализаторы на твердых подложках, таких как оксид железа, оксид магния, оксид лантана-магния, апатит или анионные глинистые материалы, а также палладиевые катализаторы на полимерной подложке. Количество катализатора, в общем, составляет от приблизительно 0,001 моль до приблизительно 0,02 моль, например от приблизительно 0,001 моль до приблизительно 0,01 моль, катализатора на моль соединения формулы II, в зависимости от реакционной способности соединений, подлежащих введению в реакцию, катализатора и выбранных условий реакции. В одном варианте осуществления настоящего изобретения тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) или BDPF используются в качестве катализаторов при осуществлении реакции соединений формулы II с соединениями формулы III.

Реакции Сузуки и подобные реакции перекрестного сочетания, как правило, осуществляют в присутствии оснований. Примеры оснований, которые можно использовать при осуществлении реакции соединений формулы II с соединениями формулы III, представляют собой карбонаты щелочного металла, такие как карбонат натрия, карбонат калия или карбонат цезия, фосфаты щелочного металла, такие как

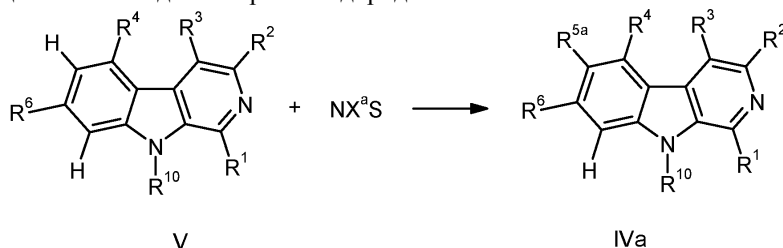
трикалийфосфат, гидроксиды щелочного металла, такие как гидроксид натрия или гидроксид калия, фториды щелочного металла, такие как фторид калия или фторид цезия и подходящие амины, такие как триэтиламин, диизопропилэтиламин или 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU). В одном варианте осуществления настоящего изобретения карбонат щелочного металла, например карбонат натрия, используется в качестве основания при осуществлении реакции соединений формулы II с соединениями формулы III.

Бороновые кислоты и сложные эфиры бороновой кислоты формулы III можно получать посредством различных процедур синтеза таких соединений, описанных в литературе, например, из металлоорганических соединений, таких как литийорганические соединения или соединения Гриньяра, которые можно, в свою очередь, получать из соответствующих галогенидов, т.е. соединений формулы G-E-A-галоген, в которой группы A, E и G определены как в соединении формулы I, и, кроме того, функциональные группы могут находиться в форме с защитной группой или в форме группы-предшественника, такой как соответствующие бромиды и йодиды, путем осуществления реакции со сложными эфирами бороной кислоты, такими как триметилборат или триизопропилборат (см., например, A.E. Smith et al., Eur. J. Org. Chem. 2008, 1458-1463; W. Li et al., Org. Synth. 2009, 81, 89-97), или из соответствующих галогенидов и дибороновой кислоты (тетрагидроксидибор) или сложных эфиров дибороновой кислоты, таких как сложный пинаколовый эфир (бис(пинаколато)дибора, 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би-1,3,2-диоксаборолан), в присутствии палладиевого катализатора (см., например, T. Ishiyama et al., Tetrahedron 2001, 57, 9813-9816; G.A. Molander et al., J. Am. Chem. Soc. 2010, 132, 17701-17703). С учетом широкой применимости в синтезе бороновых кислот и сложных эфиров бороновой кислоты, большое число соединений формулы III и родственных бороновых кислот и сложных эфиров бороновой кислоты, которые можно применять для получения соединений формулы I в соответствии с настоящим изобретением, является коммерчески доступным.

Соединения формулы II, в которой группа X представляет собой хлор, бром или йод, можно получать в соответствии со стандартными процедурами для ароматического хлорирования, бромирования и йодирования, например, посредством N-хлорсукцинимид (NCS), N-бромсукцинимид (NBS) и N-йодсукцинимид (NIS) (см., например, S.M. Maddox et al., Org. Lett. 2015, 17, 1042-1045; R.H. Mitchell et al., J. Org. Chem. 1979, 44, 4733-4735; K. Rajesh et al., J. Org. Chem. 2007, 72, 5867-5869; G.K.S. Prakash et al., J. Am. Chem. Soc. 2004, 126, 15770-15776). Такие средства можно также применять для введения заместителей, представляющих собой галоген, в другие положения пиридо[3,4-b]индольной кольцевой системы, например, в положение 6, в зависимости от паттерна замещения в соответствующем исходном соединении и условий реакции. Например, соответствующим образом замещенные соединения формулы IV можно превращать в соединения формулы IIa, в которой группа X^a представляет собой хлор, бром или йод, посредством обработки с помощью NCS, NBS или NIS, которые вместе обозначаются в данном документе аббревиатурой NX^aS, например, в растворителе, таком как вода, в присутствии кислоты, такой как хлористоводородная кислота, серная кислота или фосфорная кислота при значениях температуры от приблизительно 20°C до приблизительно 100°C



Подобным образом, соединения формулы IVa, в которой группа R^{5a} представляет собой хлор, бром или йод, можно получать путем обработки соответствующим образом замещенных соединений формулы V с помощью NX^aS, например соединений формулы IVa, в которых R^{5a} представляет собой хлор, путем обработки с помощью NCS в воде и хлористоводородной кислоте

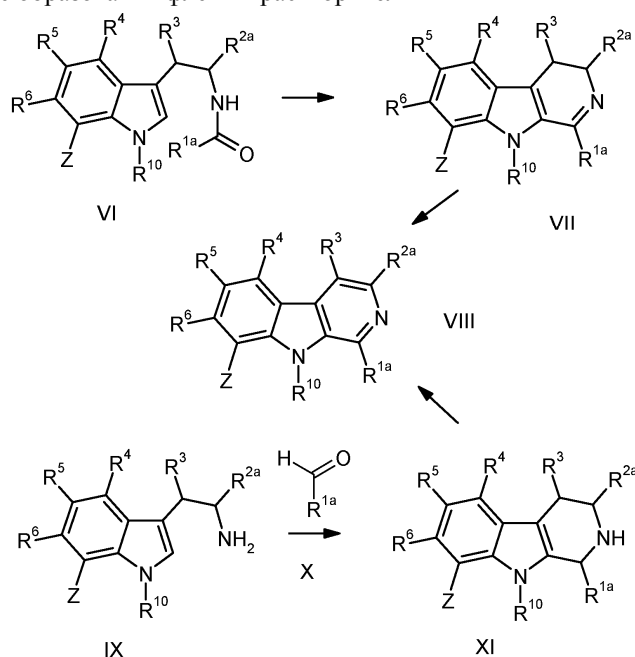


Группы R¹-R⁶ и R¹⁰ в соединении формулы IIa, IV, IVa и V определены как в соединении формулы I, и, кроме того, могут присутствовать функциональные группы в форме с защитной группой или в форме группы-предшественника. Соединения формулы IVa, в которой R^{5a} представляет собой хлор, можно затем превращать, например путем обработки с помощью NBS или NIS, в соединения формулы IIa, в которой R⁵ представляет собой хлор, и X^a представляет собой бром или йод, которые затем можно под-

вергать реакции с соединениями формулы III с получением соединений формулы I, в которой R⁵ представляет собой хлор, например.

Соединения формулы II и родственные соединения, пригодные для получения соединений формулы II, как, например, соединения формулы IV и V, можно получать в соответствии с различными способами, описанными в литературе, или аналогично способам, описанным в литературе, и многие из них являются коммерчески доступными, такие как, например, соединения гармана (1-метил-9H-пиридо[3,4-b]индол), норгармана (9H-пиридо[3,4-b]индол), 6-хлор-9H-пиридо[3,4-b]индола, 6-бром-9H-пиридо[3,4-b]индола, 6-хлор-1-метил-9H-пиридо[3,4-b]индола или 6-бром-1-метил-9H-пиридо[3,4-b]индола. Примерами широко известных способов, которые можно применять в получении соединений формулы II и родственных соединений, которые исходят из индольных предшественников, которые, в свою очередь, являются доступными посредством различных способов, описанных в литературе, являются способы, включающие реакции образования цикла типа Бишлера-Напиральского или реакции образования цикла типа Пикте-Шпенглера и реакцию образования цикла индольных производных, содержащих две оксозамещенные группы в положениях 2 и 3 индольной кольцевой системы.

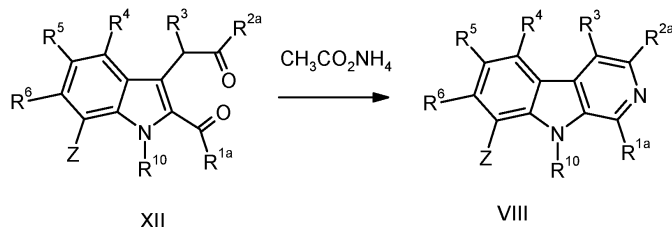
Из соответствующим образом замещенных индольных производных формулы VI, несущих необязательно замещенный 2-аминоэтиловый фрагмент в положении 3 индольной кольцевой системы, соединения формулы VII можно получать при реакции образования цикла типа Бишлера-Напиральского посредством обработки оксихлоридом фосфора (трихлоридом фосфора) или смесью оксихлорида фосфора и пентоксида фосфора при повышенных значениях температуры, например при значениях температуры от приблизительно 60°C до приблизительно 120°C, например при приблизительно 80°C, в инертном растворителе, таком как углеводород, такой как бензол, или нитриле, таком как ацетонитрил, или без растворителя. Соединения формулы VII затем окисляют или дегидрогенизируют в соединения формулы VIII, например, путем обработки нитробензолом при повышенных значениях температуры, например при приблизительно температуре образования флегмы, или путем обработки дихроматом калия в растворителе, таком как вода и уксусная кислота, при повышенных значениях температуры, например при приблизительно температуре образования флегмы растворителя



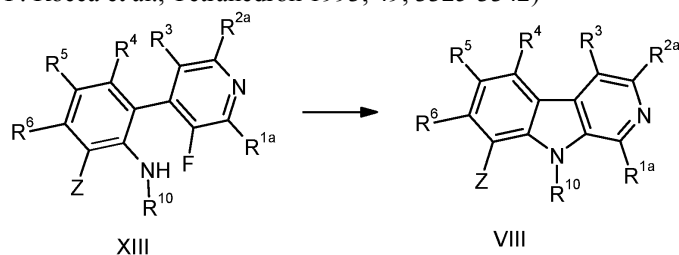
Из соответствующим образом замещенных индольных производных формулы IX, несущих необязательно замещенный 2-аминоэтиловый фрагмент в положении 3 индольной кольцевой системы, и альдегидов формулы X можно получать соединения формулы XI при реакции образования цикла типа Пикте-Шпенглера, например в кислотных условиях, таких как в воде в присутствии серной кислоты при повышенных значениях температуры, таких как при приблизительно 65°C, или в спирте, таком как этанол, в присутствии хлористоводородной кислоты при повышенных значениях температуры, например при приблизительно температуре образования флегмы растворителя (см., например, E.D. Cox et al., Chem. Rev. 1995, 95, 1797-1842). Соединения формулы XI затем окисляют или дегидрогенизируют в соединения формулы VIII, например, путем обработки дихроматом калия в растворителе, таком как вода и уксусная кислота при повышенных значениях температуры, например при приблизительно температуре образования флегмы растворителя, или путем обработки палладием в растворителе, таком как ксилол при повышенных значениях температуры, например при приблизительно температуре образования флегмы растворителя.

В другом синтетическом подходе в отношении соединений формулы II и родственных соединений

соответствующим образом замещенные индольные производные формулы XII, которые можно получать путем ацилирования индольных производных, несущих необязательно замещенную 2-оксоэтиловую группу в положении 3 индольной кольцевой системы, с помощью ацилирующего средства в присутствии катализатора, такого как хлорид цинка, подвергают реакции образования цикла с соединениями формулы VIII путем обработки источником аммиака, таким как аммониевая соль, такая как ацетат аммония, в растворителе, таком как уксусная кислота, при повышенных значениях температуры, например при приблизительно 60°C



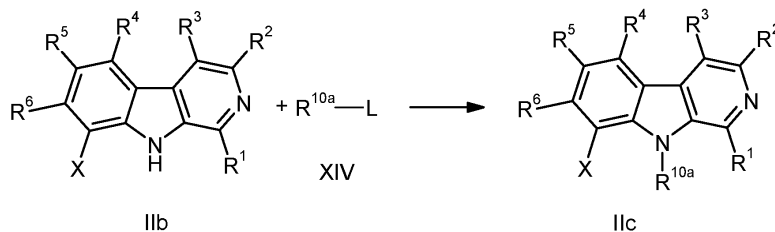
В дополнительном синтетическом подходе анилиновые производные формулы XIII, несущие 3-фторпиридин-4-ильную группу в положении 2, которые можно получать, например, в условиях реакции Сузуки или другой реакции типа реакции Сузуки в присутствии катализатора на основе переходного металла, такого как BDFP, из соответствующего 2-броманилина и 3-фторпиридина, несущего в положении 4 группу бороновой кислоты или группу ациклического или циклического сложного эфира бороновой кислоты, определенных как группа формулы (Y-O)₂-B- в соединениях формулы II, подвергают реакции образования цикла с соединениями формулы VIII путем обработки основанием, например, соединением щелочного металла, таким как амид, такой как бис(триметилсилил)амид лития, в растворителе, таком как эфир, такой как тетрагидрофуран или диоксан, при значениях температуры от приблизительно 20°C до приблизительно 30°C, или с помощью другого средства для образования цикла (см. P. Rocca et al., Tetrahedron 1993, 49, 49-64; P. Rocca et al., Tetrahedron 1993, 49, 3325-3342)



Группы R³-R⁶ и R¹⁰ в соединениях формул VI, VII, VIII, IX, XI, XII и XIII определены как в соединениях формулы I, и, кроме того, могут присутствовать функциональные группы в форме с защитной группой или в форме группы-предшественника. Группа R^{1a} в соединениях формул VI, VII, VIII, X, XI, XII и XIII выбрана из ряда, состоящего из водорода и (C₁-C₄)алкила, в одном варианте осуществления выбрана из ряда, состоящего из водорода и (C₁-C₂)алкила, в другом варианте осуществления выбрана из ряда, состоящего из водорода и C₁алкила, и в другом варианте осуществления представляет собой водород, и в другом варианте осуществления представляет собой (C₁-C₄)алкил, например C₁алкил. Группа R^{2a} в соединениях формул VI, VII, VIII, IX, XI, XII и XIII выбрана из ряда, состоящего из водорода, (C₁-C₄)алкила и (C₁-C₄)алкил-O-C(O)-, в одном варианте осуществления выбрана из ряда, состоящего из водорода и (C₁-C₄)алкила, в другом варианте осуществления выбрана из ряда, состоящего из водорода и (C₁-C₂)алкила, в другом варианте осуществления выбрана из ряда, состоящего из водорода и C₁алкила, и в другом варианте осуществления представляет собой водород, и в другом варианте осуществления представляет собой (C₁-C₄)алкил, например C₁алкил. Группа Z в соединениях формул VI, VII, VIII, IX, XI, XII и XIII выбрана из ряда, состоящего из водорода, хлора, брома, йода, гидроксид и (C₁-C₄)алкил-O-, в одном варианте осуществления выбрана из ряда, состоящего из водорода, хлора, брома и йода, в другом варианте осуществления выбрана из ряда, состоящего из водорода, брома и йода, в другом варианте осуществления выбрана из ряда, состоящего из хлора, брома и йода, в другом варианте осуществления выбрана из ряда, состоящего из брома и йода, в другом варианте осуществления выбрана из ряда, состоящего из гидроксид и (C₁-C₄)алкил-O-, в другом варианте осуществления она представляет собой водород, и в другом варианте осуществления она представляет собой бром. Соединения формулы VIII, в которой Z представляет собой хлор, бром или йод, представляют собой соединения формул II и IIa, которые можно применять при осуществлении реакции с соединениями формулы III с получением соединений формулы I. Соединения формулы VIII, в которой Z представляет собой водород, можно превращать в соединения формулы II и IIa, которые можно применять при осуществлении реакции с соединениями формулы III с получением соединений формулы I, путем галогенирования, как указано выше. Соединения формулы VIII, в которой Z представляет собой (C₁-C₄)алкил-O-, можно превращать в соединения формулы VIII, в которой Z представляет собой гидроксид, при стандартных условиях расщепления алкиловых эфиров, например путем обработки трибромидом бора. Соединения формулы VIII, в которой Z

представляет собой гидроксигруппу, можно превращать в стандартных условиях в соединения формулы II, в которых группа X представляет собой сульфонилгруппу, например трифторметансульфонилгруппу, которую можно вводить путем обработки соединения формулы VIII ангидридом трифторметансульфоновой кислоты, и полученное соединение формулы II можно применять при осуществлении реакции с соединениями формулы III с получением соединений формулы I.

Как упоминалось выше, группа R^{10} в соединениях формул II, IIa, IV, IVa, V, VI, VII, VIII, IX, XI, XII и XIII определена как в соединениях формулы I, и, кроме того, могут присутствовать функциональные группы в форме с защитной группой или в форме группы-предшественника, и может, таким образом, представлять собой водород или быть отличной от водорода и представлять собой необязательно замещенную (C_1 - C_6)алкильную группу, (C_2 - C_6)алкенильную группу, (C_2 - C_6)алкинильную группу и необязательно замещенную (C_3 - C_7)циклоалкильную группу. Группы R^{10} , которые отличны от водорода, могут присутствовать в исходном соединении для синтеза соединения формулы I или быть введены на любой стадии в ходе синтеза, например в соединение формулы II, IIa, IV, IVa, V или VIII, а также в конечное соединение формулы I в соответствии с настоящим изобретением, посредством осуществления реакции соответствующего соединения, в котором R^{10} представляет собой водород, с электрофильным соединением формулы XIV, например алкилирующим средством, если необязательно замещенная алкильная группа, представляющая R^{10} , подлежит введению, как проиллюстрировано примером соединения формулы IIb, которое представляет собой соединение формулы IIa, в котором R^{10} представляет собой водород, и может быть превращено посредством осуществления реакции с соединением формулы XIV в соединение формулы IIc



Группы R^1 - R^6 и X в соединениях формул IIb и IIc определены как в соединениях формулы IIa. Группа R^{10a} в соединениях формул IIc и XIV выбрана из ряда, состоящего из (C_1 - C_6)алкила, (C_2 - C_6)алкенила, (C_2 - C_6)алкинила и (C_3 - C_7)циклоалкила, где алкил является незамещенным или замещенным 1 или 2 идентичными или различными заместителями, выбранными из ряда, состоящего из (C_3 - C_7)циклоалкила, Het, циано и (C_1 - C_4)алкил-O-, где все циклоалкильные группы являются незамещенными или замещенными одним или несколькими идентичными или различными заместителями, выбранными из ряда, состоящего из фтора и (C_1 - C_4)алкила. Группа L в соединениях формулы XIV представляет собой нуклеофильно замещаемую уходящую группу, такую как галоген, выбранный из ряда, состоящего из хлора, брома и йода, или сульфонилгруппу, такую как, например, метансульфонилкси, трифторметансульфонилкси или 4-толуолсульфонилкси. Реакцию соединений формулы IIb и соединений формул I, II, IV, IVa, V или VIII, в которых R^{10} представляет собой водород, с соединениями формулы XIV можно осуществлять в стандартных условиях для осуществления реакции электрофильных соединений, таких как алкилирующие средства, например, с азотными гетероциклами и другими азотными соединениями, в которых атом водорода при атоме азота можно заместить группой, такой как, например, алкильная группа. В благоприятном способе такие реакции осуществляют в присутствии основания, такого как гидрид щелочного металла, такой как гидрид натрия, или алкоксид щелочного металла, такой как этоксид натрия или трет-бутоксид натрия, или карбонат щелочного металла, такой как карбонат калия или карбонат цезия, в инертном растворителе, таком как амид, такой как диметилформамид или N-метил-2-пирролидон или кетон, такой как ацетон или бутан-2-он, или эфир, такой как тетрагидрофуран или диоксан, при значениях температуры от приблизительно 20°C до приблизительно 100°C, например при значениях температуры от приблизительно 20°C до приблизительно 60°C. В одном варианте осуществления реакция соединения формулы IIb или соединения формул I, II, IV, IVa, V или VIII, в которых R^{10} представляет собой водород, с соединением формулы XIV осуществляют в присутствии карбоната щелочного металла, такого как карбонат калия или карбонат цезия в растворителе, таком как диметилформамид, при значениях температуры от приблизительно 20°C до приблизительно 30°C.

В другом способе соединение формулы I получают посредством химической модификации или введения или преобразования функциональных групп соединения, которое было получено из соединения формулы II и соединения формулы III как описано выше. Соединение, которое модифицируют химически, может представлять собой соединение формулы I в соответствии с настоящим изобретением, а также соединение, которое не охватывается определением соединений формулы I в соответствии с настоящим изобретением. Такие химические модификации можно осуществлять, например, во фрагменте G-E-A- или в группах R^1 - R^6 и R^{10} . Такие химические модификации можно также осуществлять на другой стадии синтеза соединений формулы I, например в соединениях формулы II.

Например, гидроксигруппа может вступать в реакцию с карбоновой кислотой в присутствии акти-

вирующего средства, такого как карбодиимид или N,N'-карбонилдиазол или другой общепринятый связующий реагент, или с реакционноспособным производным карбоновой кислоты, таким как хлорид карбоновой кислоты, с получением ацилоксигруппы, т.е. группы сложного эфира карбоновой кислоты. Гидроксигруппа может быть этерифицирована посредством алкилирования галогеновым соединением, например бромидом или йодидом, в присутствии основания, такого как гидрид щелочного металла, такой как гидрид натрия, или карбонат щелочного металла, такой как карбонат калия или карбонат цезия в инертном растворителе, таком как амид, такой как диметилформамид или N-метил-2-пирролидон или кетон, такой как ацетон или бутан-2-он, при значениях температуры от приблизительно 20°C до приблизительно 120°C, или с соответствующим спиртом в условиях реакции Мицунобу в присутствии фосфина, такого как трифенилфосфин или трибутилфосфин, и производного азодикарбоновой кислоты, такого как диэтилазодикарбоксилат или диизопропилазодикарбоксилат, в инертном растворителе, таком как эфир, такой как тетрагидрофуран. Изначально присутствующая эфирная группа может быть расщеплена, например, посредством трехбромистого бора или кислоты, и полученную в результате гидроксигруппу затем можно превращать в различные другие группы. Посредством осуществления реакции с изотианатом гидроксигруппа может быть превращена в сложный N-замещенный эфир карбаминовой кислоты. Посредством обработки галогенирующим средством, таким как тионилхлорид или фосфорный галогенид, гидроксигруппа может быть заменена атомом галогена.

Атомы галогена можно также вводить в соответствии с различными другими процедурами, описанными в литературе. Атомы фтора можно вводить посредством реагентов, таких как, например, трифторид диэтиламиносеры или N-фтор-2,4,6-триметилпиридинийтрифлат, и подобных реагентов. Атом галогена, а также гидроксигруппу после активации посредством превращения в реакционноспособную уходящую группу, такую как метансульфонилоксигруппа, трифторметансульфонилоксигруппа или 4-толуолсульфонилоксигруппа, можно заменить разнообразными группами, включающими группы, такие как цианогруппа, трифторметильная группа, пентафторэтильная группа, группа карбоновой кислоты, карбоксамидная группа, аминокгруппа, алкильная группа, арильная группа или гетероциклическая группа, посредством реакции замещения, которая может также катализироваться с помощью переходных металлов, таких как палладиевый катализатор, никелевый катализатор или медный катализатор. С помощью обмена галоген/металл, а также с помощью обмена водород/металл, например посредством обработки литийорганическим соединением, и с помощью последующей реакции с широким диапазоном электрофилов можно вводить различные заместители.

Группа сложного эфира карбоновой кислоты или цианогруппа могут быть гидролизваны в кислотных или основных условиях с получением карбоновой кислоты. Цианогруппа может быть гидролизвана частично с получением первичного амида. Группа карбоновой кислоты может быть активирована или превращена в реакционноспособное производное, как указано выше, и может вступать в реакцию со спиртом или амином, или аммонием с получением сложного эфира или амида. Группу карбоновой кислоты, которую можно получать посредством омыления группы сложного эфира, можно превращать в атом водорода посредством декарбоксилирования, например путем нагревания соли металла карбоновой кислоты. Первичный амид может быть дегидратирован с получением нитрила. Группа карбоновой кислоты, группа сложного эфира карбоновой кислоты, альдегидная группа или кетонная группа могут быть восстановлены до спирта, например, таким сложным гидридом, как алюмогидрид лития, борогидрид лития или борогидрид натрия, или могут вступать в реакцию с органометаллическим соединением, таким как, например, соединение Гриньяра с получением спирта. Гидроксигруппа может быть окислена до оксогруппы, например посредством пиридинийхлорхромата или реактива периодина Десса-Мартина.

Аминогруппа и подходящий атом азота в кольце в гетероцикле могут быть модифицированы в стандартных условиях для ацилирования или сульфонилирования, например посредством реакции с активированной карбоновой кислотой или реакционноспособным производным карбоновой кислоты, таким как хлорид или ангидрид карбоновой кислоты, или сульфонилхлорид. Аминогруппа и подходящий атом азота в кольце в гетероцикле могут быть алкилированы посредством реакции с необязательно замещенными алкилгалогенидами, такими как хлориды, бромиды или йодиды, или соединениями, содержащими сульфилокси, такими как соединения, содержащие толуолсульфилокси, метансульфилокси или трифторметансульфилокси, обычно в присутствии основания, такого как, например, карбонат калия, карбонат цезия, гидрид натрия или трет-бутоксид калия, или посредством восстановительного аминирования карбонильных соединений в присутствии восстановителя, представляющего собой сложный гидрид. Нитрогруппа может быть восстановлена до аминокгруппы с помощью различных восстановителей, таких как сульфиды, дитиониты, железо, сложные гидриды, или посредством каталитической гидрогенизации. Цианогруппа и карбоксамидная группа могут быть восстановлены до аминозамещенной метильной группы. Атом серы в группе алкил-S- или в гетероциклическом кольце может быть окислен пероксидом, таким как пероксид водорода, или перкислотой с получением сульфоксидного фрагмента (S(O)) или сульфонового фрагмента (S(O)₂).

Все такие реакции, применимые для получения соединений формулы I, известны сами по себе и могут быть выполнены знакомым специалисту в данной области способом в соответствии с процедурами

или аналогично им, которые описаны в стандартных литературных источниках, например, в Houben-Weyl, *Methods of Organic Chemistry*, Thieme; или *Organic Reactions*, John Wiley & Sons; или R.C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*, 2 ed. (1999), John Wiley & Sons, и в ссылочных материалах, цитируемых в них. Как применяется в целом и известно специалисту в данной области, в некоторых случаях может потребоваться конкретная адаптация условий реакции или выбор конкретных реагентов из целого ряда реагентов, которые, по сути, можно использовать в реакции, или в иных случаях может потребоваться принятие конкретных мер для достижения требуемого превращения, например применение методик защиты групп.

В ходе получения соединений формулы I с целью уменьшения или предотвращения нежелательных реакций или побочных реакций на стадиях синтеза, в целом, может быть преимущественным или необходимым временное блокирование функциональных групп с помощью защитных групп, подходящих для конкретной задачи синтеза, или обеспечение их наличия, или их введение в форме групп-предшественников, и последующее их превращение в требуемые функциональные группы. Это применяется ко всем реакциям в ходе синтеза соединений формулы I, в том числе синтеза промежуточных соединений и синтеза исходных соединений и структурных блоков. Такие стратегии широко известны специалисту в данной области и описаны, например, в P.G.M. Wuts and T.W. Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4 ed. (2007), John Wiley & Sons. Примерами групп-предшественников являются цианогруппы и нитрогруппы. Как уже упоминалось, на последней стадии цианогруппа может быть превращена посредством гидролиза в производное карбоновой кислоты или посредством восстановления в аминотильную группу, и нитрогруппа может быть превращена посредством восстановления, такого как каталитическая гидрогенизация, в аминогруппу. Примерами защитных групп, которые могут быть упомянуты, являются бензильные защитные группы, например простые бензильные эфиры гидроксисоединений и сложные бензильные эфиры карбоновых кислот, из которых бензильная группа может быть удалена посредством каталитической гидрогенизации в присутствии палладиевого катализатора, трет-бутиловые защитные группы, например сложные трет-бутиловые эфиры карбоновых кислот или простые трет-бутиловые эфиры гидроксигрупп, из которых трет-бутиловая группа может быть удалена посредством обработки трифторуксусной кислотой, ацильные защитные группы, например сложный эфир и амиды гидроксисоединений и аминосоединений, которые также могут расщепляться посредством кислотного или основного гидролиза, или алкоксикарбонильные защитные группы, например трет-бутоксикарбонильные производные аминосоединений, которые также могут расщепляться посредством обработки трифторуксусной кислотой.

Во всех способах получения соединений формулы I обработку реакционной смеси и очистку продукта проводят в соответствии с общепринятыми способами, известными специалисту в данной области, которые включают, например, гашение реакционной смеси водой, регулирование pH до определенного значения, осаждение, экстракцию, высушивание, концентрирование, кристаллизацию, дистилляцию и хроматографию. В качестве дополнительных примеров способов, применимых в синтезе соединений формулы I, могут быть упомянуты применение микроволнового излучения для ускорения, облегчения или обеспечения возможности протекания реакций и методики разделения, такие как препаративная жидкостная хроматография высокого давления (HPLC), которые можно применять для разделения смесей изомеров, которые могут быть получены в результате реакции. Также для определения характеристик продуктов применяют общепринятые способы, такие как ЯМР-, УФ-, ИК- и масс-спектроскопия.

Другим объектом настоящего изобретения являются новые исходные соединения и промежуточные соединения, получаемые при синтезе соединений формулы I, в том числе соединения формул II, IIa, IIb, IIc, III, IV, IVa, V, VI, VII, VIII, IX, XI, XII, XIII и XIV, где группы R^1 - R^6 , R^{1a} , R^{2a} , R^{5a} , R^{10a} , L, X, X^a , Y и Z определены выше, в любой из их стереоизомерных форм или смеси стереоизомерных форм в любом соотношении, и их соли, и их применение в качестве промежуточных соединений синтеза или исходных соединений. Все общие пояснения, описания вариантов осуществления и определения чисел и групп, приведенных выше по отношению к соединениям формулы I, применяются соответственно к указанным промежуточным соединениям и исходным соединениям. Объектом настоящего изобретения, в частности, являются новые конкретные исходные соединения и промежуточные соединения, описанные в данном документе. Независимо от того, описаны ли они как свободное соединение и/или как конкретная соль, они являются объектом настоящего изобретения как в форме свободных соединений, так и в форме их солей, а если описана конкретная соль, то дополнительно в форме этой конкретной соли.

Соединения формулы I и их фармацевтически приемлемые соли в соответствии с настоящим изобретением стимулируют хондрогенез и образование хрящевой ткани и индуцируют образование компонентов хрящевого матрикса суставов и транскрипционных факторов SOX, в частности SOX-5, SOX-6 и SOX-9, и являются применимыми в качестве активных лекарственных веществ при патологических состояниях, при которых хондрогенез или образование хрящевой ткани является сниженным или несоответствующим, или при которых требуются стимулирование хондрогенеза или образование хрящевой ткани или индуцирование образования компонентов хрящевого матрикса суставов или транскрипционных факторов SOX, как, например, при терапии или профилактике остеоартрита и других заболеваний, упомянутых выше или ниже. Активность соединений формулы I можно определить с помощью анали-

зов, описанных ниже, или с помощью других анализов и моделей *in vitro*, *ex vivo* или *in vivo*, известных специалисту в данной области. Для обеспечения возможности сравнения видов активности соединений, определенных в различных экспериментах, учитывая естественную биологическую вариативность хондрогенного ответа в различных экспериментах, при определении активности соединений в анализах, таких как описанные ниже, во все эксперименты включают соединение, представляющее собой внутренний эталон, в одинаковой концентрации, и активность соединений, такую как индукция синтеза коллагена II типа или индукция синтеза протеогликанов, рассчитывают в процентном отношении относительно соединения, представляющего собой внутренний эталон, в его концентрации. В качестве соединения, представляющего собой внутренний эталон, можно использовать любое активное соединение, например соединение 1-метил-8-[4-(хинолин-2-илметокси)фенокси]-4,5-дигидро-1H-тиено[3,4-д]индазол-6-карбоксамид, известное как TD-198946 (F. Yano et al., *Ann. Rheum. Dis.* 2013, 72, 748-753), или соединение по настоящему изобретению, такое как, например, соединение из примера 28.

Благодаря своим фармакологическим свойствам соединения по настоящему изобретению подходят для лечения всех нарушений, в прогрессировании которых задействованы сниженные или недостаточные хондрогенез, или образование хрящевой ткани, или уровень транскрипционных факторов SOX, включая, например, показания, описанные во введении настоящей заявки. В частности, настоящее изобретение относится к применению соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли для лечения, например, дегенеративных нарушений суставов и дегенеративных изменений хрящевой ткани, в том числе остеоартрита, первичного остеоартрита, вторичного остеоартрита, старческого эрозивного остеоартрита кистевых суставов, остеоартроза, ревматоидного артрита, синдромов смещения суставов, спондилеза, хондролита вследствие травмирования суставов или длительного обездвиживания суставов вследствие повреждений мениска или коленной чашечки или разрывов связок и дегенеративных заболеваний позвоночника; любого типа фиброза и воспалительных процессов; боли, в том числе острой боли, как, например, боли вследствие повреждений и боли после хирургического вмешательства, и хронической боли, как, например, боли, связанной с хроническими заболеваниями опорно-двигательного аппарата, боли в спине, боли, связанной с остеоартритом или ревматоидным артритом, и боли, связанной с воспалением; хронических нарушений костно-мышечной системы, таких как воспалительные, связанные с иммунной системой или метаболизмом острые и хронические формы артрита, артропатии, миалгии и нарушения костного метаболизма; нарушений соединительной ткани, таких как коллагеноз, и нарушений заживления ран. Лечение заболеваний, таких как, например, дегенеративные нарушения суставов, дегенеративные изменения хрящевой ткани, остеоартрит, синдромы смещения суставов или дегенеративные заболевания позвоночника, может осуществляться по отношению к различным суставам, в том числе коленным, тазобедренным, плечевым, локтевым и кистевым суставам и межпозвоночным суставам, и включает также соответственно аспекты регенерации хрящевой ткани или мениска сустава и регенерации межпозвоночного диска.

В данном документе следует понимать, что лечение заболеваний, в целом, обозначает как терапию существующих патологических изменений или дисфункций организма или существующих симптомов с целью их ослабления, облегчения или лечения у субъекта, нуждающегося в этом, так и профилактику или предупреждение патологических изменений или дисфункций организма или симптомов у субъекта, который имеет предрасположенность к ним и нуждается в такой профилактике или предупреждении, с целью предупреждения или подавления их присутствия или их ослабления в случае присутствия. В одном варианте осуществления настоящего изобретения лечение заболеваний представляет собой терапию существующих патологических изменений или дисфункций, в другом варианте осуществления оно представляет собой профилактику или предупреждение патологических изменений или дисфункций. Лечение заболеваний можно осуществлять как в случаях острой формы, так и в случаях хронической формы.

Следовательно, соединения формулы I и их фармацевтически приемлемые соли можно применять у животных, в частности у млекопитающих, и конкретно у людей, в качестве фармацевтического или лекарственного препарата самостоятельно, в виде смесей друг с другом или в форме фармацевтических композиций. Объектом настоящего изобретения также являются соединения формулы I и их фармацевтически приемлемые соли для применения в качестве фармацевтического препарата. Объектом настоящего изобретения дополнительно являются фармацевтические композиции и лекарственные препараты, которые содержат по меньшей мере одно соединение формулы I и/или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента в эффективной дозе для требуемого применения и фармацевтически приемлемый носитель, т.е. один или несколько фармацевтически безвредных или безопасных сред-носителей и/или вспомогательных веществ, и необязательно одно или несколько других фармацевтически активных соединений.

Объектом настоящего изобретения также являются соединения формулы I и их фармацевтически приемлемые соли для применения в лечении заболеваний, упомянутых выше или ниже, в том числе в лечении любого из упомянутых заболеваний, например в лечении дегенеративных нарушений суставов, дегенеративных изменений хрящевой ткани, фиброза, воспалительных процессов или боли, где лечение заболеваний предусматривает их терапию и профилактику, как упомянуто выше, или для применения в качестве средства, стимулирующего хондрогенез или образование хрящевой ткани, или в качестве сред-

ства, индуцирующего образование транскрипционных факторов SOX. Объектом настоящего изобретения также является применение соединений формулы I и их фармацевтически приемлемых солей для изготовления лекарственного препарата для лечения заболеваний, упомянутых выше или ниже, в том числе для лечения любого из упомянутых заболеваний, например, для лечения дегенеративных нарушений суставов, дегенеративных изменений хрящевой ткани, фиброза, воспалительных процессов или боли, где лечение заболеваний предусматривает их терапию и профилактику, как упомянуто выше, или лекарственного препарата для стимулирования хондрогенеза или образования хрящевой ткани или индуцирования образования транскрипционных факторов SOX. Объектом настоящего изобретения также являются способы лечения заболеваний, упомянутых выше или ниже, в том числе лечения любого из указанных заболеваний, например лечения дегенеративных нарушений суставов, дегенеративных изменений хрящевой ткани, фиброза, воспалительных процессов или боли, где лечение заболеваний предусматривает их терапию и профилактику, как упомянуто выше, и способы стимулирования хондрогенеза или образования хрящевой ткани или индуцирования образования транскрипционных факторов SOX, которые предусматривают введение эффективного количества по меньшей мере одного соединения формулы I и/или его фармацевтически приемлемой соли субъекту, нуждающемуся в этом. Объектом настоящего изобретения дополнительно являются соединение 8-фенил-9Н-пиридо[3,4-b]индол и его фармацевтически приемлемые соли для применения в качестве фармацевтического препарата, фармацевтических композиций и лекарственных препаратов, которые содержат соединение 8-фенил-9Н-пиридо[3,4-b]индол и/или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель, и соединение 8-фенил-9Н-пиридо[3,4-b]индол и его фармацевтически приемлемые соли для применения в лечении заболеваний, упомянутых выше или ниже, в том числе в лечении любого из упомянутых заболеваний, например в лечении дегенеративных нарушений суставов, дегенеративных изменений хрящевой ткани, фиброза, воспалительных процессов или боли, где лечение заболеваний предусматривает их терапию и профилактику, как упомянуто выше, или для применения в качестве средства, стимулирующего хондрогенез или образование хрящевой ткани, или в качестве средства, индуцирующего образование транскрипционных факторов SOX.

Соединения формулы I и их фармацевтически приемлемые соли, а также фармацевтические композиции и лекарственные препараты, содержащие их, можно вводить энтерально, например посредством перорального или ректального введения в виде пилюлей, таблеток, таблеток с глазурной оболочкой, таблеток с нанесенным покрытием, гранул, твердых и мягких желатиновых капсул, растворов, сиропов, эмульсий, суспензий, аэрозольных смесей или суппозиторий или парентерально. Парентеральное введение можно осуществлять, например, внутривенно, внутрь сустава, внутривнутрибрюшинно, внутримышечно или подкожно, например посредством инъекции или инфузии, в виде растворов, суспензий, микрокапсул, имплантатов или стержней или других подходящих галеновых форм. Введение также можно осуществлять, например, местно, чрескожно или трансдермально и другими способами, при этом предпочтительная форма введения зависит от особенностей конкретного случая. В случае местного введения в наружную ткань, такую как кожа, или в ротовую полость можно применять такие составы, как мази, кремы, лосьоны, настойки, порошки, растворы, суспензии, пасты, гели, спреи, аэрозоли или масла. Фармацевтические составы, выполненные с возможностью трансдермального введения, можно применять в виде пластырей для длительного непосредственного контакта с эпидермисом реципиента. В случае мазей активный ингредиент можно использовать с парафиновой либо смешиваемой с водой основой для крема, и при этом активный ингредиент можно составлять с получением крема с основанием для крема по типу масло-в-воде или основанием для крема по типу вода-в-масле.

Фармацевтические композиции в соответствии с настоящим изобретением получают способом, известным самим по себе и знакомым специалисту в данной области, путем смешивания одного или нескольких фармацевтически приемлемых инертных неорганических и/или органических сред-носителей и вспомогательных веществ с одним или несколькими соединениями формулы I и/или их фармацевтически приемлемыми солями и придания им подходящей формы для дозирования и введения, которые затем можно применять в медицине человека или ветеринарии. Для получения пилюлей, таблеток, таблеток с нанесенным покрытием и твердых желатиновых капсул можно применять, например, лактозу, кукурузный крахмал или его производные, тальк, стеариновую кислоту или ее соли. Для получения желатиновых капсул и суппозиторий можно применять, например, жиры, воски, полужидкие и жидкие полиолы, природные или отвержденные масла. Для получения растворов, например растворов для инъекций, или эмульсий, или сиропов можно применять, например, воду, солевой раствор, спирты, глицерин, полиолы, сахарозу, инвертированный сахар, глюкозу, растительные масла, а для получения микрокапсул, имплантатов или стержней можно применять, например, сополимеры гликолевой кислоты и молочной кислоты. Фармацевтические композиции обычно содержат от приблизительно 0,5% до приблизительно 90% по весу соединений формулы I и/или их фармацевтически приемлемых солей. Количество активного ингредиента формулы I и/или его фармацевтически приемлемых солей в фармацевтических композициях обычно составляет от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 1000 мг, например от приблизительно 1 мг до приблизительно 500 мг на однократную дозу. В зависимости от типа фармацевтической композиции и других особенностей конкретного случая количество может отклоняться от указанных.

В дополнение к активным ингредиентам формулы I и/или их фармацевтически приемлемым солям и средам-носителям или веществам-носителям фармацевтические композиции могут содержать вспомогательные вещества, или вспомогательные средства, или добавки, такие как, например, наполнители, разрыхлители, связующие средства, смазывающие средства, смачивающие средства, стабилизаторы, эмульгаторы, консерванты, подсластители, красители, вкусоароматические вещества, ароматизаторы, загустители, разбавители, буферные вещества, растворители, солюбилизаторы, средства для обеспечения эффекта депо, соли для изменения осмотического давления, средства для нанесения покрытия или антиоксиданты. Они также могут содержать два или более соединений формулы I и/или их фармацевтически приемлемых солей. В случае если фармацевтическая композиция содержит два или более соединений формулы I, выбор отдельных соединений может быть направлен на конкретный общий фармакологический профиль фармацевтической композиции. Например, высокоактивное соединение с более короткой продолжительностью действия можно объединять с длительно действующим соединением с более низкой активностью. Гибкость, допускаемая в отношении выбора заместителей в соединениях формулы I, обеспечивает возможность значительного контроля над биологическими и физико-химическими свойствами соединений, и, таким образом, обеспечивает возможность выбора таких требуемых соединений.

При применении соединений формулы I в лечении заболеваний доза может варьироваться в широких пределах и, как общепринято и известно врачу, ее следует подбирать в зависимости от отдельных условий в каждом отдельном случае. Она зависит, например, от конкретного используемого соединения, природы и тяжести заболевания, подлежащего лечению, способа и схемы введения или от того, осуществляют ли лечение острого или хронического состояния, или от того, проводят ли профилактику. Подходящую дозу можно установить с помощью клинических подходов, известных специалисту в данной области. В целом, в случае ежесуточного введения суточная доза для достижения требуемых результатов у взрослого с весом приблизительно 75 кг составляет от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 100 мг/кг, например от приблизительно 0,1 мг/кг до приблизительно 50 мг/кг, как, например, от приблизительно 0,1 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг, в каждом случае в мг на кг веса тела. Суточную дозу можно разделять, в частности, в случае введения относительно больших количеств, на несколько, например 2, 3 или 4, введений по частям. В случае внутрисуставного введения, которое обычно осуществляют с более длительными интервалами времени, как, например, один раз в неделю, или один раз в две недели, или один раз в месяц, доза на введение, как правило, составляет от приблизительно 0,1 мг на сустав до приблизительно 100 мг на сустав, например от приблизительно 0,5 мг на сустав до приблизительно 50 мг на сустав, как, например, от приблизительно 1 мг на сустав до приблизительно 75 мг на сустав. Как правило, в зависимости от реакции индивидуума может потребоваться изменение указанных доз в сторону повышения или сторону понижения.

Соединения по настоящему изобретению также применимы в качестве стандартных или эталонных соединений в тестах или анализах, в которые вовлечены хондрогенез или индуцирование образования транскрипционных факторов SOX. Для такого применения, например при изыскании новых лекарственных веществ, соединения могут предоставляться в коммерческом наборе. Например, соединение по настоящему изобретению можно применять в анализе в качестве эталона со сравнением его известной активности с соединением с неизвестной активностью. Кроме того, соединения формулы I можно применять в качестве промежуточных соединений синтеза для получения других соединений, в частности других фармацевтически активных соединений, которые можно получить из соединений формулы I, например, посредством введения заместителей или модифицирования функциональных групп.

Следующие примеры иллюстрируют настоящее изобретение.

Примеры

Используемые сокращения объясняются ниже или соответствуют традиционным условным обозначениям.

ACN - ацетонитрил;
BDFP - комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия(II) дихлорида и дихлорметана;
DCM - дихлорметан;
DMF - N,N-диметилформамид;
DMSO - диметилсульфоксид;
EA - этилацетат;
FA - муравьиная кислота;
HEP - н-гептан;
MeOH - метанол;
RT - время удерживания;
TFA - трифторуксусная кислота;
THF - тетрагидрофуран.

Если иллюстративные соединения, содержащие основную группу, очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (HPLC) на материале колонки с обращенной фазой (RP) и, как общепринято, градиент элюента представлял собой смесь воды и ацетонитрила, содержащую кислоту, такую как трифторуксусная кислота, их обычно получали частично или полностью в фор-

ме их солей кислоты присоединения, такой как соль с трифторуксусной кислотой, в зависимости от подробностей обработки, таких как условия выпаривания или лиофилизации. В названиях в заголовках примеров и в структурных формулах такой компонент трифторуксусной кислоты иллюстративного соединения, а также компонент кислоты в других солях присоединения кислоты, таких как, например, гидрохлориды, в форме которых выделяли часть иллюстративных соединений, в общем не указаны.

Реакции в общем проводили в атмосфере аргона в качестве защитного газа. Растворители, такие как дихлорметан, этанол, диметилформамид, метанол, тетрагидрофуран и т.п., в общем применяли в виде коммерчески доступных сухих растворителей. "Комнатная температура" означает температуру от 20 до 25°C. Реакции при микроволновом облучении проводили в микроволновом синтезаторе Emrys Optimizer от Personal Chemistry в сосудах объемом от 0,5 до 20 мл. Растворители в общем выпаривали при пониженном давлении при значениях температуры, находящихся в диапазоне от 35 до 45°C, на ротационном испарителе. Хроматографию на силикагеле проводили вручную (флэш-хроматография) или с помощью полуавтоматических систем картриджа, таких как Companion (CombiFlash) или Flashmaster II (Jones Chromatography). Стадии очистки с помощью препаративной HPLC с RP в общем проводили на колонках диаметром 25 или 30 мм и длиной 250 мм, заполненных силикагелем RP18 с размером частиц 10 мкм, с элюированием градиентом вода:ацетонитрил, содержащим трифторуксусную кислоту или хлористоводородную кислоту.

Иллюстративные соединения в общем характеризовались с помощью аналитической HPLC с ультрафиолетовым детектированием при 220 и 254 нм и детектированием посредством масс-спектрометрии (MS) с ионизацией электрораспылением (ESI) (сочетание LC/UV/ESI-MS; LC/MS), и с помощью спектроскопии ^1H ядерного магнитного резонанса (^1H ЯМР). Анализы LC/MS проводили на основе УФ-хроматограмм при 220 и 254 нм и ионного тока от масс-спектрометра при различных режимах ионизации (например, ESI+, ESI-) с помощью выделенных ионов с ожидаемой массой иона. ^1H ЯМР-спектры записывали при 400, или 500, или 600 МГц в DMSO- d_6 в качестве растворителя при 298 К, если не указано иное. При описании характеристик ЯМР приведены химический сдвиг δ (в ppm) и мультиплетности (s - синглет, d - дуплет, t - триплет, q - квартет, dd - дуплет дуплетов, br - широкий) и число атомов водорода (H) пиков. При описании характеристик LC/MS ниже указаны способ HPLC, время удерживания (RT) в минутах и обычно отношение массы к заряду, масса/заряд, пика молекулярного иона, которое представляет собой массу одного изотопа, или связанного иона, который был образован в зависимости от режима ионизации. В большинстве случаев режим ионизации представлял собой положительную ионизацию электрораспылением (ESI+), и приводится отношение массы к заряду иона $[\text{M}+\text{H}]^+$. Если не получали значительного пика $[\text{M}+\text{H}]^+$, приводится отношение массы к заряду для массового сигнала другой характеристики, такой как $[\text{M}+2\text{H}]^{++}$ или иона продукта присоединения молекулы растворителя, или $[\text{M}-\text{H}]^-$, который был образован в зависимости от режима ионизации, такого как отрицательная ионизация электрораспылением (ESI-) в случае последнего иона.

Подробные данные о способах HPLC в описании характеристик LC/MS являются следующими.

Способ LC1.

Колонка: Merck Chromolith FastGrad RP-18e, 2×50 мм, цельная; расход: 2,0 мл/мин; элюент А: вода+0,05% TFA, элюент В: ACN+0,05% TFA; градиент: от 98% А: 2% В (0,0 мин) до 98% А: 2% В (0,2 мин), до 2% А: 98% В (2,4 мин), до 2% А: 98% В (3,2 мин), до 98% А: 2% В (3,3 мин), до 98% А: 2% В (4,0 мин).

Способ LC2.

Колонка: Merck Chromolith FastGrad RP-18e, 2×50 мм, цельная; расход: 2,4 мл/мин; элюент А: вода+0,05% TFA, элюент В: ACN+0,05% TFA; градиент: от 98% А: 2% В (0,0 мин) до 98% А: 2% В (0,2 мин), до 2% А: 98% В (2,4 мин), до 2% А: 98% В (3,2 мин), до 98% А: 2% В (3,3 мин), до 98% А: 2% В (4,0 мин).

Способ LC3.

Колонка: Waters UPLC BEH C18, 2,1×50 мм, 1,7 мкм; расход: 0,9 мл/мин; температура 55°C; элюент А: вода+0,05% FA, элюент В: ACN+0,035% FA; градиент: от 95% А: 5% В (0,0 мин) до 5% А: 95% В (1,1 мин), до 5% А: 95% В (1,7 мин), до 95% А: 5% В (1,8 мин), до 95% А: 5% В (2,0 мин).

Способ LC4.

Колонка: Waters UPLC BEH C18, 2,1×50 мм, 1,7 мкм; расход: 0,9 мл/мин; температура 55°C; элюент А: вода+0,05% FA, элюент В: ACN+0,035% FA; градиент: от 95% А: 5% В (0,0 мин) до 5% А: 95% В (2,0 мин), до 5% А: 95% В (2,6 мин), до 95% А: 5% В (2,7 мин), до 95% А: 5% В (3,0 мин).

Способ LC5.

Колонка: Waters UPLC BEH C18, 2,1×50 мм, 1,7 мкм; расход: 0,9 мл/мин; температура 55°C; элюент А: вода+0,05% FA, элюент В: ACN+0,035% FA; градиент: от 98% А: 2% В (0,0 мин) до 5% А: 95% В (2,0 мин), до 5% А: 95% В (2,6 мин), до 98% А: 2% В (2,7 мин), до 98% А: 2% В (3,0 мин).

Способ LC6.

Колонка: Waters UPLC BEH C18, 2,1×50 мм, 1,7 мкм; расход: 0,9 мл/мин; температура 55°C; элюент А: вода+0,1% FA, элюент В: ACN+0,08% FA; градиент: от 95% А: 5% В (0,0 мин) до 5% А: 95% В (1,1 мин), до 5% А: 95% В (1,7 мин), до 95% А: 5% В (1,8 мин), до 95% А: 5% В (2,0 мин).

Способ LC7.

Колонка: Waters XBridge C18, 4,6×50 мм, 2,5 мкм; расход: 1,6 мл/мин; температура 30°C; элюент А: вода+0,1% FA, элюент В: ACN+0,08% FA; градиент: от 97% А: 3% В (0,0 мин) до 2% А: 98% В (18,0 мин), до 2% А: 98% В (19,0 мин), до 97% А: 3% В (19,5 мин), до 97% А: 3% В (20,0 мин).

Способ LC8.

Колонка: Waters XBridge C18, 4,6×50 мм, 2,5 мкм; расход: 1,3 мл/мин; температура 30°C; элюент А: вода+0,1% FA, элюент В: ACN+0,1% FA; градиент: от 97% А: 3% В (0,0 мин) до 40% А: 60% В (3,5 мин), до 2% А: 98% В (4,0 мин), до 2% А: 98% В (5,0 мин), до 97% А: 3% В (5,2 мин), до 97% А: 3% В (6,5 мин).

Способ LC9.

Колонка: Waters XBridge C18, 4,6×50 мм, 2,5 мкм; расход: 1,7 мл/мин; температура 50°C; элюент А: вода+0,05% TFA, элюент В: ACN+0,05% TFA; градиент: от 95% А: 5% В (0,0 мин) до 95% А: 5% В (0,2 мин), до 5% А: 95% В (2,4 мин), до 5% А: 95% В (3,5 мин), до 95% А: 5% В (3,6 мин), до 95% А: 5% В (4,5 мин).

Способ LC10.

Колонка: Waters XBridge C18, 4,6×50 мм, 2,5 мкм; расход: 1,3 мл/мин; элюент А: вода+0,05% TFA, элюент В: ACN+0,05% TFA; градиент: от 95% А: 5% В (0,0 мин) до 95% А: 5% В (0,3 мин), до 5% А: 95% В (3,5 мин), до 5% А: 95% В (4,0 мин), до 95% А: 5% В (4,5 мин).

Способ LC11.

Колонка: YMC-Pack Jsphere H80, 2,1×33 мм, 4,0 мкм; расход: 1,0 мл/мин; элюент А: вода+0,05% TFA, элюент В: ACN+0,05% TFA; градиент: от 98% А: 2% В (0,0 мин) до 98% А: 2% В (1,0 мин), до 5% А: 95% В (5,0 мин), до 5% А: 95% В (6,25 мин).

Способ LC12.

Колонка: YMC-Pack Jsphere H80, 2,1×33 мм, 4,0 мкм; расход: 0,9 мл/мин; элюент А: вода+0,05% TFA, элюент В: MeOH+0,05% TFA; градиент: от 98% А: 2% В (0,0 мин) до 98% А: 2% В (1,0 мин), до 5% А: 95% В (5,0 мин), до 5% А: 95% В (6,25 мин).

Способ LC13.

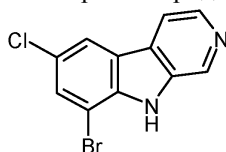
Колонка: Phenomenex Luna C18, 2,0×10 мм, 3,0 мкм; расход: 1,1 мл/мин; комнатная температура; элюент А: вода+0,05% TFA, элюент В: ACN; градиент: от 93% А: 7% В (0,0 мин) до 5% А: 95% В (1,2 мин), до 5% А: 95% В (1,4 мин), до 93% А: 7% В (1,45 мин).

Способ LC14.

Колонка: Phenomenex Luna C18, 2,0×10 мм, 3,0 мкм; расход: 1,1 мл/мин; комнатная температура; элюент А: вода+0,05% TFA, элюент В: ACN; градиент: от 93% А: 7% В (0,0 мин) до 5% А: 95% В (1,0 мин), до 5% А: 95% В (1,45 мин), до 93% А: 7% В (1,5 мин).

Иллюстративные процедуры синтеза промежуточных соединений.

Промежуточное соединение 1: 8-бром-6-хлор-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол



а) 6-Хлор-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол.

Добавляли порциями N-хлорсукцинимид (9,78 г, 73,29 ммоль) без доступа света к раствору норгармана гидрохлорида (10,0 г, 48,86 ммоль) в воде (100 мл) и 1М хлористоводородной кислоте (100 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и затем в течение 2 ч при охлаждении на льду (от 0 до 5°C). После разбавления водой (50 мл) осадок отфильтровывали посредством отсасывания, промывали водой и высушивали в сушильном шкафу. Получали 7,1 г (76%) указанного в заголовке соединения.

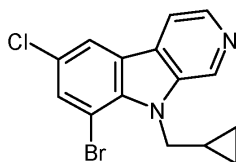
LC/MS (способ LC10): RT=2,26 минуты; масса/заряд=203, 1 [M+H]⁺.

б) 8-Бром-6-хлор-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол.

Помещали 6-хлор-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол (0,5 г, 2,09 ммоль) в воду (10 мл) и 1М хлористоводородную кислоту (10 мл). Добавляли порциями N-бромсукцинимид (0,37 г, 2,09 ммоль) без доступа света. Смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 1,5 дня превращение продукта завершалось, как показали при отслеживании реакции с помощью LC/MS. Осадок отфильтровывали посредством отсасывания, промывали водой и высушивали в сушильном шкафу с получением 642 мг указанного в заголовке соединения в форме его гидрохлоридной соли.

LC/MS (Способ LC10): RT=2,16 мин; масса/заряд=281,0 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 2: 8-бром-6-хлор-9-циклопропилметил-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол



а) 6-Хлор-9-циклопропилметил-9Н-пиридо[3,4-б]индол 6-Хлор-9Н-пиридо[3,4-б]индол (2,0 г, 9,87 ммоль) помещали в DMF (40 мл) и обрабатывали карбонатом цезия (8,04 г, 24,68 ммоль) и циклопропилметилбромидом (1,33 г, 0,965 мл, 9,87 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь смешивали с водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EA (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором хлорида натрия, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Получали 2,5 г (99%) указанного в заголовке соединения.

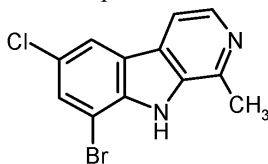
LC/MS (Способ LC6): RT=0,93 мин; масса/заряд=257,2 [M+H]⁺.

б) 8-Бром-6-хлор-9-циклопропилметил-9Н-пиридо[3,4-б]индол.

6-Хлор-9-(циклопропилметил)-9Н-пиридо[3,4-б]индол (0,5 г, 1,94 ммоль) помещали в воду (4,78 мл) и 1М хлористоводородную кислоту (4,78 мл). Добавляли порциями N-бромсукцинимид (0,52 г, 2,92 ммоль) без доступа света. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли дополнительное количество N-бромсукцинимид (0,52 г, 2,92 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 дня, после чего при отслеживании реакции показали полное превращение продукта. Смесь экстрагировали с помощью EA (3×20 мл), объединенные органические фазы встряхивали вместе с насыщенным раствором хлорида натрия, органическую фазу высушивали над сульфатом магния, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Получали 516 мг неочищенного продукта, который очищали с помощью препаративной RP HPLC. Фракции, содержащие продукт, объединяли, концентрировали и остаток высушивали посредством сублимации с получением 169 мг (19%) указанного в заголовке соединения в форме его соли с трифторуксусной кислотой.

LC/MS (Способ LC6): RT=1,21 мин; масса/заряд=334,9 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 3: 8-бром-6-хлор-1-метил-9Н-пиридо[3,4-б]индол



а) 6-Хлор-1-метил-9Н-пиридо[3,4-б]индол.

Добавляли порциями N-хлорсукцинимид (1,92 г, 54,32 ммоль) без доступа света в раствор гармана (2,50 г, 13,72 ммоль) в воде (60 мл) и 1М хлористоводородной кислоте (60 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и затем в течение 2 ч при охлаждении на льду (от 0 до 5°C). При отслеживании реакции с помощью LC/MS показали полное превращение продукта. Осадок отфильтровывали посредством отсасывания, промывали водой и высушивали при 50°C в сушильном шкафу с получением 2,2 г (64%) указанного в заголовке соединения в форме его гидрохлорида.

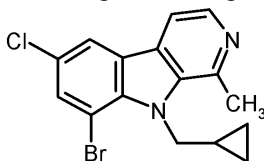
LC/MS (Способ LC10): RT=2,35 мин; масса/заряд=217,0 [M+H]⁺.

б) 8-Бром-6-хлор-1-метил-9Н-пиридо[3,4-б]индол.

Помещали 6-хлор-1-метил-9Н-пиридо[3,4-б]индола гидрохлорид (10,00 г, 39,51 ммоль) в воду (250 мл) и 1М хлористоводородную кислоту (250 мл). Добавляли порциями N-бромсукцинимид (7,03 г, 39,51 ммоль) без доступа света. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли дополнительное количество N-бромсукцинимид (0,52 г, 2,92 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 дня. При отслеживании реакции показали полное превращение продукта, и образовывался дисперсный бледно-желтый осадок. После охлаждения в течение 2 ч в ледяной воде осадок отфильтровывали посредством отсасывания и высушивали до постоянного веса при 45°C при пониженном давлении с получением 13,00 г (99%) указанного в заголовке соединения в форме его гидрохлорида.

LC/MS (Способ LC11): RT=2,52 мин; масса/заряд=295,1 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 4: 8-бром-6-хлор-9-циклопропилметил-1-метил-9Н-пиридо[3,4-б]индол

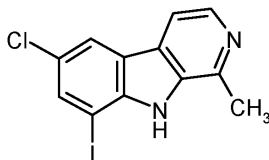


Помещали 8-бром-6-хлор-1-метил-9Н-пиридо[3,4-б]индол (4,22 г, 12,71 ммоль) в DMF (40 мл) и обрабатывали карбонатом цезия (10,35 г, 31,78 ммоль) и циклопропилметилбромидом (1,72 г, 12,71 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. При отслеживании реакции с помощью LC/MS показали полное превращение продукта. Смесь смешивали с водой (20 мл) и экстрагировали

с помощью EA (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором хлорида натрия, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Получали 4,2 г неочищенного продукта, который очищали с помощью препаративной HPLC с RP. Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали и остаток высушивали посредством сублимации с получением 2,22 г (50%) указанного в заголовке соединения в форме его соли с трифторуксусной кислотой.

LC/MS (Способ LC6): RT=1,13 мин; масса/заряд=349,0 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 5: 6-хлор-8-йод-1-метил-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол

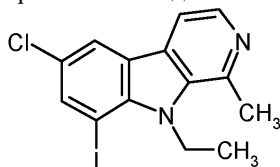


а) 6-Хлор-8-йод-1-метил-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол.

Добавляли 85% фосфорную кислоту (155 мл) к 6-хлор-1-метил-9Н-пиридо[3,4-*b*]индола гидрохлориду (13,1 г). После перемешивания в течение 30 мин добавляли дополнительное количество фосфорной кислоты (60 мл). После охлаждения до 0°C добавляли N-йодсукцинимид (12,8 г) 3 порциями за 6 ч. После перемешивания в течение 16 ч в темноте при комнатной температуре добавляли дополнительное количество N-йодсукцинимид (3,0 г). После перемешивания в течение 24 ч реакционную смесь добавляли в перемешиваемую смесь льда и воды (600 мл). Через 30 мин осадок отфильтровывали и промывали ледяной водой. Затем добавляли 10 н раствор гидроксида натрия к фильтрату и pH регулировали до 10. Свежий образованный осадок отфильтровывали посредством отсасывания и объединяли с первым осадком. Добавляли воду к объединенным осадкам и pH регулировали до 9 с помощью 10н. раствора гидроксида натрия. После перемешивания в течение 1 ч твердое вещество отфильтровывали посредством отсасывания, обрабатывали ацетоном (250 мл) и снова отфильтровывали посредством отсасывания. Данную процедуру повторяли дважды с диэтиловым эфиром и полученное твердое вещество высушивали *in vacuo* при 38°C. Затем твердое вещество растворяли в MeOH при добавлении некоторого количества DMF и адсорбировали на силикагель. После удаления растворителя силикагель перемещали на верх воронки Бюхнера, заполненной силикагелем. Силикагель сначала промывали с помощью DCM с удалением примесей и затем смесью DCM и MeOH (20:1). Фильтрат на основе DCM/MeOH концентрировали *in vacuo* и остаток обрабатывали диэтиловым эфиром, содержащим некоторое количество ацетона. Твердое вещество отфильтровывали посредством отсасывания и высушивали *in vacuo* с получением 10 г указанного в заголовке соединения.

LC/MS (Способ LC13): RT=0,74 мин; масса/заряд=343,0 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 6: 6-хлор-9-этил-8-йод-1-метил-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол

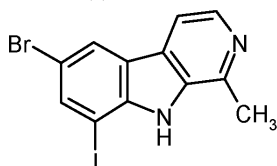


б) 6-Хлор-9-этил-8-йод-1-метил-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол.

Растворяли 6-хлор-8-йод-1-метил-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол (3,00 г, 8,76 ммоль) в DMF (25 мл) и добавляли карбонат цезия (7,13 г, 21,89 ммоль) и йодэтан (858 мкл, 10,51 ммоль) при перемешивании. После перемешивания в течение 16 ч в атмосфере аргона добавляли воду и DCM. После разделения фаз водную фазу 3 раза экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением DCM/MeOH (95:5), с получением 2,1 г указанного в заголовке соединения.

LC/MS (Способ LC14): RT=0,87 мин; масса/заряд=371,1 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 7: 6-бром-8-йод-1-метил-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол



а) 6-Бром-1-метил-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол.

Суспендировали гарман (2 г) в 2М хлористоводородной кислоте (60 мл) и добавляли N-бромсукцинимид (2,15 г) при перемешивании. После перемешивания в течение 16 ч реакционную смесь приводили к pH 9 с помощью 2н. раствора гидроксида натрия при охлаждении. Затем добавляли EA, фазы разделяли и водную фазу 3 раза экстрагировали с помощью EA. Объединенные органические фазы

высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением DCM/MeOH (градиент), с получением 1,69 г указанного в заголовке соединения.

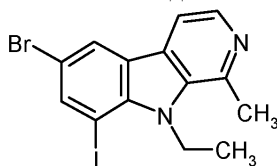
LC/MS (Способ LC4): RT=1,35 мин; масса/заряд=261,1 [M+H]⁺.

б) 6-Бром-8-йод-1-метил-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол.

Добавляли фосфорную кислоту (25 мл) к 6-хлор-1-метил-9Н-пиридо[3,4-*b*]индолу (1,56 г) с последующим добавлением N-йодсукцинимид (1,61 г). Смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре в темноте. Затем смесь регулировали до pH 9 с помощью 10М раствора гидроксида натрия при охлаждении. Добавляли ЕА и фазы разделяли и водную фазу 3 раза экстрагировали с помощью ЕА. Объединенные органические фазы высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением НЕР/ЕА (от 1:0 до 0:1, градиент) с получением 1,39 г указанного в заголовке соединения.

LC/MS (Способ LC8): RT=3,05 мин; масса/заряд=387,0 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 8: 6-бром-9-этил-8-йод-1-метил-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол

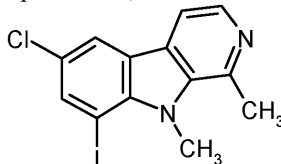


6-Бром-9-этил-8-йод-1-метил-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол.

Растворили 6-бром-8-йод-1-метил-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол (700 мг) в DMF (10 мл) и добавляли карбонат цезия (1,47 г) и йодэтан (180 мкл) при перемешивании. После перемешивания в течение 2 ч в атмосфере аргона добавляли дополнительное количество йодэтана (180 мкл) и перемешивание продолжали в течение дополнительных 2 ч. Затем добавляли воду и ЕА. Фазы разделяли и водную фазу 3 раза экстрагировали с помощью ЕА. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением НЕР/ЕА (градиент), с получением 650 мг указанного в заголовке соединения.

LC/MS (Способ LC4): RT=1,65 мин; масса/заряд=415,0 [M+H]⁺.

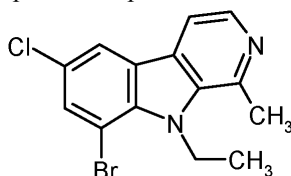
Промежуточное соединение 9: 6-хлор-8-йод-1,9-диметил-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол



Растворили 6-хлор-8-йод-1-метил-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол (1 г) в DMF (10 мл) и добавляли карбонат цезия (2,38 г) и йодметан (220 мкл) при перемешивании. После перемешивания в течение 16 ч в атмосфере аргона добавляли воду и DCM. После разделения фаз водную фазу 3 раза экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением DCM/MeOH (градиент), с получением 440 мг указанного в заголовке соединения.

LC/MS (Способ LC5): RT=1,38 мин; масса/заряд=357,0 [M+H]⁺.

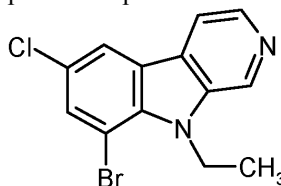
Промежуточное соединение 10: 8-бром-6-хлор-9-этил-1-метил-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол



Указанное в заголовке соединение синтезировали из гармана аналогично синтезу промежуточных соединений 3 и 4 с применением бромэтана.

LC/MS (Способ LC12): RT=3,32 мин; масса/заряд=323,0 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 11: 8-бром-6-хлор-9-этил-1-метил-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол

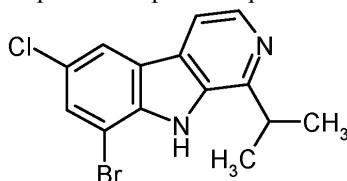


Указанное в заголовке соединение синтезировали из норгармана аналогично синтезу промежуточ-

ных соединений 3 и 4 с применением бромэтана.

LC/MS (Способ LC10): RT=2,73 мин; масса/заряд=309,0 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 12: 8-бром-6-хлор-1-изопропил-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол



а) 1-Изопропил-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол.

Добавляли каталитическое количество палладия на угле (приблизительно 100 мг) в раствор 1-изопропил-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-пиридо[3,4-*b*]индола (3,00 г, 14 ммоль) в ксилоле (20 мл) и смесь перемешивали при 150°C в течение 7 дней. Катализатор отделяли от реакционной смеси в горячем состоянии посредством фильтрации через слой силикагеля и слой силикагеля промывали с помощью небольшого количества MeOH. Объединенные органические фазы концентрировали и получали 2,280 г (77%) указанного в заголовке соединения, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

LC/MS (Способ LC6): RT=0,89 мин; масса/заряд=209,1 [M+H]⁺.

б) 6-Хлор-1-изопропил-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол.

Добавляли порциями N-хлорсукцинимид (1,74 г, 12,00 ммоль) без доступа света в раствор 1-изопропил-9Н-пиридо[3,4-*b*]индола (2,28 г, 13,72 ммоль) в 2М хлористоводородной кислоте (100 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли порциями дополнительное количество N-хлорсукцинимид (0,5 г, 3,82 ммоль) и смесь перемешивали в течение 1 дня. При отслеживании реакции с помощью LC/MS показали полное превращение продукта. Смесь разбавляли водой (200 мл), нейтрализовали с помощью конц. водного раствора гидроксида натрия и встряхивали совместно с ЕА. Органическую фазу отделяли, высушивали над сульфатом магния и концентрировали с получением 2,60 г (количественный выход) указанного в заголовке соединения.

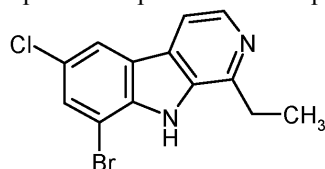
LC/MS (Способ LC6): RT=0,98 мин; масса/заряд=245,1 [M+H]⁺.

с) 8-Бром-6-хлор-1-изопропил-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол.

Добавляли порциями N-бромсукцинимид (2,73 г, 15,33 ммоль) без доступа света в раствор 6-хлор-1-изопропил-9Н-пиридо[3,4-*b*]индола (2,50 г, 10,22 ммоль) в 2М хлористоводородной кислоте (40 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. При отслеживании реакции с помощью LC/MS показали полное превращение продукта. Смесь нейтрализовали с помощью 2М водного раствора гидроксида натрия встряхивали вместе с ЕА. Органическую фазу отделяли, высушивали над сульфатом магния и концентрировали с получением 3,30 г (количественно) неочищенного указанного в заголовке соединения, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

LC/MS (Способ LC6): RT=1,06 мин; масса/заряд=323,0 [M+H]⁺.

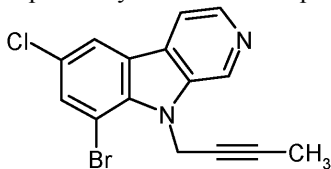
Промежуточное соединение 13: 8-бром-6-хлор-1-этил-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол



Указанное в заголовке соединение синтезировали из 1-этил-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-пиридо[3,4-*b*]индола аналогично синтезу промежуточного соединения 12.

LC/MS (Способ LC6): RT=1,04 мин; масса/заряд=309,0 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 14: 8-бром-9-бут-2-инил-6-хлор-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол

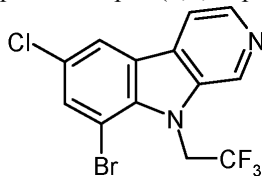


8-Бром-6-хлор-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол (2,0 г, 7,1 ммоль) в DMF (28 мл) обрабатывали карбонатом цезия (5,79 г, 17,76 ммоль) и 1-бромбут-2-ином (0,95 г, 7,1 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. При отслеживании реакции с помощью LC/MS показали отсутствие превращения продукта. Осуществляли два дополнительных добавления соединения, представляющего собой 1-бром-2-бутин, один эквивалент за раз, и смесь перемешивали в течение нескольких дней. Смесь смешивали с водой (10 мл) и экстрагировали с помощью ЕА (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором хлорида натрия, высушивали над сульфатом магния и фильтровали, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Продукт очищали с помощью препаративной HPLC с RP. Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали и остаток высушивали посредством

сублимации. Получали 809 мг (25%) указанного в заголовке соединения в форме его соли с трифторуксусной кислотой.

LC/MS (Способ LC8): RT=3,74 мин; масса/заряд=333,1 [M+H]⁺.

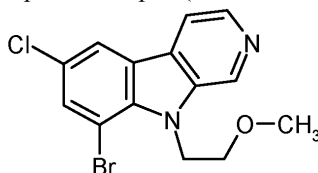
Промежуточное соединение 15: 8-бром-6-хлор-9-(2,2,2-трифторэтил)-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол



8-Бром-6-хлор-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол (5,2 г, 21,75 ммоль) в DMF (41 мл) обрабатывали карбонатом цезия (17,72 г, 54,38 ммоль) и 2,2,2-трифторэтилтрифторметансульфонатом (5,30 г, 22,84 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. При отслеживании реакции с помощью LC/MS показали полное превращение продукта. Смесь смешивали с водой (20 мл) и экстрагировали с помощью ЕА (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором хлорида натрия, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC с RP. Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали и остаток высушивали посредством сублимации. Получали 1 г (13%) указанного в заголовке соединения в форме его соли с трифторуксусной кислотой.

LC/MS (Способ LC2): RT=1,33 мин; масса/заряд=363,0 [M+H]⁺.

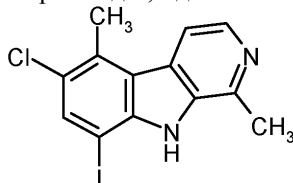
Промежуточное соединение 16: 8-бром-6-хлор-9-(2-метоксиэтил)-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол



8-Бром-6-хлор-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол (1,0 г, 3,55 ммоль) в DMF (10 мл) обрабатывали карбонатом цезия (3,4 г, 17,76 ммоль) и 2-бромэтилметиловым простым эфиром (0,59 г, 4,26 ммоль). Смесь обрабатывали в ультразвуковой ванне в течение 1 ч и затем перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. Твердое вещество отфильтровывали посредством отсасывания и фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC с RP. Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали и остаток высушивали посредством сублимации. Получали 0,56 г (35%) указанного в заголовке соединения в форме его соли с трифторуксусной кислотой.

LC/MS (Способ LC8): RT=3,14 мин; масса/заряд=339,0 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 17: 6-хлор-8-йод-1,5-диметил-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол



а) 1,5-Диметил-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол.

Добавляли воду (150 мл) в 4-метил-DL-триптофан (1,5 г) при комнатной температуре. Добавляли концентрированную серную кислоту (400 мкл) и ацетальдегид (585 мкл) при охлаждении льдом. Смесь нагревали 65°C в течение 1,5 ч. Затем добавляли уксусную кислоту (12 мл) и первую порцию дихромата калия (30 мг). После нагревания с обратным холодильником добавляли дополнительно 6 порций дихромата калия (30 мг), пока при контроле с помощью LC/MS не показали полное исчезновение исходного вещества. После охлаждения добавляли насыщенный раствор карбоната натрия с последующим добавлением карбоната натрия для нейтрализации раствора. Затем добавляли ЕА, фазы разделяли и водную фазу дважды экстрагировали с помощью ЕА. Объединенные органические фазы высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением 677 мг указанного в заголовке соединения.

LC/MS (Способ LC5): RT=1,03 мин; масса/заряд=197,1 [M+H]⁺.

б) 6-Хлор-1,5-диметил-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол.

Добавляли 2н. HCl (30 мл) к 1,5-диметил-9Н-пиридо[3,4-*b*]индолу (677 мг) при перемешивании при комнатной температуре с последующим добавлением N-хлорсукцинимид (517 мг).

Перемешивание продолжали в течение 1 ч. После отстаивания в течение ночи pH реакционной смеси регулировали до pH 9 с помощью 10М раствора гидроксида натрия при охлаждении льдом. Затем добавляли ЕА, фазы разделяли и водную фазу дважды экстрагировали с помощью ЕА. Объединенные органические фазы высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением НЕР/ЕА с получением 515 мг указан-

ного в заголовке соединения.

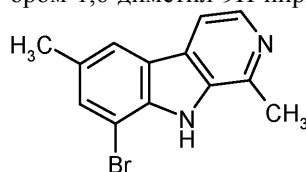
LC/MS (Способ LC5): RT=1,20 мин; масса/заряд=231,1 [M+H]⁺.

с) 6-Хлор-8-йод-1,5-диметил-9Н-пиридо[3,4-б]индол.

Добавляли фосфорную кислоту (18 мл) в 6-хлор-1,5-диметил-9Н-пиридо[3,4-б]индол (500 мг) с последующим добавлением N-йодсукцинимид (512 мг) и смесь перемешивали в течение 2,5 ч при комнатной температуре в темноте. Затем добавляли дополнительное количество N-йодсукцинимид (51 мг) и перемешивание продолжали в течение 20 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и pH регулировали до 9 с помощью 10М раствора гидроксида натрия. Осадок отфильтровывали посредством отсасывания и добавляли ЕА к фильтрату. Фазы разделяли и органический слой высушивали над сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением DCM/этанола (градиент). Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали и остаток высушивали посредством сублимации с получением 683 мг указанного в заголовке соединения.

LC/MS (Способ LC5): RT=1,38 мин; масса/заряд=356,9 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 18: 8-бром-1,6-диметил-9Н-пиридо[3,4-б]индол



а) N-(2-(7-Бром-5-метил-1Н-индол-3-ил)этил)ацетамид.

2-(7-Бром-5-метил-1Н-индол-3-ил)этиламина гидрохлорид (3,6 г) превращали в свободное основание посредством обработки 1М раствором гидроксида натрия и DCM, разделения фаз, экстракции водной фазы с помощью DCM и высушивания объединенных фаз на основе DCM над сульфатом натрия, фильтрации и концентрации *in vacuo*. Амин суспендировали в сухом DCM (60 мл) и добавляли триэтиламин (2,42 мл). После охлаждения смеси до -40°C добавляли ацетилхлорид (1,03 мл) при перемешивании. Через 30 мин при -30°C реакционную смесь выливали в ледяную воду (100 мл). Удаляли DCM *in vacuo* и оставшуюся водную фазу три раза экстрагировали с помощью ЕА. Объединенные фазы на основе ЕА высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением 4,74 г неочищенного указанного в заголовке соединения.

LC/MS (Способ LC5): RT=1,74 мин; масса/заряд=293,2 [M-H]⁻.

б) 8-Бром-1,6-диметил-4,9-дигидро-3Н-пиридо[3,4-б]индол.

Растворили N-(2-(7-бром-5-метил-1Н-индол-3-ил)этил)ацетамид (4,27 г) в сухом ACN (50 мл) и добавляли оксихлорид фосфора (6,62 мл) и пентаоксид фосфора (14,38 г). После нагревания до 80°C реакционную смесь перемешивали при данной температуре в течение 2 ч. Затем добавляли лед и pH смеси регулировали до 9 с помощью 2М раствора гидроксида натрия. Данную водную смесь экстрагировали с помощью ЕА (три раза) и объединенные фазы на основе ЕА высушивали, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток растворяли в DCM и органическую фазу экстрагировали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия, высушивали, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением 2,1 г указанного в заголовке соединения. Начальную водную фазу дополнительно экстрагировали с помощью DCM (три раза) и объединенные фазы на основе DCM высушивали, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением дополнительно 0,91 г указанного в заголовке соединения.

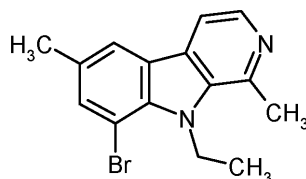
LC/MS (Способ LC8): RT=2,81 мин; масса/заряд=277,1 [M+H]⁺.

с) 8-Бром-1,6-диметил-9Н-пиридо[3,4-б]индол.

Суспендировали 8-бром-1,6-диметил-4,9-дигидро-3Н-пиридо[3,4-б]индол (3 г) в нитробензоле (25 мл) и нагревали до 220°C. Через 30 мин реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и очищали с помощью хроматографии на силикагеле, сначала с применением НЕР, затем с применением DCM/MeOH 9:1. Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали *in vacuo*. Остаток подвергали дополнительной стадии хроматографии на силикагеле с применением DCM/MeOH (градиент). Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали *in vacuo* с получением 1 г указанного в заголовке соединения.

LC/MS (Способ LC5): RT=1,44 мин; масса/заряд=275,1 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 19: 8-бром-9-этил-1,6-диметил-9Н-пиридо[3,4-б]индол

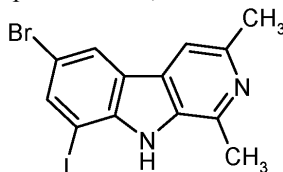


Растворили 8-бром-1,6-диметил-9Н-пиридо[3,4-б]индол (1 г) в DMF (8 мл) и добавляли карбонат цезия (2,96 г) и йодэтан (350 мкл) при перемешивании. После перемешивания в течение 3 ч в атмосфере аргона добавляли воду и ЕА. Фазы разделяли и водную фазу 3 раза экстрагировали с помощью ЕА. Объ-

единенные органические фазы промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением DCM/MeOH с получением 740 мг указанного в заголовке соединения.

LC/MS (Способ LC5): RT=1,59 мин; масса/заряд=303,2 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 20: 6-бром-8-йод-1,3-диметил-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол



а) 1-(1Н-Индол-3-ил)пропан-2-он.

В атмосфере аргона растворяли 2-(1Н-индол-3-ил)-N-метокси-N-метилацетамид (3,00 г, 13,75 ммоль) в THF (60 мл) и раствор охлаждали до 0°C. Медленно добавляли раствор бромида метилмагния в THF (27,49 мл, 27,49 ммоль) при перемешивании. Через 2 ч добавляли вторую порцию раствора бромида метилмагния (27,49 мл, 27,49 ммоль) и через 3 ч - третью порцию раствора бромида метилмагния (27,49 мл, 27,49 ммоль). Затем добавляли водный раствор хлорида аммония с последующим добавлением ЕА. Фазы разделяли и органическую фазу промывали водой и солевым раствором, высушивали, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением НЕР/ЕА (градиент) с получением 2,35 г указанного в заголовке соединения.

LC/MS (Способ LC5): RT=1,56 мин; масса/заряд=174,1 [M+H]⁺.

б) 1-(2-Ацетил-1Н-индол-3-ил)пропан-2-он.

В атмосфере аргона растворяли 1-(1Н-индол-3-ил)пропан-2-он (2,34 г, 13,5 ммоль) в диэтиловом эфире (35 мл). Раствор медленно добавляли к хлориду цинка (2,76 г, 20,26 ммоль) в диэтиловом эфире (50 мл) при перемешивании при 0°C.

Перемешивание продолжали в течение 30 мин и затем добавляли ацетилхлорид (1,92 мл, 27,02 ммоль). После перемешивания в течение 3 ч, добавляли ледяную воду с последующим добавлением водного раствора хлорида аммония и ЕА. Фазы разделяли и органическую фазу промывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением DCM/MeOH (градиент), с получением 1,39 г указанного в заголовке соединения.

LC/MS (Способ LC5): RT=1,58 мин; масса/заряд=216,1 [M+H]⁺.

с) 1,3-Диметил-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол.

Растворяли 1-(2-ацетил-1Н-индол-3-ил)пропан-2-он (1,38 г, 6,41 ммоль) в уксусной кислоте (15 мл) и добавляли ацетат аммония (988 мг). После перемешивания в течение 1 ч при 60°C реакционную смесь охлаждали до 0°C на ледяной бане, pH приводили к 9 с помощью 2М раствора гидроксида натрия и смесь три раза экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические фазы высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением DCM/MeOH (градиент), с получением 810 мг указанного в заголовке соединения.

LC/MS (Способ LC5): RT=1,06 мин; масса/заряд=197,1 [M+H]⁺.

д) 6-Бром-1,3-диметил-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол.

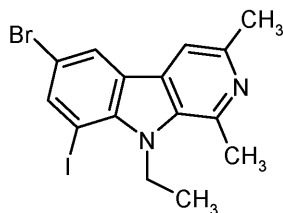
Добавляли 2н. раствор хлористоводородной кислоты (35 мл) к 1,3-диметил-9Н-пиридо[3,4-*b*]индолу (812 мг, 4,14 ммоль) при перемешивании при комнатной температуре с последующим добавлением N-бромсукцинимидом (810 мг, 4,55 ммоль). Перемешивание продолжали в течение 16 ч. Затем pH реакционной смеси регулировали до pH 9 с помощью 10М раствора гидроксида натрия при охлаждении льдом, добавляли ЕА, фазы разделяли и водную фазу дважды экстрагировали с помощью ЕА. Объединенные органические фазы высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением 1,17 г указанного в заголовке соединения.

е) 6-Бром-8-йод-1,3-диметил-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол.

Добавляли фосфорную кислоту (18 мл) в 6-бром-1,3-диметил-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол (1,14 г, 4,14 ммоль) с последующим добавлением N-йодсукцинимидом (1,05 г, 4,56 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в темноте. Затем смесь выливали в ледяную воду и pH регулировали до 9 с помощью 10М раствора гидроксида натрия. Осадок отфильтровывали посредством отсасывания и добавляли ЕА к фильтрату. Фазы разделяли и водный слой три раза экстрагировали с помощью ЕА. Осадок перемешивали с ЕА в течение 15 мин, отфильтровывали посредством отсасывания и промывали с помощью дополнительного количества ЕА. Объединенные растворы фаз на основе ЕА промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением НЕР/ЕА (градиент) с получением 480 мг указанного в заголовке соединения.

LC/MS (Способ LC8): RT=3,25 мин; масса/заряд=400,9 [M+H]⁺.

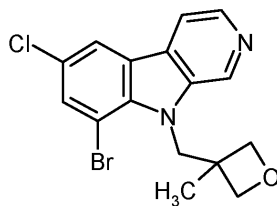
Промежуточное соединение 21: 6-бром-9-этил-8-йод-1,3-диметил-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол



Растворяли 6-бром-8-йод-1,3-диметил-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол (475 мг, 1,18 ммоль) в DMF (5 мл) и добавляли карбонат цезия (965 мг) и йодэтан (114 мкл) при перемешивании. После перемешивания в течение 16 ч. в атмосфере аргона добавляли воду и DCM. Фазы разделяли и водную фазу 3 раза экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением DCM/MeOH (градиент) с получением 470 мг указанного в заголовке соединения.

LC/MS (Способ LC5): RT=1,66 мин; масса/заряд=428,9 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 22: 8-бром-6-хлор-9-(3-метилоксетан-3-илметил)-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол



а) 2-Бром-4-хлор-6-(3-фторпиридин-4-ил)анилин.

Растворяли 2,6-дибром-4-хлоранилин (6,5 г) в смеси DME (180 мл) и воды (60 мл). После добавления карбоната натрия (9,66 г) флакон продували аргоном и смесь нагревали с обратным холодильником. Суспендировали 3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин (5,13 г) и BDFP (1,86 г) в сухом DMF (40 мл) и добавляли в реакционную смесь посредством шприцевого насоса в течение 5 ч. Через 2 ч отдельно добавляли дополнительное количество BDFP (0,186 г) в реакционную смесь. После завершения добавления смесь охлаждали, фильтровали, концентрировали *in vacuo* и к остатку добавляли ЕА и насыщенный раствор гидрокарбоната натрия. Фазы разделяли, органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением НЕР/ЕА (от 1:0 до 2:1). Получали 2,02 г указанного в заголовке соединения.

LC/MS (Способ LC5): RT=1,95 мин; масса/заряд=301,0 [M+H]⁺.

б) 2-Бром-4-хлор-6-(3-фторпиридин-4-ил)-N-(3-метилоксетан-3-илметил)анилин.

Растворяли 2-бром-4-хлор-6-(3-фторпиридин-4-ил)анилин (500 мг) в DMF (10 мл) и добавляли гидроксид цезия (750 мг). После продувания аргоном добавляли 3-бромметил-3-метилоксетан (330 мг) и реакционную смесь перемешивали в течение 64 ч при комнатной температуре. Затем в смесь добавляли насыщенный раствор гидрокарбоната натрия и ЕА. Фазы разделяли и водную фазу три раза экстрагировали с помощью ЕА. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением НЕР/ЕА (градиент) с получением 284 мг указанного в заголовке соединения и 235 мг 8-бром-6-хлор-9-(3-метилоксетан-3-илметил)-9Н-пиридо[3,4-*b*]индола (соединения со стадии с)).

LC/MS (Способ LC5): RT=2,04 мин; масса/заряд=385,1 [M+H]⁺.

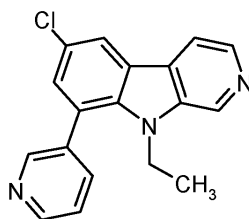
с) 8-Бром-6-хлор-9-(3-метилоксетан-3-илметил)-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол.

Растворяли 2-бром-4-хлор-6-(3-фторпиридин-4-ил)-N-(3-метилоксетан-3-илметил)анилин (282 мг) в THF (20 мл), продували аргоном и добавляли раствор бис(триметилсилил)амида лития (0,73 мл, 0,73 ммоль в THF) при перемешивании. Через 2 ч добавляли дополнительное количество раствора бис(триметилсилил)амида лития (0,73 мл) и перемешивание продолжали в течение 16 ч. Затем добавляли насыщенный раствор хлорида аммония с последующим добавлением ЕА и фазы разделяли. Органическую фазу промывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением НЕР/ЕА (градиент) с получением 176 мг указанного в заголовке соединения.

LC/MS (Способ LC5): RT=1,63 мин; масса/заряд=365,1 [M+H]⁺.

Иллюстративные процедуры синтеза соединений формулы I.

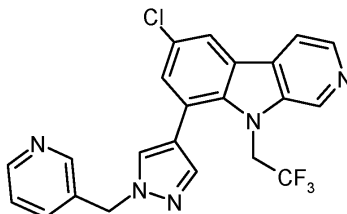
Пример 1. 6-Хлор-9-этил-8-пиридин-3-ил-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол



Добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (40,45 мг) в раствор 8-бром-6-хлор-9-этил-пиридо[3,4-б]индола (0,31 г, 1 ммоль) в дегазированном толуоле (5 мл) в атмосфере аргона в двугорлой колбе объемом 25 мл с обратным холодильником. Смесь перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре, затем обрабатывали раствором 3-пиридинбороновой кислоты (147,5 мг, 1,2 ммоль) в этаноле и водным раствором карбоната натрия (2М, 0,7 мл) и перемешивали в течение 8 ч при 100°C. После добавления воды (10 мл) смесь экстрагировали с помощью ЕА (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, высушивали над сульфатом калия, фильтровали и концентрировали in vacuo. Оставшееся твердое вещество обрабатывали с помощью АСН/ТФА (9:1) и нерастворимую часть отфильтровывали. Фильтрат концентрировали и остаток очищали с помощью препаративной HPLC с RP. Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали с получением 65 мг указанного в заголовке соединения в форме его соли с трифторуксусной кислотой.

LC/MS (Способ LC10): RT=2,15 мин; масса/заряд=308,0 [M+H]⁺.

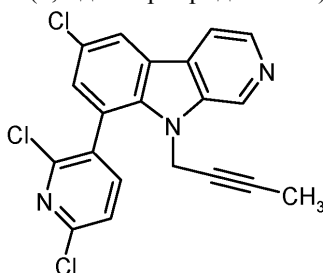
Пример 2. 6-Хлор-8-(1-(пиридин-3-илметил)-1Н-пирозол-4-ил)-9-(2,2,2-трифторэтил)-9Н-пиридо[3,4-б]индол



Загружали дегазированный DME (25 мл) и дегазированную воду (8 мл) в реакционную колбу для микроволновой обработки объемом 25 мл в атмосфере аргона. Добавляли 8-бром-6-хлор-9-(2,2,2-трифторэтил)-9Н-пиридо[3,4-б]индол (500 мг, 1,38 ммоль), карбонат натрия (583 мг, 5,50 ммоль), пинаколовый сложный эфир 1-пиридин-3-илметил-1Н-пирозол-4-бороновой кислоты (588 мг, 2,06 ммоль) и BDFP (224 мг, 0,28 ммоль) и смесь обрабатывали в микроволновом реакторе при 130°C в течение 11 мин. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали с помощью препаративной HPLC с RP. Получали 510 мг (67%) указанного в заголовке соединения в форме его соли с трифторуксусной кислотой.

LC/MS (Способ LC3): RT=1,08 мин; масса/заряд=442,0 [M+H]⁺.

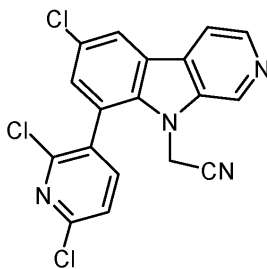
Пример 3. 9-(Бут-2-инил)-6-хлор-8-(2,6-дихлорпиридин-3-ил)-9Н-пиридо[3,4-б]индол



Подвергали реакции 8-бром-9-бут-2-инил-6-хлор-пиридо[3,4-б]индол (385 мг, 0,86 ммоль), карбонат цезия (560 мг, 1,72 ммоль), пинаколовый сложный эфир 2,6-дихлорпиридин-3-бороновой кислоты (471 мг, 1,72 ммоль) и BDFP (201 мг, 0,25 ммоль) и реакционную смесь подвергали обработке, аналогичной описанной для соединения из примера 47, с получением 84 мг (16%) указанного в заголовке соединения в форме его соли с трифторуксусной кислотой.

LC/MS (Способ LC12): RT=3,62 мин; масса/заряд=400,1 [M+H]⁺.

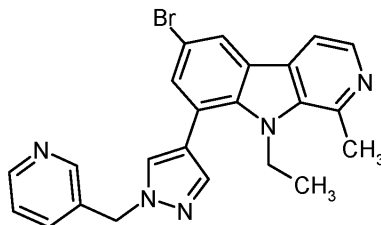
Пример 4. 2-(6-Хлор-8-(2,6-дихлорпиридин-3-ил)-9Н-пиридо[3,4-б]индол-9-ил)ацетонитрил



Помещали 6-хлор-8-(2,6-дихлорпиридин-3-ил)-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол (324 мг, 0,7 ммоль) в DMF (2 мл) и обрабатывали карбонатом калия (242 мг, 1,75 ммоль) и бромацетонитрилом (85 мг, 0,7 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем смешивали с водой (5 мл) и экстрагировали с помощью ЕА (3×10 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором хлорида натрия, высушивали над сульфатом магния и фильтровали, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC с RP. Фракции, содержащие продукт, объединяли, концентрировали и высушивали посредством сублимации. Получали 36 мг (10%) указанного в заголовке соединения в форме его соли с трифторуксусной кислотой.

LC/MS (Способ LC6): RT=0,99 мин; масса/заряд=387,1 [M+H]⁺.

Пример 5. 6-Бром-9-этил-1-метил-8-(1-пиридин-3-илметил-1Н-пиразол-4-ил)-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол



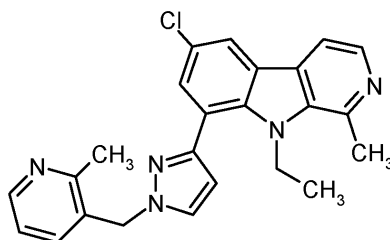
Растворили 6-бром-9-этил-8-йод-1-метил-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол (200 мг) в DME (6 мл) и воде (2 мл) в сосуде для микроволновой обработки и добавляли карбонат натрия (204 мг), 3-((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил)метил)пиридин (137 мг) и BDFP (79 мг). Смесь обрабатывали в течение 10 мин при 100°C в микроволновой печи. Затем добавляли дополнительное количество 3-((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил)метил)пиридина (69 мг) и смесь снова обрабатывали в течение 10 мин при 100°C в микроволновой печи. После охлаждения смесь фильтровали и фильтрат концентрировали *in vacuo*. После добавления насыщенного раствора гидрокарбоната натрия смесь три раза экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические фазы высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. После препаративной HPLC с RP фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали. Получали 145 мг указанного в заголовке соединения в форме его соли с трифторуксусной кислотой. После добавления насыщенного раствора гидрокарбоната натрия к 60 мг данной соли смесь три раза экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические фазы высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток обрабатывали водой и добавляли некоторое количество ACN. После лиофилизации получили 48 мг указанного в заголовке соединения.

LC/MS (Способ LC5): RT=1,27 мин; масса/заряд=446,2 [M+H]⁺.

Примеры 6 и 7. 6-Хлор-9-этил-1-метил-8-[1-(2-метилпиридин-3-илметил)-2Н-пиразол-3-ил]-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол и 6-хлор-9-этил-1-метил-8-[2-(2-метилпиридин-3-илметил)-1Н-пиразол-3-ил]-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол.

Растворили 6-хлор-9-этил-1-метил-8-(1Н-пиразол-3-ил)-9Н-пиридо [3, 4-*b*]индол (150 мг) в сухом DMF (3 мл) в сосуде для микроволновой обработки и добавляли карбонат цезия (470 мг) и 3-(бромметил)-2-метилпиридина гидрохлорид (161 мг) при перемешивании. После обработки данной смеси в течение 1 ч при 100°C в микроволновой печи смесь охлаждали и добавляли дополнительное количество 3-(бромметил)-2-метилпиридина гидрохлорида (54 мг). После дополнительных 1,5 ч при 100°C в микроволновой печи смесь охлаждали, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. После добавления насыщенного раствора гидрокарбоната натрия смесь четыре раза экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические фазы высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. После препаративной HPLC с RP фракции, содержащие каждый из двух изомерных продуктов, объединяли и лиофилизировали.

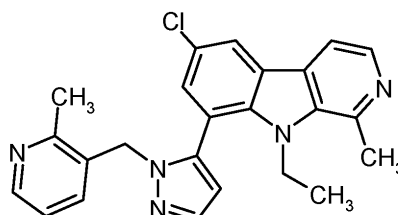
Пример 6. 6-Хлор-9-этил-1-метил-8-[1-(2-метилпиридин-3-илметил)-1Н-пиразол-3-ил]-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол



Получали 91 мг указанного в заголовке соединения в форме его соли с трифторуксусной кислотой, из которых 60 мг обрабатывали гидрокарбонатом натрия, как описано в примере 5, с получением 41 мг свободного основания.

LC/MS (Способ LC4): RT=1,16 мин; масса/заряд=416,2 [M+H]⁺.

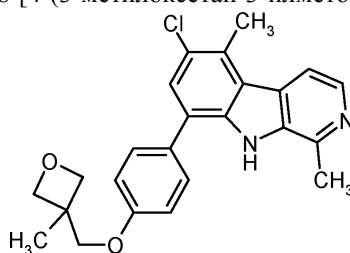
Пример 7. 6-Хлор-9-этил-1-метил-8-[2-(2-метилпиридин-3-илметил)-2Н-пиразол-3-ил]-9Н-пиридо[3,4-б]индол



Получали 69 мг указанного в заголовке соединения в форме его соли с трифторуксусной кислотой, из которых 51 мг обрабатывали гидрокарбонатом натрия, как описано в примере 5, с получением 24 мг свободного основания.

LC/MS (Способ LC4): RT=1,16 мин; масса/заряд=416,2 [M+H]⁺.

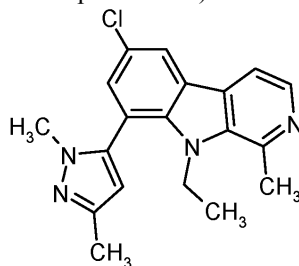
Пример 8. 6-Хлор-1,5-диметил-8-[4-(3-метилоксетан-3-илметокси)фенил]-9Н-пиридо[3,4-б]индол



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично синтезу соединения из примера 27 в двух сосудах для микроволновой обработки. Применяли 170 мг 6-хлор-8-йод-1,5-диметил-9Н-пиридо[3,4-б]индола и 116 мг 4-(3-метилоксетан-3-илметокси)фенилбороновой кислоты в каждом прогоне. Реакционную смесь обрабатывали в течение 10 мин при 100°C в микроволновой печи. После очистки с помощью HPLC фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали с удалением ACN и затем нейтрализовали с помощью насыщенного раствора гидрокарбоната натрия. Смесь дважды экстрагировали с помощью ЕА и объединенные органические фазы высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали in vacuo. Остаток обрабатывали этанолом и водой с образованием суспензии молочного цвета, которую перемешивали в течение 1 ч. Затем взвесь концентрировали in vacuo и высушивали в глубоком вакууме в течение ночи. Получали 190 мг указанного в заголовке соединения.

LC/MS (Способ LC5): RT=1,56 мин; масса/заряд=407,1 [M+H]⁺.

Пример 9. 6-Хлор-8-(2,5-диметил-2Н-пиразол-3-ил)-9-этил-1-метил-9Н-пиридо[3,4-б]индол

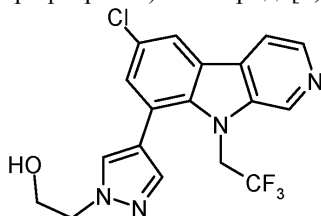


Растворяли 6-хлор-9-этил-8-йод-1-метил-9Н-пиридо[3,4-б]индол (320 мг) в смеси DME (9 мл) и воды (3 мл). После добавления карбоната натрия (370 мг) реакционную смесь продували аргоном. После нагревания с обратным холодильником в реакционную смесь добавляли 1,3-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (192 мг) и BDFP (70 мг) в сухом DMF (3 мл) посредством шприцевого насоса в течение 4 ч. Через 1 ч добавляли дополнительную порцию 7 мг BDFP в реакционную смесь. После завершения добавления посредством шприцевого насоса смесь охлаждали, фильтрова-

ли и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт сначала очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением DCM/MeOH (градиент) и затем с помощью препаративной HPLC с RP. Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали. Получали 187 мг указанного в заголовке соединения в форме его соли с трифторуксусной кислотой. После добавления насыщенного раствора гидрокарбоната натрия к 157 мг данной соли смесь три раза экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением 80 мг указанного в заголовке соединения.

LC/MS (Способ LC5): RT=1,40 мин; масса/заряд=339,2 [M+H]⁺.

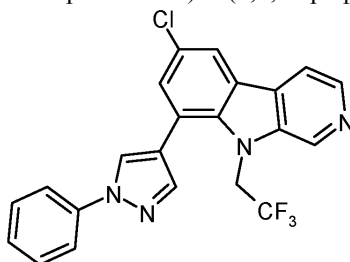
Пример 10. 2-(4-[6-Хлор-9-(2,2,2-трифторэтил)-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол-8-ил]пиразол-1-ил)этанол



Растворили 2-(4-(6-хлор-9-(2,2,2-трифторэтил)-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол-8-ил)-пиразол-1-ил)этилацетат (238,1 мг, 0,55 ммоль) в MeOH (4 мл) и добавляли 2 эквивалента метоксида натрия (25% раствор в MeOH). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали с помощью HPLC. Полученный продукт растворяли в EA, промывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и органическую фазу высушивали и концентрировали *in vacuo*. Остаток перекристаллизовывали из NEP/EA с получением 72,5 мг указанного в заголовке соединения.

LC/MS (Способ LC4): RT=1,32 мин; масса/заряд=395,3 [M+H]⁺.

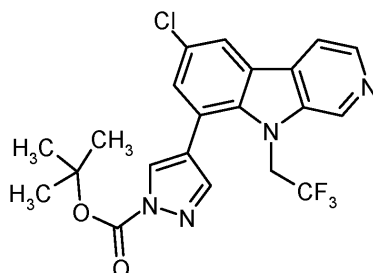
Пример 11. 6-Хлор-8-(1-фенил-1Н-пиразол-4-ил)-9-(2,2,2-трифторэтил)-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол



Растворили 6-хлор-8-(1Н-пиразол-4-ил)-9-(2,2,2-трифторэтил)-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол (130 мг) растворяли в сухом DMF (10 мл), добавляли фенолбороновую кислоту (68 мг), ацетат меди (II) (76 мг) и пиридин (66 мг) и полученную смесь перемешивали в течение 2 ч. После отстаивания в течение ночи при комнатной температуре смесь фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью HPLC с RP. Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали. Получали 41 мг указанного в заголовке соединения в форме его соли с трифторуксусной кислотой.

LC/MS (Способ LC4): RT=1,77 мин; масса/заряд=427,2 [M+H]⁺.

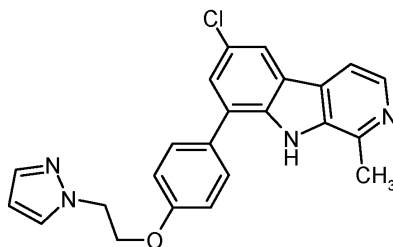
Пример 12. трет-Бутил-4-(6-хлор-9-(2,2,2-трифторэтил)-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол-8-ил)-1Н-пиразол-1-карбоксилат



Растворили 6-хлор-8-(1Н-пиразол-4-ил)-9-(2,2,2-трифторэтил)-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол (94,0 мг, 0,27 ммоль) в сухом DCM (5 мл) и добавляли N-этилдиизопропиламин (34,64 мг, 0,27 ммоль, 50,0 мкл), ди-трет-бутилдикарбонат (58,49 мг, 0,27 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (3,27 мг, 30,0 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали 2 ч при комнатной температуре. Затем добавляли дополнительно по 0,5 эквивалента каждого из N-этилдиизопропиламина, ди-трет-бутилдикарбоната и 4-диметиламинопиридина и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. В реакционную смесь добавляли воду, органическую фазу отделяли, высушивали и растворитель удаляли *in vacuo*. Остаток очищали с помощью MPLC с применением NEP/EA. Получали 68,0 мг указанного в заголовке соединения.

LC/MS (Способ LC6): RT=1,24 мин; масса/заряд=451,0 [M+H]⁺.

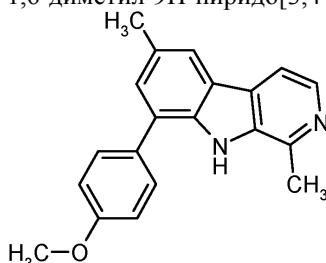
Пример 13. 6-Хлор-1-метил-8-[4-(2-(1Н-пиразол-1-ил)этокси)фенил]-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол



В реакционный сосуд для микроволновой обработки загружали 6-хлор-8-йод-1-метил-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол (250 мг), карбонат натрия (310 мг), пинаколовый сложный эфир 4-[2-(1Н-пиразол-1-ил)этокси]бензолбороновой кислоты (229 мг), BDFP (119 мг), DME (7,5 мл) и воду (2,5 мл). Через 10 мин при 100°C в микроволновой печи реакционную смесь фильтровали и добавляли насыщенный раствор гидрокарбоната натрия и DCM к фильтрату. После разделения фаз водную фазу дважды экстрагировали с помощью DCM. Объединенные фазы на основе DCM высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью HPLC с RP. Фракции, содержащие продукт, объединяли, ACN удаляли *in vacuo* и оставшийся водный раствор лиофилизировали. Остаток обрабатывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и DCM. После разделения фаз водную фазу дважды экстрагировали с помощью DCM. Объединенные фазы на основе DCM высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением 207 мг указанного в заголовке соединения.

LC/MS (Способ LC5): RT=1,63 мин; масса/заряд=403,2 [M+H]⁺.

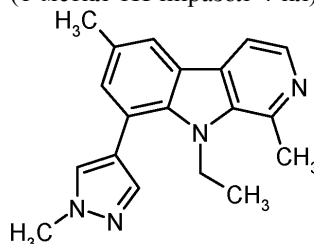
Пример 14. 8-(4-Метоксифенил)-1,6-диметил-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол



Растворили 8-бром-1,6-диметил-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол (200 мг) в смеси DME (9 мл) и воды (3 мл). После добавления карбоната натрия (310 мг) реакционную смесь продували аргоном. После нагревания с обратным холодильником добавляли смесь пинакового сложного эфира 4-метоксифенилбороновой кислоты (255 мг) и BDFP (119 мг) в сухом DMF (4 мл) в реакционную смесь посредством шприцевого насоса в течение 3 ч. Через 1 ч добавляли дополнительную порцию 59 мг BDFP в реакционную смесь. После завершения добавления посредством шприцевого насоса смесь охлаждали, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт растворяли в ЕА и фазу на основе ЕА промывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия, высушивали, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC с RP. Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали. Получали 30 мг указанного в заголовке соединения в форме его соли с трифторуксусной кислотой.

LC/MS (Способ LC5): RT=1,63 мин; масса/заряд=303,2 [M+H]⁺.

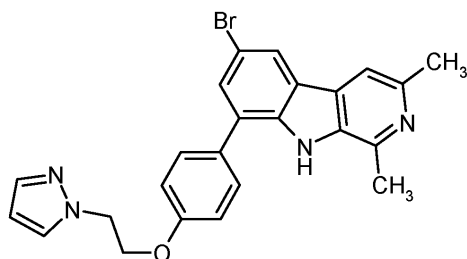
Пример 15. 9-Этил-1,6-диметил-8-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол



В реакционный сосуд для микроволновой обработки загружали 8-бром-9-этил-1,6-диметил-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол (200 мг), карбонат натрия (280 мг), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborолан-2-ил)-1Н-пиразол (206 мг), BDFP (108 мг), DME (9 мл) и воду (3 мл). Через 12 мин при 130°C в микроволновой печи смесь фильтровали и фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток растворяли в ЕА. Полученный раствор промывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC с RP. Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали. Получали 7 мг указанного в заголовке соединения в форме его соли с трифторуксусной кислотой.

LC/MS (Способ LC5): RT=1,43 мин; масса/заряд=305,2 [M+H]⁺.

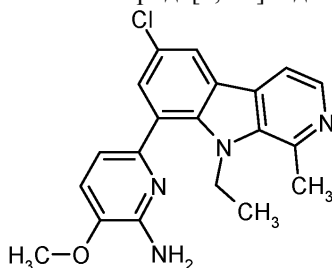
Пример 16. 6-Бром-1,3-диметил-8-[4-(2-пиразол-1-илэтокси)фенил]-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол



В реакционный сосуд для микроволновой обработки загружали 6-бром-8-йод-1,3-диметил-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол (200 мг), 1-(2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси)этил)-1Н-пиразол (157 мг), BDFP (81 мг), карбонат натрия (211 мг), DME (6 мл) и воду (2 мл). Через 10 мин при 100°C в микроволновой печи смесь охлаждали и добавляли насыщенный раствор гидрокарбоната натрия с последующим добавлением DCM. Фазы разделяли и органическую фазу высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC с RP. Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали. Получали 162 мг указанного в заголовке соединения в форме его соли с трифторуксусной кислотой.

LC/MS (Способ LC5): RT=1,67 мин; масса/заряд=461,2 [M+H]⁺.

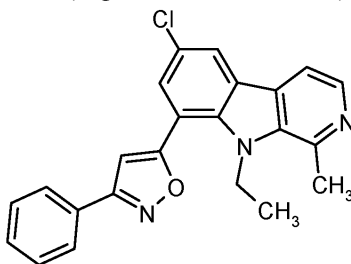
Пример 17. 6-(6-Хлор-9-этил-1-метил-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол-8-ил)-3-метокси-пиридин-2-иламин



В реакционный сосуд для микроволновой обработки загружали 6-хлор-9-этил-8-йод-1-метил-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол (250 мг), 6-амино-5-метокси-пиридин-2-илбороновую кислоту (860 мг), BDFP (111 мг), карбонат натрия (71 мг), DME (6 мл) и воду (2 мл). Через 10 мин при 100°C в микроволновой печи смесь охлаждали и фильтровали. Добавляли 1н. раствор хлористоводородной кислоты к фильтрату, который дважды промывали с помощью DCM. Водную фазу приводили к pH 9 с помощью 1н. раствора гидроксида натрия и три раза экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические фазы высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC с RP. Фракции, содержащие продукт, объединяли, ACN удаляли *in vacuo* и водный остаток лиофилизировали с получением 50 мг указанного в заголовке соединения в форме его соли с трифторуксусной кислотой.

LC/MS (Способ LC5): RT=1,42 мин; масса/заряд=367,2 [M+H]⁺.

Пример 18. 6-Хлор-9-этил-1-метил-8-(3-фенилизоксазол-5-ил)-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол



В реакционный сосуд для микроволновой обработки загружали 6-хлор-9-этил-8-йод-1-метил-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол (200 мг), 3-фенил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоксазол (176 мг), BDFP (89 мг), карбонат натрия (286 мг), DME (8 мл) и воду (3 мл). Через 15 мин при 100°C в микроволновой печи смесь охлаждали, фильтровали и добавляли насыщенный раствор гидрокарбоната натрия к фильтрату с последующим добавлением DCM. Фазы разделяли и водную фазу три раза экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические фазы высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC с RP. Фракции, содержащие продукт, объединяли, ACN удаляли *in vacuo* и оставшийся водный раствор лиофилизировали с получением 178 мг указанного в заголовке соединения в форме его соли с трифторуксусной кислотой. Обрабатывали 135 мг данной соли насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и с помощью DCM. Фазы разделяли и водную фазу дважды экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические фазы высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток обрабатывали водой, отфильтровывали посредством отсасывания и высушивали в глубоком вакууме при 40°C с полу-

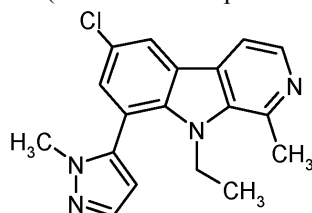
чением 106 мг указанного в заголовке соединения.

LC/MS (Способ LC8): RT=3,79 мин; масса/заряд=388,1 [M+H]⁺.

Примеры 19 и 20. 6-Хлор-9-этил-1-метил-8-(2-метил-2Н-пиразол-3-ил)-9Н-пиридо[3,4-b]индол и 6-хлор-9-этил-1-метил-8-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-9Н-пиридо[3,4-b]индол.

Растворяли 6-хлор-9-этил-1-метил-8-(1Н-пиразол-3-ил)-9Н-пиридо[3,4-b]индол (95 мг) в сухом DMF (3 мл) и добавляли гидрид натрия (15 мг) при перемешивании. После перемешивания в течение 30 мин добавляли йодметан (48 мг) и перемешивание продолжали в течение дополнительно 16 ч. Затем добавляли ЕА и раствор промывали водой и солевым раствором. Органическую фазу высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали in vacuo. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC с RP. Фракции, содержащие каждый из двух изомерных продуктов, объединяли, ACN удаляли in vacuo, водные остатки делали основными с помощью насыщенного раствора гидрокарбоната и три раза экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические фазы высушивали над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали in vacuo и остаток растворяли в воде/ACN и лиофилизировали.

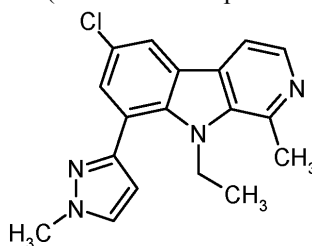
Пример 19. 6-Хлор-9-этил-1-метил-8-(2-метил-2Н-пиразол-3-ил)-9Н-пиридо[3,4-b]индол



Получали 20 мг указанного в заголовке соединения, его более полярного из двух изомеров.

LC/MS (Способ LC4): RT=1,30 мин; масса/заряд=325,2 [M+H]⁺.

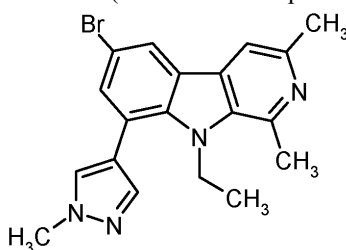
Пример 20. 6-Хлор-9-этил-1-метил-8-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-9Н-пиридо[3,4-b]индол



Получали 32 мг указанного в заголовке соединения, его менее полярного из двух изомеров.

LC/MS (Способ LC4): RT=1,32 мин; масса/заряд=325,2 [M+H]⁺.

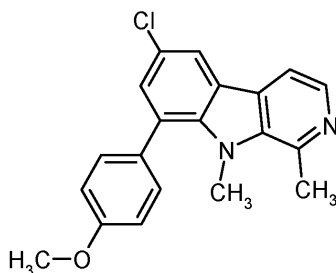
Пример 21. 6-Бром-9-этил-1,3-диметил-8-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-9Н-пиридо[3,4-b]индол



В реакционном сосуде для микроволновой обработки (20 мл) растворяли 6-бром-9-этил-8-йод-1,3-диметил-9Н-пиридо[3,4-b]индол (465 мг, 1,08 ммоль) в смеси DME (12 мл) и воды (4 мл). Затем добавляли 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (225,48 мг, 1,08 ммоль), карбонат натрия (459,43 мг, 4,33 ммоль) и BDFP (177 мг) и смесь обрабатывали в течение 10 мин при 100°C в микроволновой печи. Затем добавляли дополнительное количество 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола (112 мг) и BDFP (89 мг) и смесь нагревали в течение 12 мин при 120°C с последующим нагреванием дополнительно в течение 15 мин при 130°C в микроволновой печи. После охлаждения добавляли насыщенный раствор гидрокарбоната натрия и DCM и фазы разделяли. Органическую фазу высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали in vacuo. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC с RP. Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали с получением 280 мг указанного в заголовке соединения в форме его соли с трифторуксусной кислотой.

LC/MS (Способ LC5): RT=1,52 мин; масса/заряд=383,1 [M+H]⁺.

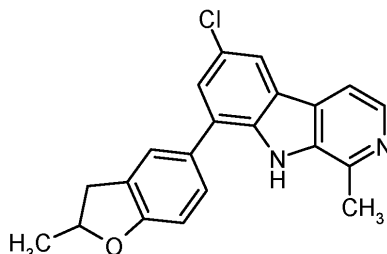
Пример 22. 6-Хлор-8-(4-метоксифенил)-1,9-диметил-9Н-пиридо[3,4-b]индол



В реакционном сосуде для микроволновой обработки (10 мл) растворяли 6-хлор-8-йод-1,9-диметил-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол (200 мг, 561 мкмоль) в смеси DME (6 мл) и воды (2 мл). Затем добавляли 2-(4-метоксифенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (131 мг, 561 мкмоль), карбонат натрия (238 мг, 2,24 ммоль) и BDFP (92 мг, 110 мкмоль) и смесь обрабатывали в течение 10 мин при 100°C и затем в течение 15 мин при 120°C в микроволновой печи. После охлаждения добавляли раствор гидрокарбоната натрия и DCM и фазы разделяли. Водную фазу три раза экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические фазы высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC с RP. Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали. Получали 47 мг указанного в заголовке соединения в форме его соли с трифторуксусной кислотой.

LC/MS (Способ LC4): RT=1,52 мин; масса/заряд=337,2 [M+H]⁺.

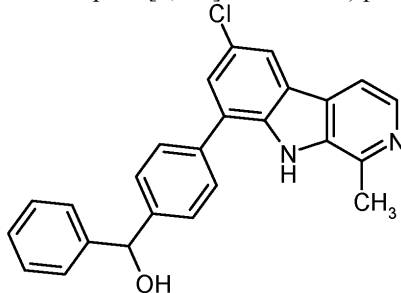
Пример 23. 6-Хлор-1-метил-8-(2-метил-2,3-дигидробензофуран-5-ил)-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол



В реакционном сосуде для микроволновой обработки (10 мл) растворяли 6-хлор-8-йод-1-метил-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол (200 мг, 580 мкмоль) в смеси DME (6 мл) и воды (2 мл). Затем добавляли 2-метил-2,3-дигидробензофуран-5-илбороновую кислоту (103,92 мг, 583,83 мкмоль), карбонат натрия (248 мг) и BDFP (95 мг) и смесь обрабатывали в течение 10 мин при 100°C в микроволновой печи. После охлаждения добавляли насыщенный раствор гидрокарбоната натрия и DCM и фазы разделяли. Водную фазу три раза экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические фазы высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC с RP. Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали с получением 120 мг указанного в заголовке соединения в форме его соли с трифторуксусной кислотой. Обрабатывали 88 мг данной соли насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и с помощью DCM. Водную фазу удаляли с использованием картриджа Chem Elut и органическую фазу концентрировали *in vacuo* с получением 52 мг указанного в заголовке соединения.

LC/MS (Способ LC4): RT=1,56 мин; масса/заряд=349,2 [M+H]⁺.

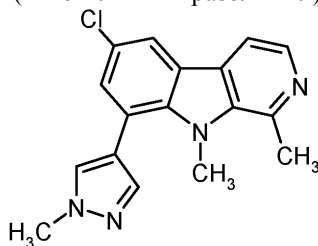
Пример 24. 4-(6-Хлор-1-метил-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол-8-ил)фенил]фенилметанол



В атмосфере аргона растворяли 4-(6-хлор-1-метил-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол-8-ил)бензальдегид (60 мг) в сухом THF при перемешивании. Раствор охлаждали до 0°C и добавляли раствор бромида фенил-магния (0,41 мл; 1М в THF) при перемешивании. После завершения добавления ледяную баню удаляли. Через 20 ч добавляли воду и водную фазу три раза экстрагировали с помощью ЕА. Объединенные органические фазы высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением DCM/MeOH (градиент). Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали *in vacuo* с получением 38 мг указанного в заголовке соединения.

LC/MS (Способ LC4): RT=1,54 мин; масса/заряд=399,2 [M+H]⁺.

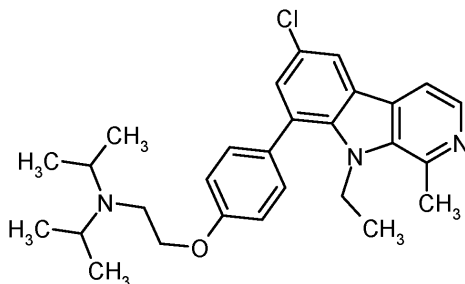
Пример 25. 6-Хлор-1,9-диметил-8-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-9Н-пиридо[3,4-б]индол



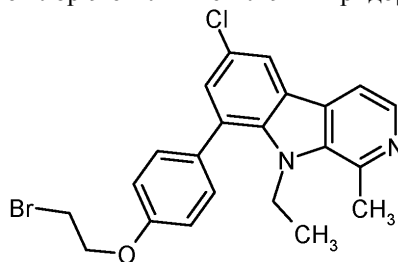
В реакционном сосуде для микроволновой обработки (10 мл) растворяли 6-хлор-8-йод-1,9-диметил-9Н-пиридо[3,4-б]индол (206 мг, 577 мкмоль) в смеси DME (6 мл) и воды (2 мл). Затем добавляли 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (120 мг, 577,70 мкмоль), карбонат натрия (244,92 мг, 2,31 ммоль) и BDFP 94 мг и смесь обрабатывали в течение 15 мин при 120°C в микроволновой печи. Для завершения превращения смесь обрабатывали в течение еще 15 мин при 120°C в микроволновой печи. После охлаждения добавляли раствор гидрокарбоната натрия и DCM и фазы разделяли. Водную фазу три раза экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические фазы высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC с RP. Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали. Полученный продукт дополнительно очищали с помощью еще одной стадии препаративной HPLC с RP с последующей стадией хроматографии на силикагеле с применением DCM/MeOH (градиент) с получением 12 мг указанного в заголовке соединения.

LC/MS (Способ LC4): RT=1,24 мин; масса/заряд=311,2 [M+H]⁺.

Пример 26. (2-[4-(6-Хлор-9-этил-1-метил-9Н-пиридо[3,4-б]индол-8-ил)фенокси]этил)диизопропиламин



а) 8-(4-(2-Бромэтоксифенил)-6-хлор-9-этил-1-метил-9Н-пиридо[3,4-б]индол



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично синтезу соединения из примера 31 с применением 4-(2-бромэтоксифенил)бороновой кислоты.

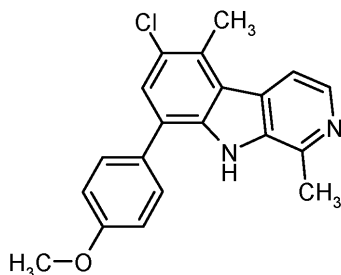
LC/MS (Способ LC8): RT=3,89 мин; масса/заряд=443,2 [M+H]⁺.

б) (2-[4-(6-Хлор-9-этил-1-метил-9Н-пиридо[3,4-б]индол-8-ил)фенокси]этил)диизопропиламин.

В сосуде для микроволновой обработки растворяли 8-(4-(2-бромэтоксифенил)-6-хлор-9-этил-1-метил-9Н-пиридо[3,4-б]индол (70 мг) в диизопропилаmine (3 мл). Смесь обрабатывали в течение 10 ч при 100°C в микроволновой печи. После охлаждения амин удаляли *in vacuo* и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением DCM/MeOH (градиент). Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали *in vacuo*. Остаток растворяли в смеси ACN и воды, содержащей 0,05% хлороводорода, и раствор лиофилизировали. Получали 14 мг указанного в заголовке соединения в форме (2-[4-(6-хлор-9-этил-1-метил-9Н-пиридо[3,4-б]индол-8-ил)фенокси]этил)диизопропиламина дигидрохлорида.

LC/MS (Способ LC8): RT=2,74 мин; масса/заряд=464,3 [M+H]⁺.

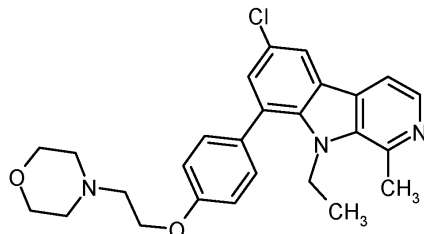
Пример 27. 6-Хлор-8-(4-метоксифенил)-1,5-диметил-9Н-пиридо[3,4-б]индол



В реакционном сосуде для микроволновой обработки (10 мл) растворяли 6-хлор-8-йод-1,5-диметил-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол (180 мг, 504,78 мкмоль) в смеси DME (6 мл) и воды (2 мл). Затем добавляли 2-(4-метоксифенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (118,17 мг, 504,78 мкмоль), карбонат натрия (214,00 мг, 2,02 ммоль) и BDFP (82,44 мг, 100,96 мкмоль) и смесь обрабатывали в течение 15 мин при 120°C в микроволновой печи. После охлаждения добавляли раствор гидрокарбоната натрия и DCM и фазы разделяли. Водную фазу три раза экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические фазы высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC с RP. Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали. Получали 92 мг указанного в заголовке соединения в форме его соли с трифторуксусной кислотой.

LC/MS (Способ LC4): RT=1,56 мин; масса/заряд=337,2 [M+H]⁺.

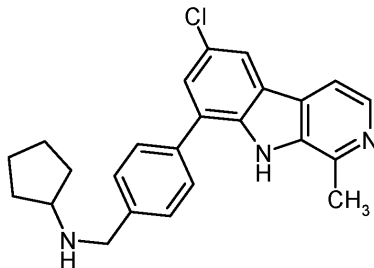
Пример 28. 6-Хлор-9-этил-1-метил-8-[4-(2-морфолин-4-илэтокси)фенил]-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол



В сосуде для микроволновой обработки растворяли 8-(4-(2-бромэтокси)фенил)-6-хлор-9-этил-1-метил-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол (31 мг) в морфолине (2 мл). Смесь обрабатывали в течение 15 мин при 100°C в микроволновой печи. После охлаждения амин удаляли *in vacuo* и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением DCM/MeOH (градиент). Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали *in vacuo*. Остаток растворяли в смеси ACN и воды, содержащей 0,05% хлористоводородной кислоты, и лиофилизировали. Получали 25 мг указанного в заголовке соединения в форме 6-хлор-9-этил-1-метил-8-[4-(2-морфолин-4-илэтокси)фенил]-9Н-пиридо[3,4-*b*]индола дигидрохлорида.

LC/MS (Способ LC8): RT=2,48 мин; масса/заряд=450,3 [M+H]⁺.

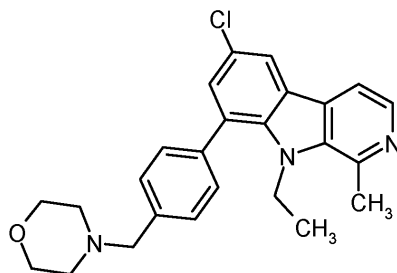
Пример 29. [4-(6-Хлор-1-метил-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол-8-ил)бензил]циклопентиламин



Растворяли 4-(6-хлор-1-метил-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол-8-ил) бензиламин (80 мг) в DME (2 мл) и уксусной кислоте (0,2 50 мл). После добавления циклопентанона (127 мг) реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре. Затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (111 мг). После перемешивания в течение 2 ч в реакционную смесь добавляли DCM и раствор промывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и солевым раствором. Органическую фазу высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC с RP. Фракции, содержащие продукт, объединяли, ACN удаляли *in vacuo* и остаток лиофилизировали с получением 88 мг указанного в заголовке соединения в форме его соли с трифторуксусной кислотой. Обрабатывали 65 мг данной соли насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и с помощью ЕА. Фазы разделяли и водную фазу дважды экстрагировали с помощью ЕА. Объединенные органические фазы высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением 44 мг указанного в заголовке соединения.

LC/MS (Способ LC4): RT=1,15 мин; масса/заряд=390,2 [M+H]⁺.

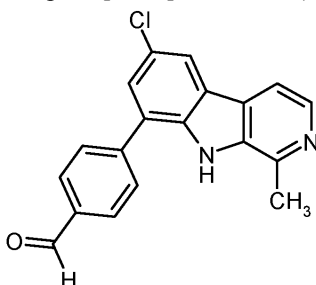
Пример 30. 6-Хлор-9-этил-1-метил-8-(4-морфолин-4-илметилфенил)-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол



Растворили 4-(6-хлор-9-этил-1-метил-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол-8-ил)бензальдегид (94 мг) в DME (2 мл) и уксусной кислоте (0,16 мл). После добавления морфолина (28 мг) реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре. Затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (144 мг). После перемешивания в течение 16 ч в реакционную смесь добавляли DCM, раствор промывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и солевым раствором. Органическую фазу высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC с RP. Фракции, содержащие продукт, объединяли, ACN удаляли *in vacuo* и остаток лиофилизировали с получением 45 мг указанного в заголовке соединения в форме его соли с трифторуксусной кислотой.

LC/MS (Способ LC4): RT=1,07 мин; масса/заряд=420,3 [M+H]⁺.

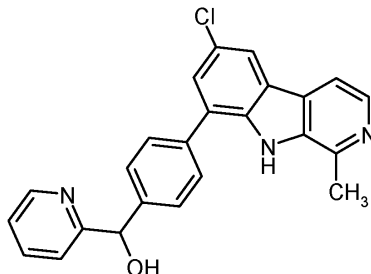
Пример 31. 4-(6-Хлор-1-метил-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол-8-ил)бензальдегид



В реакционном сосуде для микроволновой обработки (10 мл) растворяли 6-хлор-8-йод-1-метил-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол (150 мг) в смеси DME (5 мл) и воды (1,5 мл). Затем добавляли 4-формилфенилбороновую кислоту (66 мг), карбонат натрия (185 мг) и BDFP (72 мг) и смесь обрабатывали в течение 10 мин при 100°C в микроволновой печи. После охлаждения добавляли воду и DCM и фазы разделяли. Водную фазу три раза экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические фазы высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC с RP. Фракции, содержащие продукт, объединяли, ACN удаляли *in vacuo* и остаток нейтрализовали с помощью насыщенного раствора гидрокарбоната натрия. После экстрагирования с помощью DCM (три раза) органические фазы объединяли, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением 60 мг указанного в заголовке соединения. Часть данного продукта растворяли в смеси воды, ACN и TFA и лиофилизировали с получением 10 мг указанного в заголовке соединения в форме его соли с трифторуксусной кислотой.

LC/MS (Способ LC4): RT=1,40 мин; масса/заряд=321,1 [M+H]⁺.

Пример 32. [4-(6-Хлор-1-метил-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол-8-ил)фенил]пиридин-2-илметанол

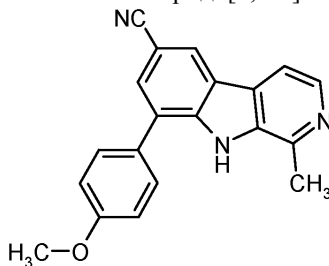


В атмосфере аргона растворяли 4-(6-хлор-9-этил-1-метил-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол-8-ил)бензальдегид (60 мг) в сухом THF (10 мл) при перемешивании. Раствор охлаждали до 0°C и добавляли бромид 2-пиридилмагния (2,24 мл; 0,25М в THF) при перемешивании. После завершения добавления ледяную баню удаляли. Через 1 ч добавляли дополнительное количество бромид 2-пиридилмагния (1,12 мл). Через 1,5 ч добавляли насыщенный раствор хлорида аммония и водную фазу три раза экстрагировали с помощью EA. Объединенные органические фазы высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением HEP/EA (градиент). Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали *in vacuo*. Продукт очищали с

помощью препаративной HPLC с RP. Фракции, содержащие продукт, объединяли, ACN удаляли *in vacuo* и остаток лиофилизировали с получением 60 мг указанного в заголовке соединения в форме его соли с трифторуксусной кислотой.

LC/MS (Способ LC4): RT=1,30 мин; масса/заряд=400,2 [M+H]⁺.

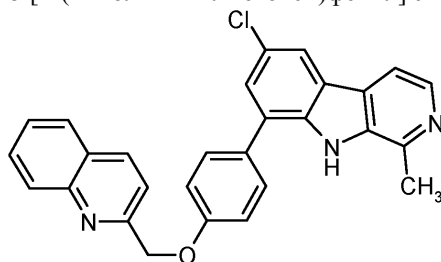
Пример 33. 8-(4-Метоксифенил)-1-метил-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол-6-карбонитрил



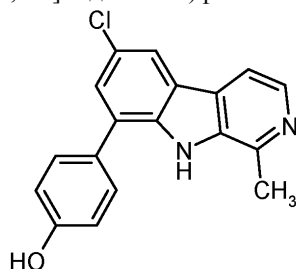
В сосуде для микроволновой обработки растворяли 6-бром-8-(4-метоксифенил)-1-метил-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол (100 мг, 272,30 мкмоль) в NMP (5 мл) и добавляли цианид меди(I) (487,77 мг, 5,45 ммоль). Смесь обрабатывали в течение 2 ч при 200°C в микроволновой печи. После охлаждения добавляли насыщенный раствор хлорида аммония и водную фазу три раза экстрагировали с помощью ЕА. Объединенные органические фазы высушивали с помощью сульфата натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC с RP. Фракции, содержащие продукт, объединяли, ACN удаляли *in vacuo* и остаток лиофилизировали с получением 30 мг указанного в заголовке соединения в форме его соли с трифторуксусной кислотой.

LC/MS (Способ LC4): RT=1,32 мин; масса/заряд=314,2 [M+H]⁺.

Пример 34. 6-Хлор-1-метил-8-[4-(хинолин-2-илметокси)фенил]-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол



а) 4-(6-Хлор-1-метил-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол-8-ил)фенол



В реакционный сосуд для микроволновой обработки загружали 6-хлор-8-йод-1-метил-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол (200 мг), 4-гидроксифенилбороновую кислоту (201 мг), BDFP (96 мг), карбонат натрия (248 мг), DME (8 мл) и воду (3 мл). Через 15 мин при 100°C в микроволновой печи смесь охлаждали, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Добавляли ЕА к остатку и органическую фазу дважды промывали водой, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением 167 мг указанного в заголовке соединения, которое непосредственно применяли на следующей стадии.

б) 6-Хлор-1-метил-8-[4-(хинолин-2-илметокси)фенил]-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол.

Растворяли 4-(6-хлор-1-метил-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол-8-ил)фенол (167 мг) в DMF (5 мл). После добавления 2-(хлорметил)хинолина гидрохлорида (125 мг) реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при 60°C. Затем добавляли воду и водную фазу три раза экстрагировали с помощью ЕА. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC с RP. Фракции, содержащие продукт, объединяли, ACN удаляли *in vacuo* и образованный осадок отфильтровывали посредством отсасывания и высушивали при 40°C с получением 50 мг указанного в заголовке соединения в форме его соли с трифторуксусной кислотой. Обрабатывали 36 мг данной соли насыщенным раствором гидрокарбоната натрия, твердое вещество отфильтровывали посредством отсасывания, промывали водой и высушивали при 40°C с получением 20 мг указанного в заголовке соединения.

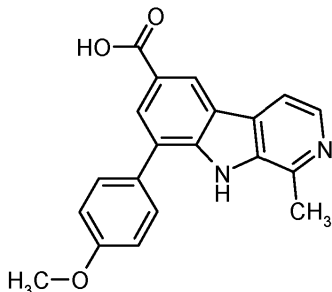
LC/MS (Способ LC4): RT=1,62 мин; масса/заряд=450,3 [M+H]⁺.

Примеры 35 и 36. 8-(4-Метоксифенил)-1-метил-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол-6-карбоновая кислота и 8-

(4-метоксифенил)-1-метил-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол-6-карбоксамид.

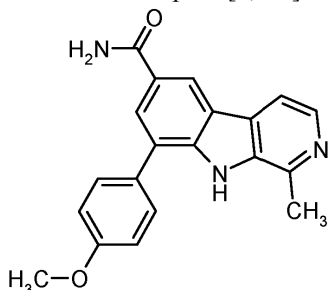
Суспендировали соль трифторуксусной кислоты и 8-(4-метоксифенил)-1-метил-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол-6-карбонитрила (21 мг) в концентрированной серной кислоте (3 мл) при охлаждении на ледяной бане и нагревали в течение 4 ч при 90°C. После охлаждения смесь концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC с RP. Фракции, содержащие каждый из двух продуктов, объединяли, ACN удаляли *in vacuo* и остаток лиофилизировали.

Пример 35. 8-(4-Метоксифенил)-1-метил-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол-6-карбоновая кислота



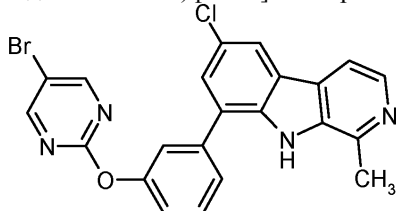
Получали 4 мг указанного в заголовке соединения в форме его соли с трифторуксусной кислотой. LC/MS (Способ LC4): RT=1,15 мин; масса/заряд=333,2 [M+H]⁺.

Пример 36. 8-(4-Метоксифенил)-1-метил-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол-6-карбоксамид

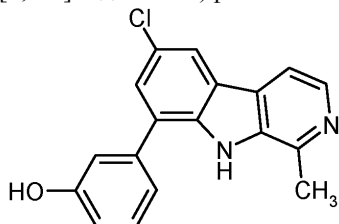


Получали 7 мг указанного в заголовке соединения в форме его соли с трифторуксусной кислотой. LC/MS (Способ LC8): RT=2,33 мин; масса/заряд=332,2 [M+H]⁺.

Пример 37. 8-[3-(5-Бромпиридин-2-илокси)фенил]-6-хлор-1-метил-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол



а) 3-(6-Хлор-1-метил-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол-8-ил)фенол



В три реакционных сосуда для микроволновой обработки загружали 6-хлор-8-йод-1-метил-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол (200 мг), 3-гидроксифенилбороновую кислоту (200 мг), карбонат натрия (247 мг), BDFP (96 мг), DME (8 мл) и воду (3 мл). Через 15 мин при 100°C в микроволновой печи смеси из трех сосудов объединяли, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Добавляли ЕА в остаток и органическую фазу дважды промывали водой, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток обрабатывали диэтиловым эфиром и отфильтровывали посредством отсасывания с получением 541 мг указанного в заголовке соединения, которое непосредственно применяли на следующей стадии.

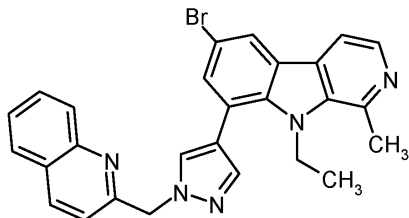
б) 8-[3-(5-Бромпиридин-2-илокси)фенил]-6-хлор-1-метил-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол.

Растворяли 4-(6-хлор-1-метил-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол-8-ил)фенол (135 мг) в DMF (5 мл). После добавления 5-бром-2-хлорпиридина (101 мг) реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при 60°C. Затем добавляли воду и водную фазу три раза экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC с RP. Фракцию, содержащую

продукт, объединяли, ACN удаляли *in vacuo* и остаток лиофилизировали. Продукт дополнительно очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением ЕА/НЕР (от 1:1 до 1:0). Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали *in vacuo*. Остаток лиофилизировали в воде/ТФА с получением 48 мг указанного в заголовке соединения в форме его соли с трифторуксусной кислотой.

LC/MS (Способ LC5): RT=1,54 мин; масса/заряд=465,1 [M+H]⁺.

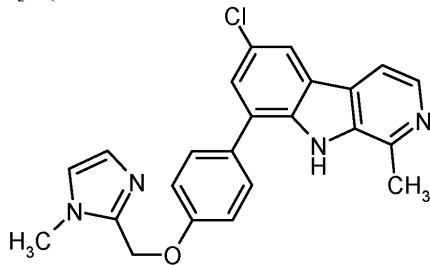
Пример 38. 6-Бром-9-этил-1-метил-8-(1-хинолин-2-илметил-1Н-пиразол-4-ил)-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол



В реакционном сосуде для микроволновой обработки (10 мл) добавляли сухой DMF (5 мл) к 6-бром-9-этил-1-метил-8-(1Н-пиразол-4-ил)-9Н-пиридо[3,4-*b*]индолу (50 мг, 140,75 мкмоль) и 2-(хлорметил)хинолина гидрохлориду (45,20 мг, 211,13 мкмоль) с последующим добавлением карбоната цезия (138 мг). Смесь обрабатывали в течение 2 ч при 120°C в микроволновой печи. Затем добавляли дополнительное количество карбоната цезия (69 мг) и смесь обрабатывали в течение еще 2 ч при 120°C в микроволновой печи. После фильтрации смесь концентрировали *in vacuo* и остаток очищали с помощью препаративной HPLC с RP. Фракции, содержащие продукт, объединяли, ACN удаляли *in vacuo* и остаток лиофилизировали с получением 42 мг указанного в заголовке соединения в форме его соли с трифторуксусной кислотой.

LC/MS (Способ LC4): RT=1,50 мин; масса/заряд=496, 3 [M+H]⁺.

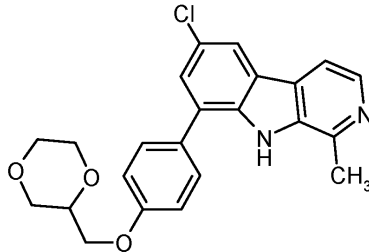
Пример 39. 6-Хлор-1-метил-8-[4-(1-метил-1Н-имидазол-2-илметокси)фенил]-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол



Добавляли сухой DMF (4 мл) к 4-(6-хлор-1-метил-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол-8-ил)фенолу (90 мг), 2-(хлорметил)-1-метил-1Н-имидазола гидрохлориду (49 мг) и карбонату калия (201 мг) и смесь перемешивали в течение 2 ч при 60°C. Затем добавляли воду и осадок отфильтровывали посредством отсасывания и очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением ЕА/НЕР (от 2:3 до 1:0), с последующим применением DCM. Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали *in vacuo*. Остаток растворяли в 1н. растворе хлористоводородной кислоты и раствор промывали с помощью DCM. Затем добавляли 1н. раствор гидроксида натрия и осадок отфильтровывали. После промывания водой осадок высушивали при 40°C с получением 23 мг указанного в заголовке соединения.

LC/MS (Способ LC5): RT=1,11 мин; масса/заряд=403,2 [M+H]⁺.

Пример 40. 6-Хлор-8-[4-(1,4-диоксан-2-илметокси)фенил]-1-метил-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол

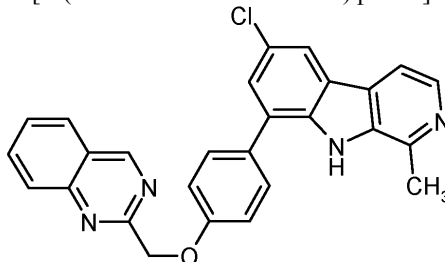


Добавляли сухой DMF (4 мл) к 4-(6-хлор-1-метил-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол-8-ил)фенолу (100 мг), 1,4-диоксан-2-илметил-4-метилбензолсульфонату (97 мг) и карбонату цезия (530 мг) и смесь перемешивали в течение 4 ч при 80°C. Затем добавляли насыщенный раствор гидрокарбоната натрия и водную фазу три раза экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические фазы высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC с RP. Фракции, содержащие продукт, объединяли, ACN удаляли *in vacuo* и остаток лиофилизировали с получением 62 мг указанного в заголовке соединения в форме его соли с трифторуксусной кислотой. Обрабатывали 33 мг данной соли насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и с помощью DCM. После разделения фаз водную фазу дважды экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические

ские фазы высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали in vacuo с получением 12 мг указанного в заголовке соединения.

LC/MS (Способ LC5): RT=1,45 мин; масса/заряд=409,3 [M+H]⁺.

Пример 41. 6-Хлор-1-метил-8-[4-(хиназолин-2-илметокси)фенил]-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол



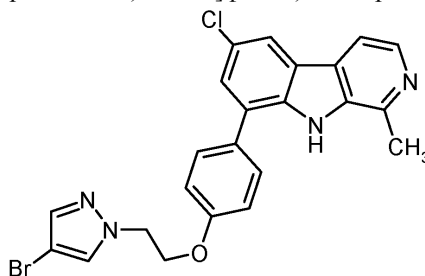
Добавляли сухой DMF (4 мл) к 4-(6-хлор-1-метил-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол-8-ил)фенолу (100 мг), 2-(хлорметил)хиназолину (61 мг) и карбонату калия (224 мг) и смесь перемешивали в течение 4 ч при 80°C. Затем добавляли дополнительное количество карбоната калия (10 мг) и смесь перемешивали в течение еще 3 ч при 80°C. После охлаждения добавляли насыщенный раствор гидрокарбоната натрия и водную фазу три раза экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические фазы высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали in vacuo. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC с RP. Фракции, содержащие продукт, объединяли, ACN удаляли in vacuo и остаток лиофилизировали с получением 37 мг указанного в заголовке соединения в форме его соли с трифторуксусной кислотой. Обработывали 29 мг данной соли насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и смесь перемешивали в течение 2 ч. Затем твердое вещество отфильтровывали, промывали водой и высушивали при 40°C с получением 18 мг указанного в заголовке соединения.

LC/MS (Способ LC5): RT=1,51 мин; масса/заряд=451,2 [M+H]⁺.

Примеры 42 и 43. 8-(4-[2-(4-Бром-1Н-пиразол-1-ил)этокси]фенил)-6-хлор-1-метил-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол и 3-бром-8-(4-[2-(4-бром-1Н-пиразол-1-ил)этокси]фенил)-6-хлор-1-метил-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол.

Добавляли сухой DMF (4 мл) к 8-(4-(2-(1Н-пиразол-1-ил)этокси)фенил)-6-хлор-1-метил-9Н-пиридо[3,4-*b*]индолу (52 мг) с последующим добавлением N-бромсукцинимид (44 мг). Смесь перемешивали в течение 3 ч при 40°C. Добавляли дополнительное количество N-бромсукцинимид (22 мг) и смесь перемешивали в течение еще 3 ч при 40°C. После отстаивания в течение ночи при комнатной температуре добавляли воду и водную фазу три раза экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические фазы высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали in vacuo. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC с RP. Фракцию, содержащую каждый из двух продуктов, объединяли, ACN удаляли in vacuo и остаток лиофилизировали.

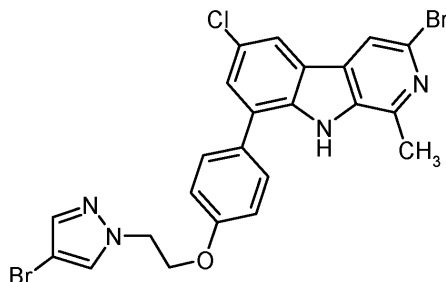
Пример 42. 8-(4-[2-(4-Бромпиразол-1-ил)этокси]фенил)-6-хлор-1-метил-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол



Получали 7 мг указанного в заголовке соединения в форме его соли с трифторуксусной кислотой.

LC/MS (Способ LC5): RT=1,57 мин; масса/заряд=481,1 [M+H]⁺.

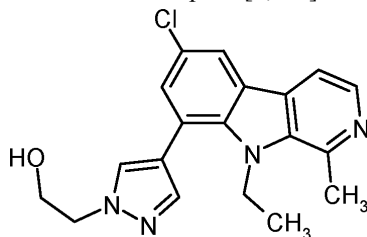
Пример 43. 3-Бром-8-(4-[2-(4-бромпиразол-1-ил)этокси]фенил)-6-хлор-1-метил-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол



Получали 5 мг указанного в заголовке соединения в форме его соли с трифторуксусной кислотой.

LC/MS (Способ LC5): RT=2,13 мин; масса/заряд=559,0 [M+H]⁺.

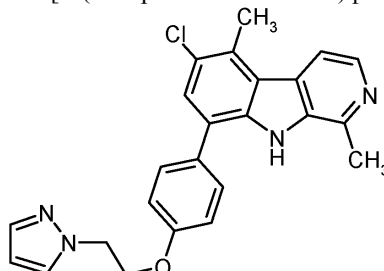
Пример 44. 2-[4-(6-Хлор-9-этил-1-метил-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол-8-ил)пиразол-1-ил]этанол



Перемешивали соль трифторуксусной кислоты и 8-(1-((1,3-диоксолан-2-ил)метил)-1Н-пиразол-4-ил)-6-хлор-9-этил-1-метил-9Н-пиридо [3,4-*b*]индола (55 мг) в смеси ACN (1,5 мл) и 2н. раствора хлористоводородной кислоты (0,5 мл) в течение 16 ч. После удаления растворителя *in vacuo* остаток очищали с помощью препаративной HPLC с RP. Фракции, содержащие продукт, объединяли, ACN удаляли *in vacuo* и остаток лиофилизировали с получением 18 мг указанного в заголовке соединения в форме его соли с трифторуксусной кислотой.

LC/MS (Способ LC4): RT=1,16 мин; масса/заряд=355,2 [M+H]⁺.

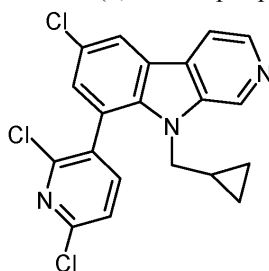
Пример 45. 6-Хлор-1,5-диметил-8-[4-(2-пиразол-1-илэтокси)фенил]-9Н-пиридо[3,4-*b*]пиридин



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично синтезу соединения из примера 8 с применением 185 мг 6-хлор-8-йод-1,5-диметил-9Н-пиридо[3,4-*b*]индола и 170 мг 1-(2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси)этил)-1Н-пиразола и с обработкой реакционной смеси в микроволновой печи в течение 15 мин при 100°C. После очистки с помощью HPLC остаток, полученный при экстрагировании с помощью ЕА, непосредственно лиофилизировали с применением воды/ACN в качестве растворителя. Получали 129 мг указанного в заголовке соединения.

LC/MS (Способ LC5): RT=1,52 мин; масса/заряд=417,1 [M+H]⁺.

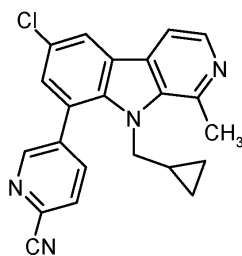
Пример 46. 6-Хлор-9-циклопропилметил-8-(2,6-дихлорпиридин-3-ил)пиридо[3,4-*b*]индол



Растворяли 8-бром-6-хлор-9-циклопропилметилпиридо[3,4-*b*]индол (3 г, 8,94 ммоль) в дегазированной DME (150 мл) и дегазированной воде (48 мл). После добавления карбоната натрия (3,8 г, 35,75 ммоль) реакционную смесь продували аргоном. После нагревания с обратным холодильником растворяли 2,6-дихлор-3-пиридинилбороновую кислоту (3,4 г, 17,72 ммоль) и BDFP (1,46 г, 1,79 ммоль) в сухом DMF (45 мл) и раствор добавляли в реакционную смесь посредством шприцевого насоса в течение 8 ч. Через 2,5 ч. добавляли дополнительное количество 1,46 г (1,79 ммоль) BDFP в реакционную смесь. После завершения добавления посредством шприцевого насоса смесь охлаждали, фильтровали, осадок промывали с помощью DCM и фильтрат концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC. Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали. Получали 1,33 г указанного в заголовке соединения в форме соли трифторуксусной кислоты и 6-хлор-9-циклопропилметил-8-(2,6-дихлорпиридин-3-ил)пиридо[3,4-*b*]индола. Данную соль растворяли в ЕА и раствор промывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и водой. Органическую фазу высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью хроматографии на картридже 30 г SiO₂ (ЕА:НЕР 4:1). Фракции, содержащие продукт, концентрировали *in vacuo* и остаток обрабатывали смесью НЕР/ЕА (15 мл, 4:1) и смесь обрабатывали в ультразвуковой ванне. Растворитель удаляли *in vacuo* и полученное твердое вещество высушивали в глубоком вакууме с получением 711 мг указанного в заголовке соединения.

LC/MS (Способ LC3): RT=1,08 мин; масса/заряд=402,0 [M+H]⁺.

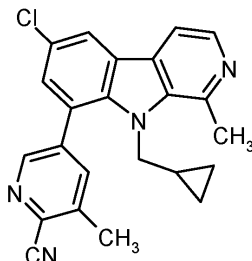
Пример 47. 5-(6-Хлор-9-циклопропилметил-1-метил-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол-8-ил)пиридин-2-карбонитрил



Загружали дегазированный диоксан (15 мл, абс.) и дегазированную воду (4 мл) в двугорлую колбу объемом 25 мл в атмосфере аргона. Добавляли 8-бром-6-хлор-9-циклопропилметил-1-метилпиридо[3,4-*b*]индол (300 мг, 0,86 ммоль), карбонат натрия (272,8 мг, 2,57 ммоль), пинаколовый сложный эфир 2-цианопиридин-5-бороновой кислоты (217,0 мг, 0,94 ммоль) и BDFP (175,2 мг, 0,21 ммоль) и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 12 ч. Добавляли ЕА (5 мл), реакционную смесь фильтровали через картридж кизельгура и элюировали с помощью ЕА (4×10 мл). Объединенные органические фазы концентрировали и остаток очищали с помощью препаративной HPLC. Получали 149 мг (36%) указанного в заголовке соединения в форме его соли с трифторуксусной кислотой.

LC/MS (Способ LC6): RT=1,10 мин; масса/заряд=373,2 [M+H]⁺.

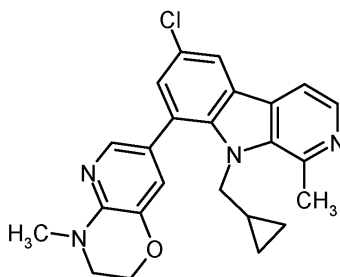
Пример 48. 5-(6-Хлор-9-циклопропилметил-1-метил-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол-8-ил)-3-метилпиридин-2-карбонитрил



Подвергали реакции 8-бром-6-хлор-9-циклопропилметил-1-метилпиридо[3,4-*b*]индол (300,0 мг, 0,86 ммоль), карбонат цезия (559,0 мг, 1,72 ммоль), BDFP (201,0 мг, 0,25 ммоль) и пинаколовый сложный эфир 2-циано-3-метилпиридин-5-бороновой кислоты (419 мг, 1,72 ммоль) и подвергали обработке, аналогичной описанной для соединения из примера 47. Получали 273 мг (64%) указанного в заголовке соединения в форме его соли с трифторуксусной кислотой.

LC/MS (Способ LC6): RT=1,13 мин; масса/заряд=387,1 [M+H]⁺.

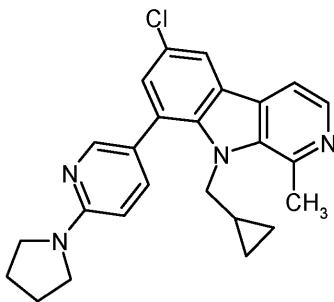
Пример 49. 6-Хлор-9-циклопропилметил-1-метил-8-(4-метил-3,4-дигидро-2Н-пиридо[3,2-*b*][1,4]оксазин-7-ил)-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол



Подвергали реакции 8-бром-6-хлор-9-циклопропилметил-1-метилпиридо[3,4-*b*]индол (250,0 мг, 0,71 ммоль), карбонат натрия (227,3 мг, 2,15 ммоль), BDFP (146,0 мг, 0,18 ммоль) и 4-метил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-2Н-пиридо[3,2-*b*][1,4]оксазин (197 мг, 0,72 ммоль) и подвергали обработке, аналогичной описанной для соединения из примера 47. Получали 335 мг (88%) указанного в заголовке соединения в форме его соли с трифторуксусной кислотой.

LC/MS (Способ LC6): RT=1,09 мин; масса/заряд=419,2 [M+H]⁺.

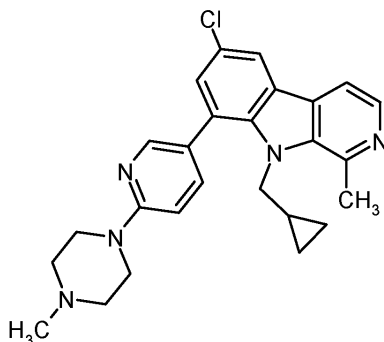
Пример 50. 6-Хлор-9-циклопропилметил-1-метил-8-(6-пирролидин-1-илпиридин-3-ил)-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол



Подвергали реакции 8-бром-6-хлор-9-циклопропилметил-1-метилпиридо[3,4-*b*]индол (270 мг, 0,77 ммоль), карбонат цезия (403 мг, 1,54 ммоль), 2-(пирролидин-1-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1, 3,2-диоксаборолан-2-ил) пиридин (424 мг, 1,55 ммоль) и BDFP (45 мг) и подвергали обработке, аналогичной описанной для соединения из примера 47. Получали 213 мг (52%) указанного в заголовке соединения в форме его соли с трифторуксусной кислотой.

LC/MS (Способ LC6): RT=1,01 мин; масса/заряд=417,2 [M+H]⁺.

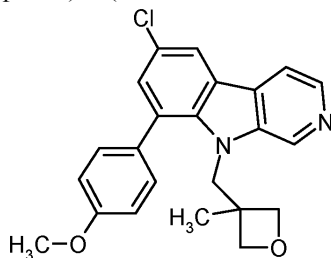
Пример 51. 6-Хлор-9-циклопропилметил-1-метил-8-[6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]пиридо[3,4-*b*]индол



Подвергали реакции 8-бром-6-хлор-9-циклопропилметил-1-метилпиридо[3,4-*b*]индол (270 мг, 0,77 ммоль), карбонат цезия (504 мг, 1,55 ммоль), пинаколовый сложный эфир 2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-5-бороновой кислоты (469 мг, 1,55 ммоль) и BDFP (181 мг, 0,22 ммоль) и подвергали обработке, аналогичной описанной для соединения из примера 47. Получали 320 мг (74%) указанного в заголовке соединения в форме его соли с трифторуксусной кислотой.

LC/MS (Способ LC6): RT=0,93 мин; масса/заряд=446,2 [M+H]⁺.

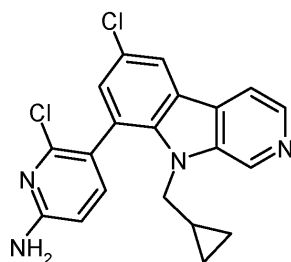
Пример 52. 6-Хлор-8-(4-метоксифенил)-9-(3-метилоксетан-3-илметил)-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол



В реакционный сосуд для микроволновой обработки загружали 8-бром-6-хлор-9-(3-метилоксетан-3-илметил)-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол (173 мг), карбонат натрия (201 мг), 2-(4-метоксифенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (166 мг), BDFP (77 мг), DME (6 мл) и воду (2 мл). Через 12 мин при 130°C в микроволновой печи смесь фильтровали и фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток сначала очищали с помощью хроматографии на силикагеле с последующей дополнительной очисткой с помощью препаративной HPLC с RP. Фракции, содержащие продукт, объединяли, ACN удаляли *in vacuo*, водную фазу приводили к основному pH с помощью насыщенного раствора гидрокарбоната натрия и три раза экстрагировали с помощью EA. Объединенные органические фазы высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением 103 мг указанного в заголовке соединения.

LC/MS (Способ LC5): RT=1,70 мин; масса/заряд=393,3 [M+H]⁺.

Пример 53. 6-Хлор-5-(6-хлор-9-циклопропилметил-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол-8-ил)пиридин-2-иламин



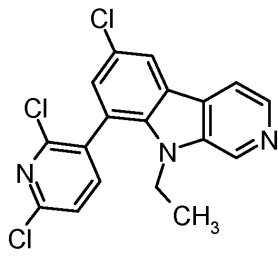
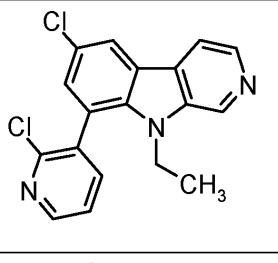
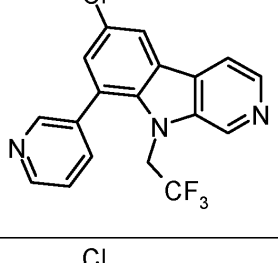
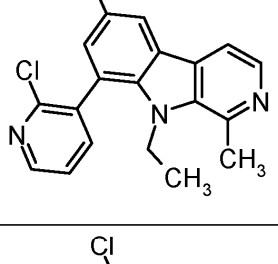
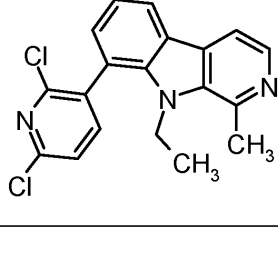
В сосуде для микроволновой обработки растворяли 6-хлор-9-циклопропилметил-8-(2,6-дихлорпиридин-3-ил)пиридо[3,4-*b*]индол (20 мг) в *N*-метил-2-пирролидиноне (0,5 мл) и добавляли раствор аммиака (0,1 мл, 25% в воде). Через 2 ч при 160°C в микроволновой печи добавляли дополнительное количество раствора аммиака (0,1 мл) и нагревание продолжали в течение 1,75 ч при 200°C. После охлаждения смесь концентрировали *in vacuo* и остаток очищали с помощью препаративной HPLC с RP. Фракции, содержащие продукт, объединяли, ACN удаляли *in vacuo* и остаток лиофилизировали с получением 30 мг указанного в заголовке соединения в форме его соли с трифторуксусной кислотой.

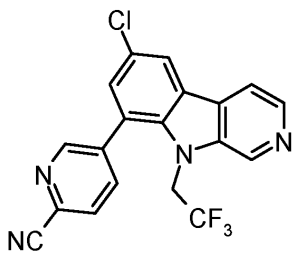
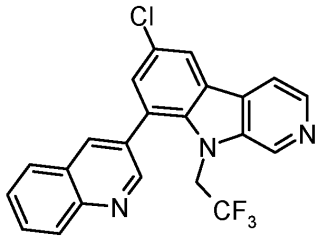
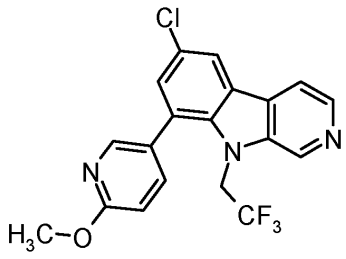
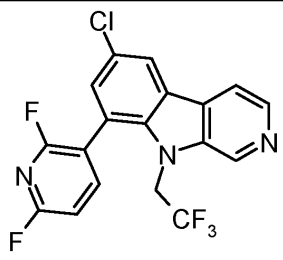
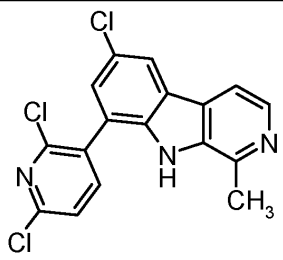
LC/MS (Способ LC5): RT=1,59 мин; масса/заряд=383,1 [M+H]⁺.

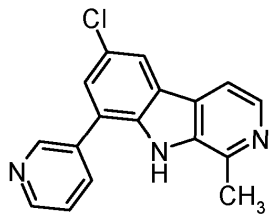
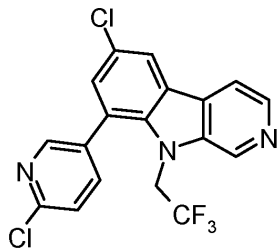
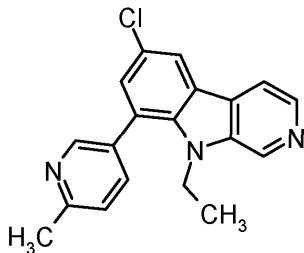
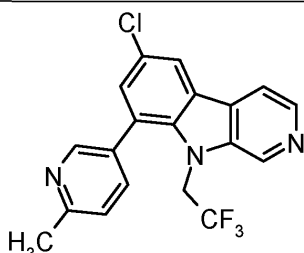
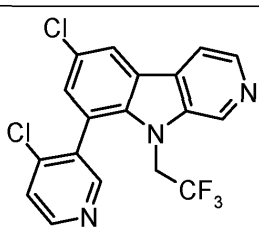
Примеры соединений формулы I, перечисленные в табл. 1, синтезировали аналогично способам синтеза примеров соединений формулы I, описанным выше. В табл. 1, в колонке "№ прим." указан номер примера, в колонке "LC/MS" указан номер способа HPLC, описанного выше, который применяли при получении характеристик иллюстративного соединения с помощью LC/MS, в колонке "RT" указано наблюдаемое время удерживания при HPLC в минутах, и в колонке "MS" указано отношение массы к заряду, масса/заряд, наблюдаемого молекулярного иона или связанного иона, а также вид иона. Как и в случае соединений формулы I, синтез которых подробно описан выше, способ ионизации при получении характеристик с помощью MS представлял собой ES⁺, если указанный ион представляет собой [M+H]⁺ или другой положительный ион, и ES⁻, если указанный ион представляет собой [M-H]⁻ или другой отрицательный ион.

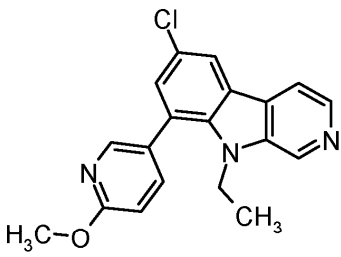
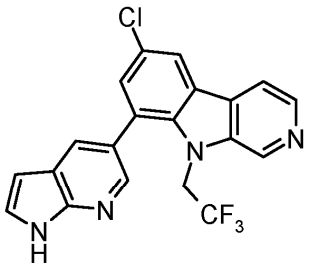
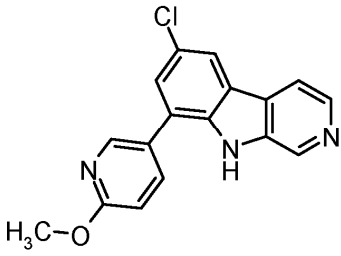
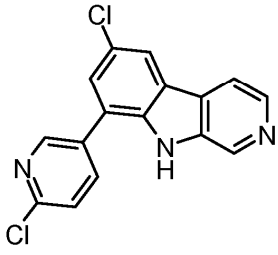
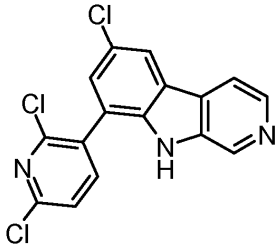
Таблица 1

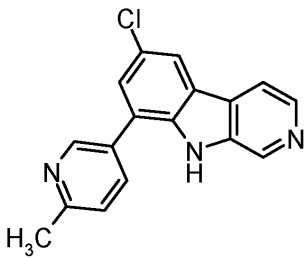
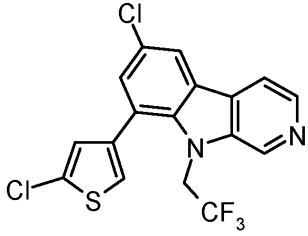
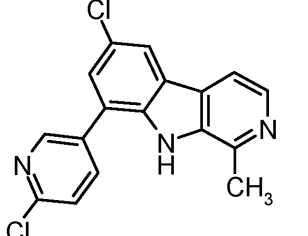
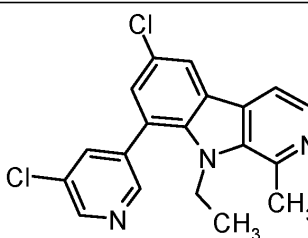
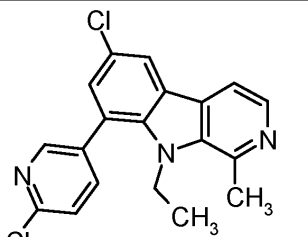
№ прим.	Структура	Название	LC/MS	RT [мин.]	MS
54		6-Хлор-8-(6-хлорпиридин-3-ил)-9-этил-9H-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол	LC10	2,77	342,0 [M+H] ⁺

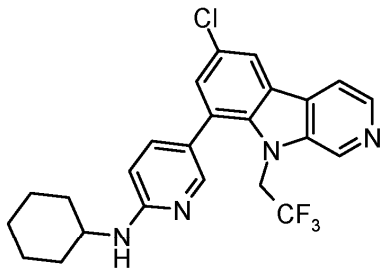
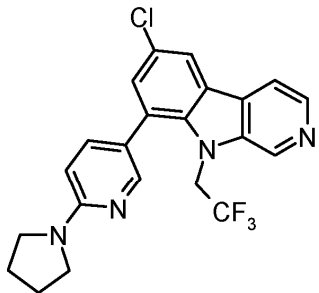
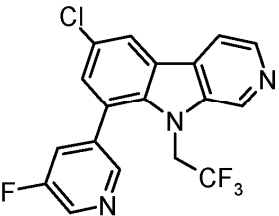
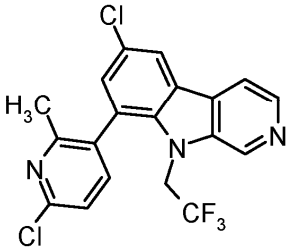
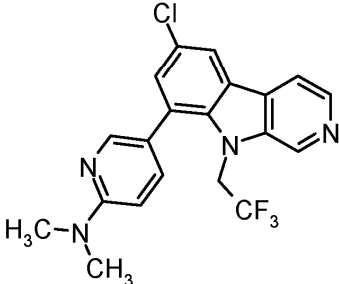
55		6-Хлор-8-(2,6-дихлорпиридин-3-ил)-9-этил-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол	LC9	2, 10	376,1 [M+H] ⁺
56		6-Хлор-8-(2-хлорпиридин-3-ил)-9-этил-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол	LC11	2, 62	342,1 [M+H] ⁺
57		6-Хлор-8-пиридин-3-ил-9-(2,2,2-трифторэтил)-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол	LC1	1, 21	362,1 [M+H] ⁺
58		6-Хлор-8-(2-хлорпиридин-3-ил)-9-этил-1-метил-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол	LC1	1, 36	356,1 [M+H] ⁺
59		6-Хлор-8-(2,6-дихлорпиридин-3-ил)-9-этил-1-метил-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол	LC6	1, 15	390,1 [M+H] ⁺

60		5-[6-Хлор-9-(2,2,2-трифторэтил)-9Н-пиридо[3,4-в]индол-8-ил] пиридин-2-карбонитрил	LC8	3,86	387,2 [M+H] ⁺
61		6-Хлор-8-хиолин-3-ил-9-(2,2,2-трифторэтил)-9Н-пиридо[3,4-в]индол	LC3	1,45	412,2 [M+H] ⁺
62		6-Хлор-8-(6-метоксипиридин-3-ил)-9-(2,2,2-трифторэтил)-9Н-пиридо[3,4-в]индол	LC11	2,85	392,1 [M+H] ⁺
63		6-Хлор-8-(2,6-дифторпиридин-3-ил)-9-(2,2,2-трифторэтил)-9Н-пиридо[3,4-в]индол	LC11	2,84	398,2 [M+H] ⁺
64		6-Хлор-8-(2,6-дихлорпиридин-3-ил)-1-метил-9Н-пиридо[3,4-в]индол	LC6	1,05	362,0 [M+H] ⁺

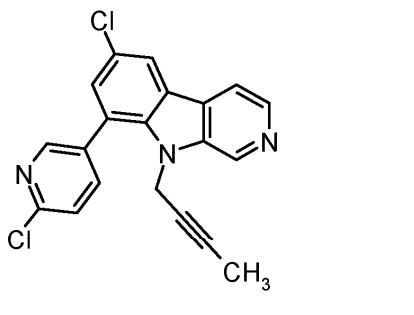
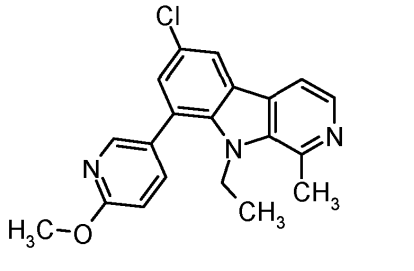
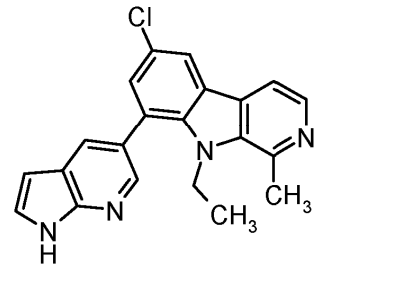
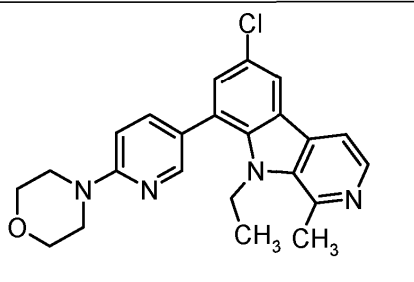
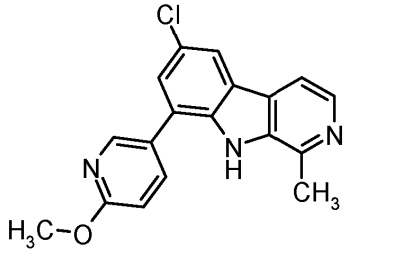
65		6-Хлор-1-метил-8-пиридин-3-ил-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол	LC11	2,12	294,2 [M+H] ⁺
66		6-Хлор-8-(6-хлорпиридин-3-ил)-9-(2,2,2-трифторэтил)-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол	LC8	3,89	396,2 [M+H] ⁺
67		6-Хлор-9-этил-8-(6-метилпиридин-3-ил)-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол	LC11	2,10	322,2 [M+H] ⁺
68		6-Хлор-8-(6-метилпиридин-3-ил)-9-(2,2,2-трифторэтил)-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол	LC11	2,22	376,2 [M+H] ⁺
69		6-Хлор-8-(4-хлорпиридин-3-ил)-9-(2,2,2-трифторэтил)-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол	LC1	1,46	396,0 [M+H] ⁺

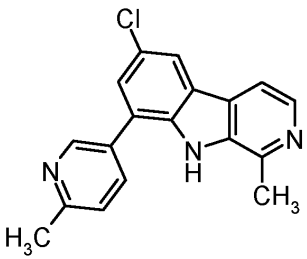
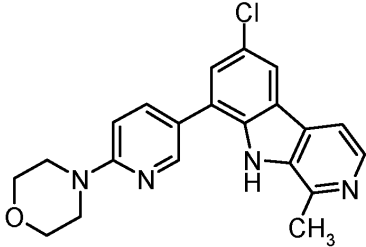
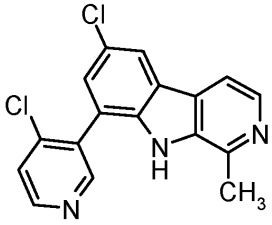
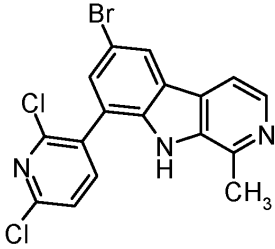
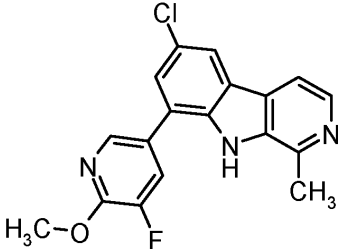
70		6-Хлор-9-этил-8-(6-метоксипиридин-3-ил)-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол	LC11	2, 77	338,2 [M+H] ⁺
71		6-Хлор-8-(1Н-пирроло[2,3- <i>b</i>]пиридин-5-ил)-9-(2,2,2-трифторэтил)-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол	LC4	1, 52	401,2 [M+H] ⁺
72		6-Хлор-8-(6-метоксипиридин-3-ил)-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол	LC6	1, 35	310,1 [M+H] ⁺
73		6-Хлор-8-(6-хлорпиридин-3-ил)-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол	LC1	1, 34	314,0 [M+H] ⁺
74		6-Хлор-8-(2,6-дихлорпиридин-3-ил)-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол	LC1	1, 43	348,0 [M+H] ⁺

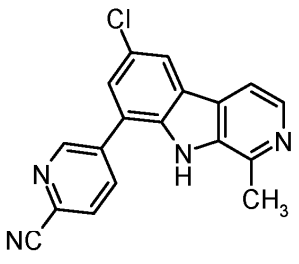
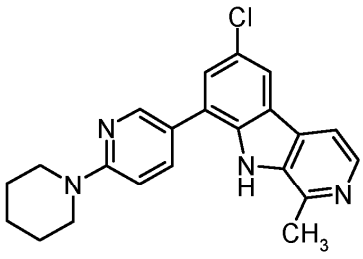
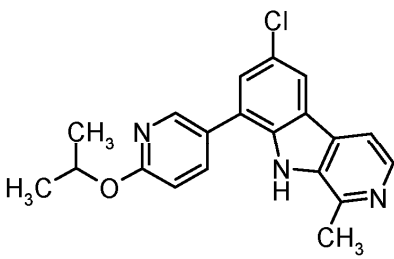
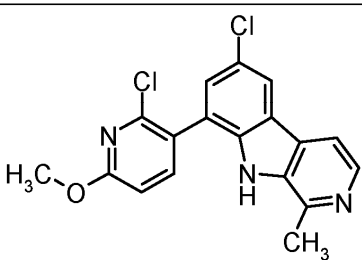
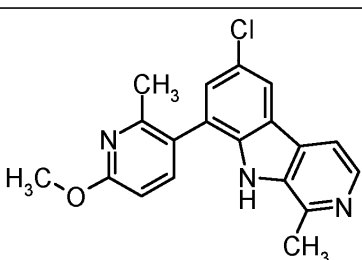
75		6-Хлор-8-(6-метилпиридин-3-ил)-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол	LC1	1,06	294,1 [M+H] ⁺
76		6-Хлор-8-(5-хлортиофен-3-ил)-9-(2,2,2-трифторэтил)-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол	LC6	1,29	401,1 [M+H] ⁺
77		6-Хлор-8-(6-хлорпиридин-3-ил)-1-метил-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол	LC3	1,03	328,0 [M+H] ⁺
78		6-Хлор-8-(5-хлорпиридин-3-ил)-9-этил-1-метил-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол	LC1	1,40	356,1 [M+H] ⁺
79		6-Хлор-8-(6-хлорпиридин-3-ил)-9-этил-1-метил-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол	LC3	1,09	356,0 [M+H] ⁺

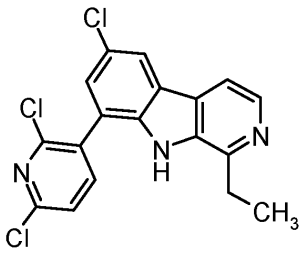
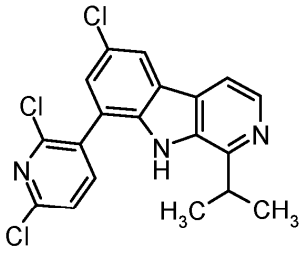
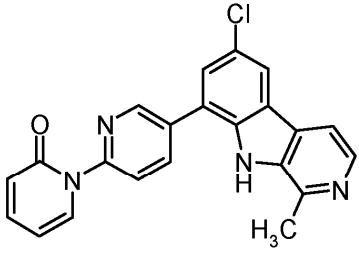
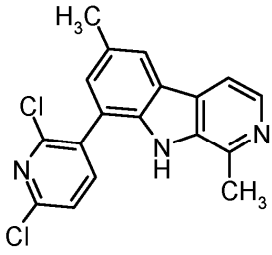
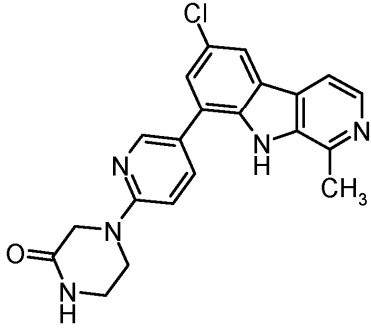
80		(5-[6-Хлор-9-(2,2,2-трифторэтил)-9Н-пиридо[3,4-б]индол-8-ил]пиридин-2-ил) циклогексиламин	LC6	1, 11	459, 3 [M+H] ⁺
81		6-Хлор-8-(6-пирролидин-1-илпиридин-3-ил)-9-(2,2,2-трифторэтил)-9Н-пиридо[3,4-б]индол	LC12	2, 68	431, 1 [M+H] ⁺
82		6-Хлор-8-(5-фторпиридин-3-ил)-9-(2,2,2-трифторэтил)-9Н-пиридо[3,4-б]индол	LC12	3, 29	380, 0 [M+H] ⁺
83		6-Хлор-8-(6-хлор-2-метилпиридин-3-ил)-9-(2,2,2-трифторэтил)-9Н-пиридо[3,4-б]индол	LC12	3, 62	410, 0 [M+H] ⁺
84		(5-[6-Хлор-9-(2,2,2-трифторэтил)-9Н-пиридо[3,4-б]индол-8-ил]пиридин-2-ил) диметиламин	LC12	2, 57	405, 1 [M+H] ⁺

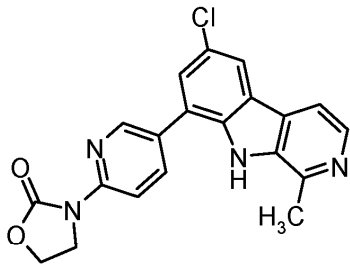
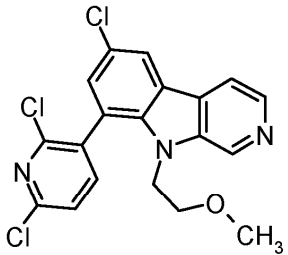
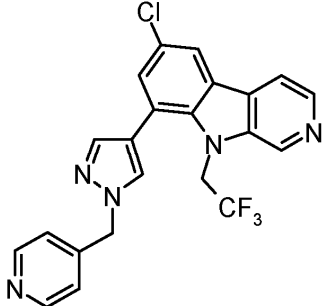
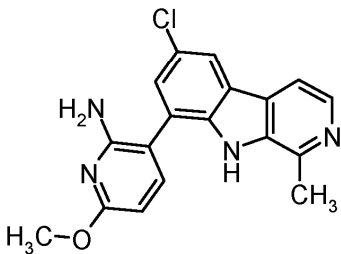
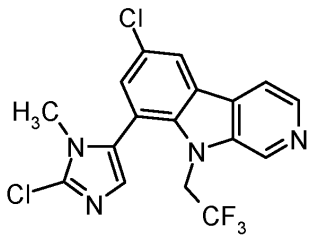
85		6-Хлор-8-(5-фтор-6-метоксипиридин-3-ил)-9-(2,2,2-трифторэтил)-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол	LC12	3,82	410,2 [M+H] ⁺
86		6-Хлор-8-(6-морфолин-4-илпиридин-3-ил)-9-(2,2,2-трифторэтил)-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол	LC12	3,55	447,1 [M+H] ⁺
87		6-Хлор-8-[6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]-9-(2,2,2-трифторэтил)-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол	LC12	2,82	460,1 [M+H] ⁺
88		6-Хлор-9-(2,2,2-трифторэтил)-8-(6-трифторметилпиридин-3-ил)-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол	LC12	3,75	430,0 [M+H] ⁺
89		6-Хлор-8-(3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2']бипиридиныл-5'-ил)-9-(2,2,2-трифторэтил)-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол	LC4	1,72	445,2 [M+H] ⁺

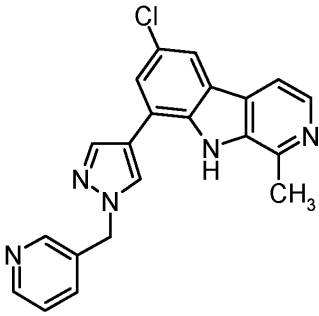
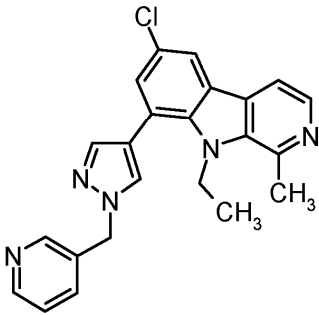
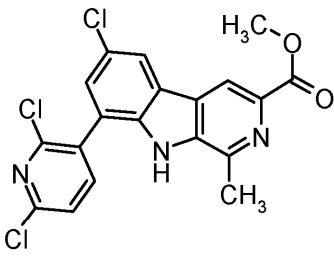
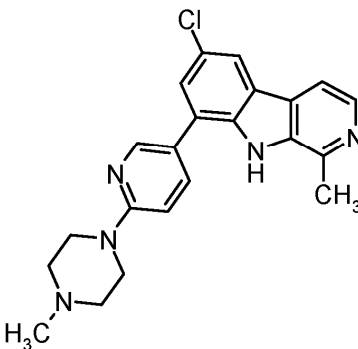
90		9-Бут-2-инил-6-хлор-8-(6-хлорпиридин-3-ил)-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол	LC12	3, 35	366, 1 [M+H] ⁺
91		6-Хлор-9-этил-8-(6-метоксипиридин-3-ил)-1-метил-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол	LC8	3, 25	352, 2 [M+H] ⁺
92		6-Хлор-9-этил-1-метил-8-(1Н-пирроло[2,3- <i>b</i>]пиридин-5-ил)-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол	LC6	1, 06	361, 2 [M+H] ⁺
93		6-Хлор-9-этил-1-метил-8-(6-морфолин-4-илпиридин-3-ил)-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол	LC6	0, 97	407, 2 [M+H] ⁺
94		6-Хлор-8-(6-метоксипиридин-3-ил)-1-метил-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол	LC6	1, 07	324, 2 [M+H] ⁺

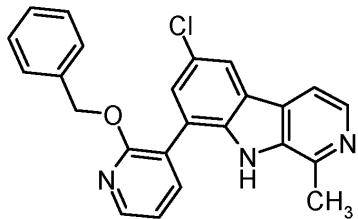
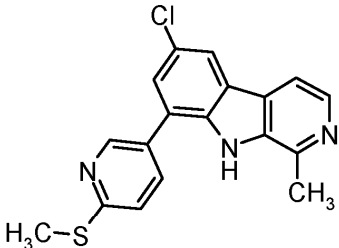
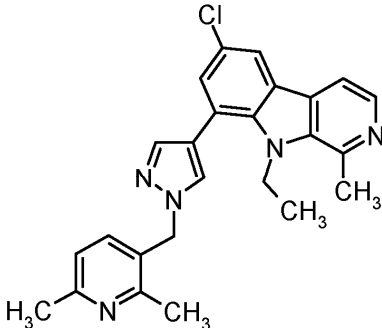
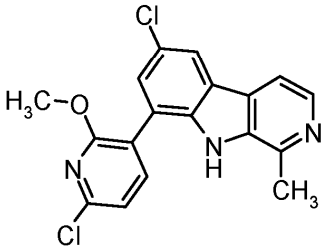
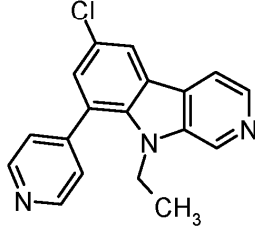
95		6-Хлор-1-метил-8-(6-метилпиридин-3-ил)-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол	LC6	1,07	308,2 [M+H] ⁺
96		6-Хлор-1-метил-8-(6-морфолин-4-илпиридин-3-ил)-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол	LC6	1,02	377,3 [M-H] ⁻
97		6-Хлор-8-(4-хлорпиридин-3-ил)-1-метил-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол	LC4	1,52	328,0 [M+H] ⁺
98		6-Бром-8-(2,6-дихлорпиридин-3-ил)-1-метил-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол	LC8	3,21	406,1 [M+H] ⁺
99		6-Хлор-8-(5-фтор-6-метоксипиридин-3-ил)-1-метил-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол	LC6	1,09	342,1 [M+H] ⁺

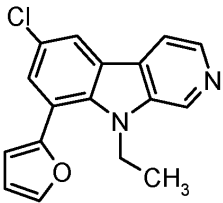
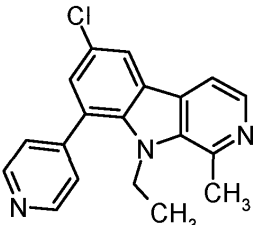
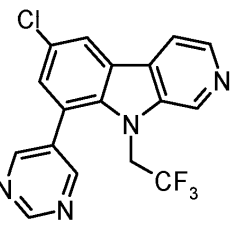
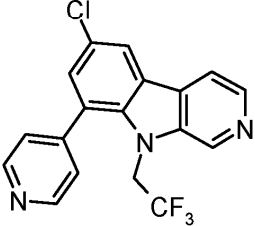
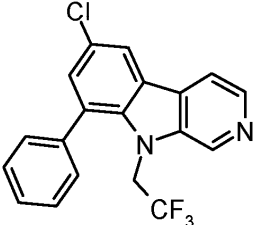
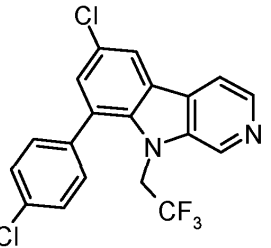
100		5-(6-Хлор-1-метил-9Н-пиридо[3,4- b]индол-8-ил) пиридин-2-карбонитрил	LC6	1,01	319,1 [M+H] ⁺
101		6-Хлор-1-метил-8-(3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2']бипириди- л-5'-ил)-9Н-пиридо[3,4- b]индол	LC6	1,32	377,3 [M+H] ⁺
102		6-Хлор-8-(6-изопропоксипиридин-3-ил)-1-метил-9Н-пиридо[3,4- b]индол	LC3	1,02	352,1 [M+H] ⁺
103		6-Хлор-8-(2-хлор-6-метоксипиридин-3-ил)-1-метил-9Н-пиридо[3,4- b]индол	LC3	0,99	358,1 [M+H] ⁺
104		6-Хлор-8-(6-метокси-2-метилпиридин-3-ил)-1-метил-9Н-пиридо[3,4- b]индол	LC3	0,98	338,1 [M+H] ⁺

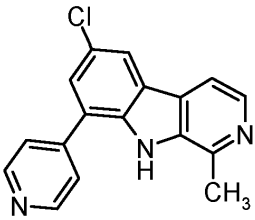
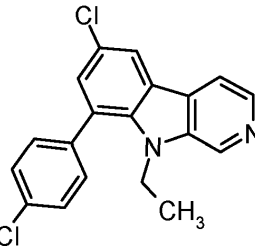
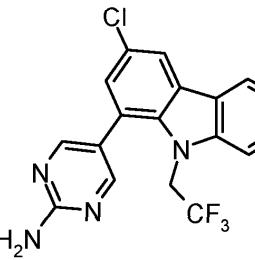
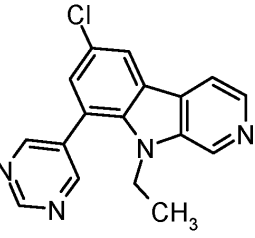
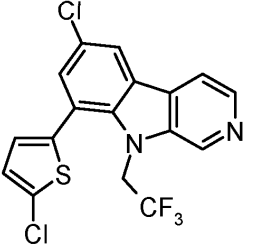
105		6-Хлор-8-(2,6-дихлорпиридин-3-ил)-1-этил-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол	LC8	3,54	376,1 [M+H] ⁺
106		6-Хлор-8-(2,6-дихлорпиридин-3-ил)-1-изопропил-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол	LC3	1,04	390,1 [M+H] ⁺
107		5'-(6-Хлор-1-метил-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол-8-ил)-[1,2']бипириди-л-2-он	LC3	1,00	387,0 [M+H] ⁺
108		8-(2,6-дихлорпиридин-3-ил)-1,6-диметил-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол	LC8	3,27	342,1 [M+H] ⁺
109		4-[5-(6-Хлор-1-метил-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол-8-ил)пиридин-2-ил]пиперазин-2-он	LC3	0,94	392,0 [M+H] ⁺

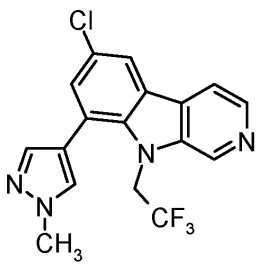
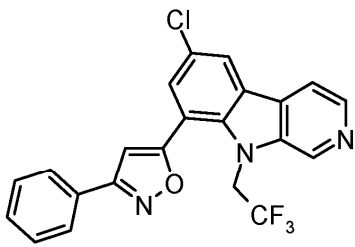
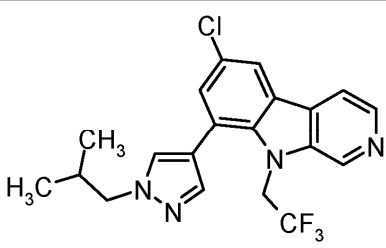
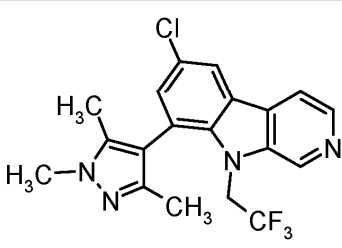
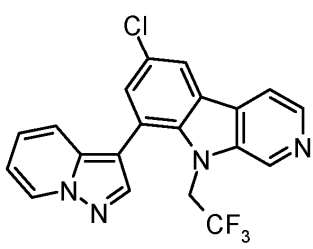
110		3-[5-(6-Хлор-1-метил-9Н-пиридо[3,4- b]индол-8-ил) пиридин-2-ил] оксазолидин-2-он	LC3	1, 02	379, 0 [M+H] ⁺
111		6-Хлор-8-(2,6-дихлорпиридин-3-ил)-9-(2-метоксиэтил)-9Н-пиридо[3,4- b]индол	LC3	1, 14	406, 0 [M+H] ⁺
112		6-Хлор-8-(1-пиридин-4-илметил-1Н-пиразол-4-ил)-9-(2,2,2-трифторэтил)-9Н-пиридо[3,4- b]индол	LC3	1, 01	442, 0 [M+H] ⁺
113		3-(6-Хлор-1-метил-9Н-пиридо[3,4- b]индол-8-ил)-6-метоксипиридин-2-иламин	LC8	3, 03	339, 1 [M+H] ⁺
114		6-Хлор-8-(2-хлор-3-метил-3Н-имидазол-4-ил)-9-(2,2,2-трифторэтил)-9Н-пиридо[3,4- b]индол	LC3	1, 12	399, 1 [M+H] ⁺

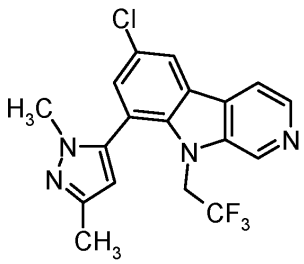
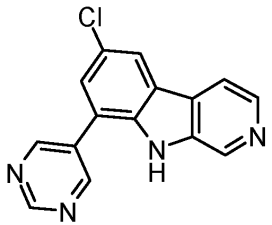
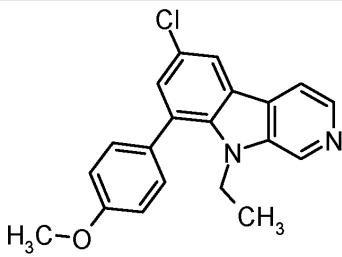
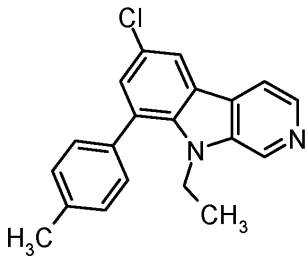
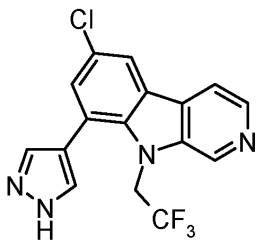
115		6-Хлор-1-метил-8-(1-пиридин-3-илметил-1Н-пиразол-4-ил)-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол	LC4	1, 17	374, 3 [M+H] ⁺
116		6-Хлор-9-этил-1-метил-8-(1-пиридин-3-илметил-1Н-пиразол-4-ил)-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол	LC4	1, 22	402, 3 [M+H] ⁺
117		Метилловый сложный эфир 6-хлор-8-(2,6-дихлорпиридин-3-ил)-1-метил-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол-3-карбоновой кислоты	LC4	2, 06	420, 1 [M+H] ⁺
118		6-Хлор-1-метил-8-[6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол	LC4	1, 24	390, 4 [M-H] ⁻

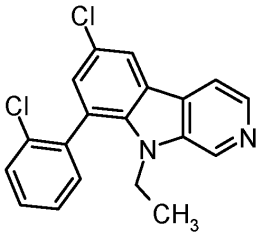
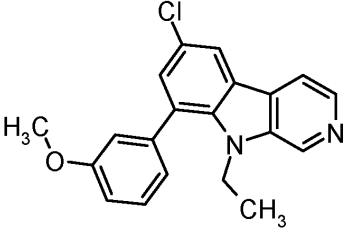
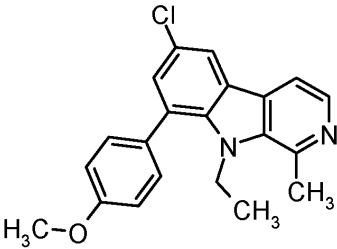
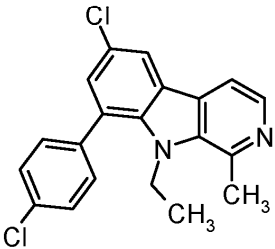
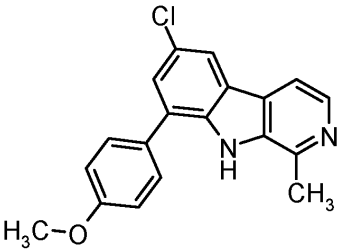
119		8-(2-Бензилоксипиридин-3-ил)-6-хлор-1-метил-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол	LC4	1,73	400,1 [M+H] ⁺
120		6-Хлор-1-метил-8-(6-метилсульфанилпиридин-3-ил)-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол	LC4	1,45	340,1 [M+H] ⁺
121		6-Хлор-8-[1-(2,6-диметилпиридин-3-илметил)-1Н-пиразол-4-ил]-9-этил-1-метил-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол	LC4	1,08	430,3 [M+H] ⁺
122		6-Хлор-8-(6-хлор-2-метоксипиридин-3-ил)-1-метил-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол	LC4	1,52	358,2 [M+H] ⁺
123		6-Хлор-9-этил-8-пиридин-4-ил-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол	LC9	1,49	308,2 [M+H] ⁺

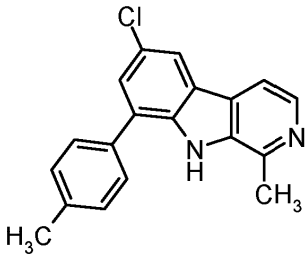
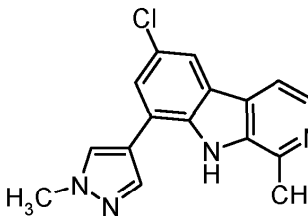
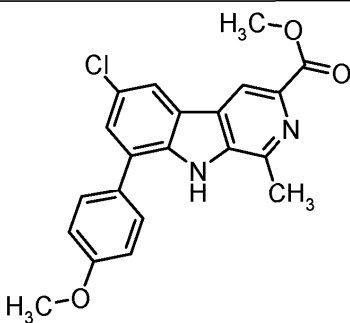
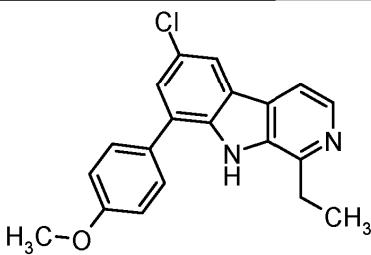
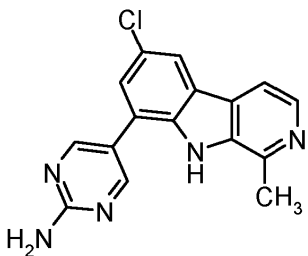
124		6-Хлор-9-этил-8-фуран-2-ил-9Н-пиридо[3,4- b]индол	LC2	1,35	297,1 [M+H] ⁺
125		6-Хлор-9-этил-1-метил-8-пиридин-4-ил-9Н-пиридо[3,4- b]индол	LC3	0,95	322,1 [M+H] ⁺
126		6-Хлор-8-пиридин-5-ил-9-(2,2,2-трифторэтил)-9Н-пиридо[3,4- b]индол	LC1	1,30	363,1 [M+H] ⁺
127		6-Хлор-8-пиридин-4-ил-9-(2,2,2-трифторэтил)-9Н-пиридо[3,4- b]индол	LC1	1,20	362,1 [M+H] ⁺
128		6-Хлор-8-фенил-9-(2,2,2-трифторэтил)-9Н-пиридо[3,4- b]индол	LC8	4,54	361,0 [M+H] ⁺
129		6-Хлор-8-(4-хлорфенил)-9-(2,2,2-трифторэтил)-9Н-пиридо[3,4- b]индол	LC3	1,35	394,9 [M+H] ⁺

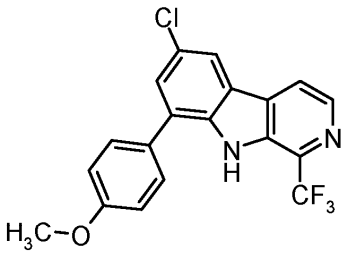
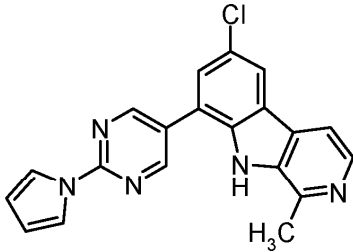
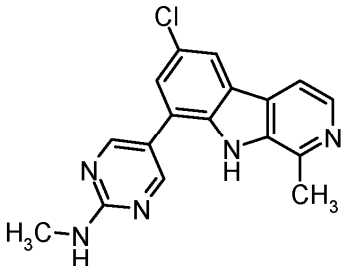
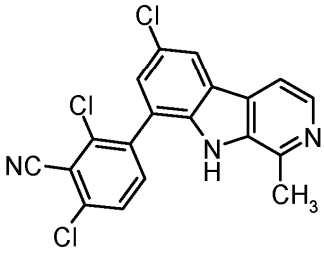
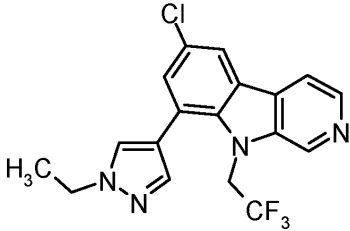
130		6-Хлор-1-метил-8-пиридин-4-ил-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол	LC3	0,86	294,0 [M+H] ⁺
131		6-Хлор-8-(4-хлорфенил)-9-этил-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол	LC11	3,10	341,2 [M+H] ⁺
132		5-[6-Хлор-9-(2,2,2-трифторэтил)-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол-8-ил]пиримидин-2-иламин	LC11	2,39	378,2 [M+H] ⁺
133		6-Хлор-9-этил-8-пиримидин-5-ил-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол	LC1	1,20	309,1 [M+H] ⁺
134		6-Хлор-8-(5-хлортиофен-2-ил)-9-(2,2,2-трифторэтил)-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол	LC12	4,22	401,0 [M+H] ⁺

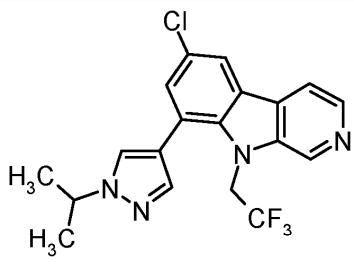
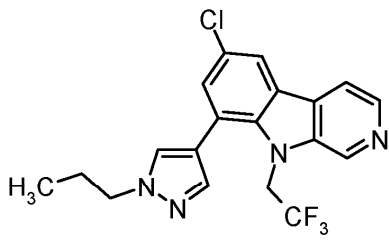
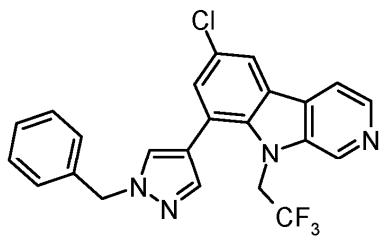
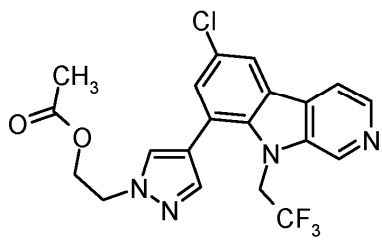
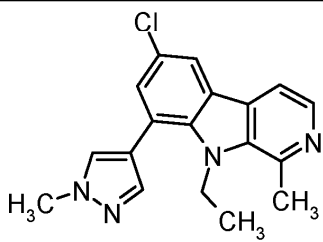
135		6-Хлор-8-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-9-(2,2,2-трифторэтил)-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол	LC12	3,17	365,1 [M+H] ⁺
136		6-Хлор-8-(3-фенилизоксазол-5-ил)-9-(2,2,2-трифторэтил)-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол	LC8	4,60	428,2 [M+H] ⁺
137		6-Хлор-8-(1-изобутил-1Н-пиразол-4-ил)-9-(2,2,2-трифторэтил)-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол	LC12	3,79	407,1 [M+H] ⁺
138		6-Хлор-9-(2,2,2-трифторэтил)-8-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол	LC12	3,40	393,1 [M+H] ⁺
139		6-Хлор-8-пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиридин-3-ил-9-(2,2,2-трифтор-этил)-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол	LC12	3,47	401,1 [M+H] ⁺

140		6-Хлор-8-(2,5- диметил-2Н- пиразол-3-ил)-9- (2,2,2- трифторэтил)-9Н- пиридо[3,4- b]индол	LC3	1,16	379,0 [M+H] ⁺
141		6-Хлор-8- пиримидин-5-ил- 9Н-пиридо[3,4- b]индол	LC6	0,88	281,1 [M+H] ⁺
142		6-Хлор-9-этил-8- (4- метоксифенил)- 9Н-пиридо[3,4- b]индол	LC6	1,14	337,20 [M+H] ⁺
143		6-Хлор-9-этил-8- п-толил-9Н- пиридо[3,4- b]индол	LC6	1,22	321,1 [M+H] ⁺
144		6-Хлор-8-(1Н- пиразол-4-ил)-9- (2,2,2- трифторэтил)-9Н- пиридо[3,4- b]индол	LC12	3,09	351,1 [M+H] ⁺

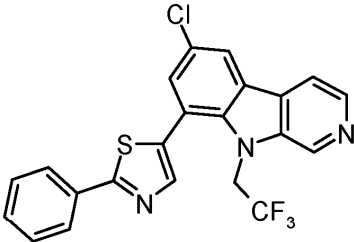
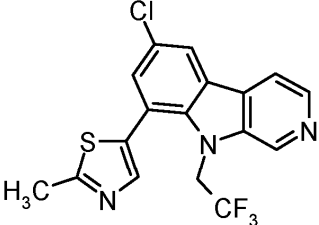
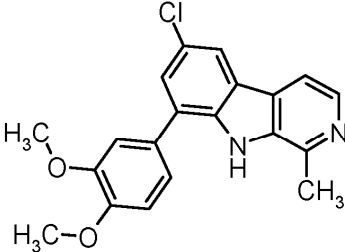
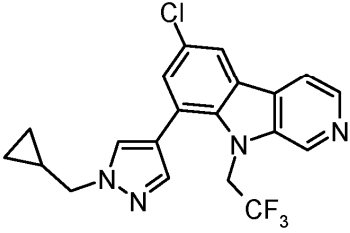
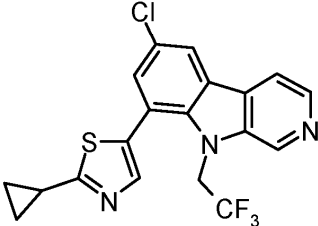
145		6-Хлор-8-(2-хлорфенил)-9-этил-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол	LC8	3,96	341,1 [M+H] ⁺
146		6-Хлор-9-этил-8-(3-метоксифенил)-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол	LC8	3,91	337,1 [M+H] ⁺
147		6-Хлор-9-этил-8-(4-метоксифенил)-1-метил-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол	LC8	3,70	351,2 [M+H] ⁺
148		6-Хлор-8-(4-хлорфенил)-9-этил-1-метил-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол	LC4	1,64	355,1 [M+H] ⁺
149		6-Хлор-8-(4-метоксифенил)-1-метил-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол	LC3	1,10	323,1 [M+H] ⁺

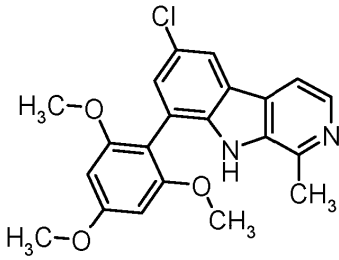
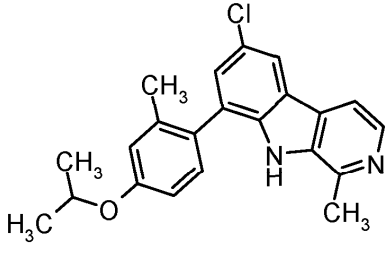
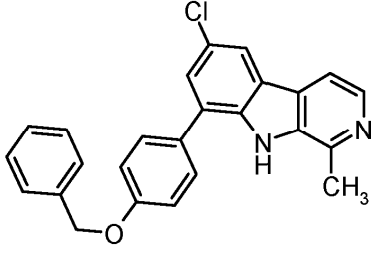
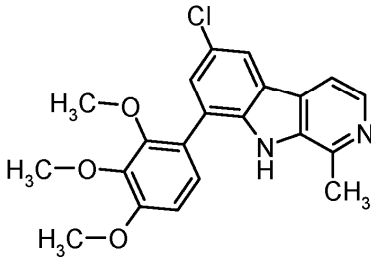
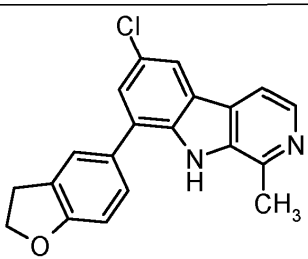
150		6-Хлор-1-метил-8-п-толил-9Н-пиридо[3,4-в]индол	LC6	1,15	305,3 [M-H] ⁻
151		6-Хлор-1-метил-8-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-9Н-пиридо[3,4-в]индол	LC8	2,80	297,2 [M+H] ⁺
152		Метилловый сложный эфир 6-хлор-8-(4-метоксифенил)-1-метил-9Н-пиридо[3,4-в]индол-3-карбоновой кислоты	LC6	1,36	381,1 [M+H] ⁺
153		6-Хлор-1-этил-8-(4-метоксифенил)-9Н-пиридо[3,4-в]индол	LC3	1,01	337,1 [M+H] ⁺
154		5-(6-Хлор-1-метил-9Н-пиридо[3,4-в]индол-8-ил) пириимидин-2-иламин	LC3	0,80	310,1 [M+H] ⁺

155		6-Хлор-8-(4-метоксифенил)-1-трифторметил-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол	LC3	1, 32	377, 1 [M+H] ⁺
156		6-Хлор-1-метил-8-(2-пиррол-1-ил)пиридин-5-ил)-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол	LC3	1, 01	360, 1 [M+H] ⁺
157		[5-(6-Хлор-1-метил-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол-8-ил) пиридин-2-ил] метиламин	LC6	0, 99	324, 1 [M+H] ⁺
158		2,6-Дихлор-3-(6-хлор-1-метил-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол-8-ил) бензонитрил	LC8	3, 64	386, 1 [M+H] ⁺
159		6-Хлор-8-(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)-9-(2,2,2-трифторэтил)-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол	LC3	1, 12	379, 0 [M+H] ⁺

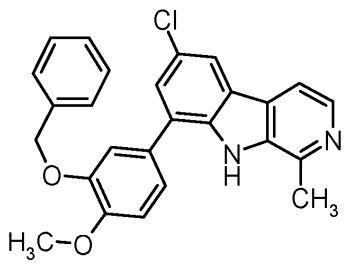
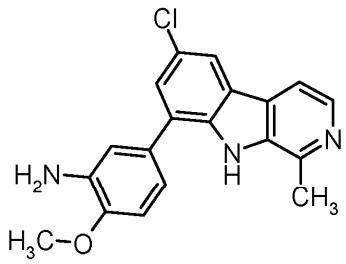
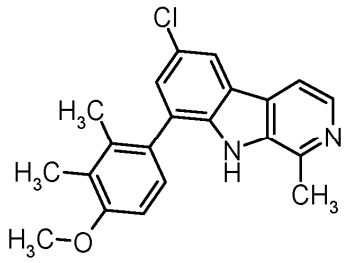
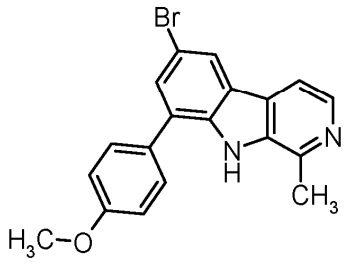
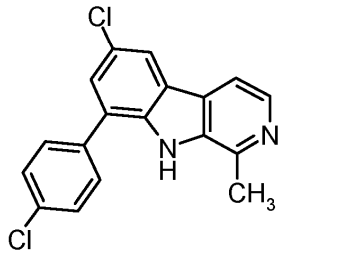
160		6-Хлор-8-(1-изопропил-1Н-пиразол-4-ил)-9-(2,2,2-трифторэтил)-9Н-пиридо[3,4-б]индол	LC3	1, 18	393,0 [M+H] ⁺
161		6-Хлор-8-(1-пропил-1Н-пиразол-4-ил)-9-(2,2,2-трифторэтил)-9Н-пиридо[3,4-б]индол	LC3	1, 16	393,0 [M+H] ⁺
162		8-(1-Бензил-1Н-пиразол-4-ил)-6-хлор-9-(2,2,2-трифторэтил)-9Н-пиридо[3,4-б]индол	LC8	3, 91	441,2 [M+H] ⁺
163		Этиловый сложный эфир 2-(4-[6-хлор-9-(2,2,2-трифторэтил)-9Н-пиридо[3,4-б]индол-8-ил]пиразол-1-ил)уксусной кислоты	LC3	1, 12	437,0 [M+H] ⁺
164		6-Хлор-9-этил-1-метил-8-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-9Н-пиридо[3,4-б]индол	LC8	2, 87	325,1 [M+H] ⁺

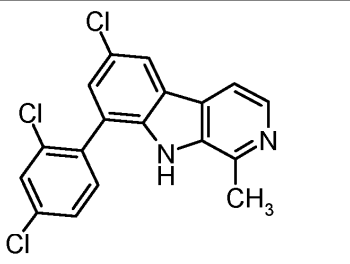
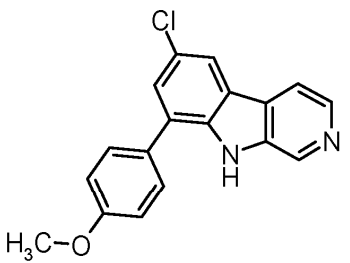
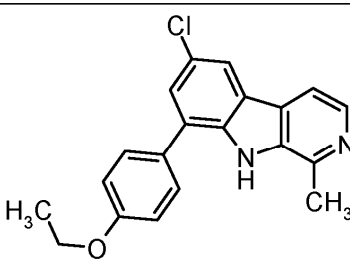
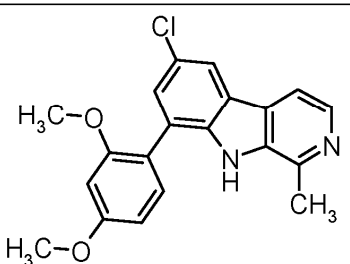
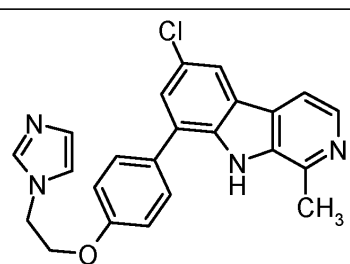
165		6-Хлор-8-(1-метил-1Н-пиррол-3-ил)-9-(2,2,2-трифторэтил)-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол	LC3	1,25	364,0 [M+H] ⁺
166		6-Хлор-8-(1-тиофен-2-илметил-1Н-пиразол-4-ил)-9-(2,2,2-трифторэтил)-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол	LC3	1,21	491,1 [M-H+FA] ⁻
167		6-Хлор-8-[1-(2,6-дихлорфенил)-1Н-пиразол-4-ил]-9-(2,2,2-трифторэтил)-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол	LC3	1,28	495,1 [M+H] ⁺
168		6-Хлор-8-(1-пиридин-2-илметил-1Н-пиразол-4-ил)-9-(2,2,2-трифторэтил)-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол	LC3	1,10	442,1 [M+H] ⁺
169		6-Хлор-8-[1-(2-метоксиэтил)-1Н-пиразол-4-ил]-9-(2,2,2-трифторэтил)-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол	LC3	1,09	409,2 [M+H] ⁺

170		6-Хлор-8-(2-фенилтиазол-5-ил)-9-(2,2,2-трифторэтил)-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол	LC3	1,37	444,1 [M+H] ⁺
171		6-Хлор-8-(2-метилтиазол-5-ил)-9-(2,2,2-трифторэтил)-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол	LC3	1,17	382,1 [M+H] ⁺
172		6-Хлор-8-(3,4-диметоксифенил)-1-метил-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол	LC3	0,95	353,3 [M+H] ⁺
173		6-Хлор-8-(1-циклопропилметил-1Н-пиразол-4-ил)-9-(2,2,2-трифторэтил)-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол	LC3	1,18	405,2 [M+H] ⁺
174		6-Хлор-8-(2-циклопропилтиазол-5-ил)-9-(2,2,2-трифторэтил)-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол	LC3	1,26	408,2 [M+H] ⁺

175		6-Хлор-1-метил-8-(2,4,6-триметоксифенил)-9Н-пиридо[3,4-б]индол	LC3	1, 10	383,2 [M+H] ⁺
176		6-Хлор-8-(4-изопропокси-2-метилфенил)-1-метил-9Н-пиридо[3,4-б]индол	LC8	4, 05	365,2 [M+H] ⁺
177		8-(4-Бензилоксифенил)-6-хлор-1-метил-9Н-пиридо[3,4-б]индол	LC8	4, 13	399,1 [M+H] ⁺
178		6-Хлор-1-метил-8-(2,3,4-триметоксифенил)-9Н-пиридо[3,4-б]индол	LC4	1, 64	381,2 [M-H] ⁻
179		6-Хлор-8-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-1-метил-9Н-пиридо[3,4-б]индол	LC4	1, 64	335,2 [M+H] ⁺

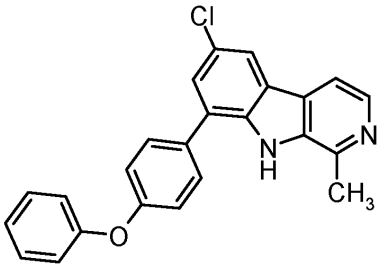
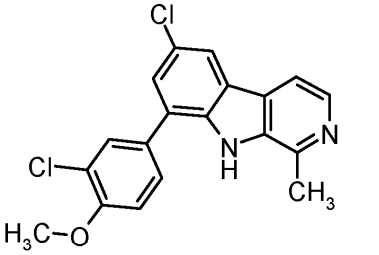
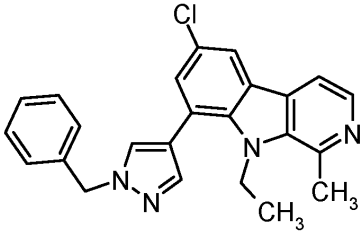
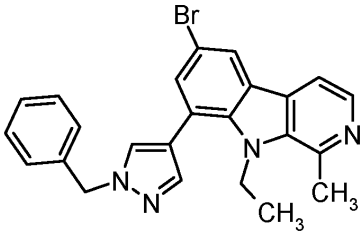
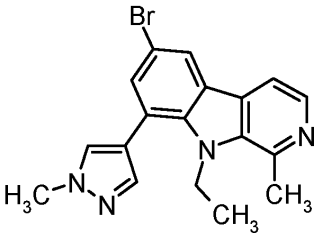
180		5-(6-Хлор-1-метил-9Н-пиридо[3,4- b]индол-8-ил)-2-метоксифенол	LC4	1,54	339,2 [M+H] ⁺
181		6-Хлор-8-(4-циклопропилметоксифенил)-1-метил-9Н-пиридо[3,4- b]индол	LC4	1,77	363,2 [M+H] ⁺
182		6-Хлор-1-метил-8-[4-(3-метилоксетан-3-илметокси)фенил]-9Н-пиридо[3,4- b]индол	LC4	1,67	393,2 [M+H] ⁺
183		6-Хлор-8-(4-циклопропоксифенил)-1-метил-9Н-пиридо[3,4- b]индол	LC4	1,73	349,2 [M+H] ⁺
184		6-Хлор-8-хроман-6-ил-1-метил-9Н-пиридо[3,4- b]индол	LC4	1,69	349,2 [M+H] ⁺

185		8-(3-Бензилокси-4-метоксифенил)-6-хлор-1-метил-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол	LC4	1, 65	429, 3 [M+H] ⁺
186		5-(6-Хлор-1-метил-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол-8-ил)-2-метоксианилин	LC4	1, 52	338, 2 [M+H] ⁺
187		6-Хлор-8-(4-метокси-2,3-диметилфенил)-1-метил-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол	LC4	1, 75	351, 2 [M+H] ⁺
188		6-Бром-8-(4-метоксифенил)-1-метил-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол	LC3	1, 10	367, 1 [M+H] ⁺
189		6-Хлор-8-(4-хлорфенил)-1-метил-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол	LC4	1, 70	327, 2 [M+H] ⁺

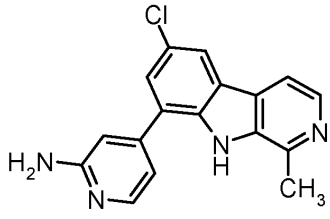
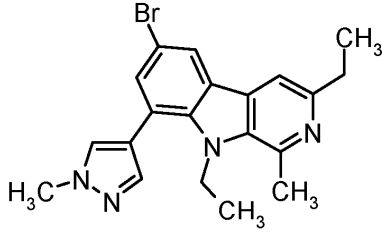
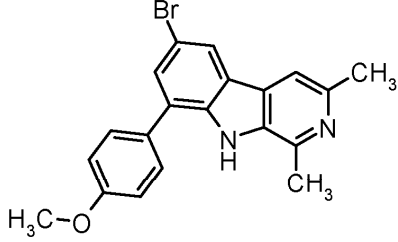
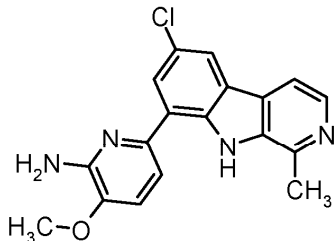
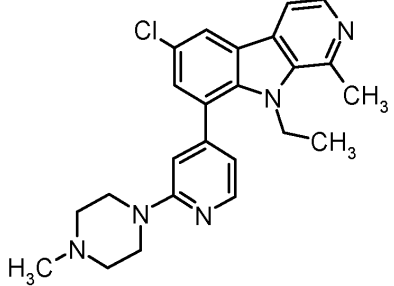
190		6-Хлор-8-(2,4-дихлорфенил)-1-метил-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол	LC4	1, 61	361, 2 [M+H] ⁺
191		6-Хлор-8-(4-метоксифенил)-1-метил-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол	LC4	1, 48	309, 3 [M+H] ⁺
192		6-Хлор-8-(4-этоксифенил)-1-метил-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол	LC4	1, 57	337, 31 [M+H] ⁺
193		6-Хлор-8-(2,4-диметоксифенил)-1-метил-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол	LC4	1, 67	353, 3 [M+H] ⁺
194		6-Хлор-8-[4-(2-имидазол-1-илэтокси)фенил]-1-метил-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол	LC4	1, 13	403, 3 [M+H] ⁺

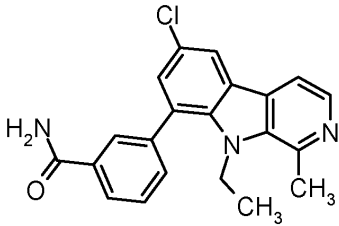
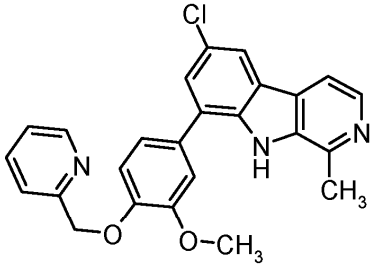
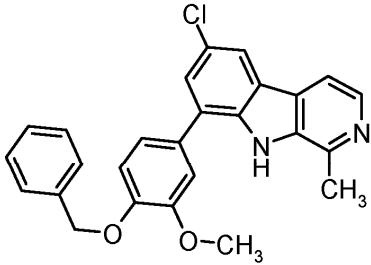
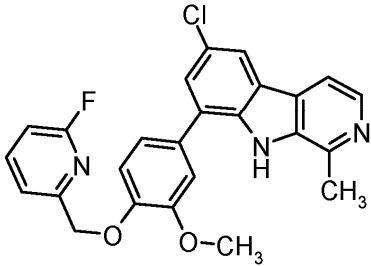
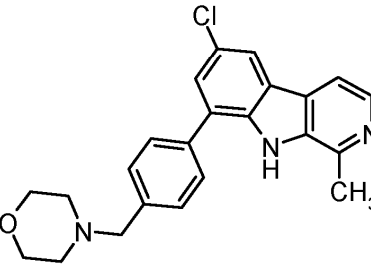
195		6-Хлор-8-(2,2- диметил-2,3- дигидробензофура н-6-ил)-1-метил- 9Н-пиридо[3,4- b]индол	LC4	1,76	363,2 [M+H] ⁺
196		6-Хлор-1-метил- 8-(2-метил-2,3- дигидробензофура н-6-ил)-9Н- пиридо[3,4- b]индол	LC4	1,56	349,2 [M+H] ⁺
197		6-Хлор-1-метил- 8-[4- (тетрагидрофуран -3- илокси)фенил]- 9Н-пиридо[3,4- b]индол	LC4	1,64	379,3 [M+H] ⁺
198		6-Хлор-1-метил- 8-[3-метил-4- (тетрагидрофуран -3- илокси)фенил]- 9Н-пиридо[3,4- b]индол	LC4	1,72	393,3 [M+H] ⁺
199		8-(3-Бензил-1Н- пиразол-4-ил)-6- хлор-1-метил-9Н- пиридо[3,4- b]индол	LC4	1,57	373,2 [M+H] ⁺

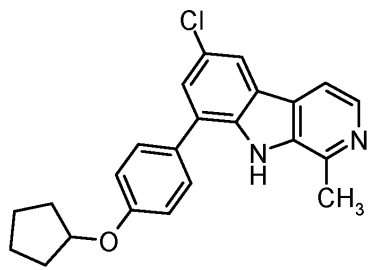
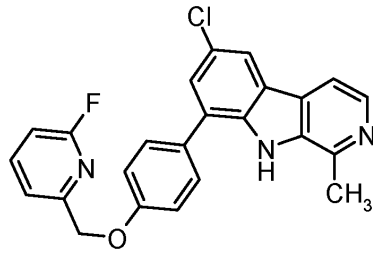
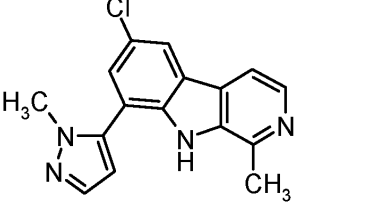
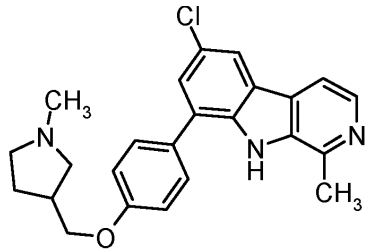
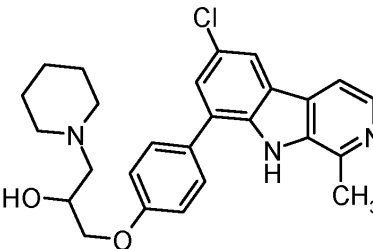
200		6-Хлор-8-(4-метокси-3-метоксиметилфенил)-1-метил-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол	LC8	3, 53	367,2 [M+H] ⁺
201		6-Хлор-9-(2-метоксиэтил)-8-(4-метоксифенил)-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол	LC4	1, 71	367,2 [M+H] ⁺
202		6-Хлор-1-метил-8-[4-(пиридин-2-илметокси)фенил]-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол	LC8	3, 30	400,2 [M+H] ⁺
203		Этиловый сложный эфир 2-(6-хлор-1-метил-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол-8-ил)-1Н-индол-5-карбоновой кислоты	LC4	1, 71	402,3 [M-H] ⁻
204		2-[4-(6-Хлор-1-метил-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол-8-ил)фенил]-1-(4-пирролидин-1-илпиперидин-1-ил)этанон	LC8	2, 51	487,3 [M+H] ⁺

205		6-Хлор-1-метил-8-(4-феноксифенил)-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол (а)	LC4	1,68	385,2 [M+H] ⁺
206		6-Хлор-8-(3-хлор-4-метоксифенил)-1-метил-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол	LC4	1,70	357,2 [M+H] ⁺
207		8-(1-Бензил-1Н-пиразол-4-ил)-6-хлор-9-этил-1-метил-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол	LC4	1,57	401,2 [M+H] ⁺
208		8-(1-Бензил-1Н-пиразол-4-ил)-6-бром-9-этил-1-метил-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол	LC4	1,58	445,2 [M+H] ⁺
209		6-Бром-9-этил-1-метил-8-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол	LC4	1,34	369,1 [M+H] ⁺

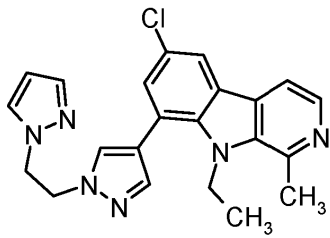
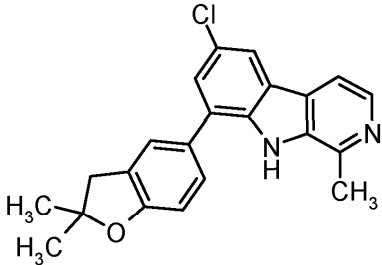
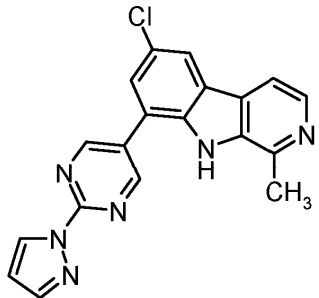
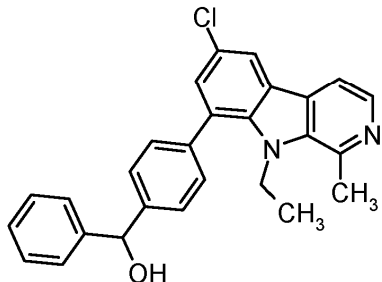
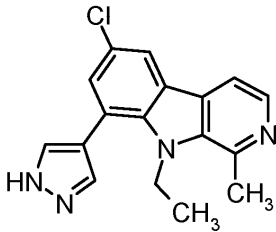
210		6-Бром-1,9-диэтил-3-метил-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-9H-пиридо[3,4-b]индол	LC4	1,55	397,1 [M+H] ⁺
211		6-Бром-3-этил-8-(4-метоксифенил)-1-метил-9H-пиридо[3,4-b]индол	LC4	1,80	395,1 [M+H] ⁺
212		6-Бром-3-этил-1-метил-8-[4-(2-пиразол-1-ил-2-этокси)фенил]-9H-пиридо[3,4-b]индол	LC4	1,60	475,2 [M+H] ⁺
213		6-Хлор-1-метил-8-(2-пиперазин-1-илпиридин-4-ил)-9H-пиридо[3,4-b]индол	LC4	1,03	376,1 [M-H] ⁻
214		6-Хлор-1-метил-8-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-4-ил]-9H-пиридо[3,4-b]индол	LC4	1,04	390,1 [M-H] ⁻

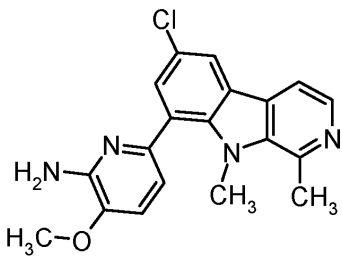
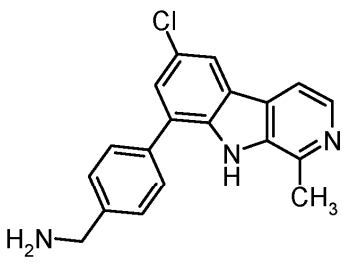
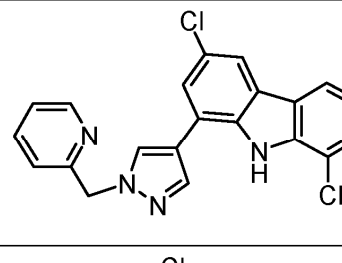
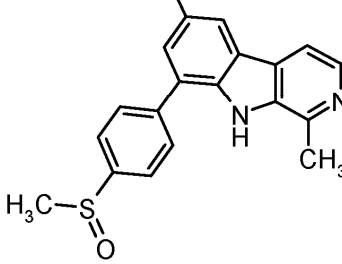
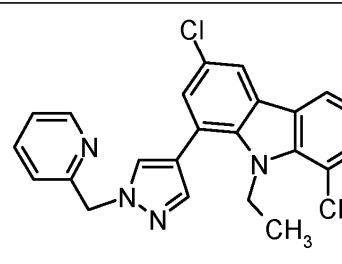
215		4-(6-Хлор-1-метил-9Н-пиридо[3,4- b]индол-8-ил) пиридин-2-иламин	LC4	1,06	309,2 [M+H] ⁺
216		6-Бром-3,9-диэтил-1-метил-8-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-9Н-пиридо[3,4- b]индол	LC4	1,43	397,2 [M+H] ⁺
217		6-Бром-8-(4-метоксифенил)-1,3-диметил-9Н-пиридо[3,4- b]индол	LC4	1,56	381,1 [M+H] ⁺
218		6-(6-Хлор-1-метил-9Н-пиридо[3,4- b]индол-8-ил)-3-метоксипиридин-2-иламин	LC4	1,51	339,2 [M+H] ⁺
219		6-Хлор-9-этил-1-метил-8-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-4-ил]-9Н-пиридо[3,4- b]индол	LC4	1,24	420,2 [M+H] ⁺

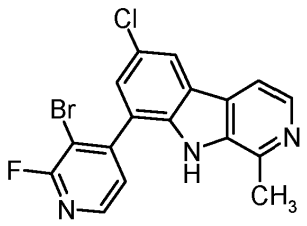
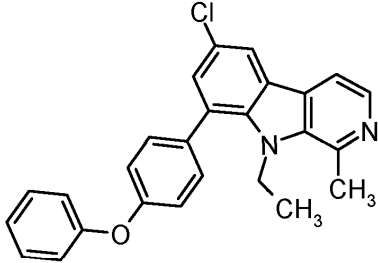
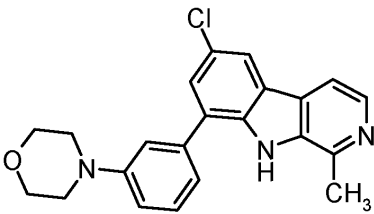
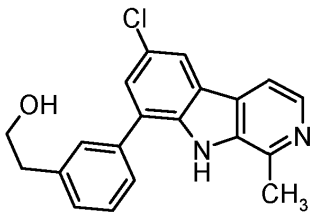
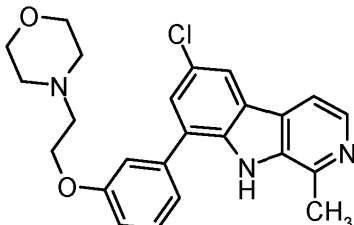
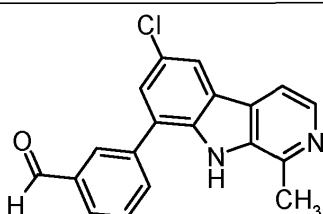
220		3-(6-Хлор-9-этил-1-метил-9Н-пиридо[3,4- b]индол-8-ил) бензамид	LC8	2,88	364,1 [M+H] ⁺
221		6-Хлор-8-[3-метокси-4-(пиридин-2-илметокси)фенил]-1-метил-9Н-пиридо[3,4- b]индол	LC4	1,62	428,2 [M-H] ⁻
222		8-(4-Бензилокси-3-метоксифенил)-6-хлор-1-метил-9Н-пиридо[3,4- b]индол	LC8	3,98	429,2 [M+H] ⁺
223		6-Хлор-8-[4-(6-фторпиридин-2-илметокси)-3-метоксифенил]-1-метил-9Н-пиридо[3,4- b]индол	LC4	1,71	446,2 [M-H] ⁻
224		6-Хлор-1-метил-8-(4-морфолин-4-илметилфенил)-9Н-пиридо[3,4- b]индол	LC8	2,29	392,1 [M+H] ⁺

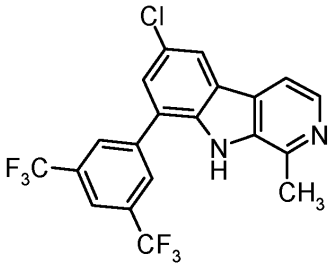
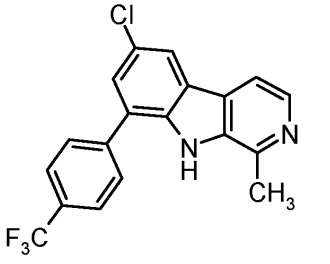
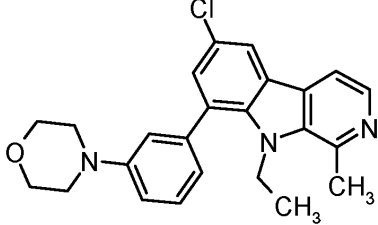
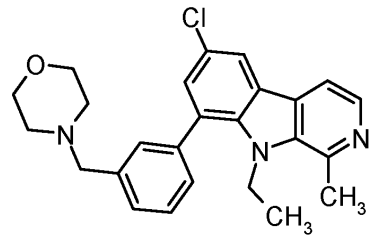
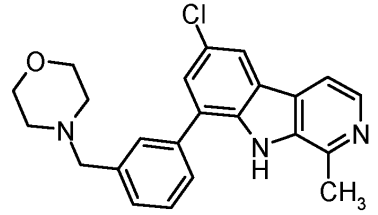
225		6-Хлор-8-(4-циклопентилоксифенил)-1-метил-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол	LC8	4,18	377,2 [M+H] ⁺
226		6-Хлор-8-[4-(6-фторпиридин-2-илметокси)фенил]-1-метил-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол	LC4	1,75	418,1 [M+H] ⁺
227		6-Хлор-1-метил-8-(2-метил-2Н-пиразол-3-ил)-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол	LC4	1,44	295,2 [M-H] ⁻
228		6-Хлор-1-метил-8-[4-(1-метилпирролидин-3-илметокси)фенил]-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол	LC4	1,36	406,2 [M+H] ⁺
229		1-[4-(6-Хлор-1-метил-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол-8-ил)фенокси]-3-пиперидин-1-илпропан-2-ол	LC4	1,36	450,1 [M+H] ⁺

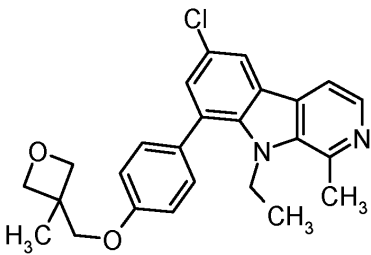
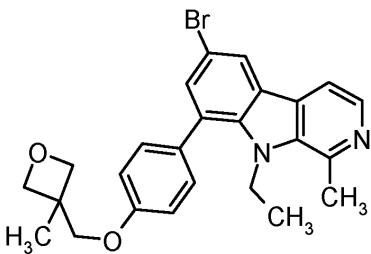
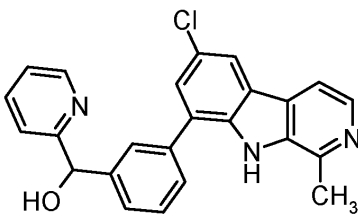
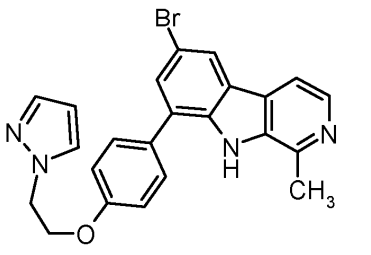
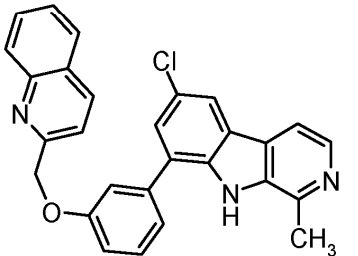
230		1-[3-(6-Хлор-1-метил-9Н-пиридо[3,4- b]индол-8-ил)фенил]-3-((2,4- дифторфенил)моче вина	LC4	1,72	463,1 [M+H] ⁺
231		6-Хлор-1-метил- 8-(4- фенэтилоксифенил) -9Н-пиридо[3,4- b]индол	LC4	1,87	413,1 [M+H] ⁺
232		6-Хлор-8-(1Н- индазол-5-ил) -1- метил-9Н- пиридо[3,4- b]индол	LC4	1,53	333,1 [M+H] ⁺
233		6-Хлор-9-этил-1- метил-8-[1-(2- пиразол-1- ил)этил] -1Н- пиразол-3-ил] - 9Н-пиридо[3,4- b]индол	LC4	1,35	405,2 [M+H] ⁺
234		6-Хлор-9-этил-1- метил-8-(1Н- пиразол-3-ил) - 9Н-пиридо[3,4- b]индол	LC8	2,83	311,0 [M+H] ⁺

235		6-Хлор-9-этил-1-метил-8-[1-(2-пиразол-1-илэтил)-1Н-пиразол-3-ил]-9Н-пиридо[3,4-б]индол	LC4	1,49	405,1 [M+H] ⁺
236		6-Хлор-8-(2,2-диметил-2,3-дигидробензофуран-5-ил)-1-метил-9Н-пиридо[3,4-б]индол	LC4	1,61	363,2 [M+H] ⁺
237		6-Хлор-1-метил-8-(2-пиразол-1-илпириимидин-5-ил)-9Н-пиридо[3,4-б]индол	LC4	1,31	361,14 [M+H] ⁺
238		[4-(6-Хлор-9-этил-1-метил-9Н-пиридо[3,4-б]индол-8-ил)фенил]фенилметанол	LC4	1,58	427,2 [M+H] ⁺
239		6-Хлор-9-этил-1-метил-8-(1Н-пиразол-4-ил)-9Н-пиридо[3,4-б]индол	LC4	1,20	311,1 [M+H] ⁺

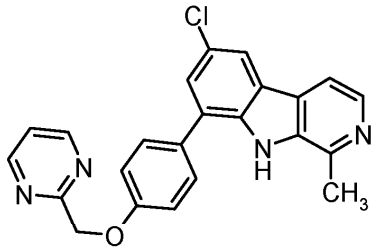
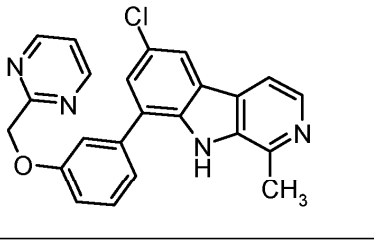
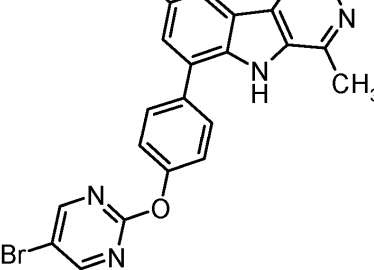
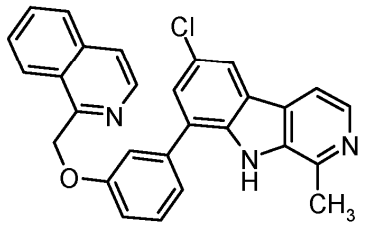
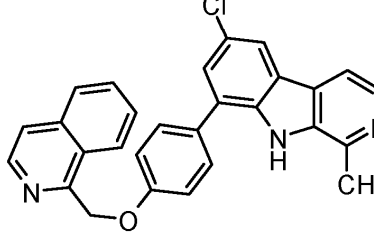
240		6-(6-Хлор-1,9- диметил-9Н- пиридо[3,4- b]индол-8-ил)-3- метоксипиридин- 2-иламин	LC4	1, 17	353,1 [M+H] ⁺
241		4-(6-Хлор-1- метил-9Н- пиридо[3,4- b]индол-8- ил)бензиламин	LC7	4, 51	161,6 [M+ 2H] ⁺⁺
242		6-Хлор-1-метил- 8-(1-пиридин-2- илметил-1Н- пиразол-4-ил)- 9Н-пиридо[3,4- b]индол	LC4	1, 32	374,2 [M+H] ⁺
243		6-Хлор-8-(4- метансульфинилфе нил)-1-метил-9Н- пиридо[3,4- b]индол	LC4	1, 27	355,1 [M+H] ⁺
244		6-Хлор-9-этил-1- метил-8-(1- пиридин-2- илметил-1Н- пиразол-4-ил)- 9Н-пиридо[3,4- b]индол	LC4	1, 34	402,2 [M+H] ⁺

245		8-(3-Бром-2-фторпиридин-4-ил)-6-хлор-1-метил-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол	LC4	1,44	390,0 [M+H] ⁺
246		6-Хлор-9-этил-1-метил-8-(4-феноксифенил)-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол	LC4	1,74	413,2 [M+H] ⁺
247		6-Хлор-1-метил-8-(3-морфолин-4-илфенил)-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол	LC4	1,48	378,2 [M+H] ⁺
248		2-[3-(6-Хлор-1-метил-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол-8-ил)фенил]этанол	LC4	1,39	337,2 [M+H] ⁺
249		6-Хлор-1-метил-8-[3-(2-морфолин-4-илэтокси)фенил]-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол	LC4	1,11	422,1 [M+H] ⁺
250		3-(6-Хлор-1-метил-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол-8-ил)бензальдегид	LC4	1,40	321,2 [M+H] ⁺

251		8-(3,5-бис-Трифторметилфенил)-6-хлор-1-метил-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол	LC4	1,69	429,1 [M+H] ⁺
252		6-Хлор-1-метил-8-(4-трифторметилфенил)-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол	LC4	1,60	361,1 [M+H] ⁺
253		6-Хлор-9-этил-1-метил-8-(3-морфолин-4-илфенил)-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол	LC4	1,54	406,3 [M+H] ⁺
254		6-Хлор-9-этил-1-метил-8-(3-морфолин-4-илметилфенил)-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол	LC4	1,06	420,3 [M+H] ⁺
255		6-Хлор-1-метил-8-(3-морфолин-4-илметилфенил)-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол	LC4	1,01	392,2 [M+H] ⁺

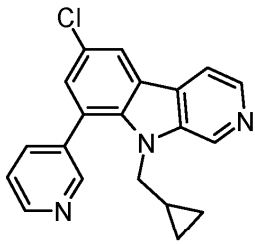
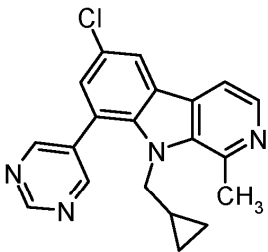
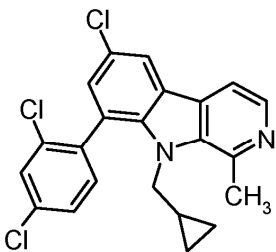
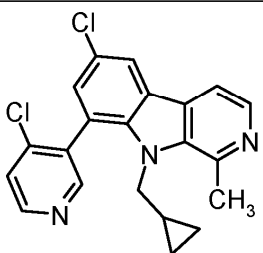
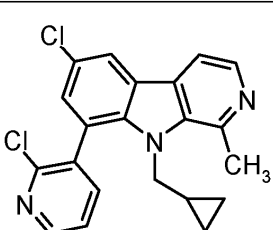
256		6-Хлор-9-этил-1-метил-8-[4-(3-метилоксетан-3-илметокси)фенил]-9Н-пиридо[3,4-б]индол	LC4	1,57	421,3 [M+H] ⁺
257		6-Бром-9-этил-1-метил-8-[4-(3-метилоксетан-3-илметокси)фенил]-9Н-пиридо[3,4-б]индол	LC4	1,63	465,1 [M+H] ⁺
258		[3-(6-Хлор-1-метил-9Н-пиридо[3,4-б]индол-8-ил)фенил]пиридин-2-илметанол	LC4	1,29	398,1 [M-H] ⁻
259		6-Бром-1-метил-8-[4-(2-пиразол-1-илэтокси)фенил]-9Н-пиридо[3,4-б]индол	LC4	1,49	447,3 [M+H] ⁺
260		6-Хлор-1-метил-8-[3-(хинолин-2-илметокси)фенил]-9Н-пиридо[3,4-б]индол	LC4	1,61	450,3 [M+H] ⁺

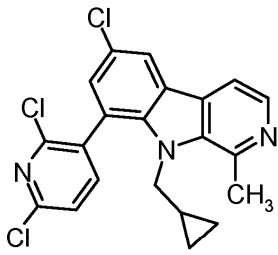
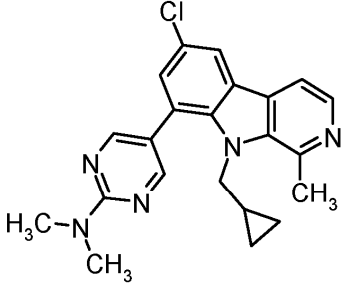
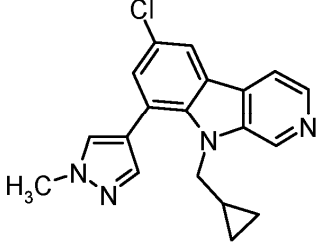
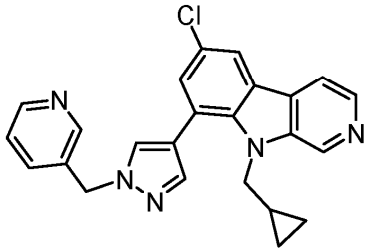
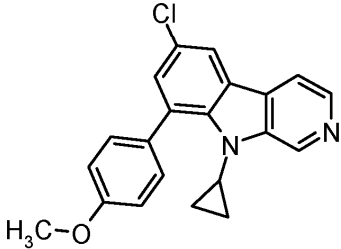
261		6-Бром-9-этил-1-метил-8-(1-пиридин-2-илметил-1H-пиразол-4-ил)-9H-пиридо[3,4-b]индол	LC4	1,34	446,3 [M+H] ⁺
262		6-Хлор-1-метил-8-(4-трифторметоксибензил)-9H-пиридо[3,4-b]индол	LC4	1,61	377,2 [M+H] ⁺
263		Этиловый сложный эфир 2-[4-(6-хлор-9-этил-1-метил-9H-пиридо[3,4-b]индол-8-ил)пиразол-1-ил]уксусной кислоты	LC14	0,83	397,2 [M+H] ⁺
264		4-(6-Хлор-1-метил-9H-пиридо[3,4-b]индол-8-ил)-N-(2-диметиламиноэтил)бензамид	LC4	1,03	407,2 [M+H] ⁺
265		3-(6-Хлор-1-метил-9H-пиридо[3,4-b]индол-8-ил)-N-(2-диметиламиноэтил)бензамид	LC4	1,01	407,2 [M+H] ⁺

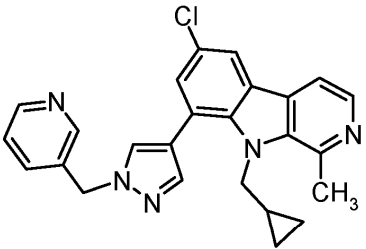
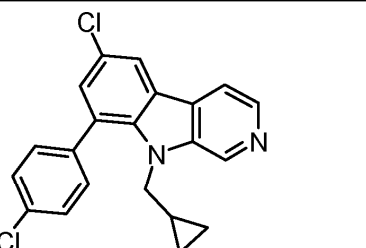
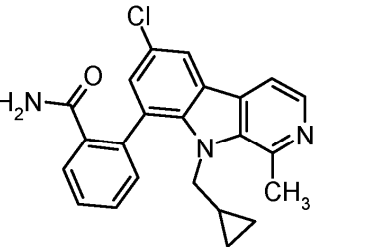
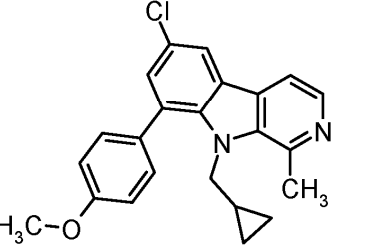
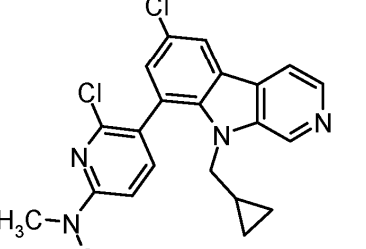
266		6-Хлор-1-метил-8-[4-(пириимидин-2-илметокси) фенил]-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол	LC4	1, 38	401,2 [M+H] ⁺
267		6-Хлор-1-метил-8-[3-(пириимидин-2-илметокси) фенил]-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол	LC4	1, 42	401,2 [M+H] ⁺
268		8-[4-(5-Бромпириимидин-2-илокси) фенил]-6-хлор-1-метил-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол	LC4	1, 53	465,2 [M+H] ⁺
269		6-Хлор-8-[3-(изохинолин-1-илметокси) фенил]-1-метил-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол	LC4	1, 57	450,2 [M+H] ⁺
270		6-Хлор-8-[4-(изохинолин-1-илметокси) фенил]-1-метил-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол	LC4	1, 57	450,2 [M+H] ⁺

271		6-Хлор-1-метил-8-[3-(1-метил-1Н-имидазол-2-илметокси)фенил]-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол	LC4	1, 14	401, 2 [M-H] ⁻
272		6-Хлор-8-[3-(4,6-диметоксипиримидин-2-илметокси)фенил]-1-метил-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол	LC4	1, 58	461, 2 [M+H] ⁺
273		6-Хлор-1-метил-8-[3-(тиазол-2-илметокси)фенил]-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол	LC4	1, 51	406, 2 [M+H] ⁺
274		6-Хлор-1-метил-8-[3-(хиназолин-2-илметокси)фенил]-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол	LC4	1, 51	451, 4 [M+H] ⁺

275		6-Хлор-8- [4- (4, 6- диметоксипиримид ин-2- илметокси) фенил] 1 метил 9Н пиридо [3, 4- b] индол	LC4	1, 58	461, 3 [M+H] ⁺
276		6-Хлор-8- (1- [1, 3] диоксолан- 2-илметил-1Н- пиразол-4-ил) -9- этил-1-метил-9Н- пиридо [3, 4- b] индол	LC4	1, 30	397, 2 [M+H] ⁺
277		6-Хлор-1-метил- 8- [3- (5- трифторметилфура н-2- илметокси) фенил] -9Н-пиридо [3, 4- b] индол	LC8	4, 01	457, 3 [M+H] ⁺
278		6-Хлор-8- [4- (2, 3- дигидробензо [1, 4] диоксин-2- илметокси) фенил] -1-метил-9Н- пиридо [3, 4- b] индол	LC4	1, 66	457, 3 [M+H] ⁺
279		6-Хлор-8- (6- хлорпиридин-3- ил) -9- циклобутилметил- 9Н-пиридо [3, 4- b] индол	LC6	1, 08	382, 1 [M+H] ⁺

280		6-Хлор-9- циклопропилметил -8-пиридин-3-ил- 9Н-пиридо[3,4- b]индол	LC6	0,92	334,1 [M+H] ⁺
281		6-Хлор-9- циклопропилметил -1-метил-8- пиримидин-5-ил- 9Н-пиридо[3,4- b]индол	LC8	2,82	349,2 [M+H] ⁺
282		6-Хлор-9- циклопропилметил -8-(2,4- дихлорфенил)-1- метил-9Н- пиридо[3,4- b]индол	LC6	1,24	415,1 [M+H] ⁺
283		6-Хлор-8-(4- хлорпиридин-3- ил)-9- циклопропилметил -1-метил-9Н- пиридо[3,4- b]индол	LC6	1,08	382,1 [M+H] ⁺
284		6-Хлор-8-(2- хлорпиридин-3- ил)-9- циклопропилметил -1-метил-9Н- пиридо[3,4- b]индол	LC6	1,11	382,1 [M+H] ⁺

285		6-Хлор-9-циклопропилметил-8-(2,6-дихлорпиридин-3-ил)-1-метил-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол	LC6	1,17	416,1 [M+H] ⁺
286		[5-(6-Хлор-9-циклопропилметил-1-метил-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол-8-ил) пиримидин-2-ил] диметиламин	LC8	3,45	392,2 [M+H] ⁺
287		6-Хлор-9-циклопропилметил-8-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол	LC3	1,03	337,1 [M+H] ⁺
288		6-Хлор-9-циклопропилметил-8-(1-пиридин-3-илметил-1Н-пиразол-4-ил)-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол	LC4	1,46	414,2 [M+H] ⁺
289		6-Хлор-9-циклопропил-8-(4-метоксифенил)-9Н-пиридо[3,4- <i>b</i>]индол	LC4	1,59	349,2 [M+H] ⁺

290		6-Хлор-9- циклопропилметил -1-метил-8-(1- пиридин-3- илметил-1Н- пиразол-4-ил) - 9Н-пиридо[3,4- b]индол	LC4	1,46	428,3 [M+H] ⁺
291		6-Хлор-8-(4- хлорфенил) -9- циклопропилметил -9Н-пиридо[3,4- b]индол	LC4	1,75	367,3 [M+H] ⁺
292		2-(6-Хлор-9- циклопропилметил -1-метил-9Н- пиридо[3,4- b]индол-8- ил) бензамид	LC4	1,52	390,2 [M+H] ⁺
293		6-Хлор-9- циклопропилметил -8-(4- метоксифенил) -1- метил-9Н- пиридо[3,4- b]индол	LC8	3,88	377,2 [M+H] ⁺
294		[6-Хлор-5-(6- хлор-9- циклопропилметил -9Н-пиридо[3,4- b]индол-8- ил) пиридин-2- ил] диметиламин	LC4	1,85	411,1 [M+H] ⁺

(а) Выделен в форме 6-хлор-1-метил-8-(4-феноксифенил)-9Н-пиридо[3,4-*b*]индола гидрохлорида.

Иллюстративные данные ¹H ЯМР данные иллюстративных соединений.

Пример 6.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 8,45 (d, 1H), 8,41 (dd, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,42-7,46 (m, 2H), 7,25 (dd, 1H), 6,68 (d, 1H), 5,52 (s, 2H), 4,29 (q, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 0,68 (t, 3H).

Пример 7.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 8,54 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,17 (t, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 6,88 (d, 2H), 6,69 (d, 1H), 5,16-5,28 (m, 1H), 5,04-5,15 (m, 1H), 4,13 (br s, 1H), 3,37 (br s, 1), 2,85 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 0,80 (t, 3H).

Пример 8.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 11,14 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,54-7,75 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,16-7,21 (m, 2H), 4,53 (d, 2H), 4,36 (d, 2H), 4,16 (s, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 1,41 (s, 3H).

Пример 10.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ (ppm) = 9,22 (s, 1H), 8,48-8,53 (m, 2H), 8,28 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 5,21 (q, 2H), 4,95 (t, 1H), 4,26 (t, 2H), 3,80 (q, 2H).

Пример 13.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ (ppm) = 11,17 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,62-7,68 (m, 2H), 7,49 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,10-7,15 (m, 2H), 6,28 (t, 1H), 4,56 (t, 2H), 4,44 (t, 2H), 2,77 (s, 3H).

Пример 21.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ (ppm) = 15,26 (br s, 1H), 8,74 (d, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 4,41 (q, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 0,89 (t, 3H).

Пример 22.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ (ppm) = 8,61-8,73 (m, 2H), 8,51 (br d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,49-7,54 (m, 2H), 7,10-7,15 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,14 (s, 3H).

Пример 27.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ (ppm) = 12,31 (br s, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 7,60-7,74 (m, 3H), 7,13-7,21 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 2,98 (s, 3H).

Пример 33.

^1H ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6): δ (ppm) = 12,66 (br s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,70 (br d, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,68-7,73 (m, 2H), 7,18-7,21 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,06 (s, 3H).

Пример 39.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ (ppm) = 11,18 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,44 (d, 1H), 7,27-7,33 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,78 (s, 3H).

Пример 45.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ (ppm) = 11,11 (br s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,58-7,64 (m, 2H), 7,48 (d, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,08-7,14 (m, 2H), 6,27 (t, 1H), 4,56 (t, 2H), 4,44 (t, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,78 (s, 3H).

Пример 46.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ (ppm) = 9,11 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 4,07 (dd, 1H), 3,76 (dd, 1H), 0,69-0,80 (m, 1H), -0,17-0,28 (m, 2H), 0,03-0,16 (m, 2H).

Пример 55.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6): δ (ppm) = 9,47 (s, 1H), 8,85 (d, 1H), 8,77 (d, 1H), 8,69 (br d, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 4,18-4,36 (m, 1H), 3,74-3,95 (m, 1H), 0,99 (t, 3H).

Пример 116.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ (ppm) = 8,58 (d, 1H), 8,54 (dd, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,69-7,74 (m, 1H), 7,40-7,46 (m, 1H), 7,38 (d, 1H), 5,51 (s, 2H), 4,34 (q, 2H), 2,91 (s, 3H), 0,74 (t, 3H).

Пример 148.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ (ppm) = 8,81 (d, 1H), 8,77 (d, 1H), 8,60 (br d, 1H), 7,62-7,68 (m, 4H), 7,61 (d, 1H), 4,18 (q, 2H), 3,12 (s, 3H), 0,86 (t, 3H).

Пример 149.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6): δ (ppm) = 12,45 (s, 1H), 8,71 (d, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,54 (br d, 1H), 7,66-7,72 (m, 3H), 7,15-7,22 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,06 (s, 3H).

Пример 184.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6): δ (ppm) = 11,18 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,40-7,45 (m, 3H), 6,93 (d, 1H), 4,22 (t, 2H), 2,87 (t, 2H), 2,78 (s, 3H), 1,96-2,03 (m, 2H).

Пример 209.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ (ppm) = 8,87 (d, 1H), 8,76 (d, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 4,45 (q, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 0,92 (t, 3H).

Пример 215.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ (ppm) = 11,30 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 6,75-6,84 (m, 2H), 6,10 (s, 2H), 2,79 (s, 3H).

Пример 228.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ (ppm) = 11,18 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,63-7,68 (m, 2H), 7,44 (d, 1H), 7,12-7,16 (m, 2H), 3,92-4,00 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,53-2,67 (m, 3H), 2,32-2,44 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,93-2,03 (m, 1H), 1, 49-1, 58 (m, 1H).

Пример 256.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ (ppm) = 8,66-8,78 (m, 2H), 8,54 (d, 1H), 7,46-7,59 (m, 3H), 7,14-7,21 (m, 2H), 4,54 (d, 2H), 4,35 (d, 2H), 4,33 (q, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,10 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 0, 84 (t, 3H).

Биологические примеры.

А) Анализ активности в отношении хондрогенеза в клетках ATDC5.

Хондрогенный потенциал соединений по настоящему изобретению определяли с применением клональных хондрогенных клеток ATDC5 мыши (Т. Atsumi et al., *Cell Differ. Dev.* 1990, 30, 109-116). Клетки ATDC5 получали из эмбриональных клеток тетрокариномы AT805 мыши и применяли неоднократно для исследования многостадийного процесса хондрогенной дифференциации из клеток-предшественников в хондроциты (С. Shukunami et al., *Exp. Cell Res.* 1998, 241, 1-11; Н. Akiyami et al., *J. Bone Miner. Res.* 1996, 11, 22-28; Н. Akiyami et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1997, 235, 142-147; С. Shukunami et al., *J. Cell Biol.* 1996, 133, 457-468; С. Shukunami et al., *J. Bone Miner. Res.* 1997, 12, 1174-1188). Недифференцированные клетки ATDC5 выращивали *in vitro* до конфлюэнтности, показывающей фибробластоподобную морфологию. В присутствии инсулина клетки подвергались временной конденсации и образовывали многочисленные узелковые структуры (хрящевые узлы). Хрящевая природа таких узлов была показана с помощью окрашивания альциановым синим как наглядное подтверждение продуцирования протеогликана (агрекана) и экспрессии коллагена II типа (посредством анализа экспрессии), оба являются молекулярными маркерами хондроцитов (С. Shukunami et al., *J. Cell Biol.* 1996, 133, 457-468).

Хондрогенную дифференциацию клеток ATDC5 в хондроциты посредством соединений по настоящему изобретению определяли посредством измерения индукции белка коллагена II типа как маркера хондроцитов, структурного компонента внеклеточного матрикса, который составляет более 80% массы хрящевой ткани (D.R. Eyre, *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2004, 427 Suppl, S118-S122). Клетки ATDC5 получали от RIKEN и культивировали в качестве монослоя в основной культуральной среде (среда Игла, модифицированная по способу Дульбекко/питательная смесь F-12 (DMEM/F12, Invitrogen, № 31331-093), дополненная с помощью 10 мкг/мл трансферина (Roche, № 10652 202001), 3×10^{-8} М селенита натрия (Sigma, № S-5261) и 5% эмбриональной телячьей сыворотки (FCS Gold, PAA, № A15-251)), при 37°C и 5% CO₂ в пластиковых флаконах 75 см² или 300 см² субконфлюэнтно для размножения. Клетки ATDC5 собирали и ресуспендировали в культуральной среде для дифференциации, которая состояла из основной культуральной среды, дополненной с помощью 10 мкг/мл инсулина (Sigma, № 19278), для инициации хондрогенной дифференциации. Для исследования эффекта тестируемых соединений клетки ATDC5 высевали в 96-луночные планшеты (3,0×10⁴ клеток на лунку в 200 мкл культуральной среды для дифференциации). Тестируемые соединения, растворенные в DMSO, добавляли для получения повышенных концентраций соединения, как правило, от 40 нМ до 10 мкМ, и конечной концентрации DMSO 0,1%. В каждом 96-луночном планшете контрольные лунки, не содержащие тестируемого соединения, но содержащие ту же концентрацию DMSO, т.е. необработанные клетки, включали и применяли в качестве эталона для определения эффекта тестируемых соединений в отношении клеток, и лунки, содержащие соединение, представляющее собой внутренний эталон, в концентрации 10 мкМ, включали и применяли в качестве положительного контроля и для стандартизации результатов. Клетки в лунках инкубировали в течение 4 суток при 37°C и 5% CO₂ с последующим количественным определением внутриклеточного коллагена II типа.

Количественное определение коллагена II типа в клетках ATDC5 осуществляли посредством иммунофлуоресцентного окрашивания коллагена типа II и интенсивность флуоресценции измеряли с применением клеточной многокомпонентной системы визуализации (ImageXpress, Molecular Device). Для иммунофлуоресцентного окрашивания внутриклеточного коллагена среду удаляли после инкубации соединения и клетки фиксировали с помощью 200 мкл/лунка метанол/вода (95%/5%). Клетки пермеабилizировали в 200 мкл/лунка фосфатно-солевого буферного раствора (PBS), содержащего 0,2% Triton X100, в течение 15 мин. и после удаления раствора блокировали в течение 30 мин. с помощью 200 мкл/лунка PBS/0,2% Triton X100, содержащего 1% бычьего сывороточного альбумина (BSA) для избежания неспецифического связывания. После стадии блокирования раствор удаляли и добавляли раствор для окрашивания коллагена II типа. Раствор первичного антитела мыши к коллагену II типа (Quartett Immundiagnostika, № 031502302) разбавляли 1:100 в PBS/1% BSA, и 50 мкл раствора добавляли в каждую лунку и инкубировали в течение 1 ч при комнатной температуре. После промывания три раза с помощью PBS, 50 мкл на лунку раствора второго антитела добавляли и инкубировали в течение 1 ч. Раствор второго антитела содержал PBS/1% BSA с разведением 1:250 антитела козы к IgG мыши (H+L), связанного с флуоресцентным красителем Alexa Fluor 488 (Invitrogen, № A11029), и флуоресцентным красителем Ное 33342 для окрашивания ядра с конечной концентрацией 2 мкг/мл. Интенсивность сигнала флуоресценции измеряли для флуоресцентного красителя Alexa Fluor 488 и для красителя Ное 33342, и сигналы интегрировали по 9 полям в каждой лунке 96-луночного планшета.

Изменение интенсивности сигнала флуоресценции, полученного от коллагена II типа, рассчитывали для каждой концентрации соединения относительно контроля (необработанные клетки, т.е. без добавления тестируемого соединения), и значение EC₅₀ (эффективная концентрация 50 (в мкМ (микро-моль/литр)), т.е. концентрация соединения, при которой эффект соединения в отношении индукции коллагена II типа достигает 50% максимальной индукции) рассчитывали с применением процедуры подбора сигмоидального сигнала. Для обеспечения сравнения значений активности соединений, определенных в

различных экспериментах, с учетом естественной биологической вариабельности хондрогенного ответа между различными экспериментами, соединение, представляющее собой внутренний эталон, в концентрации 10 мкМ включали во все эксперименты, и для каждой концентрации индукцию коллагена II типа рассчитывали в процентах по отношению к соединению, представляющему собой внутренний эталон, при 10 мкМ. Максимальный процент индукции (относительно соединения, представляющего собой внутренний эталон, при концентрации 10 мкМ) соединения называется $E_{\max}$. Значения EC_{50} (в мкМ) и значения $E_{\max}$ (в процентах), полученные для соединений по настоящему изобретению в данном тесте, приведены в табл. 2. В табл. 2 значение $E_{\max}$ "a" обозначает максимальный процент индукции, составляющий менее 20%, значение $E_{\max}$ "b" обозначает максимальный процент индукции, составляющий от 20% до менее 50%, значение $E_{\max}$ "c" обозначает максимальный процент индукции, составляющий от 50% до менее 80%, и значение $E_{\max}$ "d" обозначает максимальный процент индукции, составляющий более 80%, в каждом случае относительно соединения, представляющего собой внутренний эталон, в концентрации 10 мкМ.

Таблица 2

№ примера.	EC_{50} [мкМ]	$E_{\max}$
1	1,7	a
2	0,71	d
3	> 10	b
4	0,83	d
5	0,49	d
6	2,2	c
7	> 3,3	a
8	0,12	d
9	1,4	d
10	0,69	d
11	3,9	c
12	> 10	b
13	0,12	d
14	0,86	d
15	1,0	c
16	2,8	c
17	3,6	d
18	1,0	d
19	> 10	c
20	3,9	c
21	> 3,3	b
22	0,63	d
23	1,5	c
24	2,0	c
25	0,17	d
26	0,53	c
27	0,097	d
28	0,19	d
29	> 1,1	a
30	0,27	d

31	0,25	d
32	0,37	c
33	0,12	d
34	> 1,1	b
35	3,1	d
36	0,10	d
37	> 3,3	b
38	2,6	c
39	0,17	d
40	0,15	d
41	0,24	c
42	0,51	c
43	> 6,6	a
44	0,67	d
45	0,13	d
46	1,4	d
47	> 10	b
48	0,041	a
49	0,041	a
50	0,13	a
51	> 10	a
52	1,2	c
53	2,1	c
54	1,1	b
55	0,65	d
56	0,46	b
57	1,6	a
58	1,5	b
59	1,3	d
60	2,5	b
61	5,6	d
62	1,2	d
63	0,59	b

64	3,9	d
65	2,3	b
66	2,1	c
67	0,74	b
68	7,6	c
69	2,0	c
70	0,57	d
71	1,5	a
72	5,8	b
73	0,44	b
74	0,92	b
75	1,5	b
76	> 10	b
77	0,58	d
78	> 10	a
79	3,9	d
80	1,2	b
81	4,1	d
82	2	b
83	2,1	b
84	> 10	b
85	> 10	b
86	0,75	d
87	1,5	c
88	1,7	a
89	> 10	d
90	> 10	a
91	1,5	d
92	2,5	d
93	2,2	d
94	0,75	d
95	0,58	c
96	0,85	c

97	> 1,1	a
98	2,4	d
99	> 10	a
100	1,0	a
101	8,2	b
102	2,1	b
103	1,9	d
104	3,5	d
105	1,0	c
106	> 10	b
107	0,56	b
108	1,4	d
109	0,72	c
110	> 10	b
111	1,8	c
112	0,49	d
113	0,78	d
114	5,7	b
115	0,49	d
116	0,39	d
117	> 10	a
118	> 1,1	b
119	> 3,3	a
120	1,4	c
121	0,59	d
122	> 3,3	b
123	0,26	b
124	2,6	a
125	1,0	d
126	> 10	b
127	0,38	c
128	3,9	a
129	0,86	d

038365

130	0,38	d
131	0,78	d
132	4,5	b
133	> 10	b
134	> 10	a
135	0,33	c
136	4,1	c
137	1,4	b
138	> 10	a
139	> 10	a
140	0,91	b
141	> 10	a
142	0,52	d
143	0,97	b
144	0,58	a
145	0,48	a
146	0,041	a
147	0,84	d
148	0,046	d
149	0,33	d
150	0,51	d
151	0,54	c
152	0,35	a
153	4,5	c
154	8,8	b
155	> 3,3	a
156	1,5	a
157	> 10	b
158	1,9	d
159	1,3	c
160	> 10	a
161	2,0	d
162	0,59	d

163	0,69	d
164	0,23	d
165	> 10	a
166	0,84	d
167	> 10	b
168	0,99	d
169	1,1	d
170	> 10	b
171	1,9	d
172	> 10	b
173	1,9	d
174	7,3	c
175	> 10	a
176	> 10	b
177	> 10	b
178	> 10	b
179	> 10	d
180	0,33	d
181	2,1	d
182	0,22	d
183	2,3	c
184	3,0	c
185	> 10	b
186	0,10	d
187	2,2	d
188	0,64	d
189	0,50	d
190	0,72	d
191	0,55	d
192	0,64	d
193	> 10	b
194	0,14	d
195	> 10	a

038365

196	0,80	c
197	0,63	d
198	1,8	b
199	> 10	a
200	> 10	b
201	0,60	d
202	0,64	d
203	> 10	a
204	0,19	c
205	3,3	d
206	> 10	b
207	1,6	d
208	1,9	d
209	0,28	d
210	> 3,3	a
211	> 3,3	a
212	> 3,3	a
213	> 1,1	a
214	> 3,3	a
215	0,23	d
216	> 10	a
217	> 3,3	b
218	> 1,1	a
219	> 3,3	a
220	> 10	b
221	> 3,3	b
222	> 10	a
223	> 3,3	b
224	0,31	d
225	1,7	d
226	0,19	c
227	0,33	d
228	0,15	c

038365

229	0,28	c
230	> 3,3	a
231	> 10	b
232	0,33	d
233	> 10	b
234	5,8	c
235	> 3,3	b
236	> 3,3	a
237	0,50	d
238	1,4	d
239	0,25	c
240	0,49	c
241	> 1,1	b
242	0,57	d
243	0,66	d
244	1,1	d
245	> 1,1	a
246	2,9	c
247	> 3,3	a
248	> 3,3	b
249	> 3,3	b
250	> 3,3	c
251	> 10	a
252	1,6	d
253	> 10	b
254	> 3,3	a
255	> 3,3	a
256	0,16	d
257	0,31	d
258	> 3,3	a
259	0,43	d
260	> 1,1	a
261	1,5	d

262	2, 3	d
263	0, 55	d
264	> 1, 1	b
265	> 1, 1	a
266	0, 11	d
267	> 3, 3	c
268	0, 34	d
269	> 3, 3	b
270	> 1, 1	b
271	> 3, 3	b
272	1, 9	d
273	0, 17	a
274	> 3, 3	a
275	0, 30	d
276	0, 42	d
277	> 3, 3	a
278	> 3, 3	b
279	1, 8	b
280	> 10	a
281	0, 11	a
282	3, 6	a
283	0, 41	a
284	4, 2	a
285	6, 1	b
286	0, 041	a
287	0, 23	c
288	0, 52	d
289	0, 75	d
290	> 10	b
291	1, 7	c
292	> 6, 6	a
293	4, 5	c
294	1, 2	d

В) Анализ активности в отношении хондрогенеза в осажденных культурах первичных хондроцитов человека.

В данном анализе суставные хондроциты человека собирали посредством ферментативного разрушения из суставной хрящевой ткани и пересевали несколько раз для дифференциации хондроцитов и размножения клеток. Клетки культивировали в качестве клеточных осадков в присутствии соединений по настоящему изобретению в течение 2 недель и хондрогенную дифференциацию количественно определяли путем получения хондрогенного маркера агрекана (протеогликана).

Подробно, первичные хондроциты собирали посредством ферментативного разрушения из хрящевой ткани пациентов с остеоартритом, перенесших хирургическое вмешательство по замене коленного сустава, и культивировали *in vitro*. Клетки пересевали один или два раза и аликвоты криосохраняли. Для инициации экспериментов по хондрогенезу аликвоты клеток размораживали, культивировали в питательной среде для хондроцитов (CGM, Lonza, № CC-3216) и пересевали дважды для дополнительного размножения и дедифференциации клеток. Осажденные культуры иницировали путем высевания $2,5 \times 10^5$ клеток на лунку в 96-луночный планшет с глубокими лунками в 600 мкл среды для дифференциации хондроцитов, состоящей из среды Игла, модифицированной по способу Дульбекко (DMEM, Invitrogen, № 41966), $1 \times$ ITS-раствор (инсулин/трансферин/селенит натрия; раствор 100×: Invitrogen, №

51500056), 5 мкг/мл линолевой кислоты (Sigma, № L1012-1G), 1× заменимых аминокислот (раствор 100×: Invitrogen, № 11140); 10 нМ дексаметезона, 2 нг/мл TGF-β1 (трансформирующий фактор роста β1) и 10 мкг/мл аскорбиновой кислоты. Клетки осаждали посредством центрифугирования (10 мин, 400×g). Тестируемые соединения, растворенные в DMSO, добавляли для получения повышенных концентраций соединений, как правило, от 40 нМ до 10 мкМ, и конечной концентрации DMSO 0,1%, и клеточные осадки культивировали при 37°C и 5% CO₂ в течение 2 недель. В каждом 96-луночном планшете контрольные лунки, не содержащие тестируемого соединения, но содержащие ту же концентрацию DMSO, т.е. необработанные клетки, включали и применяли в качестве эталона для определения эффекта тестируемых соединений в отношении клеток, и лунки, содержащие соединение, представляющее собой внутренний эталон, в концентрации 10 мкМ, включали и применяли в качестве положительного контроля и для стандартизации результатов. Среду для дифференциации хондроцитов и соединения заменяли дважды в неделю до сбора осадков.

Для сбора осадков среду удаляли и осадок гомогенизировали посредством ферментативного разрушения. 100 мкл раствора протеазы, содержащего 0,4 мг/мл папаина, 50 мМ фосфата натрия, 4 мМ EDTA и 0,48 мг/мл L-цистеина добавляли к осадку в каждой лунке 96-луночного планшета, планшет закрывали фольгой для заклеивания планшетов (SILVERseal, Greiner Bio-One) и инкубировали в течение 4-6 ч при 65°C при перемешивании. Концентрацию протеогликана (агрекана) определяли посредством количественного определения сульфатированных гликозаминогликановых боковых цепей агрекана с применением анализа Blyscan (набор от Bioscolor). Аликвоты папаинового гидролизата переносили в 400 мкл раствора красителя Blyscan и инкубировали при комнатной температуре в течение 45 мин при перемешивании (1200 об/мин). Смесь центрифугировали при 3760×g в течение 45 мин, супернатант отбрасывали и окрашенный осадок повторно растворяли в 400 мкл реагента для диссоциации Blyscan посредством вращения до полного исчезновения осадка. Оптическую плотность измеряли при 656 нм с применением устройства Tescan Sapphire2, и количество протеогликана определяли по сравнению со стандартной кривой с хондроитин-4-сульфатом.

Индукцию протеогликана (агрекана) рассчитывали для каждой концентрации соединений относительно контроля (необработанные клетки, т.е. без добавления тестируемого соединения) и значение EC₅₀ (эффективная концентрация 50 (в мкМ (микромоль/литр))), т.е. концентрация соединения, при которой эффект соединения в отношении индукции протеогликана (агрекана) достигает 50% максимальной индукции) рассчитывали с применением процедуры подбора сигмоидального сигнала. Для обеспечения сравнения значений активности соединений, определенных в различных экспериментах, с учетом естественной биологической вариабельности хондрогенного ответа между различными экспериментами, соединение, представляющее собой внутренний эталон, в концентрации 10 мкМ включали во все эксперименты, и для каждой концентрации индукцию протеогликана (агрекана) рассчитывали в процентах по отношению к соединению, представляющему собой внутренний эталон, при 10 мкМ. Максимальный процент индукции (относительно соединения, представляющего собой внутренний эталон, при концентрации 10 мкМ) соединения называется E_{max}. Значения EC₅₀ (в мкМ) и значения E_{max} (в процентах), полученные для соединений по настоящему изобретению в данном тесте, приведены в табл. 3. В табл. 3 значение E_{max} "a" обозначает максимальный процент индукции, составляющий менее 40%, значение E_{max} "b" обозначает максимальный процент индукции, составляющий от 40% до менее 100%, значение E_{max} "c" обозначает максимальный процент индукции, составляющий от 100% до менее 200%, и значение E_{max} "d" обозначает максимальный процент индукции, составляющий более 200%, в каждом случае относительно соединения, представляющего собой внутренний эталон, в концентрации 10 мкМ.

Таблица 3

№ примера.	EC ₅₀ [мкМ]	E _{max}
2	4,4	d
5	1,3	d
8	0,26	c
10	2,4	b
11	7,9	b
13	1,1	d
19	6,9	b
21	4,3	d
22	4,0	d
27	3,5	d
29	1,5	c
33	0,83	c
34	3,8	d

37	4,3	c
39	3,7	d
45	0,22	b
46	1,0	c
55	0,95	c
97	5,1	d
116	1,3	c
117	27	a
118	1,3	c
119	21	b
122	3,6	c
149	1,1	c
167	13	a
171	4,0	d
184	1,9	b
194	0,83	c
195	14	a
199	22	a
200	4,4	c
206	19	a
209	2,6	d
212	8,9	a
213	1,2	c
214	1,3	c
215	0,99	d
217	4,9	d
218	40	a
223	27	a
228	0,14	c
230	21	a
235	5,1	d
236	4,6	d
241	1,5	c
244	4,9	d
245	10	b
247	3,8	d
250	4,9	c
251	9,1	b
256	1,3	d
258	8,2	b
264	1,5	b
265	3,8	a
270	4,3	b
271	4,9	d
288	1,2	d

Соединения по изобретению можно также тестировать в животных моделях, описанных в биологических примерах C) и D), которые представляют собой модели *in vivo* остеоартрита (ОА) у грызунов.

C) Нестабильность сустава индуцировала ОА у крыс после рассечения передней крестообразной связки и частичной менискэктомии (ACLT-рМх).

В данной модели остеоартрит индуцируется посредством хирургического вмешательства ACLT-рМх у крыс и оценку гистопатологического повреждения сустава осуществляют в качестве первичных данных. Посредством общей анестезии посредством изофлурана (4-5% в 3 л/мин O₂) правую нижнюю конечность крыс брили и дезинфицировали с помощью Cutasept® (Beiersdorf, Германия). Затем при удержании задней конечности в вытянутом положении делали парапателлярный разрез кожи на медиальной стороне сустава. После смещения коленной чашечки латерально делали разрез суставной капсулы на медиальной стороне сухожилия надколенника, чтобы получить доступ к суставной щели. Переднюю крестообразную связку рассекали с применением модифицированного заостренного крюка ("Ohrhebel nach Wagener"; Aescular, № OF 285 R). Затем внутренний мениск осторожно оттягивали и головную часть мениска (30%) осторожно иссекали с применением микроскальпеля Aescular для обеспечения того, чтобы хрящевая ткань бедренной кости и большой берцовой кости не повреждалась.

Во время хирургического вмешательства суставную щель промывали с помощью 0,9% стерильного солевого раствора для удаления всей крови из сустава и для предотвращения повреждения посредством высушивания ткани. После вправления коленной чашечки суставную капсулу закрывали с помощью рассасывающихся нитей Safil® (B. Braun Melsungen, Германия). Кожу закрывали с помощью нитей Dafilon® 3/0 (B. Braun Melsungen, Германия). Бупренорфина гидрохлорид вводили подкожно (0,06 мг/кг) в качестве послеоперационной анальгезирующей обработки.

Обработку тестируемым соединением начинали через семь дней после хирургического вмешательства. Животные получали внутрисуставные инъекции 0,1-1 мг/сустав тестируемого соединения, суспендированного в 50 мкл среды-носителя, в подвергнутый хирургическому вмешательству коленный сустав с интервалом не более недели, при этом контрольные животные получали инъекции 50 мкл среды-носителя. На 28 сутки после хирургического вмешательства всех животных умерщвляли для гистологического и гистопатологического анализа, который осуществляют, как описано в биологическом примере D).

D) Спонтанная модель ОА у морских свинок Dunkin Hartley.

В данной модели морских свинок Dunkin Hartley линии HsdDhl:DH (Harlan Laboratories, Нидерланды), которая является широко применяемой линией для спонтанных животных моделей ОА, поскольку их гистологические и биохимические изменения имеют сходство с таковыми у человека с ОА (A.M. Benedele et al., *Arthritis Rheum.* 1988, 31, 561-565), используют в возрасте 6 месяцев. Известно, что гистологические изменения начинаются в возрасте приблизительно 3 месяцев и тяжесть заболевания повышается с возрастом (P.A. Jimenez et al., *Lab. Anim. Sci.* 1997, 47, 598-601). Следовательно, обработку в данной модели начинают в возрасте 6 месяцев и продолжают, пока животные не достигнут возраста минимум 12 месяцев.

Животные получали внутрисуставные инъекции 0,1-3 мг/сустав тестируемого соединения, суспендированного в 100 мкл среды-носителя, в правый коленный сустав с интервалом не более недели, при этом контрольные животные получали инъекции 100 мкл среды-носителя. Через минимум 6 месяцев обработки всех животных умерщвляли для гистологического и гистопатологического анализа.

Оценку тестов, описанных в примерах C) и D), осуществляли следующим образом.

Для гистологической обработки ткани правые коленные суставы животных иссекали на середине бедренной кости и большой берцовой кости и помещали в 10% формалин на 3 дня для фиксирования ткани. После фиксации колени декальцифицировали в муравьиной кислоте (Immunocal®, Decal Chemical Corp., Нью Йорк, США) в течение 11 дней, дегидратировали в Tissue Processor TP 1020® (Leica, Германия) и заключали в парафин. Делали последовательные срезы заключенного в парафин целого колена (коронарные срезы) на ротационном микротоме при толщине 7 мкм и срезы окрашивали с помощью гематоксилин/эозин (H&E) или сафранин О/быстрый зеленый (SO). Для каждого колена определяли 4 подобласти коленного сустава (медиальная или латеральная большая берцовая кость или бедренная кость). Из каждой подобласти выбирали 5 срезов с наиболее серьезным повреждением и оценивали при помощи двух наблюдателей, не проинформированных об обработке, с применением модифицированного показателя Mankin.

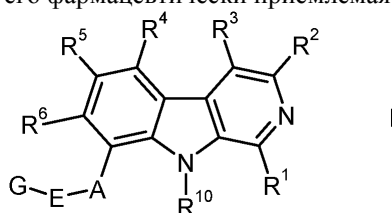
Изображения в цифровой форме гистологически окрашенных с помощью H&E, а также окрашенных с помощью SO коронарных срезов целого коленного сустава получали с применением Zeiss Axio-Scanner®. После преобразования в файлы в формате tif и переноса в программное обеспечение для анализа изображений в цифровой форме Visiopharm Integrator System (VIS; версия № 3.0.15.0; Visiopharm, Дания) ткань хряща, хондроциты, окрашенную с помощью SO область хрящевой ткани и субхондральную кость разделяли на части. В качестве области, представляющей интерес (ROI), выбирали прямоугольник 1,2×0,5 мм, покрывающий наиболее пораженную область хрящевой ткани и нижележащую субхондральную кость в плато срединнобольшеберцовой кости. Степень разрушения хрящевой ткани и склероза субхондральной кости затем количественно определяли посредством измерения следующих

параметров: индекс фибрилляции (FI; ширина области, представляющей интерес (бокс), разделенная на длину кривизны поверхности хрящевой ткани, т.е. меры неровности поверхности хрящевой ткани); область хрящевой ткани; число хондроцитов (число клеток на остаточную область хрящевой ткани); абсолютное число остаточных хондроцитов; содержащая протеогликан (окрашенная с помощью SO) область хрящевой ткани; субхондральная область твердой кости.

Для статистического анализа данных результаты приведены в виде медианного, межквартильного диапазона и диапазона полных данных (гистопатологическое оценивание) или среднее значение $\pm$ SEM (гистоморфометрия). Статистическую значимость эффекта соединения в отношении гистоморфометрически оцененной патологии сустава определяли посредством однофакторного дисперсионного анализа с последующим критерием Даннетта для множественных сравнений относительно группы, обработанной средой-носителем. Критерий Краскела-Уоллиса и множественные сравнения посредством критерия Дана относительно группы, обработанной средой-носителем, применяли для полуколичественных гистопатологических показателей. SAS® v8.2 посредством программного обеспечения Everstat с интерфейсом v5.0 применяли для статистических анализов.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль



где А выбран из ряда, состоящего из фенила и моноциклической или бициклической 5-10-членной ароматической гетероциклической группы, которая содержит 1 или 2 идентичных или различных гетероатомных члена кольца, выбранных из ряда, состоящего из N, N(R²⁰), O и S, и связана посредством атома углерода в кольце, где фенил и гетероциклическая группа являются незамещенными или замещенными по атомам углерода в кольце одним или несколькими идентичными или различными заместителями R²¹;

Е представляет собой прямую связь или цепь, состоящую из 1-5 членов цепи, среди которых 0, 1 или 2 члена цепи представляют собой идентичные или различные гетероатомные члены цепи, выбранные из ряда, состоящего из N(R²⁵), O и S(O)_m, и другие члены цепи представляют собой идентичные или различные группы C(R²⁶)(R²⁷);

G выбран из ряда, состоящего из водорода, галогена, (C₁-C₄)алкила, циано и R³⁰;

R¹, R³, R⁴ и R⁶ независимо друг от друга выбраны из ряда, состоящего из водорода, галогена и (C₁-C₄)алкила;

R² выбран из ряда, состоящего из водорода, галогена, (C₁-C₄)алкила и (C₁-C₄)алкил-O-C(O)-;

R⁵ выбран из ряда, состоящего из водорода, галогена, (C₁-C₄)алкила, (C₁-C₄)алкил-O-, циано, R⁷-O-C(O)- и R⁸-N(R⁹)-C(O)-;

R⁷, R⁸, R⁹, R²⁰, R²², R²⁵, R³¹, R³³, R³⁴ и R⁴⁰ независимо друг от друга выбраны из ряда, состоящего из водорода и (C₁-C₄)алкила;

R¹⁰ выбран из ряда, состоящего из водорода, (C₁-C₆)алкила, (C₂-C₆)алкенила, (C₂-C₆)алкинила и (C₃-C₇)циклоалкила, где алкил является незамещенным или замещенным 1 или 2 идентичными или различными заместителями, выбранными из ряда, состоящего из (C₃-C₇)циклоалкила, Het, циано и (C₁-C₄)алкил-O-, где все циклоалкильные группы являются незамещенными или замещенными одним или несколькими идентичными или различными заместителями, выбранными из ряда, состоящего из фтора и (C₁-C₄)алкила;

R²¹ выбран из ряда, состоящего из галогена, (C₁-C₄)алкила, (C₁-C₄)алкил-O- и циано, и две группы R²¹, связанные со смежными атомами углерода в кольце в группе А, вместе с атомами углерода, несущими их, могут образовывать 5-7-членное мононенасыщенное кольцо, которое содержит 0, 1 или 2 идентичных или различных гетероатомных члена кольца, выбранных из ряда, состоящего из N(R²²), O и S(O)_m, и которое является незамещенным или замещенным по атомам углерода в кольце одним или несколькими идентичными или различными заместителями, выбранными из ряда, состоящего из фтора и (C₁-C₄)алкила;

R²⁶ и R²⁷ независимо друг от друга выбраны из ряда, состоящего из водорода, фтора, (C₁-C₄)алкила и гидрокси, и в одной или двух группах C(R²⁶)(R²⁷) группы R²⁶ и R²⁷, связанные вместе с одним и тем же атомом углерода, могут представлять собой оксо;

R³⁰ представляет собой моноциклическое или бициклическое 3-10-членное кольцо, которое является насыщенным или ненасыщенным и содержит 0, 1, 2 или 3 идентичных или различных гетероатомных члена кольца, выбранных из ряда, состоящего из N, N(R³¹), O и S(O)_m, и которое является незамещенным

или замещенным по атомам углерода в кольце одним или несколькими идентичными или различными заместителями R^{32} ;

R^{32} выбран из ряда, состоящего из галогена, (C_1-C_4) алкила, гидроксигруппы, оксо-, (C_1-C_4) алкил-О-, циано-, $R^{33}-N(R^{34})$ - и Het;

Het представляет собой моноциклическую 4-7-членную насыщенную гетероциклическую группу, которая содержит 1 или 2 идентичных или различных гетероатомных члена кольца, выбранных из ряда, состоящего из N, $N(R^{40})$, O и $S(O)_m$, и которая является незамещенной или замещенной по атомам углерода в кольце одним или несколькими идентичными или различными заместителями, выбранными из ряда, состоящего из фтора и (C_1-C_4) алкила;

m выбран из ряда, состоящего из 0, 1 и 2, где все числа m являются независимыми друг от друга и могут быть идентичными или различными;

где все алкильные группы, независимо от любых других заместителей, которые могут присутствовать в алкильной группе, могут быть замещены одним или несколькими заместителями, представляющими собой фтор;

при условии, что соединение формулы I не представляет собой 8-фенил-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол.

2. Соединение формулы I по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где

A выбран из ряда, состоящего из фенила и моноциклической 5- или 6-членной ароматической гетероциклической группы, которая содержит 1 или 2 идентичных или различных гетероатомных члена кольца, выбранных из ряда, состоящего из N, $N(R^{20})$, O и S, и связана посредством атома углерода в кольце, где фенил и гетероциклическая группа являются незамещенными или замещенными по атомам углерода в кольце одним или несколькими идентичными или различными заместителями R^{21} ;

E представляет собой прямую связь или цепь, состоящую из 1-4 членов цепи, среди которых 0, 1 или 2 члена цепи представляют собой идентичные или различные гетероатомные члены цепи, выбранные из ряда, состоящего из $N(R^{25})$, O и $S(O)_m$, и другие члены цепи представляют собой идентичные или различные группы $C(R^{26})(R^{27})$;

G выбран из ряда, состоящего из водорода, галогена, (C_1-C_4) алкила и R^{30} ;

R^1 , R^3 , R^4 и R^6 независимо друг от друга выбраны из ряда, состоящего из водорода, галогена и (C_1-C_3) алкила;

R^2 выбран из ряда, состоящего из водорода, галогена и (C_1-C_3) алкила;

R^5 выбран из ряда, состоящего из водорода, галогена, (C_1-C_4) алкила, (C_1-C_4) алкил-О- и циано;

R^{10} выбран из ряда, состоящего из водорода, (C_1-C_6) алкила и (C_3-C_7) циклоалкила, где алкил является незамещенным или замещенным 1 заместителем, выбранным из ряда, состоящего из (C_3-C_7) циклоалкила, Het, циано и (C_1-C_4) алкил-О-, и где все циклоалкильные группы являются незамещенными или замещенными одним или несколькими идентичными или различными заместителями, выбранными из ряда, состоящего из фтора и (C_1-C_4) алкила;

R^{20} , R^{22} , R^{25} , R^{31} и R^{40} независимо друг от друга выбраны из ряда, состоящего из водорода и (C_1-C_4) алкила;

R^{21} выбран из ряда, состоящего из галогена, (C_1-C_4) алкила, (C_1-C_4) алкил-О- и циано, и две группы R^{21} , связанные со смежными атомами углерода в кольце в группе A, вместе с атомами углерода, несущими их, могут образовывать 5- или 6-членное монокенонасыщенное кольцо, которое содержит 0, 1 или 2 идентичных или различных гетероатомных члена кольца, выбранных из ряда, состоящего из $N(R^{22})$, O и $S(O)_m$, и которое является незамещенным или замещенным по атомам углерода в кольце одним или несколькими идентичными или различными заместителями, выбранными из ряда, состоящего из фтора и (C_1-C_4) алкила;

R^{26} и R^{27} независимо друг от друга выбраны из ряда, состоящего из водорода, фтора, (C_1-C_3) алкила и гидроксигруппы, и в одной группе $C(R^{26})(R^{27})$ группы R^{26} и R^{27} , связанные вместе с одним и тем же атомом углерода, могут представлять собой оксо;

R^{30} представляет собой моноциклическое или бициклическое 3-10-членное кольцо, которое является насыщенным или ненасыщенным и содержит 0, 1, 2 или 3 идентичных или различных гетероатомных члена кольца, выбранных из ряда, состоящего из N, $N(R^{31})$, O и $S(O)_m$, и которое является незамещенным или замещенным по атомам углерода в кольце одним или несколькими идентичными или различными заместителями R^{32} ;

R^{32} выбран из ряда, состоящего из галогена, (C_1-C_4) алкила, гидроксигруппы, оксо-, (C_1-C_4) алкил-О- и циано;

Het представляет собой моноциклическую 4-6-членную насыщенную гетероциклическую группу, которая содержит 1 или 2 идентичных или различных гетероатомных члена кольца, выбранных из ряда, состоящего из N, $N(R^{40})$ и O, и которая является незамещенной или замещенной по атомам углерода в кольце одним или несколькими идентичными или различными заместителями, выбранными из ряда, состоящего из фтора и (C_1-C_4) алкила;

m выбран из ряда, состоящего из 0, 1 и 2, где все числа m являются независимыми друг от друга и могут быть идентичными или различными;

где все алкильные группы, независимо от любых других заместителей, которые могут присутствовать в алкильной группе, могут быть замещены одним или несколькими заместителями, представляю-

щими собой фтор.

3. Соединение формулы I по любому из пп.1 и 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где

A выбран из ряда, состоящего из фенила и моноциклической 5- или 6-членной ароматической гетероциклической группы, которая содержит 1 или 2 идентичных или различных гетероатомных члена кольца, выбранных из ряда, состоящего из N, N(R²⁰), O и S, и связана посредством атома углерода в кольце, где фенил и гетероциклическая группа являются незамещенными или замещенными по атомам углерода в кольце одним или несколькими идентичными или различными заместителями R²¹;

E представляет собой прямую связь или цепь, состоящую из 1-4 членов цепи, среди которых 0, 1 или 2 члена цепи представляют собой идентичные или различные гетероатомные члены цепи, выбранные из ряда, состоящего из N(R²⁵) и O, и другие члены цепи представляют собой идентичные или различные группы C(R²⁶)(R²⁷);

G выбран из ряда, состоящего из водорода, (C₁-C₄)алкила и R³⁰;

R¹ и R⁴ независимо друг от друга выбраны из ряда, состоящего из водорода, галогена и (C₁-C₃)алкила;

R² выбран из ряда, состоящего из водорода, галогена и (C₁-C₃)алкила;

R³ и R⁶ независимо друг от друга выбраны из ряда, состоящего из водорода, галогена и C₁алкила;

R⁵ выбран из ряда, состоящего из водорода, галогена, (C₁-C₄)алкила и циано;

R¹⁰ выбран из ряда, состоящего из водорода, (C₁-C₆)алкила и (C₃-C₇)циклоалкила, где алкил является незамещенным или замещенным 1 заместителем, выбранным из ряда, состоящего из (C₃-C₇)циклоалкила, Het, циано и (C₁-C₄)алкил-O-, и где все циклоалкильные группы являются незамещенными или замещенными одним или несколькими идентичными или различными заместителями, выбранными из ряда, состоящего из фтора и (C₁-C₄)алкила;

R²⁰, R²², R²⁵, R³¹ и R⁴⁰ независимо друг от друга выбраны из ряда, состоящего из водорода и (C₁-C₄)алкила;

R²¹ выбран из ряда, состоящего из галогена, (C₁-C₄)алкила, (C₁-C₄)алкил-O- и циано, и две группы R²¹, связанные со смежными атомами углерода в кольце в группе A, вместе с атомами углерода, несущими их, могут образовывать 5- или 6-членное монокенасыщенное кольцо, которое содержит 0, 1 или 2 идентичных или различных гетероатомных члена кольца, выбранных из ряда, состоящего из N(R²²) и O, и которое является незамещенным или замещенным по атомам углерода в кольце одним или несколькими идентичными или различными заместителями, выбранными из ряда, состоящего из фтора и C₁алкила;

R²⁶ и R²⁷ независимо друг от друга выбраны из ряда, состоящего из водорода, фтора, (C₁-C₃)алкила и гидрокси, и в одной группе C(R²⁶)(R²⁷) группы R²⁶ и R²⁷, связанные вместе с одним и тем же атомом углерода, могут представлять собой оксо;

R³⁰ представляет собой моноциклическое или бициклическое 3-10-членное кольцо, которое является насыщенным или ароматическим и содержит 0, 1 или 2 идентичных или различных гетероатомных члена кольца, выбранных из ряда, состоящего из N, N(R³¹), O и S(O)_m, и которое является незамещенным или замещенным по атомам углерода в кольце одним или несколькими идентичными или различными заместителями R³²;

R³² выбран из ряда, состоящего из галогена, (C₁-C₄)алкила, гидрокси, оксо и (C₁-C₄)алкил-O-;

Het представляет собой моноциклическую 4-6-членную насыщенную гетероциклическую группу, которая содержит 1 гетероатомный член кольца, выбранный из ряда, состоящего из N(R⁴⁰) и O, и которая является незамещенной или замещенной по атомам углерода в кольце одним или несколькими идентичными или различными заместителями, выбранными из ряда, состоящего из фтора и (C₁-C₃)алкила;

m выбран из ряда, состоящего из 0, 1 и 2, где все числа m являются независимыми друг от друга и могут быть идентичными или различными;

где все алкильные группы, независимо от любых других заместителей, которые могут присутствовать в алкильной группе, могут быть замещены одним или несколькими заместителями, представляющими собой фтор.

4. Соединение формулы I по любому из пп.1 и 3 или его фармацевтически приемлемая соль, где

A выбран из ряда, состоящего из фенила и моноциклической 5- или 6-членной ароматической гетероциклической группы, которая содержит 1 или 2 идентичных или различных гетероатомных члена кольца, выбранных из ряда, состоящего из N, N(R²⁰) и S, и связана посредством атома углерода в кольце, где фенил и гетероциклическая группа являются незамещенными или замещенными по атомам углерода в кольце одним или несколькими идентичными или различными заместителями R²¹;

E представляет собой прямую связь или цепь, состоящую из 1-4 членов цепи, среди которых 0 или 1 член цепи представляют собой идентичные или различные гетероатомные члены цепи, выбранные из ряда, состоящего из N(R²⁵) и O, и другие члены цепи представляют собой идентичные или различные группы C(R²⁶)(R²⁷);

G выбран из ряда, состоящего из водорода и R³⁰;

R¹ и R⁴ независимо друг от друга выбраны из ряда, состоящего из водорода, галогена и (C₁-C₂)алкила;

R² выбран из ряда, состоящего из водорода, галогена и (C₁-C₂)алкила;

- R^3 и R^6 независимо друг от друга выбраны из ряда, состоящего из водорода, галогена и C_1 алкила;
 R^5 выбран из ряда, состоящего из водорода, галогена и (C_1-C_2) алкила;
 R^{10} выбран из ряда, состоящего из водорода, (C_1-C_4) алкила и (C_3-C_5) циклоалкила, где алкил является незамещенным или замещенным 1 заместителем, выбранным из ряда, состоящего из (C_3-C_5) циклоалкила и Het, и где все циклоалкильные группы являются незамещенными или замещенными одним или несколькими идентичными или различными заместителями, представляющими собой (C_1-C_2) алкил;
 R^{20} , R^{25} и R^{31} независимо друг от друга выбраны из ряда, состоящего из водорода и (C_1-C_3) алкила;
 R^{21} выбран из ряда, состоящего из галогена, (C_1-C_4) алкила, (C_1-C_4) алкил-О- и циано;
 R^{26} и R^{27} независимо друг от друга выбраны из ряда, состоящего из водорода, фтора, C_1 алкила и гидрокси, и в одной группе $C(R^{26})(R^{27})$ группы R^{26} и R^{27} , связанные вместе с одним и тем же атомом углерода, могут представлять собой оксо;
 R^{30} представляет собой моноциклическое 3-6-членное или бициклическое 9-10-членное кольцо, которое является насыщенным или ароматическим и содержит 0, 1 или 2 идентичных или различных гетероатомных члена кольца, выбранных из ряда, состоящего из N, N(R^{31}) и O, и которое является незамещенным или замещенным по атомам углерода в кольце одним или несколькими идентичными или различными заместителями R^{32} ;
 R^{32} выбран из ряда, состоящего из галогена, (C_1-C_3) алкила, гидрокси и оксо;
Het представляет собой моноциклическую 4- или 5-членную насыщенную гетероциклическую группу, которая содержит 1 гетероатомный член кольца, который представляет собой O, и которая является незамещенной или замещенной по атомам углерода в кольце одним или несколькими идентичными или различными заместителями, представляющими собой (C_1-C_3) алкил,
где все алкильные группы, независимо от любых других заместителей, которые могут присутствовать в алкильной группе, могут быть замещены одним или несколькими заместителями, представляющими собой фтор.
5. Соединение формулы I по любому из пп.1 и 4 или его фармацевтически приемлемая соль, где
A выбран из ряда, состоящего из фенила, пиразолила и пиридинила, где фенил, пиразолил и пиридинил являются незамещенными или замещенными по атомам углерода в кольце одним или несколькими идентичными или различными заместителями R^{21} ;
E представляет собой прямую связь или цепь, состоящую из 1-3 членов цепи, среди которых 0 или 1 член цепи являются гетероатомным членом цепи, который представляет собой O, и другие члены цепи представляют собой идентичные или различные группы $C(R^{26})(R^{27})$;
G выбран из ряда, состоящего из водорода и R^{30} ;
 R^1 и R^4 независимо друг от друга выбраны из ряда, состоящего из водорода, галогена и C_1 алкила;
 R^2 выбран из ряда, состоящего из водорода, галогена и C_1 алкила;
 R^3 и R^6 представляют собой водород;
 R^5 выбран из ряда, состоящего из галогена и (C_1-C_2) алкила;
 R^{10} выбран из ряда, состоящего из водорода, (C_1-C_4) алкила и (C_3-C_5) циклоалкила, где алкил является незамещенным или замещенным 1 заместителем, выбранным из ряда, состоящего из (C_3-C_5) циклоалкила и Het;
 R^{21} выбран из ряда, состоящего из галогена, (C_1-C_4) алкила, (C_1-C_4) алкил-О- и циано;
 R^{26} и R^{27} независимо друг от друга выбраны из ряда, состоящего из водорода, фтора и C_1 алкила;
 R^{30} представляет собой моноциклическое 3-6-членное кольцо, которое является насыщенным или ароматическим и содержит 0, 1 или 2 идентичных или различных гетероатомных члена кольца, выбранных из ряда, состоящего из N, N(R^{31}) и O, и которое является незамещенным или замещенным по атомам углерода в кольце одним или несколькими идентичными или различными заместителями R^{32} ;
 R^{31} выбран из ряда, состоящего из водорода и (C_1-C_3) алкила;
 R^{32} выбран из ряда, состоящего из галогена и (C_1-C_3) алкила;
Het представляет собой моноциклическую 4- или 5-членную насыщенную гетероциклическую группу, которая содержит 1 гетероатомный член кольца, который представляет собой O, и которая является незамещенной или замещенной по атомам углерода в кольце одним или несколькими идентичными или различными заместителями, представляющими собой (C_1-C_3) алкил,
где все алкильные группы, независимо от любых других заместителей, которые могут присутствовать в алкильной группе, могут быть замещены одним или несколькими заместителями, представляющими собой фтор.
6. Соединение формулы I по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где
A представляет собой фенил, который является незамещенным или замещенным по атомам углерода в кольце одним или несколькими идентичными или различными заместителями R^{21} ;
E представляет собой прямую связь;
G выбран из ряда, состоящего из водорода, галогена, (C_1-C_4) алкила и циано.
7. Соединение формулы I по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где
A представляет собой фенил, который является незамещенным или замещенным по атомам углерода в кольце одним или несколькими идентичными или различными заместителями R^{21} ;

Е представляет собой цепь, состоящую из 1-5 членов цепи, среди которых 0, 1 или 2 члена цепи представляют собой идентичные или различные гетероатомные члены цепи, выбранные из ряда, состоящего из N(R²⁵), O и S(O)_m, и другие члены цепи представляют собой идентичные или различные группы C(R²⁶)(R²⁷);

G представляет собой R³⁰.

8. Соединение формулы I по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где

А представляет собой моноциклическую или бициклическую 5-10-членную ароматическую гетероциклическую группу, которая содержит 1 или 2 идентичных или различных гетероатомных члена кольца, выбранных из ряда, состоящего из N, N(R²⁰), O и S, и связана посредством атома углерода в кольце, и которая является незамещенной или замещенной по атомам углерода в кольце одним или несколькими идентичными или различными заместителями R²¹;

Е представляет собой прямую связь;

G выбран из ряда, состоящего из водорода, галогена, (C₁-C₄)алкила и циано.

9. Соединение формулы I по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где

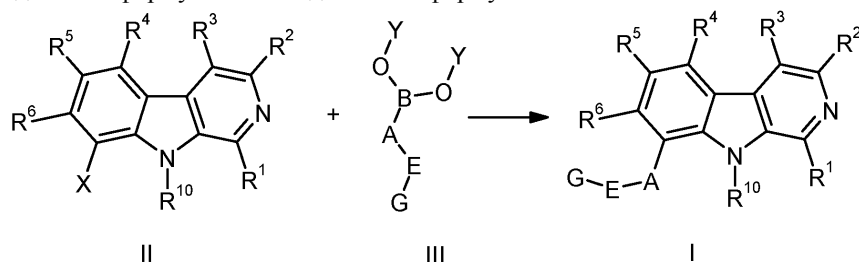
А представляет собой моноциклическую или бициклическую 5-10-членную ароматическую гетероциклическую группу, которая содержит 1 или 2 идентичных или различных гетероатомных члена кольца, выбранных из ряда, состоящего из N, N(R²⁰), O и S, и связана посредством атома углерода в кольце, и которая является незамещенной или замещенной по атомам углерода в кольце одним или несколькими идентичными или различными заместителями R²¹;

Е представляет собой цепь, состоящую из 1-5 членов цепи, среди которых 0, 1 или 2 члена цепи представляют собой идентичные или различные гетероатомные члены цепи, выбранные из ряда, состоящего из N(R²⁵), O и S(O)_m, и другие члены цепи представляют собой идентичные или различные группы C(R²⁶)(R²⁷);

G представляет собой R³⁰.

10. Соединение формулы I по любому из пп.1-3, которое выбрано из ряда, состоящего из 6-бром-9-этил-1-метил-8-(1-пиридин-3-илметил-1Н-пиразол-4-ил)-9Н-пиридо[3,4-б]индола, 6-хлор-1,5-диметил-8-[4-(3-метилоксетан-3-илметокси)фенил]-9Н-пиридо[3,4-б]индола, 2-(4-[6-хлор-9-(2,2,2-трифторэтил)-9Н-пиридо[3,4-б]индол-8-ил]пиразол-1-ил)этанола, 6-хлор-1-метил-8-[4-(2-пиразол-1-илэтокси)фенил]-9Н-пиридо[3,4-б]индола, 6-бром-9-этил-1,3-диметил-8-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-9Н-пиридо[3,4-б]индола, 6-хлор-8-(4-метоксифенил)-1,9-диметил-9Н-пиридо[3,4-б]индола, 6-хлор-8-(4-метоксифенил)-1,5-диметил-9Н-пиридо[3,4-б]индола, 8-(4-метоксифенил)-1-метил-9Н-пиридо[3,4-б]индол-6-карбонитрила, 6-хлор-1-метил-8-[4-(1-метил-1Н-имидазол-2-илметокси)фенил]-9Н-пиридо[3,4-б]индола, 6-хлор-1,5-диметил-8-[4-(2-пиразол-1-илэтокси)фенил]-9Н-пиридо[3,4-б]пиридина, 6-хлор-9-циклопропилметил-8-(2,6-дихлорпиридин-3-ил)-9Н-пиридо[3,4-б]индола, 6-хлор-8-(2,6-дихлорпиридин-3-ил)-9-этил-9Н-пиридо[3,4-б]индола, 8-(2,6-дихлорпиридин-3-ил)-1,6-диметил-9Н-пиридо[3,4-б]индола, 6-хлор-9-этил-1-метил-8-(1-пиридин-3-илметил-1Н-пиразол-4-ил)-9Н-пиридо[3,4-б]индола, 6-хлор-8-(4-хлорфенил)-9-этил-1-метил-9Н-пиридо[3,4-б]индола, 6-хлор-8-(4-метоксифенил)-1-метил-9Н-пиридо[3,4-б]индола, 6-хлор-8-хроман-6-ил-1-метил-9Н-пиридо[3,4-б]индола, 6-хлор-8-[4-(2-имидазол-1-илэтокси)фенил]-1-метил-9Н-пиридо[3,4-б]индола, 6-бром-9-этил-1-метил-8-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-9Н-пиридо[3,4-б]индола, 4-(6-хлор-1-метил-9Н-пиридо[3,4-б]индол-8-ил)пиридин-2-иламина, 6-хлор-1-метил-8-[4-(1-метилпирролидин-3-илметокси)фенил]-9Н-пиридо[3,4-б]индола, 6-хлор-9-этил-1-метил-8-[4-(3-метилоксетан-3-илметокси)фенил]-9Н-пиридо[3,4-б]индола, 6-бром-9-этил-1-метил-8-[4-(3-метилоксетан-3-илметокси)фенил]-9Н-пиридо[3,4-б]индола и 6-хлор-9-циклопропилметил-8-(1-пиридин-3-илметил-1Н-пиразол-4-ил)-9Н-пиридо[3,4-б]индола, или его фармацевтически приемлемая соль.

11. Способ получения соединения формулы I по любому из пп.1-10, который включает осуществление реакции соединения формулы II с соединением формулы III



где группы А, Е, G, R¹-R⁶ и R¹⁰ в соединениях формул II и III определены как в соединении форму-

лы I, или функциональные группы присутствуют в форме с защитной группой, группа X в соединении формулы II представляет собой уходящую группу, и группа Y в соединении формулы III представляет собой водород или (C₁-C₄)алкил, или две группы Y вместе с фрагментом -O-B-O-, с которым они связаны, образуют насыщенное 5- или 6-членное кольцо, которое содержит 2 или 3 атома углерода в качестве атомов в кольце в дополнение к фрагменту -O-B-O- и является незамещенным или замещенным одним или несколькими (C₁-C₄)алкильными заместителями; и если необходимо, преобразование функциональных групп в защищенной форме в желаемые функциональные группы.

12. Способ по п.11, отличающийся тем, что группы A, E, G, R¹-R⁶ и R¹⁰ в соединениях формул II и III присутствуют в форме с защитной группой, которые дополнительно удаляют после осуществления реакции соединения формулы II с соединением формулы III.

13. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пп.1-10 и фармацевтически приемлемый носитель.

14. Применение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-10 в качестве средства, стимулирующего хондрогенез или образование хрящевой ткани, или в качестве средства, индуцирующего образование транскрипционных факторов SOX, или для лечения дегенеративных нарушений суставов, дегенеративных изменений хрящевой ткани, фиброза, воспалительных процессов или боли.

15. Применение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-10 для изготовления лекарственного препарата для стимуляции хондрогенеза, или образования хрящевой ткани, или индуцирования транскрипционных факторов SOX или для лечения дегенеративных нарушений суставов, дегенеративных изменений хрящевой ткани, фиброза, воспалительных процессов или боли.

