



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **119738** (13) **C2**

(51) МПК (2019.01)

A61K 31/675 (2006.01)

C07F 9/09 (2006.01)

A61P 35/00

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

- (21) Номер заявки: **а 2014 08109**
(22) Дата подання заявки: **17.07.2014**
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: **12.08.2019**
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **13.57259**
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **23.07.2013**
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: **FR**
(41) Публікація відомостей про заявку: **26.01.2015, Бюл.№ 2**
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **12.08.2019, Бюл.№ 15**

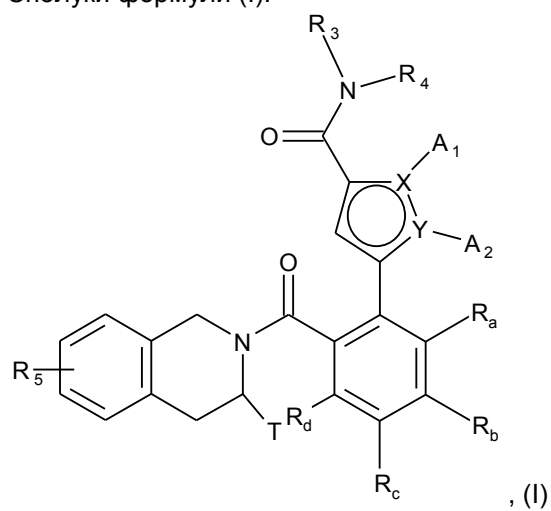
- (72) Винахідник(и):
**Арнод Ле Тіран (FR),
Тьєррі Ле Дігуарер (FR),
Жером-Бенуа Старк (FR),
Жан-Мішель Анлан (FR),
Анн-Франсуаз Гійузік (FR),
Гійом Де Нантей (FR),
Олівьє Генесте (FR),
Джеймс Едвард Пол Девідсон (GB),
Джеймс Брук Маррей (GB),
Ай-Джен Чен (GB)**
(73) Власник(и):
**ЛЕ ЛАБОРАТУАР СЕРВЬЄ,
35, rue de Verdun, 92284 Suresnes Cedex,
France (FR),
ВЕРНАЛІС (АР ЕНД ДІ) ЛТД,
100 Berkshire Place Wharfedale Road,
Winnersh, Berkshire RG41 5RD, United
Kingdom (GB)**
(74) Представник:
**Петошевич Діна Анатоліївна, реєстр.
№284**
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
WO 2008008912 A1, 17.01.2008
PORTER J ET AL, "Atropisomeric small molecule Bcl-2 ligands: Determination of bioactive conformation", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, AMSTERDAM, NL, 2009, vol. 19, no. 6, pages 1767 - 1772
PORTER J ET AL, "Tetrahydroisoquinoline amide substituted phenyl pyrazoles as selective Bcl-2 inhibitors", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, AMSTERDAM, NL, 2008, vol. 19, no. 1, pages 230 - 233
HEIDI L. PEREZ ET AL, "Identification of a phenylacetylsulfonamide series of dual Bcl-2/Bcl-xL antagonists", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, (20120502), vol. 22, no. 12, pages 3946 - 3950

(54) НОВІ ФОСФАТНІ СПОЛУКИ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНІ КОМПОЗИЦІЇ, ЩО ЇХ МІСТЯТЬ

UA 119738 C2

(57) Реферат:

Сполуки формули (I):



в яких X, Y, A₁, A₂, R_a, R_b, R_c, R_d, R₃, R₄, T та R₅ є такими, як визначено в описі.

Даний винахід стосується нових фосфатних сполук, способу їх одержання та фармацевтичних композицій, що їх містять.

Сполуки за даним винаходом є новими та мають дуже цінні фармакологічні та фармакокінетичні характеристики для застосування в галузі апоптозу та онкології.

5 Апоптоз, або запрограмована смерть клітини, є фізіологічним процесом, який має вирішальне значення для ембріонального розвитку та підтримки тканинного гомеостазу.

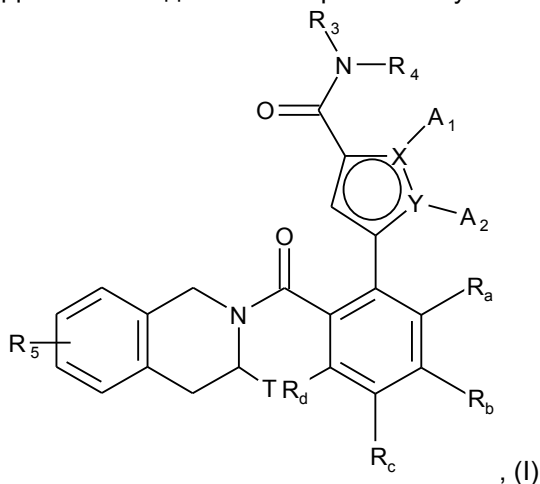
10 Апоптозного типу смерть клітини включає морфологічні зміни, такі як конденсація ядер, фрагментація ДНК, та також біохімічне явище, таке як активація каспаз, які викликають пошкодження ключових структурних компонентів клітини, таким чином викликаючи її розкладання та смерть. Регулювання процесу апоптозу є складним та включає активацію або репресію декількох внутрішньоклітинних сигнальних шляхів (Cory S. et al., Nature Review Cancer, 2002, 2, 647-656).

15 Дерегулювання апоптозу є залученим в певні патології. Підвищений апоптоз є пов'язаним з нейродегенеративними захворюваннями, такими як хвороба Паркінсона, хвороба Альцгеймера та ішемія. І навпаки, недостатність в реалізації апоптозу відіграє значну роль в розвитку ракових захворювань та їх хіміорезистентності, в аутоімунних захворюваннях, запальних захворюваннях та вірусних інфекціях. Відповідно, відсутність апоптозу є одним з фенотипічних підписів раку (Hanahan D. et al., Cell 2000, 100, 57-70).

20 Антиапоптозні протеїни родини Bcl-2 пов'язані з чисельними патологіями. Задіяність протеїнів родини Bcl-2 описана в чисельних типах раку, таких як колоректальний рак, рак молочної залози, дрібноклітинний рак легенів, недрібноклітинний рак легенів, рак сечового міхура, рак яєчника, рак передміхурової залози, хронічна лімфоїдна лейкемія, фолікулярна ліфома, мієлома, тощо. Надекспресія антиапоптозних протеїнів родини Bcl-2 є задіяною в пухлиноутворення, в резистентності до хіміотерапії та в клінічних прогнозах пацієнтів, що страждають на рак. Таким чином, існує терапевтична потреба в сполуках, які інгібують антиапоптозну активність протеїнів родини Bcl-2.

25 Крім того, що сполуки за представленим винаходом є новими, вони мають фармакологічні та фармакокінетичні властивості, що роблять можливим їх застосування при патологіях, які спричиняються порушенням апоптозу, таких як, наприклад, в лікуванні раку, аутоімунних захворювань та захворювань імунної системи.

Даний винахід більш конкретно стосується фосфатної сполуки формули (I):



де:

35 - X та Y являють собою атом вуглецю або атом азоту, при цьому мається на увазі, що вони не можуть одночасно представляти собою два атома вуглецю або два атома азоту,

40 - A₁ та A₂, разом з атомами, які їх несуть, утворюють необов'язково заміщений, ароматичний або неароматичний гетероцикл Het, що складається з 5, 6 або 7 кільцевих членів, які можуть містити, на додаток до азоту, представленого X або Y, від одного до 3 гетероатомів, незалежно вибраних з кисню, сірки та азоту, при цьому мається на увазі, що атом азоту, який розглядається, може бути заміщеним групою, що являє собою атом водню, лінійну або розгалужену (C₁-C₆)алкілну групу або групу -C(O)-O-Alk, де Alk є лінійною або розгалуженою (C₁-C₆)алкільною групою,

45 або A₁ та A₂ незалежно один від одного являють собою атом водню, лінійний або розгалужений (C₁-C₆)полігалогеналкіл, лінійну або розгалужену (C₁-C₆)алкілну групу або циклоалкіл,

- Т являє собою атом водню, лінійну або розгалужену (C₁-C₆)алкільну групу, необов'язково заміщену від одного до трьох атомами галогену, групу (C₁-C₄)алкіл-NR₁R₂ або групу (C₁-C₄)алкіл-OR₆,
- 5 - R₁ та R₂ незалежно один від одного являють собою атом водню або лінійну або розгалужену (C₁-C₆)алкільну групу,
 або R₁ та R₂ утворюють з атомом азоту, який їх несе, гетероциклоалкіл,
 - R₃ являє собою лінійну або розгалужену (C₁-C₆)алкільну групу, лінійну або розгалужену (C₂-C₆)алкенільну групу, лінійну або розгалужену (C₂-C₆)алкінільну групу, циклоалкільну групу, (C₃-C₁₀)циклоалкіл-(C₁-C₆)алкільну групу, де алкільний фрагмент є лінійною або розгалуженою,
 10 гетероциклоалкільною групою, арильну групу або гетероарильну групу, при цьому мається на увазі, що один або більше атомів вуглецю попередніх груп, або їх можливих замісників, можуть бути дейтерованими,
 - R₄ являє собою арильну групу, гетероарильну групу, циклоалкільну групу або лінійну або розгалужену (C₁-C₆)алкільну групу, при цьому мається на увазі, що один або більше атомів вуглецю попередніх груп, або їх можливих замісників, можуть бути дейтерованими,
 15 - R₅ являє собою водень або атом галогену, лінійну або розгалужену (C₁-C₆)алкільну групу, або лінійну або розгалужену (C₁-C₆)алкоксигрупу,
 - R₆ являє собою атом водню або лінійну або розгалужену (d-C₆)алкільну групу,
 - R_a, R_b, R_c та R_d, кожен незалежно від інших, являють собою R₇, атом галогену, лінійну або розгалужену (C₁-C₆)алкоксигрупу, гідроксигрупу, лінійну або розгалужену (C₁-C₆)полігалогеналкільну групу, трифторметоксигрупу, -NR₇R_{7'}, нітро, R₇-CO-(C₀-C₆)алкіл-, R₇-CO-NH-(C₀-C₆)алкіл-, NR₇R_{7'}-CO-(C₀-C₆)алкіл-, NR₇R_{7'}-CO-(C₀-C₆)алкіл-O-, R₇-SO₂-NH-(C₀-C₆)алкіл-, R₇-NH-CO-NH-(C₀-C₆)алкіл-, R₇-O-CO-NH-(C₀-C₆)алкіл-, гетероциклоалкільну групу, або замісники однієї з пар (R_a, R_b), (R_b, R_c) або (R_c, R_d) утворюють разом з атомами вуглецю, що їх несуть, кільце, яке складається з 5-7 кільцевих членів, які можуть містити від одного до 2 гетероатомів, вибраних з кисню та сірки, при цьому також слід мати на увазі, що один або більше атомів вуглецю кільця, яке визначене в даному документі раніше, можуть бути дейтерованими або заміщеним від однієї до 3 групами, вибраними з галогену та лінійного або розгалуженого (C₁-C₆)алкілу,
 20 - R₇ та R_{7'} незалежно один від одного являють собою водень, лінійний або розгалужений (C₁-C₆)алкіл, лінійний або розгалужений (C₂-C₆)алкеніл, лінійний або розгалужений (C₂-C₆)алкініл, арил або гетероарил,
 або R₇ та R_{7'} разом з атомом азоту, що їх несе, утворюють гетероцикл, який складається з 5-7 кільцевих членів,
 30 де сполука формули (I) є такою, що щонайменше один з атомів вуглецю, який міститься в ній, є заміщеним однією з наступних фосфатних груп: -OPO(OM)(OM'), -OPO(OM)(OM₁⁺), -OPO(OM₁⁺)(OM₂⁺), -OPO(O⁻)(O⁻)M₃²⁺, -OPO(OM)(O[CH₂CH₂O]_nCH₃) або -OPO(O⁻M₁⁺)(O[CH₂CH₂O]_nCH₃), де M та M' незалежно один від одного являють собою атом водню, лінійну або розгалужену (C₁-C₆)алкільну групу, лінійну або розгалужену (C₂-C₆)алкенільну групу, лінійну або розгалужену (C₂-C₆)алкінільну групу, циклоалкіл або гетероциклоалкіл, обидва складаються з 5 або 6 кільцевих членів, в той же час M₁⁺ та M₂⁺ незалежно один від одного являють собою фармацевтично прийнятний моновалентний катіон, та M₃²⁺ являє собою фармацевтично прийнятний двовалентний катіон та n є цілим числом від 1 до 5,
 35 при цьому мається на увазі, що:
 - "арил" означає фенільну, нафтильну, біфенільну або інденільну групу,
 40 - "гетероарил" означає будь-яку моно- або біциклічну групу, що складається з 5-10 кільцевих членів, яка має щонайменше один ароматичний фрагмент, та яка містить від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з кисню, сірки та азоту (включаючи кватернізовані атоми азоту),
 - "циклоалкіл" означає будь-яку моно- або біциклічну, неароматичну, карбоциклічну групу,
 50 яка містить від 3 до 10 кільцевих членів,
 - "гетероциклоалкіл" означає будь-яку моно- або біциклічну, неароматичну, анельовану або спірогрупу, яка складається з 3-10 кільцевих членів, та яка містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з кисню, сірки, SO, SO₂ та азоту,
 для арильної, гетероарильної, циклоалкільної та гетероциклоалкільної груп, визначеної таким способом, та груп алкілу, алкенілу, алкінілу та алкокси існує можливість бути заміщеними 1-3 групами, вибраними з необов'язково заміщеного, лінійного або розгалуженого (C₁-C₆)алкілу, (C₃-C₆)спіро, лінійного або розгалуженого, необов'язково заміщеного (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)алкіл-S-, гідрокси, оксо (або N-оксиду, у відповідних випадках), нітро, ціано, -COOR', -OCOR¹, NR'R'', лінійного або розгалуженого (C₁-C₆)полігалогеналкілу, трифторметокси, (C₁-C₆)алкілсульфонілу, галогену, необов'язково заміщеного арилу, гетероарилу, арилокси, арилтіо,
 60

циклоалкілу, гетероциклоалкілу, необов'язково заміщеного одним або більше атомами галогену або алкільними групами, при цьому мається на увазі, що R' та R" незалежно один від одного являють собою атом водню або необов'язково заміщену, лінійну або розгалужену (C₁-C₆)алкільну групу,

для Het групи, визначеної в формулі (I), існує можливість бути заміщеною однією-трьома групами, вибраними з лінійного або розгалуженого (C₁-C₆)алкілу, гідрокси, лінійного або розгалуженого (C₁-C₆)алкокси, NR₁'TR₁" та галогену, при цьому мається на увазі, що R₁' та R₁" є такими як визначено для груп R' та R", зазначених в даному документі вище,

її енантіомерів та діастереоізомерів, та її адитивних солей з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

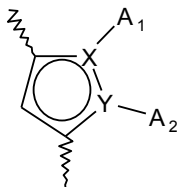
Серед фармацевтично прийнятних кислот можуть бути згаданими, не маючи на увазі будь-яке обмеження, гідрохлоридна кислота, гідробромідна кислота, сірчана кислота, фосфонова кислота, оцтова кислота, трифтороцтова кислота, молочна кислота, піровиноградна кислота, малінова кислота, бурштинова кислота, глутарова кислота, фумарова кислота, винна кислота, малеїнова кислота, лимонна кислота, аскорбінова кислота, щавлева кислота, метансульфонова кислота, камфорна кислота, тощо.

Серед фармацевтично прийнятних основ можуть бути згаданими, не маючи на увазі будь-яке обмеження, гідроксид натрію, гідроксид калію, триетиламін, трет-бутиламін, тощо.

Переважні сполуки за винаходом включають сполуки формули (I), в яких R₄ являє собою феніл, заміщений в пара-положенні на групу формули -OP(O)(OM)(OM'), -OP(O)(OM)(O⁻M₁⁺), -OP(O)(O⁻M₁⁺)(O⁻M₂⁺), -OP(O)(O⁻)(O⁻M₃²⁺), -OP(O)(OM)(O[CH₂CH₂O]_nCH₃) або -OP(O)(O⁻M₁⁺)(O[CH₂CH₂O]_nCH₃), де M та M' незалежно один від одного, являють собою атом водню, лінійну або розгалужену (C₁-C₆)алкільну групу, лінійну або розгалужену (C₂-C₆)алкенільну групу, лінійну або розгалужену (C₂-C₆)алкінільну групу, циклоалкіл або гетероциклоалкіл, обидва з яких складаються з 5 або 6 кільцевих членів, в той же час M₁⁺ та M₂⁺, незалежно один від одного, являють собою фармацевтично прийнятний моновалентний катіон, та M₃²⁺ являє собою фармацевтично прийнятний двовалентний катіон, та n є цілим числом від 1 до 5, при цьому мається на увазі, що фенільна група необов'язково може бути заміщеною одним або більше атомами галогену.

Перевага надається сполукам формули (I), в яких R₄ являє собою фенільну або піримідин-5-ільну групу, обидві заміщені в пара положенні на групу формули -OP(O)(O⁻M₁⁺)(O⁻M₂⁺), та, навіть більш конкретно, на групу формули -OP(O)(O⁻Na⁺)(O⁻Na⁺).

Переважно, X являє собою атом вуглецю, та Y являє собою атом азоту. Навіть більш переважно, група:



являє собою 5,6,7,8-тетрагідроіндолізін, індолізін або диметильований пірол.

T переважно являє собою метильну, (морфолін-4-іл)метильну або 3-(морфолін-4-іл)пропильну групу.

В переважних сполуках за винаходом, кожен R_a та R_d являють собою атом водню та (R_b, R_c), разом з атомами вуглецю, які їх несуть, утворюють 1,3-діоксоланову групу або 1,4-діоксанову групу; або кожен R_a, R_c та R_d являють собою атом водню, та R_b являє собою водень або галоген.

В іншому варіанті втілення винаходу, кожен R_a та R_d являють собою атом водню, R_b являє собою атом галогену та R_c-метоксигрупу.

Альтернативно, кожен R_a, R_b та R_d переважно являють собою атом водню, та R_c являє собою групу NR₇R₇'-CO-(C₀-C₆)алкіл-O-, та навіть більш переважно R_c являє собою 2-оксо-2-(піперидин-1-іл)етоксигрупу.

Більш того, R₃ переважно являє собою групу, вибрану з фенілу, 1H-індолу, 1H-піроло[2,3-b]піридину, піридину, 1H-піразолу, 1H-піролу та 2,3-дигідро-1H-піроло[2,3-b]піридину, де дані групи необов'язково мають один або більше замісників, вибраних з лінійного або розгалуженого (C₁-C₆)алкілу (більш переважно метилу), ціано та тридейтерометилу.

Серед переважних сполук за винаходом можуть бути зазначені:

-4-[[[3-(6-[[[3S)-3-(морфолін-4-ілметил)-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]-1,3-бензодіоксол-5-іл)-5,6,7,8-тетрагідроіндолізін-1-іл]карбоніл](феніл)аміно]фенілу динатрію фосфат,

-4-[[5-(5-хлор-2-[[3(3S)-3-(морфолін-4-ілметил)-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]феніл)-1,2-диметил-1H-пірол-3-іл]карбоніл](піридин-4-іл)аміно]фенілу динатрію фосфат,

-4-[[5-(5-хлор-2-[[3(3S)-3-(морфолін-4-ілметил)-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]феніл)-1,2-диметил-1H-пірол-3-іл]карбоніл][1-(тридейтерометил)-1H-піразол-4-іл]аміно]фенілу

5 динатрію фосфат,

-4-[[5-(5-хлор-2-[[3(3S)-3-(морфолін-4-ілметил)-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]феніл)-1,2-диметил-1H-пірол-3-іл]карбоніл](5-ціано-1,2-диметил-1H-пірол-3-іл)аміно]фенілу динатрію фосфат,

10 -4-[[5-(5-хлор-2-[[3(3S)-3-(морфолін-4-ілметил)-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]феніл)-1,2-диметил-1H-пірол-3-іл]карбоніл](5-ціано-1-метил-1H-пірол-3-іл)аміно]фенілу динатрію фосфат,

-4-[[5-(5-хлор-2-[[3(3S)-3-(морфолін-4-ілметил)-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]феніл)-1,2-диметил-1H-пірол-3-іл]карбоніл](1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно]фенілу динатрію фосфат,

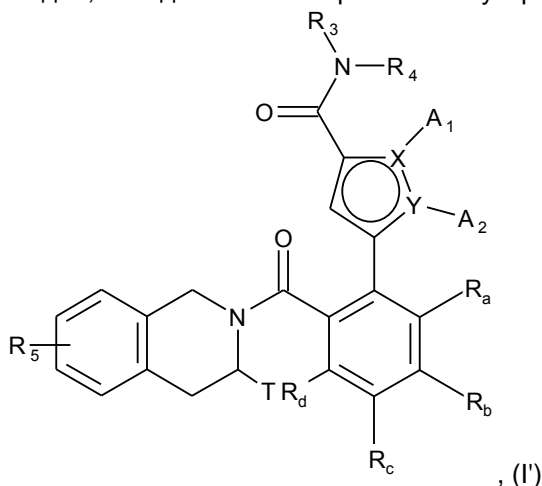
15 -4-[[5-(5-ціано-1,2-диметил-1H-пірол-3-іл)]{5-(5-фтор-2-[[3(3S)-3-(морфолін-4-ілметил)-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]феніл)-1,2-диметил-1H-пірол-3-іл]карбоніл]аміно]фенілу динатрію фосфат,

-4-[[5-(5-фтор-2-[[3(3S)-3-(морфолін-4-ілметил)-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]феніл)-1,2-диметил-1H-пірол-3-іл]карбоніл](1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно]фенілу динатрію фосфат,

20 їх енантіомери та діастереоізомери, та їх адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

Фармакокінетичні дослідження фосфатної сполуки формули (I) показали, що вони перетворюються *in vivo* в сполуки формули (I'), які відрізняються тим, що фосфатна функціональна група метаболізувалась в гідрокси функціональну групу. Сполуки формули (I),

25 відповідно, поводять себе як проліки сполук формули (I'), що мають наступну формулу:



де:

- X та Y являють собою атом вуглецю або атом азоту, при цьому мається на увазі, що вони не можуть одночасно представляти собою два атома вуглецю або два атома азоту,

30 - A₁ та A₂, разом з атомами, які їх несуть, утворюють необов'язково заміщений, ароматичний або неароматичний гетероцикл Het, що складається з 5, 6 або 7 кільцевих членів, які можуть містити, на додаток до азоту, представленого X або Y, від одного до 3 гетероатомів, незалежно вибраних з кисню, сірки та азоту, при цьому мається на увазі, що атом азоту, який розглядається, може бути заміщеним групою, яка являє собою атом водню, лінійну або розгалужену (C₁-C₆)алкільну групу або групу -C(O)-O-Alk, де Alk є лінійною або розгалуженою

35 (C₁-C₆)алкільною групою, або A₁ та A₂, незалежно один від одного, являють собою атом водню, лінійний або розгалужений (C₁-C₆)полігалогеналкіл, лінійну або розгалужену (C₁-C₆)алкільну групу або циклоалкіл,

40 - T являє собою атом водню, лінійну або розгалужену (C₁-C₆)алкільну групу, необов'язково заміщену від одного до трьох атомами галогену, групу (C₁-C₄)алкіл-NR₁R₂, або групу (C₁-C₄)алкіл-OR₆,

- R₁ та R₂, незалежно один від одного, являють собою атом водню або лінійну або розгалужену (C₁-C₆)алкільну групу,

45 або R₁ та R₂ утворюють з атомом азоту, який їх несе, гетероциклоалкіл,

- R_3 являє собою лінійну або розгалужену (C_1-C_6)алкільну групу, лінійну або розгалужену (C_2-C_6)алкенільну групу, лінійну або розгалужену (C_2-C_6)алкінільну групу, циклоалкільну групу, (C_3-C_{10})циклоалкіл-(C_1-C_6)алкільну групу, де алкільний фрагмент є лінійною або розгалуженою, гетероциклоалкільною групою, арильну групу або гетероарильну групу, при цьому мається на увазі, що один або більше атомів вуглецю попередніх груп, або їх можливих замісників, можуть бути дейтерованими,

- R_4 являє собою арильну групу, гетероарильну групу, циклоалкільну групу або лінійну або розгалужену (C_1-C_6)алкільну групу, при цьому мається на увазі, що один або більше атомів вуглецю попередніх груп, або їх можливих замісників, можуть бути дейтерованими,

- R_5 являє собою водень або атом галогену, лінійну або розгалужену (C_1-C_6)алкільну групу, або лінійну або розгалужену (C_1-C_6)алкоксигрупу,

- R_6 являє собою атом водню або лінійну або розгалужену (C_1-C_6)алкільну групу,

- R_a , R_b , R_c та R_d , кожен незалежно від інших, являють собою R_7 , атом галогену, лінійну або розгалужену (C_1-C_6)алкоксигрупу, гідроксигрупу, лінійну або розгалужену (C_1-C_6)полігалогеналкільну групу, трифторметоксигрупу, $-NR_7R_7'$, нітро, $R_7-CO-(C_0-C_6)$ алкіл-, $R_7-CO-NH-(C_0-C_6)$ алкіл-, $NR_7R_7'-CO-(C_0-C_6)$ алкіл-, $NR_7R_7'-CO-(C_0-C_6)$ алкіл-O-, $R_7-SO_2-NH-(C_0-C_6)$ алкіл-, $R_7-NH-CO-NH-(C_0-C_6)$ алкіл-, $R_7-O-CO-NH-(C_0-C_6)$ алкіл-, гетероциклоалкільну групу, або замісники однієї з пар (R_a , R_b), (R_b , R_c) або (R_c , R_d) разом з атомами вуглецю, що їх несуть, утворюють кільце, яке складається з 5-7 кільцевих членів, які можуть містити від одного до 2 гетероатомів, вибраних з кисню та сірки, при цьому також слід мати на увазі, що один або більше атомів вуглецю кільця, яке визначене в даному документі раніше, можуть бути дейтерованими або заміщеними від одного до 3 груп, вибраними з галогену та лінійного або розгалуженого (C_1-C_6)алкілу,

- R_7 та R_7' , незалежно один від одного, являють собою водень, лінійний або розгалужений (C_1-C_6)алкіл, лінійний або розгалужений (C_2-C_6)алкеніл, лінійний або розгалужений (C_2-C_6)алкініл, арил або гетероарил, або R_7 та R_7' разом з атомом азоту, що їх несе, утворюють гетероцикл, який складається з 5-7 кільцевих членів,

при цьому мається на увазі, що:

- "арил" означає фенільну, нафтильну, біфенільну або інденільну групу,

- "гетероарил" означає будь-яку моно- або біциклічну групу, що складається з 5-10 кільцевих членів, яка має, щонайменше, один ароматичний фрагмент, та яка містить від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з кисню, сірки та азоту (включаючи кватернізовані атоми азоту),

- "циклоалкіл" означає будь-яку моно- або біциклічну, неароматичну, карбоциклічну групу, що містить від 3 до 10 кільцевих членів,

- "гетероциклоалкіл" означає будь-яку моно- або біциклічну, неароматичну, анельовану або спірогрупу, що складається з 3-10 кільцевих членів, та яка містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з кисню, сірки, SO, SO_2 та азоту,

для арильної, гетероарильної, циклоалкільної та гетероциклоалкільної груп, визначеної таким способом, та груп алкілу, алкенілу, алкінілу та алкокси існує можливість бути заміщеними 1-3 групами, вибраними з необов'язково заміщеного, лінійного або розгалуженого (C_1-C_6)алкілу, (C_3-C_6)спіро, лінійного або розгалуженого, необов'язково заміщеного (C_1-C_6)алкокси, (C_1-C_6)алкіл-S-, гідрокси, оксо (або N-оксиду у відповідних випадках), нітро, ціано, $-COOR'$, $-OCOR'$, $NR'R''$, лінійного або розгалуженого (C_1-C_6)полігалогеналкілу, трифторметокси, (C_1-C_6)алкілсульфонілу, галогену, необов'язково заміщеного арилу, гетероарилу, арилокси, арилтіо, циклоалкілу, гетероциклоалкілу, необов'язково заміщеного одним або більше атомами галогену або алкільними групами, при цьому мається на увазі, що R' та R'' , незалежно один від одного, являють собою атом водню або необов'язково заміщену, лінійну або розгалужену (C_1-C_6)алкільну групу,

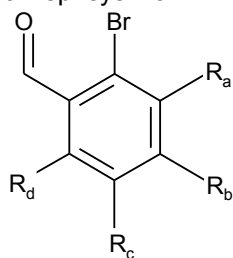
для Het групи, визначеної в формулі (I'), існує можливість бути заміщеною від однієї до трьох групами, вибраними з лінійного або розгалуженого (C_1-C_6)алкілу, гідрокси, лінійного або розгалуженого (C_1-C_6)алкокси, $NR_1'R_1''$ та галогену, при цьому мається на увазі, що R_1' та R_1'' є такими, як визначено для груп R' та R'' , зазначених в даному документі вище,

їх енантіомери та діастереоізомерів, та їх адитивні солі з фармацевтично прийнятними кислотами або основами.

Сполуки формули (I') мають проапоптозні властивості, та, як результат, мають важливе терапевтичне значення в лікуванні раку, аутоімунних захворювань та захворювань імунної системи. В представленому винаході показано, що при введенні фосфатної сполуки формули (I) під дією середовища *in vivo* оптимізовувалась до сполуки формули (I'). Розчинність сполук формули (I) в дійсності є набагато більшою, ніж та, що у сполук формули (I'). Внаслідок цього,

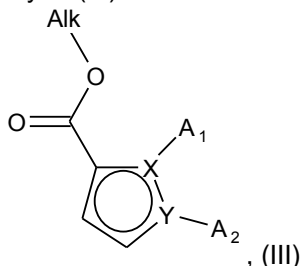
застосування сполук формул (I) у виробництві фармацевтичних композицій є особливо прийнятним з медичної точки зору.

Винахід, крім того, стосується способу одержання сполуки формули (I), де спосіб характеризується тим, що як вихідну речовину застосовують сполуку формули (II):



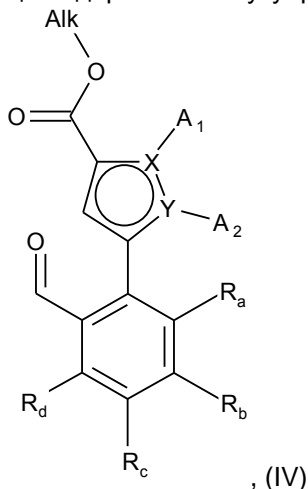
5 , (II)

де R_a , R_b , R_c та R_d є такими, як визначено для формули (I'), за яким сполуку формули (II) піддають взаємодії за реакцією Хека, у водному або органічному середовищі, в присутності паладієвого каталізатора, основи, фосфіну та сполуки формули (III):



10 , (III)

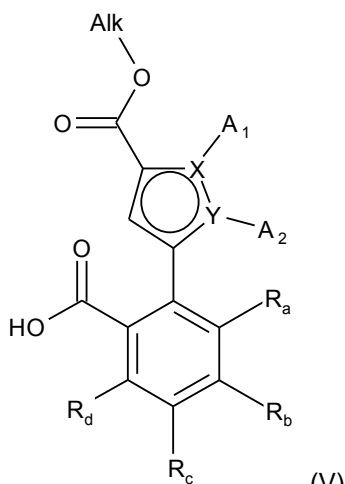
де групи A_1 , A_2 , X та Y є такими, як визначено для формули (I'), та Alk являє собою лінійний або розгалужений (C_1 - C_6)алкіл, щоб одержати сполуку формули (IV):



, (IV)

15 де A_1 , A_2 , X, Y, R_a , R_b , R_c та R_d є такими, як визначено для формули (I'), та Alk є таким, як визначено в даному документі раніше,

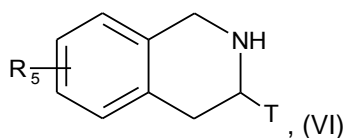
за яким альдегідну функціональну групу сполуки формули (IV) окиснюють до карбонової кислоти, з утворенням сполуки формули (V):



, (V)

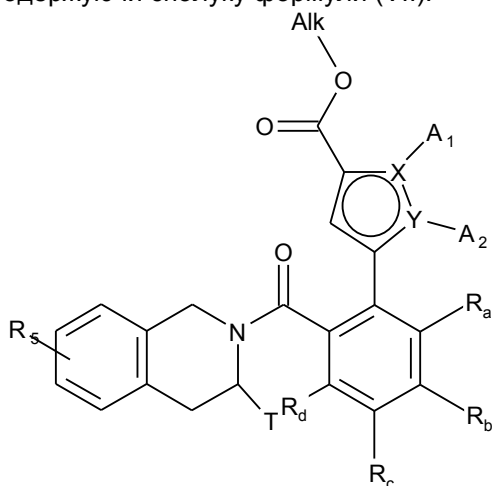
де A_1 , A_2 , X , Y , R_a , R_b , R_c та R_d є такими, як визначено для формули (I'), та Alk є таким, як визначено в даному документі раніше,

5 за яким сполуку формули (V) потім піддають пептидному сполученню зі сполукою формули (VI):



, (VI)

де T та R_5 є такими, як визначено для формули (I'), одержуючи сполуку формули (VII):



, (VII)

10 де A_1 , A_2 , X , Y , R_a , R_b , R_c , R_d , T та R_5 є такими, як визначено для формули (I'), та Alk є таким, як визначено в даному документі раніше,

за яким естерну функціональну групу сполуки формули (VII) гідролізують, одержуючи відповідну карбонову кислоту або карбоксилат, які можуть бути перетворені в похідну кислоти, таку як відповідний ацилхлорид або ангідрид, перед тим, як сполучають з аміном NHR_3R_4 , де R_3 та R_4 мають ті самі значення, як і для формули (I'), перед тим, як піддають дії пірофосфату, фосфонату або фосфорильної сполуки за основних умов, де для сполуки, одержаної таким чином, існує можливість необов'язково бути гідролізованою або гідрогенолізованою, одержуючи сполуку формули (I),

20 за яким сполуку формули (I) можуть чистити відповідно до загальноприйнятого способу розділення, яку перетворюють, якщо необхідно, в її адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою, та які необов'язково розділяють на їх ізомери відповідно до загальноприйнятого способу розділення,

25 при цьому мається на увазі, що, в будь-який момент часу розглядаються, відповідні при здійсненні описаного вище способу, конкретні групи (гідрокси, аміно...) реагентів або проміжних сполук синтезу, які можуть бути захищені та потім знятий захист відповідно до вимог синтезу.

Сполуки формул (II), (III), (VI) та амін NHR_3R_4 є, або комерційно доступними, або можуть бути одержані кваліфікованим фахівцем в даній галузі, застосовуючи загальноприйняті хімічні реакції, описані в літературі.

Більш конкретно, фосфатні сполуки формули (I) відповідно до винаходу будуть корисними в лікуванні хіміо- або радіо-резистентних раків та також при злоякісних гемопатіях та дрібноклітинному раку легенів.

Серед видів раку, передбачених для лікування, можуть бути згаданими, не маючи на увазі будь-яке обмеження, рак сечового міхура, головного мозку, молочної залози та матки, хронічні лімфоїдні лейкомії, колоректальний рак, рак стравоходу та печінки, лімфобластний лейкоз, неходжкінські лімфоми, меланоми, злоякісні гемопатії, міеломи, рак яєчника, недрібноклітинний рак легенів, рак передміхурової залози та дрібноклітинний рак легенів. Серед неходжкінських лімфом, можуть бути згаданими, більш переважно, фолікулярні лімфоми, лімфома з клітин мантийної зони, дифузійна великоклітинна В-клітинна лімфома, дрібноклітинна лімфоцитарна лімфома та В-клітинні лімфоми маргінальної зони.

Даний винахід, крім того, стосується фармацевтичних композицій, що містять, щонайменше, одну сполуку формули (I) в комбінації з одним або більше фармацевтично прийнятних ексципієнтів.

Серед фармацевтичних композицій відповідно до винаходу можуть бути згаданими особливо ті, які є прийнятними для перорального, парентерального, назального, пер- або транскутанного, ректального, під'язикового, очного або респіраторного введення, зокрема таблетки або драже, під'язикові таблетки, саше, пакетики, капсули, таблетки для повільного розчинення під язиком, пастилки, супозиторії, креми, мазі, дермальні гелі та питні або ін'єкційні ампули.

Дозування варіює відповідно до віку, статі та ваги пацієнта, шляху введення, природи терапевтичних показань або будь-яких супутніх ліувань, та знаходиться в діапазоні від 0,01 мг до 1 г на добу 24 години за одне або більше введень.

До того ж, представлений винахід також стосується поєднання сполука формули (I) з протираковим агентом, вибраним з генотоксичних агентів, митотичних отрут, антиметаболітів, інгібіторів протеосом, інгібіторів кіназ та антитіл, та також фармацевтичних композицій, що містить такий тип поєднання, та їх застосування у виробництві лікарських засобів для застосування в лікуванні раку.

Сполуки за винаходом також можуть застосовувати в поєднанні з радіаційною терапією в лікуванні раку.

Наступні одержання та приклади ілюструють винахід без обмеження його будь-яким чином.

Одержання 1: 6-[1-(Метокси карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро-3-індолізмніл]-1,3-бензодіоксол-5-карбонова кислота

Стадія А: 1-Форміл-2-піперидинкарбонова кислота

До розчину 40 г рацемічної суміші 2-піперидинкарбонової кислоти (0,310 ммоль) в 300 мл мурашиної кислоти, що знаходився при 0 °C додають, по краплям, 200 мл (2,15 ммоль) оцтового ангідриду. Завантаження потім перемішують при температурі навколишнього середовища протягом ночі. Потім, реакційну суміш охолоджують до 0 °C, гідролізують шляхом додавання 250 мл води, та струшують протягом півгодини при 0 °C перед тим, як концентрують до сухого залишку. Олію, одержану таким чином, завантажують в 200 мл метанолу та потім концентрують до сухого залишку. Одержують названий продукт у вигляді олії з виходом 98 %.

Безпосередньо застосовують на наступній стадії, без очистки будь-яким іншим способом.

^1H ЯМР: δ (400 МГц; DMSO-d_6 ; 300°K): 13,0 (м, 1H OH); 8,0-8,05 (2с, 1H альдегід); 4,9-4,5 (2д, 1H α при N та COOH); 4,1-2,6 (м, 2H α при N); 2,2-1,2 (м, 6H піперидин)

ІЧ: ν : -OH: 2000-3000 cm^{-1} кислота; ν : >C=O 1703 cm^{-1} широка смуга.

Стадія В: Метил 5,6,7,8-тетрагідро-1-індолізінкарбоксилат

До розчину 10 г карбонової кислоти, одержаний на стадії А (63,6 ммоль) в 65 мл дихлоретану послідовно додають 13,4 г тозилхлориду (70,4 ммоль), 11,5 мл метил-2-хлоракрилату (113,5 ммоль) та потім, по краплям, 17,8 мл N, N,N-триетиламіну (127,2 ммоль). Реакційну суміш потім кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 1 години 30 хвилин. Потім доводять до температури навколишнього середовища, та далі додають 5 мл метил 2-хлоракрилату (48,9 ммоль) та, по краплям, 9 мл N, N,N-триетиламіну (64 ммоль). Завантаження кип'ятять зі зворотним холодильником протягом ночі.

Реакційну суміш потім розбавляють метиленхлоридом, промивають послідовно 1M розчином HCl, насиченим водним розчином NaHCO_3 та потім сольовим розчином до одержання нейтрального pH. Органічну фазу потім сушать над MgSO_4 , фільтрують, концентрують до сухого

залишку та чистять, застосовуючи хроматографію на силікагелі (градієнт гептан/АсОЕт). Одержують названий продукт у вигляді олії.

^1H ЯМР: δ (400 МГц; CDCl_3 ; 300°K): 6,55-6,40 (д, 2H, тетрагідроіндолізін); 3,91 (т, 3H метил естер); 3,78 (с, 3H тетрагідроіндолізин); 3,08 (т, 2H, тетрагідроіндолізін); 1,95-1,85 (м, 4H, тетрагідроіндолізін)

ІЧ: ν : >C=O 1692 cm^{-1} естер

Стадія С: Метил-3-(6-форміл-1,3-бензодіоксол-5-іл)-5,6,7,8-тетрагідро-1-індолізінкарбоксилат

До розчину 6,4 г естеру, одержаного на стадії В (35,7 ммоль) в 12 мл N, N-диметилацетаміду, послідовно додають 12,3 г 6-бром-1,3-бензодіоксол-5-карбальдегіду (53,6 ммоль) та 7 г ацетату калію (71,4 ммоль), та потім завантаження перемішують під аргоном протягом 20 хвилин. Потім додають 1,3 г паладієвого катализатора - дихлорбіс(трифенілфосфін)паладій(II) ($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$) (1,8 ммоль). Реакційну суміш потім нагрівають при 130 °C протягом однієї години перед тим, як додати туди 139 мкл H_2O . Нагрівання підтримують при тій самій температурі протягом ночі. Суміші дають повернутися до температури навколишнього середовища та потім розбавляють АсОЕт. Додають тваринне вугілля (25 г на г продукту), та завантаження перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 1 години та потім фільтрують. Органічну фазу потім промивають водою, сушать над сульфатом магнію та концентрують до сухого залишку. Сирий продукт, одержаний таким чином, чистять, застосовуючи хроматографію на силікагелі (градієнт гептан/АсОЕт). Одержують названий продукт у вигляді олії.

^1H ЯМР: δ : (400 МГц; DMCO-d_6 ; 353°K): 9,65 (с, 1H, H альдегід); 7,3-7,15 (2с, 2H, ароматичні H); 6,45 (с, 1H тетрагідроіндолізин); 6,20 (с, 2H метилendioкси); 3,70 (с, 3H метил естеру); 3,5-4,0 (м, 2H тетрагідроіндолізин); 3,05 (м, 2H тетрагідроіндолізин); 1,85 (м, 4H тетрагідроіндолізин)

ІЧ: ν : >C=O 1695 cm^{-1} естеру; ν : >C=O 1674 cm^{-1}

Стадія D: 6-[1-(Метоксикарбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро-3-індолізініл]-1,3-бензодіоксол-5-карбонова кислота

Одержують розчин, що містить 3,37 г сполуки, одержаної на стадії С (10,3 ммоль), в 9,3 мл ацетону та 8,8 мл (80,24 ммоль) 2-метил-2-бутену та витримують при 0 °C. Додають, по краплям, 9,3 мл водного розчину, що містить суміш 3,3 г хлориту натрію (NaClO_2) (36,05 ммоль) та 3,6 г дигідрофосфату натрію моногідрату (NaH_2PO_4) (25,75 ммоль). Завантаження потім перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 7 годин. Реакційну суміш потім концентрують для того, щоб видалити ацетон. Потім одержану тверду речовину відфільтровують, промивають водою та потім сушать при 40 °C в вакуумі протягом ночі. Одержують названий продукт у вигляді твердої речовини, яку далі застосовують без очистки будь-яким іншим способом.

^1H ЯМР: δ (400 МГц; DMCO-d_6 ; 300°K): 12,10 (м, 1H, H карбонової кислоти); 7,40-6,88 (2с, 2H, ароматичні H); 6,20 (с, 1H, H тетрагідроіндолізин); 6,18 (с, 2H, H метилendioкси); 3,70 (с, 3H, метил естеру); 3,55 (т, 2H тетрагідроіндолізин); 3,00 (т, 2H тетрагідроіндолізин); 1,80 (м, 4H, H тетрагідроіндолізин)

ІЧ: ν : -OH: 3000-2000 cm^{-1} кислота; ν : >C=O 1686-1676 cm^{-1} естер+кислота; ν : >C=C< 1608 cm^{-1} .

Одержання 2: 2-[1-(Метоксикарбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро-3-індолізініл]бензойна кислота

Процедура є такою, що відповідає протоколу, описаному в Одержанні 1, в якій 6-бром-1,3-бензодіоксол-5-карбальдегід, що застосовують на стадії С, замінюють на 2-бром-бензальдегід.

Одержання 3: 6-11-(Метоксикарбоніл)-3-індолізініл]-1,3-бензодіоксол-5-карбонова кислота

Стадія A: 1-(Карбоксиметил)-1,2-дигідропіридинію бромід

До розчину 16,2 мл піридину (200 ммоль) в 120 мл етилацетату додають, порціями, 27,8 г (200 ммоль) бромової кислоти. Завантаження потім перемішують при температурі навколишнього середовища протягом ночі. Отриманий таким чином осад відфільтровують та потім промивають холодним етилацетатом. Після висушування, одержують названий продукт у вигляді порошку, який застосовують безпосередньо на наступній стадії.

^1H ЯМР: δ (400 МГц; DMCO-d_6 ; 300°K): 9,15 (д, 2H, ароматичні H піридину); 8,7 (т, 1H, ароматичний H); 8,25 (т, 2H, ароматичний H); 5,65 (с, 2H, H CH_2COOH)

ІЧ: ν : C=O : 1732 cm^{-1} ; -OH кислота: 2800 cm^{-1} .

Стадія B: Метил-1-індолізінкарбоксилат

До суспензії 6,55 г солі піридинію, одержаній на стадії A (30 ммоль), в 240 мл толуолу послідовно додають 16,7 мл метилакрилату (150 ммоль), 4,2 мл триетиламіну (30 ммоль) та потім, порціями, 20,9 г MnO_2 (240 ммоль). Завантаження потім нагрівають при 90 °C протягом 3 годин. Після охолодження, реакційну суміш фільтрують через шар целіту та концентрують до

сухого залишку. Названий продукт потім виділяють шляхом очистки на силікагелі (градієнт гептан/АсОEt: 0-10 %) у вигляді олії, яка кристалізується в холодному стані.

¹H ЯМР: δ (300 МГц; DMSO-d₆; 300°K): 8,5 (д, 1H, Н індолізіну); 8,05 (д, 1H, Н індолізіну); 7,6 (с, 1H, Н індолізіну); 7,15 (м, 2H, Н індолізіну); 6,85 (м, 1H, Н індолізіну); 4,25 (кв, 2H, -C(O)CH₂CH₃); 1,35 (т, 3H, -C(O)CH₂CH₃).

ІЧ: ν: C=O естер: 1675 см⁻¹; ароматичні C=C фрагменти: 1634 см⁻¹.

Стадія С: 6-[1-(Метоксикарбоніл)-3-індолізиніл]-1,3-бензодіоксол-5-карбонова кислота

Процедура є такою, що відповідає протоколу, описаному в стадіях С та D з Одержання 1.

Одержання 4: 4-Хлор-2-[4-(етокси карбоніл)-1,5-диметил-1H-пірол-2-іл]бензойна кислота

10 Стадія А: Етил 1,2-диметил-1H-пірол-3-карбоксилат

До розчину 10 г етил 2-метил-1H-пірол-3-карбоксилату (65,3 ммоль) та 8,95 мл (130,6 ммоль) метилйодиду в 70 мл диметилформаміду, що витримують при 0 °С, додають, трьома порціями, 2,61 г (65,3 ммоль) 60 % гідриду натрію. Завантаження потім перемішують при 0 °С протягом 1 години. Потім, реакційну суміш гідролізують шляхом додавання 420 мл крижаної води. Реакційну суміш потім розбавляють етилацетатом, послідовно промивають 0,1 М розчином HCl, насиченим водним розчином LiCl та потім сольовим розчином. Органічну фазу потім сушать над MgSO₄, фільтрують, концентрують до сухого залишку та чистять, застосовуючи хроматографію на силікагелі (градієнт петролейний етер/АсОEt).

15 ¹H ЯМР: δ (400 МГц; DMSO-d₆; 300K): 6,65 (д, 1H піролу); 6,3 (1д, 1H пірол); 4,1 (1кв, 2H, OCH₂CH₃); 3,5 (с, 3H N-піролу); 2,4 (с, 3H піролу); 1,5 (1т, 3H OCH₂CH₃)

ІЧ: ν: >C=O: 1688 см⁻¹; ν: C-O-C: 1172 см⁻¹

Стадія В: Етил-5-(5-хлор-2-формілфеніл)-1,2-диметил-1H-пірол-3-карбоксилат

До розчину 10,5 г сполуки, одержаної на стадії А (62,8 ммоль), в 65 мл N, N-диметилацетаміди послідовно додають 15,2 г 2-бром-4-хлорбензальдегіду (69 ммоль), 12,3 г ацетату калію (125,6 ммоль), та потім завантаження перемішують під аргоном протягом 20 хвилин. Потім додають 2,2 г паладієвого каталізатору PdCl₂(PPh₃)₂ (3,14 ммоль). Реакційну суміш потім нагрівають при 130 °С протягом ночі. Суміші дають повернутися до температури навколишнього середовища та потім розбавляють дихлорметаном. Додають тваринне вугілля (30 г), та завантаження перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 1 години та потім фільтрують. Органічну фазу потім промивають водою, сушать над сульфатом магнію та концентрують до сухого залишку. Сирий продукт, одержаний таким чином, чистять, застосовуючи хроматографію на силікагелі (градієнт петролейний етер/АсОEt). Одержують названий продукт у вигляді твердої речовини.

35 ¹H ЯМР: δ (400 МГц; DMSO-d₆; 300K): 9,8 (с, 1H, форміл); 7,91-7,69-7,61 (д, 3H, ароматичні Н); 6,5 (с, 1H піролу); 4,2 (кв, 2H, OCH₂CH₃); 3,4 (с, 3H, CH₃-N-піролу); 2,55 (с, 3H піролу); 1,28 (т, 3H, OCH₂CH₃)

Стадія С: 4-Хлор-2-[4-(етоксикарбоніл)-1,5-диметил-1H-пірол-2-іл]бензойна кислота

Одержують розчин, що містить 12,85 г сполуки, одержаної на стадії В (42 ммоль), та 35,7 мл (336 ммоль) 2-метил-2-бутену в суміші, що містить 20 мл ацетону та 20 мл тетрагідрофурану. Додають, по краплям, 200 мл водного розчину, що містить суміш 13,3 г хлориту натрію (NaClO₂) (147 ммоль) та 14,5 г дигідрофосфату натрію моногідрату (NaH₂PO₄·H₂O) (105 ммоль). Завантаження потім енергійно струшують при температурі навколишнього середовища протягом 7 годин. Реакційну суміш потім концентрують, щоб видалити ацетон. Додають етилацетат, та органічну фазу промивають водою та потім концентрують до сухого залишку. Залишок потім завантажують в мінімум етилового етеру. Одержану тверду речовину потім відфільтровують, промивають етером та потім сушать в вакуумі при 40 °С протягом ночі. Одержують названий продукт у вигляді твердої речовини, яку застосовують далі без очистки будь-яким іншим способом.

50 ¹H ЯМР: δ (400 МГц; DMSO-d₆; 300K): 13 (м, 1H COOH); 7,85-7,6-7,41 (д, дд, ш д, 3H, ароматичні Н); 6,3 (с, 1H, Н піролу); 4,15 (кв, 2H, OCH₂CH₃); 3,25 (с, 3H, CH₃-N-піролу); 2,5 (с, 3H, CH₃-піролу); 1,25 (т, 3H, OCH₂CH₃)

ІЧ: ν: -OH: 3100-2500 см⁻¹ кислота; ν: >C=O: 1681 см⁻¹ естер + кислота

Одержання 5: 6-[4-(Етоксикарбоніл)-1,5-дмметил-1H-пірол-2-іл]-1,3-бензодіоксол-5-карбонова кислота

55 Процедура є такою, що відповідає способу з Одержання 4, де 2-бром-4-хлорбензальдегід що застосовують на стадії В, замінюють на 6-бром-1,3-бензодіоксол-5-карбальдегід.

Одержання 6: 4-Фтор-3-метокси-2-[4-(етоксикарбоніл)-1,5-диметил-1H-пірол-2-іл]бензойна кислота

60 Процедура є такою, що відповідає способу з Одержання 4, де 2-бром-4-хлорбензальдегід, що застосовують на стадії В, замінюють на 2-бром-4-фтор-3-метоксибензальдегід.

Одержання 7: 4-Фтор-2-[4-(етоксикарбоніл)-1,5-диметил-1Н-пірол-2-іл]бензойна кислота

Процедура є такою, що відповідає способу з Одержання 4, де 2-бром-4-хлорбензальдегід, що застосовують на стадії В, замінюють на 2-бром-4-фторбензальдегід.

Одержання 8: 7-[4-(Метоксикарбоніл)-1,5-диметил-1Н-пірол-2-іл]-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-карбонова кислота

Процедура є такою, що відповідає способу з Одержання 4, де етил 2-метил-1Н-пірол-3-карбоксилат, що застосовують на стадії А, замінюють на метил 2-метил-1Н-пірол-3-карбоксилат, та 2-бром-4-хлорбензальдегід, що застосовують на стадії В, замінюють на 7-бром-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-карбальдегід.

Одержання 9: 5-Бензилокси-2-(1-метоксикарбоніл-5,6,7,8-тетрагідроіндолізін-3-іл)бензойна кислота

Стадія А: Метил-3-(4-бензилокси-2-формілфеніл)-5,6,7,8-тетрагідроіндолізін-1-карбоксилат

5-Бензилокси-2-бром-бензальдегід (12,3 г, 42,2 ммоль) додають в колбу, яка містить ацетат калію (8,3 г; 84,2 ммоль) та 120 мл диметилацетаміду. Після дегазування під аргоном, додають дихлорбіс(трифенілфосфін)паладій (II) (1,04 г, 1,5 ммоль), та суміш потім дегазують під аргоном, перед тим, як нагрівають при 100 °С протягом 16 годин. Після повернення до температури навколишнього середовища, реакційну суміш виливають в 200 мл етилацетату, фільтрують через целіт, та промивають водою та потім сольовим розчином. Об'єднані водні фази екстрагують етилацетатом. Органічні фази сушать над сульфатом натрію, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Одержаний залишок чистять, застосовуючи хроматографію на силікагелі для того, щоб одержати названий продукт.

Стадія В: 5-Бензилокси-2-(1-метоксикарбоніл-5,6,7,8-тетрагідроіндолізін-3-іл)бензойна кислота

До розчину сполуки, одержаної на стадії В (4,63 г, 11,89 ммоль), в 300 мл ацетону додають 2-метил-2-бутен (6,31 мл, 59 ммоль). Розчин дигідрофосфату натрію моногідрату (6,56 г, 47,6 ммоль) та хлориту натрію (2,69 г, 23,8 ммоль) в 40 мл води потім вливають по краплям, в той же час, утримуючи температуру нижче 20 °С. Після перемішування протягом 30 хвилин при температурі навколишнього середовища, суміш підкислюють 2М розчином HCl, та потім фази розділяють. Водну фазу екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні фази сушать над сульфатом натрію, фільтрують та випаровують до сухого залишку, одержуючи очікувану сполуку.

Одержання 1': (3S)-3-(4-Морфолінілметил)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін

Стадія А: Бензил (3S)-3-(4-морфолінілкарбоніл)-3,4-дигідро-2(1H)-ізохінолінкарбоксилат

До розчину 5 г (3S)-2-[(бензилокси)карбоніл]-1,2,3,4-тетрагідро-3-ізохінолінкарбонової кислоти (16 ммоль) в 160 мл дихлорметану додають 1,5 мл морфоліну (17,6 ммоль), потім 9 мл N, N,N-триетиламіну (64 ммоль), 3,3 г 1-етил-3-(3'-диметиламінопропіл)карбодііміду (EDC) (19,2 ммоль) та 2,6 г гідроксибензотриазолу (HOBt) (19,2 ммоль). Реакційну суміш перемішують при температурі навколишнього середовища протягом ночі; потім виливають у водний розчин хлориду амонію та екстрагують етилацетатом. Органічну фазу потім сушать над сульфатом магнію, та потім фільтрують, та випаровують до сухого залишку. Сирий продукт, одержаний таким чином, потім чистять, застосовуючи хроматографію на силікагелі (градієнт дихлорметан/метанол). Продукт одержують у вигляді піни.

¹H ЯМР: δ (400 МГц; DMSO-d₆; 353K): 7,30 (м, 5H бензилу); 7,15 (м, 4H, ароматичні H); 5,2-5,0 (м, 3H, 2H бензилу, 1H дигідроізохіноліну); 4,75-4,5 (2д, 2H дигідроізохіноліну); 3,55-3,3 (м, 8H морфоліну); 3,15-2,9 (2дд, 2H дигідроізохіноліну).

ІЧ: ν: >C=O: 1694,1650 см⁻¹

Стадія В: Бензил-(3S)-3-(4-морфолінілметил)-3,4-дигідро-2(1H)-ізохінолінкарбоксилат

До розчину 5,3 г продукту, одержаного на стадії А (13,9 ммоль), в 278 мл тетрагідрофурану додають 14 мл комплексу боран-диметилсульфід (BH₃Me₂S) (27,8 ммоль) при температурі навколишнього середовища. Завантаження нагрівають протягом 4 годин при 80 °С. Дають повернутися до температури навколишнього середовища, та потім додають 7 мл (14 ммоль) BH₃Me₂S. Реакційну суміш знову нагрівають при 80 °С протягом 2 годин. Потім випаровують тетрагідрофуран та потім повільно додають метанол та потім 5,6 мл 5М гідрохлоридної кислоти (27,8 ммоль). Суміші перемішують при температурі навколишнього середовища протягом ночі, та потім при 80 °С протягом 1 години. Потім до реакційної суміші додають насичений водний розчин NaHCO₃, витримуючи при 0 °С доки не одержують рН 8, та потім проводять екстракцію етилацетатом. Органічну фазу потім сушать над сульфатом магнію, та потім фільтрують, та випаровують до сухого залишку. Одержують названий продукт у вигляді олії.

¹H ЯМР: δ (400 МГц; DMSO-d₆; 353K): 7,43-7,30 (сигнал, що не розділився, 5H бензилу); 7,19 (м, 4H, ароматичні H); 5,16 (м, 2H, 2H бензилу); 4,79-4,29 (д, 2H дигідроізохіноліну); 4,58 (м, 1H

дигідроізохіноліну); 3,50 (м, 4Н морфоліну); 3,02-2,80 (дд, 2Н дигідроізохіноліну); 2,42-2,28 (сигнал, що не розділився, 5Н, 4Н морфоліну, 1Н морфоліну); 2,15 (дд, 1Н морфоліну)

ІЧ: ν : >CH: 2810 cm^{-1} ; ν : >C=O: 1694 cm^{-1} ; ν : >C-O-C<: 1114 cm^{-1} ; ν : >CH-Ar: 751; 697 cm^{-1}

Стадія С: (3S)-3-(4-Морфолінілметил)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін

5 До розчину 4,9 г сполуки зі стадії В (13,4 ммоль) в 67 мл етанолу додають 0,980 г дигідроксиду паладію (20 % за масою) при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш витримують під тиском водню 1,2 бар при температурі навколишнього середовища протягом 4 годин. Потім пропускають через фільтр Ватмана, та паладій потім промивають декілька разів етанолом. Фільтрат випаровують до сухого залишку. Одержують названий

10 продукт у вигляді олії.
 ^1H ЯМР: δ (400 МГц; DMSO-d_6 ; 300K): 7,12-7,0 (сигнал, що не розділився, 4Н, ароматичні Н); 3,92 (с, 2Н тетрагідроізохіноліну); 3,60 (т, 4Н морфоліну); 2,98 (м, 1Н тетрагідроізохіноліну); 2,68 (дд, 1Н тетрагідроізохіноліну); 2,5-2,3 (сигнал, що не розділився, 8Н, 1Н тетрагідроізохіноліну, 6Н морфоліну, 1Н NH)

15 ІЧ: ν : >NH: 3322 cm^{-1} ; ν : >C-O-C<: 1115 cm^{-1} ; ν : >CH-Ar: 742 cm^{-1}

Одержання 2': (3S)-3-Метил-1,2,3,4-тетрагідроізохіноліну гідрохлорид

Стадія А: {(3S)-2-[(4-Метилфеніл)сульфоніл]-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-3-іл}метил 4-метилбензолсульфонат

20 До розчину 30,2 г [(3S)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-3-іл]метанолу (185 ммоль) в 750 мл дихлорметану послідовно додають 91,71 г тозилхлориду (481 ммоль) та потім, по краплям, 122,3 мл N, N,N-триетиламіну (740 ммоль). Реакційну суміш потім перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 20 годин. Потім розбавляють дихлорметаном, промивають послідовно 1М розчином HCl, насиченим водним розчином NaHCO_3 та потім сольовий розчин до нейтрального. Органічну фазу потім сушать над MgSO_4 , фільтрують та концентрують до сухого залишку. Одержану тверду речовину потім розчиняють в мінімальному об'ємі дихлорметану, та потім додають циклогексан до утворення осаду. Даний осад потім відфільтровують та промивають циклогексаном. Після висушування, одержують названий

25 продукт у вигляді кристалів.
 ^1H ЯМР: δ (400 МГц; DMSO-d_6 ; 300°K): 7,75 (д, 2Н, ароматичні Н, орто О-тозил); 7,6 (д, 2Н, ароматичні Н, орто N-тозил); 7,5 (д, 2Н, ароматичні Н, мета О-тозил); 7,3 (д, 2Н, ароматичні Н, мета N-тозил); 7,15-6,9 (м, 4Н, ароматичні Н, тетрагідроізохінолін); 4,4-4,15 (дд, 2Н, аліфатичні Н, тетрагідроізохінолін); 4,25 (м, 1Н, аліфатичні Н, тетрагідроізохінолін); 4,0-3,8 (2дд, 2Н, аліфатичні Н, CH_2 -О-тозил); 2,7 (2дд, 2Н, аліфатичні Н, тетрагідроізохінолін); 2,45 (с, 3Н, О- SO_2 -Ph- CH_3); 2,35 (с, 3Н, N- SO_2 -Ph- CH_3)

35 ІЧ: ν : $-\text{SO}_2$: 1339-1165 cm^{-1}

Стадія В: (3R)-3-Метил-2-[(4-метилфеніл)сульфоніл]-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін

40 До суспензії 8,15 г (214,8 ммоль) LiAlH_4 в 800 мл метил-трет-бутилового етеру (МТБЕ) додають 101,2 г дитозильної сполуки, одержаної на стадії А (214,8 ммоль), розчиненої в 200 мл МТБЕ. Завантаження потім нагрівають при 50 °C протягом 2 годин. Дають охолонути та витримують при 0 °C, та потім додають, по краплям, 12 мл 5М розчину NaOH. Завантаження перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 45 хвилин. Тверду речовину, одержану таким чином, потім відфільтровують та промивають МТБЕ та потім дихлорметаном. Фільтрат потім концентрують до сухого залишку. Названий продукт потім одержують у вигляді твердої речовини.

45 ^1H ЯМР: δ (400 МГц; DMSO-d_6 ; 300°K): 7,70 (д, 2Н, ароматичні Н, орто N-тозил); 7,38 (д, 2Н, ароматичні Н, мета N-тозил); 7,2-7,0 (м, 4Н, ароматичні Н, тетрагідроізохінолін); 4,4 (м, 2Н, аліфатичні Н, тетрагідроізохінолін); 4,3 (м, 1Н, аліфатичні Н, тетрагідроізохінолін); 2,85-2,51 (2дд, 2Н, аліфатичні Н, тетрагідроізохінолін); 2,35 (с, 3Н, N- SO_2 -Ph- CH_3); 0,90 (д, 3Н, тетрагідроізохінолін- CH_3)

50 ІЧ: ν : $-\text{SO}_2$: 1332-1154 cm^{-1}

Стадія С: (3R)-3-Метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін

55 До розчину 31,15 г (103,15 ммоль) монотозильної сполуки, одержаної на стадії В, в 500 мл безводного метанолу додають, порціями, 3,92 г (161 ммоль) магнієвої стружки. Завантаження перемішують, застосовуючи ультразвук, протягом 96 годин. Реакційну суміш потім фільтрують, та тверду речовину промивають декілька разів метанолом. Фільтрат потім концентрують до сухого залишку. Після очистки, застосовуючи хроматографію на силікагелі (дихлорметан /EtOH/ NH_4OH градієнт), одержують названий продукт у вигляді олії.

^1H ЯМР: δ (400 МГц; DMSO-d_6 ; 300°K): 7,05 (м, 4Н, ароматичні Н, тетрагідроізохінолін); 3,90 (м, 2Н, аліфатичні Н, тетрагідроізохінолін); 2,85 (м, 1Н, аліфатичний Н, тетрагідроізохінолін);

2,68-2,4 (2дд, 2Н, аліфатичні Н, тетрагідроізохінолін); 1,12 (д, 3Н, тетрагідроізохінолін-CH₃); 2,9-2,3 (м, широкий, 1Н, НН (тетрагідроізохінолін))

ІЧ: ν: -NH: 3248 см⁻¹

Стадія D: (3R)-3-Метил-1,2,3,4-тетрагідроізохіноліну гідрохлорид

5 До розчину 14,3 г (97,20 ммоль) сполуки, одержаної на стадії С, в 20 мл безводного етанолу додають, по краплям, 100 мл 1М розчину HCl в етері. Завантаження перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 1 години та потім фільтрують. Кристали, одержані таким чином, промивають етиловим етером. Після висушування, одержують названий продукт у вигляді кристалів.

10 ¹H ЯМР: δ (400 МГц; DMSO-d₆; 300°K): 9,57 (м, широкий, 2Н, NH₂⁺ (тетрагідроізохінолін); 7,22 (м, 4Н, ароматичні Н, тетрагідроізохінолін); 4,27 (с, 2Н, аліфатичні Н, тетрагідроізохінолін); 3,52 (м, 1Н, аліфатичний Н, тетрагідроізохінолін); 3,03-2,85 (2дд, 2Н, аліфатичні Н, тетрагідроізохінолін); 1,39 (д, 3Н, тетрагідроізохінолін-CH₃)

ІЧ: ν: -NH₂⁺: 3000-2300 см⁻¹; ν: ароматичні -CH: 766 см⁻¹

15 Одержання 3': (3R)-3-[3-(Морфолін-4-іл)пропіл]-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін

Стадія А: {(3S)-2-[(4-Метилфеніл)сульфоніл]-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-3-іл}метил 4-метилбензолсульфонат

Процедура є такою ж самою, що й для стадії А Одержання 2'.

20 Стадія В: трет-бутил 2-[(3R)-2-[(4-метилфеніл)сульфоніл]-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-3-іл]метил-3-(морфолін-4-іл)-3-оксопропаноат

25 До суспензії 1 г NaH (60 %) (25,08 ммоль) в 30 мл МТБЕ додають, по краплям, розчин 5 г трет-бутил 3-морфоліно-3-оксопропаноату (21,81 ммоль) в 20 мл безводного МТБЕ. Дану суспензію перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 1 години та потім додають сполуку, одержану на стадії А, у вигляді порошку. Завантаження перемішують при 60 °С протягом 30 годин. Додають 100 мл насиченого водного розчину хлориду амонію. Одержаний в результаті розчин екстрагують дихлорметаном. Органічну фазу потім сушать над MgSO₄, фільтрують та концентрують до сухого залишку. Після очистки, застосовуючи хроматографію на силікагелі (градієнт дихлорметан/MeOH), одержують очікуваний продукт у вигляді олії.

30 ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч.: 7,63/7,59 (2д, 2Н), 7,3/7,26 (2д, 2Н), 7,13 (м, 2Н), 7,09/6,97 (2т, 2Н), 4,64/4,55/4,36/4,28 (2AB, 2Н), 4,25/4,11 (2м, 1Н), 3,81 (м, 1Н), 3,73-3,48 (м, 4Н), 3,57-3,32 (м, 4Н), 2,51 (м, 2Н), 2,32/2,31 (2с, 3Н), 1,88/1,79 (2м, 2Н), 1,39/1,38 (2с, 9Н)

ІЧ (ATR) см⁻¹: ν: >C=O: 1731 (естер); ν: >C=O: 1644 (амід); ν: -SO₂: 1334-1156; ν: >C-O-C<: 1115; g: >CH-Ar: 815-746-709

35 Стадія С: 2-[(3R)-2-[(4-Метилфеніл)сульфоніл]-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-3-іл]метил-3-(морфолін-4-іл)-3-оксопропанова кислота

40 До розчину 9,5 г (17,97 ммоль) сполуки, одержаної на стадії В, в 40 мл діоксану додають, по краплям, 20 мл 4М розчину HCl в діоксані. Завантаження перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 48 годин, та потім розчин концентрують до сухого залишку. Після висушування, очікуваний продукт одержують у вигляді олії.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч.: 12,75 (м, 1Н), 7,6 (2*д, 2Н), 7,3 (2*д, 2Н), 7,1/6,95 (2*м, 4Н), 4,7-4,2 (д, 2Н), 4,25/4,12 (2*м, 1Н), 3,9-3,3 (м, 9Н), 2,55 (д, 2Н), 2,3 (2*с, 3Н), 1,8 (т, 2Н)

ІЧ (ATR) см⁻¹: ν: -OH: від 3500 до 2000; ν: >C=O: 1727 (кислота); ν: >C=O: 1634 (амід); ν: -SO₂: 1330-1155

45 Стадія D: 3-[(3R)-2-[(4-Метилфеніл)сульфоніл]-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-3-іл]-1-(морфолін-4-іл)пропан-1-он

50 До розчину 7,80 г (16,51 ммоль) сполуки, одержаної на стадії С, в 100 мл DMSO додають 1,16 г (19,83 ммоль) твердого хлориду натрію та потім, по краплям, 5 мл води. Завантаження перемішують при 130 °С протягом 1 години, та потім розчин концентрують до 3/4. Реакційну суміш потім розбавляють дихлорметаном та промивають послідовно насиченим водним розчином хлориду літію та потім сольовим розчином. Органічну фазу потім сушать над MgSO₄, фільтрують та концентрують до сухого залишку. Після очистки, застосовуючи хроматографію на силікагелі (циклогексан/етилацетат градієнт), очікуваний продукт одержують у вигляді олії.

55 ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч.: 7,65 (д, 2Н), 7,3 (д, 2Н), 7,15/7 (2 м, 4Н), 4,6 (д, 1Н), 4,25 (д, 1Н), 4,2 (м, 1Н), 3,5 (м, 4Н), 3,4 (2 м, 4Н), 2,6 (2 дд, 2Н), 2,35 (с, 3Н), 2,3 (м, 2Н), 1,5 (квадр., 2Н)

ІЧ (ATR) см⁻¹: ν: >C=O: 1639; ν: -SO₂: 1331-1156; g: >CH-Ar: 815-675

Стадія Е: (3R)-2-[(4-Метилфеніл)сульфоніл]-3-[3-(морфолін-4-іл)пропіл]-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін

До розчину 6,0 г (14,0 ммоль) сполуки, одержаної на стадії D, в 60 мл МТБЕ та 14 мл дихлорметану додають 1,06 г (28 ммоль) ЛАН порціями протягом понад 5 хвилин. Завантаження перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 15 годин. Додають, по краплям, 1,5 мл води, та здійснюють перемішування протягом 15 хвилин. Потім додають, по краплям, 1,5 мл 5М розчину гідроксиду натрію, та здійснюють перемішування протягом 15 хвилин. Реакційну суміш потім розбавляють МТБЕ та дихлорметаном. Суспензію потім фільтрують, та осад промивають МТБЕ та дихлорметаном. Органічну фазу потім сушать над MgSO_4 , фільтрують та концентрують до сухого залишку. Після очистки, застосовуючи хроматографію на силікагелі (градієнт дихлорметан/ $\text{EtOH}/\text{NH}_4\text{OH}$), очікуваний продукт одержують у вигляді олії.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ м.ч.: 7,68 (д, 2H), 7,32 (д, 2H), 7,1 (сигнал, що не розділився, 4H), 4,65/4,23 (AB, 2H), 4,2 (м, 1H), 3,55 (т, 4H), 2,7/2,6 (ABx, 2H), 2,35 (с, 3H), 2,25 (т, 4H), 2,2 (т, 2H), 1,4/1,3 (2м, 4H).

ІЧ (ATR) cm^{-1} : n: $-\text{SO}_2$: 1333-1158

Стадія F: (3R)-3-[3-(Морфолін-4-іл)пропіл]-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін

До розчину 1,50 г (3,62 ммоль) сполуки, одержаної на стадії E, в 20 мл безводного метанолу додають 2,0 г (82,3 ммоль), порціями, магнієвої стружки. Завантаження перемішують, застосовуючи ультразвук, протягом 96 годин. Реакційну суміш потім фільтрують, тверду речовину промивають декілька разів метанолом, та фільтрат концентрують до сухого залишку. Після очистки, застосовуючи хроматографію на силікагелі (градієнт дихлорметан/ $\text{EtOH}/\text{NH}_4\text{OH}$), очікуваний продукт одержують у вигляді олії.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ м.ч.: 7,3 (д, 2H), 7,1 (т, 2H), 7,1 (д+т, 3H), 7 (д, 2H), 3,9 (с, 2H), 3,55 (т, 4H), 2,75 (м, 1H), 2,72/2,45 (дд, 2H), 2,35 (т, 4H), 2,25 (т, 2H), 1,6 (м, 2H), 1,45 (м, 2H)

ІЧ (ATR) cm^{-1} : n: $>\text{NH}_2/\text{NH}+$: 3500-2300; n: $>\text{C-O-C}$: 1115

Мас-спектрометрія з високою роздільною здатністю (ESI $^{+}$ /FIA/HR):

Емпірична формула: $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$

$[\text{M}+\text{H}]^{+}$ розраховано: 261,1961

$[\text{M}+\text{H}]^{+}$ виміряно: 261,1959

Одержання 4': (3R)-3-(4-Морфолінілметил)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін

Процедура є такою, що відповідає способу з Одержання 1', де (3S)-2-[(бензилокси)карбоніл]-1,2,3,4-тетрагідро-3-ізохінолінкарбонову кислоту, що застосовують на стадії A, замінюють на (3R)-2-[(бензилокси)карбоніл]-1,2,3,4-тетрагідро-3-ізохінолінкарбонову кислоту.

Одержання 1'': 4-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-N-феніланілін

До розчину 12 г 4-анілінофенолу (64,7 ммоль) в 200 мл ацетонітрилу додають, при температурі навколишнього середовища, 6,7 г імідазолу (97,05 ммоль) та 11,7 г трет-бутил(хлор)диметилсилану (77,64 ммоль). Завантаження перемішують при 70 °C протягом 4 годин. Реакційну суміш потім виливають у воду та екстрагують етером. Органічну фазу потім сушать над сульфатом магнію, потім фільтрують та випаровують до сухого залишку. Сирий продукт, одержаний таким чином, потім чистять, застосовуючи хроматографію на силікагелі (градієнт петролейний етер/дихлорметан). Одержують названий продукт у вигляді порошку.

^1H ЯМР: δ (400 МГц; DMCO-d_6 ; 300K): 7,84 (с, 1H NH); 7,17 (т, 2H анілін); 6,98 (д, 2H фенокси); 6,94 (д, 2H анілін); 6,76 (д, 2H фенокси); 6,72 (т, 1H анілін); 0,95 (с, 9H трет-бутил); 0,15 (с, 6H диметил)

ІЧ: ν : $>\text{NH}$: 3403 cm^{-1} ; ν : $>\text{Ar}$: 1597 cm^{-1}

Одержання 2'': N-(4-[[трет-Бутил(диметил)силіл]окси]феніл)-1-метил-1H-індол-5-амін

Процедура є такою, що відповідає способу з Одержання 5'', де 4-бром-1-метил-1H-піразол, що застосовують на стадії B, замінюють на 5-бром-1-метил-1H-індол.

Одержання 3'': N-(4-[[трет-Бутил (диметил)силіл]окси]феніл)-1-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-амін

Процедура є такою, що відповідає способу з Одержання 5'', де 4-бром-1-метил-1H-піразол, що застосовують на стадії B, замінюють на 5-бром-1-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин (який одержують у відповідності з протоколом з літератури: Heterocycles, 60(4), 865, 2003).

ІЧ: ν : $-\text{NH}-$: 3278 cm^{-1} ; ν : ароматичні $-\text{C}=\text{C}-$ фрагменти: 1605 cm^{-1}

Одержання 4'': N-(4-[[трет-Бутил(диметил)силіл]окси]феніл)піридин-4-амін

Процедура є такою, що відповідає способу з Одержання 5'', де 4-бром-1-метил-1H-піразол, що застосовують на стадії B, замінюють на 4-бромпіридин.

ІЧ: ν : $-\text{NH}-$: 3200 та 2500 cm^{-1} ; ν : $-\text{Si-O}-$: 902 cm^{-1} ; ν : $-\text{Si-C}-$: 820 cm^{-1} .

Одержання 5'': N-(4-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]феніл)-1-метил-1H-піразол-4-амін

Стадія A: 4-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]анілін

Названу сполуку одержують, виходячи з 4-амінофенолу в ТГФ в присутності імідазолу та трет-бутил(хлор)диметилсилану у відповідності з протоколом, описаним в літературі (S. Knaggs et al, Organic & Biomolecular Chemistry, 3(21), 4002-4010; 2005).

¹H ЯМР: δ (400 МГц; DMSO-d₆; 300K): 6,45-6,55 (дд, 4H, ароматичні H); 4,60 (м, 2H, NH₂-Ph); 0,90 (с, 9H, Si (CH₂)₂CH(CH₃)₂); 0,10 (с, 6H, Si (CH₂)₂CH(CH₃)₂)

ІЧ: ν: -NH₂⁺: 3300-3400 см⁻¹

Стадія В: N-[4-[трет-бутил(диметил)силіл]оксифеніл]-1-метил-піразол-4-амін

До розчину 30,8 г (0,137 моль) сполуки зі стадії А в 525 мл безводного толуол послідовно додають 29,8 г трет-бутилату натрію (0,310 моль), 4,55 г Pd₂(dba)₃ (який також називають, як три(добензиліденацетон)дипаладій(0)) (4,96 ммоль), 4,81 г 2-ди-трет-бутилфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфенілу (9,91 ммоль) та 12,8 мл 4-бром-1-метил-1Н-піразолу (0,124 моль). Завантаження дегазують під аргоном протягом 30 хвилин та потім кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 3 годин. Дають охолонути. Реакційну суміш концентрують до сухого залишку, та потім завантажують в дихлорметан, фільтрують через целіт та потім знову концентрують до сухого залишку. Залишок потім чистять, застосовуючи хроматографію на силікагелі (градієнт CH₂Cl₂/AcOEt), одержуючи очікуваний продукт у вигляді твердої речовини.

¹H ЯМР: δ (400 МГц; DMSO-d₆; 300K): 7,55 (с, 1H, піразол); 7,23 (с, 1H, піразол); 7,18 (широкий с, 1H, NH₂-Ph); 6,64 (м, 4H, ароматичні H); 3,77 (с, 3H, CH₃-піразол); 0,90 (с, 9H, Si (CH₂)₂CH(CH₃)₂); 0,12 (с, 6H, Si (CH₂)₂CH(CH₃)₂).

ІЧ: ν-NH⁺: 3275 см⁻¹; ν Ar та C=N: 1577 та 1502 см⁻¹; ν-Si-C-: 1236 см⁻¹; ν-Si-O-: 898 см⁻¹; ν-Si-C-: 828, 774 см⁻¹.

Одержання 6": N-{4-[(трет-бутилдиметилсиліл)окси]феніл}-1-тридейтерометил-1Н-піразол-4-амін

Стадія А: 4-Бром-1-тридейтерометил-1Н-піразол

4-Бром-1Н-піразол (9,05 г, 61,6 ммоль) додають порціями до суспензії гідриду натрію (60 % в олії) (2,83 г, 70,8 ммоль) в тетрагідрофурані (90 мл), охолоджену на крижаній бані. Після того, як виймають з крижаної бані, розчин перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 0,5 годин. Знову охолоджують на крижаній бані, та додають йодметан-d₃ (5,0 мл, 80,3 ммоль). Розчин перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 19 годин. Суспензію потім концентрують. Залишок після випаровування розтирають трет-бутилметиловим етером (90 мл) та фільтрують. Фільтрат концентрують в вакуумі, одержуючи очікувану сполуку у вигляді олії.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.ч.: 7,37 (с, 1H), 7,43 (с, 1H).

Стадія В: N-{4-[(трет-бутилдиметилсиліл)окси]феніл}-1-тридейтерометил-1Н-піразол-4-амін

4-Бром-1-тридейтерометил-1Н-піразол (9,6 г, 58,5 ммоль), 4-[(трет-бутилдиметилсиліл)окси]анілін (14,4 г, 64,6 ммоль) та толуол (150 мл) додають в 500-мл тригорлу колбу. Розчин дегазують азотом протягом 15 хвилин, та потім послідовно додають трет-бутилат натрію (11,4 г, 0,12 моль), 2-ди-трет-бутилфосфіно-2',4',6'-триізопропілбіфеніл (0,77 г, 1,81 ммоль) та три(добензиліденацетон)дипаладій(0) (1,64 г, 1,79 ммоль). Суспензію нагрівають при 85 °С протягом 1,5 годин. Реакційну суміш потім охолоджують до температури навколишнього середовища та додають воду (270 мл). Суміші перемішують протягом 30 хвилин. Потім додають целіт (30 г), та суспензію фільтрують через шар целіту. Фази фільтрату розділяють, та водну фазу екстрагують етилацетатом (3×200 мл). Об'єднані органічні фази сушать над сульфатом натрію та фільтрують. Продукт чистять, застосовуючи хроматографію на силікагелі (градієнт етилацетат/гептан). Одержаний продукт перекристалізують з гептану (80 мл), одержуючи очікувану сполуку.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.ч.: 0,16 (с, 6H), 0,97 (с, 9H), 4,92 (с, 1H), 6,61-6,73 (м, 4H), 7,25 (с, 1H), 7,36 (с, 1H).

¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃) δ м.ч.: -4,37, 18,28, 25,86, 38,67 (септ., ¹J_{C-D}=21,0 Гц), 115,12, 120,73, 123,76, 126,52, 134,74, 141,07, 148,43.

МС (ESI): [M+H]⁺ 307,08.

Одержання 7": 4-({4-[(трет-Бутилдиметилсиліл)окси]феніл}аміно)-1,5-диметил-1Н-пірол-2-карбонітрил

Стадія А: 4-Бром-1,5-диметил-1Н-пірол-2-карбонітрил

Розчин бром (6,58 мл, 0,13 моль) в оцтовій кислоті (60 мл) додають по краплям, за допомогою крапельної воронки, до розчину 1,5-диметил-1Н-пірол-2-карбонітрилу (15,0 г, 0,12 моль) в оцтовій кислоті (300 мл). Завантаження перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 24 годин. Реакційну суміш потім виливають в мірний стакан, що містить 300 мл води. Тверду речовину, яка утворюється, відфільтровують та промивають водою. Потім розчиняють в дихлорметані (300 мл), та органічну фазу промивають сольовим розчином,

сушать над сульфатом натрію, фільтрують та концентрують в вакуумі, одержуючи очікуваний продукт вигляді твердої речовини.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ м.ч.: 2,25 (с, 3H), 3,67 (с, 3H), 6,74 (с, 1H).

Стадія В: 4-[(4-[(трет-бутилдиметилсиліл)окси]феніл)аміно]-1,5-диметил-1H-пірол-2-карбонітрил

Розчин сполуки із зазначеної вище стадії (1,5 г, 7,53 ммоль), 4-[(трет-бутилдиметилсиліл)окси]аніліну (2,02 г, 9,04 ммоль), трет-бутилату натрію (1,45 г, 15,06 ммоль) та 2-ди-трет-бутилфосфіно-2',4',6'-триізопропілбіфенілу (0,13 г, 0,30 ммоль) в толуолі (20 мл) продувають азотом. Додають три(добензиліденацетон)дипаладій(0) (0,28 г, 0,30 ммоль), та потім реакційну суміш нагрівають при 90 °C до тих пір доки реакція не завершиться (контролюють за ТШХ). Нагрівання зупиняють, та суміші дають повернутися до температури навколишнього середовища. Додають воду (75 мл), та суміш екстрагують етилацетатом (3×75 мл). Об'єднані органічні фази промивають сольовим розчином та потім концентрують. Сирий продукт чистять, застосовуючи флеш-хроматографію на силікагелі (градієнт етилацетат/гептан). Продукт, одержаний таким чином, розчиняють в гептані в теплому стані, та дають утворитися осаду, з перемішуванням, при температурі навколишнього середовища, та потім при 0 °C. Тверду речовину відфільтровують, та операцію повторюють з фільтратом, одержуючи очікувану сполуку у вигляді твердої речовини.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.ч.: 0,15 (с, 6H), 0,97 (с, 9H), 2,13 (с, 3H), 3,66 (с, 3H), 4,68 (ш с, 1H), 6,49 (д, J=8,5 Гц, 2H), 6,64 (с, 1H), 6,66 (д, J=8,7 Гц, 2H).

^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3) δ м.ч.: 4,34, 9,72, 18,30, 25,88, 32,94, 101,27, 114,37, 114,70, 116,41, 120,73, 124,52, 131,23, 141,54, 148,27.

МС (ESI^+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ виміряно: 342,3.

Одержання 8": 4-[(4-[(трет-бутил(диметил)силіл)окси]феніл)аміно]-1-метил-1H-пірол-2-карбонітрил

Стадія А: 1-Метил-1H-пірол-2-карбонітрил

N, N-Диметилформамід (3 мл) та 1,4-дізабіцикло[2,2,2]октан (0,49 г, 4,3 ммоль) додають до розчину пірол-2-карбонітрилу (4 г, 43,4 ммоль) в диметилкарбонаті (56 мл). Розчин перемішують при 90 °C протягом 15 годин, та потім нагрівають при 110 °C протягом 8 годин. Суміш охолоджують до температури навколишнього середовища, та потім додають етилацетат (80 мл). Фази розділяють, та органічну фазу промивають водою (2×80 мл) та 1M водним розчином гідрохлоридної кислоти (1×80 мл). Об'єднані водні фази знову екстрагують етилацетатом (1×80 мл). Об'єднані органічні фази промивають сольовим розчином (1×80 мл), сушать над сульфатом магнію, фільтрують та концентрують в вакуумі, одержуючи очікуваний продукт у вигляді рідини.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.ч.: 3,78 (м, 2H), 6,12-6,18 (м, 1H), 6,74-6,82 (м, 1H).

Стадія В: 4-Бром-1-метил-1H-пірол-2-карбонітрил

N-Бромсукцинімід (6,2 г, 34,9 ммоль) додають до розчину 1-метил-1H-пірол-2-карбонітрилу (3,7 г, 34,9 ммоль) в N, N-диметилформаміді (150 мл). Розчин перемішують протягом 15 годин при температурі навколишнього середовища. Додають іншу кількість N-бромсукциніміду (2,0 г, 11 ммоль), та суміші перемішують протягом 3 годин. Продукт чистять, застосовуючи хроматографію на силікагелі (градієнт етилацетат/гептан), одержуючи очікуваний продукт у вигляді твердої речовини.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.ч.: 3,77 (с, 3H), 6,75 (д, J=1,7 Гц, 1H), 6,80 (д, J=1,7 Гц, 1H).

Стадія С: 4-[(трет-Бутилдиметилсиліл)окси]феніл)аміно)-1-метил-1H-пірол-2-карбонітрил

Азот барботують через розчин 4-бром-1-метил-1H-пірол-2-карбонітрилу (2,82 г, 15,2 ммоль) та 4-[(трет-бутилдиметилсиліл)окси]аніліну (4,08 г, 18,3 ммоль) в толуолі (55 мл) протягом 5 хвилин. Трет-бутилат натрію (2,92 г, 30,4 ммоль), три(добензиліденацетон)дипаладій(0) (556 мг, 0,6 ммоль) та 2-ди-трет-бутилфосфіно-2',4',6'-триізопропілбіфенілу (255 мг, 0,6 ммоль) потім додають до реакційної суміші. Суміш перемішують протягом 1 години при 80 °C під азотом. Суспензію потім охолоджують до температури навколишнього середовища та фільтрують через целіт. Шар целіту потім промивають етилацетатом. Фільтрат промивають водою та потім сольовим розчином. Органічну фазу сушать над сульфатом магнію, фільтрують та концентрують в вакуумі. Продукт чистять двічі, застосовуючи хроматографію на силікагелі (градієнт AcOEt /гептан), та потім, використовуючи розтирання в гептані, одержують очікуваний продукт у вигляді твердої речовини.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.ч.: 0,16 (с, 6H), 0,97 (с, 9H), 3,73 (с, 3H), 6,57 (д, J=1,9 Гц, 1H), 6,64-6,66 (м, 1H), 6,70 (с, 4H); ЯМР.

^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3) δ м.ч.: -4,48, 18,17, 25,72, 35,46, 103,01, 113,56, 113,69, 115,92, 119,55, 120,67, 129,04, 139,94, 148,85.

МС (ЕСІ+): [М+Н]⁺ 328,25.

Аміни NHR₃R₄, де R₃ та R₄, кожен незалежно один від одного, являють собою арильну або гетероарильну групу, одержують відповідно до способів, описаних в літературі (Surry D.S. et al., Chemical Science, 2011, 2, 27-50, Charles M.D. et al., Organic Letters, 2005, 7, 3965-3968). Реакція введення захисту для гідрокси функціональної групи 4-анілінофенолу, описана в Одержанні 1", може бути застосована для різних вторинних амінів NHR₃R₄ (як визначено в даному документі раніше), що мають одну або більше гідрокси функціональних груп, які є комерційно доступними. Альтернативно, вторинні аміни, що мають, щонайменше, один гідрокси замісник можуть бути синтезовані безпосередньо в захищеній формі, тобто виходячи з реагентів, чия гідрокси функціональна група вже є заздалегідь захищеною. Серед захисних груп, трет-бутил(диметил)силілокси та бензилокси є особливо переважними.

Серед амінів NHR₃R₄, що мають гідрокси замісник, які застосовують для синтезу сполук за винаходом, можуть бути згаданими: 4-(4-толуїдіно)фенол, 4-(4-хлораніліно)фенол, 4-(3-фтор-4-метиланіліно)фенол, 4-[4-(трифторметокси)аніліно]фенол, 4-[4-гідроксіаніліно]фенол, {4-[(1-метил-1Н-індол-6-іл)аміно]феніл}метанол, 4-(2,3-дигідро-1Н-індол-6-іламіно)фенол, 4-[(1-метил-2,3-дигідро-1Н-індол-6-іл)аміно]фенол, 4-[(1-метил-1Н-індол-6-іл)аміно]фенол, 4-[(1-метил-1Н-індол-6-іл)аміно]циклогексанол, 4-[(1-метил-1,2,3,4-тетрагідро-6-хінолініл)аміно]фенол, 4-[(4-метил-3,4-дигідро-2Н-1,4-бензоксазин-7-іл)аміно]фенол, 4-[4-(діетиламіно)аніліно]фенол, 4-(2,3-дигідро-1Н-інден-5-іламіно)фенол, 4-[(1-метил-1Н-індазол-5-іл)аміно]фенол, 4-[(1'-метил-1',2'-дигідроспіро[циклопропан-1,3'-індол]-5'-іл)аміно]фенол, 4-[(1,3,3-триметил-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл)аміно]фенол, 4-[4-метокси-3-(трифторметил)аніліно]фенол, 4-[4-(метилсульфаніл)-3-(трифторметил)аніліно]фенол, 2-фтор-4-[(1-метил-1Н-індол-5-іл)аміно]фенол, 4-[(1-етил-1Н-індол-5-іл)аміно]фенол, 4-[(1-етил-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл)аміно]фенол, 4-[(1-ізопропіл-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл)аміно]фенол, 4-(бутиламіно)фенол, 3-[(1-метил-1Н-індол-5-іл)аміно]-1-пропанол, 4-[(1-метил-1Н-індол-5-іл)аміно]-1-бутанол, 4-[(3-фтор-4-метилфеніл)аміно]фенол, 4-[(3-хлор-4-метилфеніл)аміно]фенол, 4-[(4-фторфеніл)аміно]фенол, 4-[(1-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-іл)аміно]фенол, 4-[(4-фторфеніл)аміно]фенол, 4-[(2-фторфеніл)аміно]фенол, 4-[(3-фторфеніл)аміно]фенол, 4-[(2,4-дифторфеніл)аміно]фенол, 4-[(3,4-дифторфеніл)аміно]фенол, 3-[(4-гідроксифеніл)аміно]бензонітрил, 4-[(3-метоксифеніл)аміно]фенол, 4-[(3,5-дифторфеніл)аміно]фенол, 4-[(3-метилфеніл)аміно]фенол, 4-[(4-гідроксифеніл)аміно]бензонітрил, 4-[(3-хлорфеніл)аміно]фенол, 4-(піримідин-2-іламіно)фенол, 4-[(циклобутилметил)аміно]фенол, 2-[(4-гідроксифеніл)аміно]бензонітрил, 4-[(1-метил-1Н-піразол-4-іл)метил]аміно]фенол, 4-[(циклопропілметил)аміно]фенол, 4-[(1-метил-1Н-піразол-3-іл)метил]аміно]фенол, 4-(бут-2-ін-1-іламіно)фенол, 4-(піразин-2-іламіно)фенол, 4-(піридин-2-іламіно)фенол, 4-(піридазин-3-іламіно)фенол, 4-(піримідин-5-іламіно)фенол, 4-(піридин-3-іламіно)фенол, 4-[(3,5-дифтор-4-метоксифеніл)аміно]фенол, 4-(піридин-4-іламіно)фенол, 4-[(3-фтор-4-метоксифеніл)аміно]фенол, 2-(феніламіно)піримідин-5-ол, 5-[(4-гідроксифеніл)аміно]-2-метоксибензонітрил та 4-[(3-(трифторметил)феніл)аміно]фенол.

Гідрокси функціональна(і) група(и) вторинних амінів, перелічених вище, є заздалегідь захищеною(ими) прийнятною захисною групою перед будь-яким сполученням з кислотною похідною сполуки формули (VII), як визначено в попередньому загальному способі.

Приклад 1. 4-[(3-6-[(3S)-3-(Морфолін-4-ілметил)-3,4-дигідроізохінолін-2(1Н)-іл]карбоніл]-1,3-бензодіоксол-5-іл)-5,6,7,8-тетрагідроіндолізін-1-іл]карбоніл(феніл)аміно]фенілу динатрію фосфат

Стадія А: Метил-3-{6-[(3S)-3-(4-морфолінілметил)-3,4-дигідро-2(1Н)-ізохінолініл]карбоніл]-1,3-бензодіоксол-5-іл)-5,6,7,8-тетрагідро-1-індолізінкарбоксилат

До розчину 2 г сполуки з Одержання 1 (5,83 ммоль) в 20 мл дихлорметану додають, при температурі навколишнього середовища, 5,5 мл N, N,N-триетиламіну (6,96 ммоль), 2,12 г сполуки з Одержання 1' (6,96 ммоль), та потім 0,94 г гідроксибензотриазолу (НОВТ) та 1,34 г 1-етил-3-(3'-диметиламінопропіл)карбодііміду (EDC) (6,96 ммоль). Реакційну суміш потім перемішують при температурі навколишнього середовища протягом ночі та потім виливають в насичений водний розчин хлориду амонію та екстрагують етилацетатом. Органічну фазу потім сушать над сульфатом магнію, та потім фільтрують, та випаровують до сухого залишку. Сирий продукт, одержаний таким чином, потім чистять, застосовуючи хроматографію на силікагелі (градієнт гептан/АсОEt). Одержують названий продукт у вигляді олії.

¹Н ЯМР: δ (500 МГц; DMSO-d₆; 300°K): 7,2-6,9 (м, 4Н, ароматичні Н); 7,04-7,03-7,00 (м, 1Н, ароматичний Н); 6,85 (м, 1Н, ароматичний Н); 6,35-6,26-6,06 (м, 1Н, Н тетрагідроіндолізіну); 6,15-6,12 (м, 2Н, Н метилендіокси); 5,06-4,84 (м, 1Н, Н дигідроізохіноліну); 4,86-4,17 (м, 2Н, Н дигідроізохіноліну); 3,65-3,6-3,55 (м, 3Н, Н метилу естеру); 3,43-4,26 (м, 2Н, Н

тетрагідроіндолізіну); 3,58-3,5 (м, 4Н, Н морфоліну); 2,37-3,05 (м, 4Н, 2Н дигідроізохіноліну, 2Н тетрагідроіндолізіну); 1,68-2,56 (м, 4Н, Н морфоліну); 1,4-2,0 (м, 4Н, Н тетрагідроіндолізіну).

ІЧ: ν : >C=O 1695 cm^{-1} естер; ν : >C=O 1625 cm^{-1} амід; ν : >C-O-C< 1214-1176-1115 cm^{-1} ; >CH-Ar 772-744 cm^{-1} .

5 Стадія В: Літію 3-[6-[(3S)-3-(морфолінометил)-3,4-дигідро-1Н-ізохінолін-2-карбоніл]-1,3-бензодіоксол-5-іл]-5,6,7,8-тетрагідро-1-індолізинкарбоксилат

До розчину 4,6 г сполуки зі стадії А (8,26 ммоль) в 24 мл діоксану додають розчин літію гідроксиду (675 мг, 16,1 ммоль). Завантаження витримують в мікрохвильовій печі при 140 Вт, 100 °С протягом періоду часу 2 години 30 хвилин. Реакційну суміш потім фільтрують та випаровують. Тверду речовину, одержаний таким чином, сушать при 40 °С в сушильній шафі в присутності P_2O_5 .

^1H ЯМР: δ (400 МГц; DMSO-d_6 ; 353°K): 6,7-7,15 (сигнал, що не розділився, 6Н, ароматичні Н); 6,21 (с, 1Н, ароматичний Н); 6,03 (с, 2Н, Н метилендіокси); 4,0-5,0 (сигнал, що не розділився, 3Н дигідроізохіноліну); 3,4-3,6 (сигнал, що не розділився, 3Н тетрагідроіндолізіну, 3Н морфоліну); 2,5-3,1 (сигнал, що не розділився, 4Н, 2Н тетрагідроіндолізіну, 2Н морфоліну); 1,5-2,4 (сигнал, що не розділився, 10Н морфоліну).

ІЧ: ν : >C=O широкий 1567 cm^{-1} ацетат; ν : 1236 cm^{-1} .

Стадія С: N-(4-{трет-Бутил(диметил)силіл}окси)феніл)-3-{6-[(3S)-3-(4-морфолінілметил)-3,4-дигідро-2(1Н)-ізохінолініл]карбоніл}-1,3-бензодіоксол-5-іл)-N-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-1-індолізинкарбоксамід

До розчину 2,6 г сполуки зі стадії В (4,73 ммоль) в 47 мл дихлорметану додають, по краплям, 1,2 мл оксалілхлориду (14,2 ммоль) при 0 °С. Реакційну суміш перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 11 годин та потім випаровують декілька разів разом з дихлорметаном. Продукт, одержаний таким чином, суспендують в 37 мл дихлорметану, та потім додають до розчину 2,1 г сполуки, одержаної в Одержанні 1", (7,1 ммоль) в 10 мл дихлорметану в присутності 0,6 мл піридину (7,1 ммоль). Завантаження перемішують при температурі навколишнього середовища протягом ночі.

Реакційну суміш концентрують та чистять, застосовуючи хроматографію на силікагелі (градієнт дихлорметан/метанол). Одержують названий продукт у вигляді піни.

^1H ЯМР: δ (500МГц; DMSO-d_6 ; 300°K): 6,9-7,3 (9Н, ароматичні Н); 6,88 (2Н, ароматичні Н); 6,72-6,87 (2Н, ароматичні Н); 6,64 (2Н, ароматичні Н); 6,13 (2Н метилендіокси); 5,05-4,74 (1Н дигідроізохіноліну); 4,25-4,13 (2Н дигідроізохіноліну); 3,44-3,7 (4Н морфоліну); 3,62-3,52 (2Н тетрагідроіндолізіну); 3,0-2,6 (4Н, 2Н тетрагідроіндолізіну, 2Н дигідроізохіноліну); 2,54-1,94 (6Н морфоліну); 1,91-1,53 (4Н тетрагідроіндолізіну); 0,92 (9Н трет-бутилу); 0,17 (6Н диметилу)

ІЧ: ν : >C=O : 1632 cm^{-1} ; ν : >C-O-C< : 1237 cm^{-1} ; ν : -Si-O-C- : 1035 cm^{-1} ; -Si-C- : 910 cm^{-1} ; >CH-Ar : 806 cm^{-1}

Стадія D: N-(4-Гідроксифеніл)-3-{6-[(3S)-3-(4-морфолінілметил)-3,4-дигідро-2(1Н)-ізохінолініл]карбоніл}-1,3-бензодіоксол-5-іл)-N-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-1-індолізинкарбоксаміду гідрохлорид

До розчину 1,9 г сполуки, одержаної на стадії С, (2,3 ммоль) в 4 мл метанолу додають 0,646 г (11,5 ммоль) гідроксиду калію, розчиненого в 8 мл метанолу. Завантаження перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 30 хвилин. Реакційну суміш потім розбавляють дихлорметаном та промивають послідовно 1М розчином HCl , насиченим водним розчином NaHCO_3 та потім сольовий розчин до досягнення нейтрального рН. Органічну фазу потім сушать над сульфатом магнію, фільтрують та випаровують. Сирий продукт, одержаний таким чином, чистять, застосовуючи хроматографію на силікагелі (градієнт дихлорметан/метанол). Тверду речовину потім розчиняють в дихлорметані, та додають 2 мл 1М етерерного HCl . Завантаження перемішують протягом 1 години та потім випаровують до сухого залишку. Гідрохлорид, одержаний таким чином, розчиняють в суміші води/ацетонітрилу до повного розчинення, та потім ліофілізують.

Елементний мікроаналіз: (% теоретичний:вимірний)

%C=69,11:68,95; %H=5,8:5,46; %N=7,5:7,51; %Cl=4,74:4,48

Кут обертання площини поляризації: $(\alpha)_D^{20} = +50,8^\circ$ (с=9 мг/мл, MeOH)

Стадія E: 4-[[3-(6-[(3S)-3-(Морфолін-4-ілметил)-3,4-дигідроізохінолін-2(1Н)-іл]карбоніл)-1,3-бензодіоксол-5-іл]-5,6,7,8-тетрагідроіндолізин-1-іл]карбоніл](феніл)аміно]фенілдибензилу фосфат

До суспензії 82 мг гідриду натрію (2,06 ммоль) в 10 мл безводного ТГФ додають, порціями та при 0 °С, 700 мг сполуки зі стадії D. Після перемішування протягом 30 хвилин при 0 °С та протягом 30 хвилин при температурі навколишнього середовища, тетрабензил пірофосфат додають при 0 °С та реакційну суміш перемішують протягом ночі при температурі навколишнього середовища. Після випаровування розчинника, сирий продукт реакції

розбавляють дихлорметаном (30 мл), промивають насиченим водним розчином NaHCO_3 та потім сольовим розчином. Органічну фазу потім сушать над MgSO_4 , фільтрують, концентрують до сухого залишку та чистять, застосовуючи хроматографію на силікагелі (градієнт $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$). Названий продукт потім одержують у вигляді твердої речовини.

¹H ЯМР: δ (500 МГц; DMCO-d_6 ; 300K): 7,34 (м, 10H, феніл); 7,30-6,71 (м, 15H, арил); 6,06 (с, 1H, метилendioкси); 5,30-4,97 (м, 1H, пірол); 5,11 (м, 4H, бензил); 5,03-3,64 (м, 1H, третинний C THIQ); 4,91-4,09 (м, 2H, вторинний C THIQ); 3,99-3,48 (м, 2H, вторинний C THIQ); 3,54-3,44 (м, 4H, морфолін); 2,89-2,65 (м, 3H, вторинний C THIQ); 2,51-1,87 (м, 4H, вторинний C THID); 2,36-1,85 (м, 2H, вторинний C THIQ); 1,91-1,45 (м, 4H, вторинний C THID)

Стадія F: 4-[[[3-(6-[[[3S]-3-(Морфолін-4-ілметил)-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]-1,3-бензодіоксол-5-іл)-5,6,7,8-тетрагідроіндолізін-1-іл]карбоніл](феніл)аміно]фенілу динатрію фосфат

50 мг $\text{Pd}(\text{OH})_2$ додають до розчину продукту, одержаного на стадії E (505 мг; 0,52 ммоль) в метанолі (10 мл), та потім реакційну суміш витримують в атмосфері водню (1 бар) протягом 5 годин. Після того, як відфільтровують каталізатор та концентрують до сухого залишку, сирий продукт реакції розчиняють в метанолі (5 мл) та обробляють 0,95 мл 1M розчин гідроксиду натрію. Розчинники потім випаровують, та сирий продукт реакції чистять, застосовуючи хроматографію на OASIS® фазі (градієнт ацетонітрил/ H_2O), одержуючи білу тверду речовину.

Елементний мікроаналіз:

20

	%C	%H	%N	%Na
Розраховано	61,87	4,95	6,71	5,51
Знайдено	61,45	4,46	6,61	5,38

ІЧ: ν : -C=O : 1628 cm^{-1} ; ν : C-O-C : 1234 cm^{-1} ; ν : P=O : 115 cm^{-1} ; ν : P-O : 985 cm^{-1} ; ν : CH-Ar : 876 cm^{-1} .

Мас-спектрометрія з високою роздільною здатністю (ESI+):

Емпірична формула: $\text{C}_{43}\text{H}_{41}\text{N}_4\text{Na}_2\text{O}_9\text{P}$

$[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано: 835,2479

$[\text{M}+\text{H}]^+$ виміряно: 835,2467.

Приклад 2. 4-[[[3-(6-[[[3R]-3-Метил-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]-1,3-бензодіоксол-5-іл)-5,6,7,8-тетрагідроіндолізін-1-іл]карбоніл](феніл)аміно]фенілу динатрію фосфат

Стадія A: N-(4-Гідроксифеніл)-3-(6-[[[3R]-3-метил-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]-1,3-бензодіоксол-5-іл)-N-феніл-5,6,7,8-тетрагідроіндолізін-1-карбоксамід

Процедура є такою, що відповідає протоколу аналогічному до того, який описаний для стадій A-D прикладу 1, де продукт з Одержання 1' на Стадія A замінюють на той, що з Одержання 2', при цьому мається на увазі, що продукт, одержаний таким чином, не піддають стадії перетворення в сольову форму в присутності HCl в етері.

Елементний мікроаналіз: (% , теоретичний:виміряний)

%C=74,86;74,88; %H=5,64;5,31; %N=6,72;6,78

Стадія B: 4-[[[3-(6-[[[3R]-3-Метил-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]-1,3-бензодіоксол-5-іл)-5,6,7,8-тетрагідроіндолізін-1-іл]карбоніл](феніл)аміно]фенілу динатрію фосфат

Процедура є такою, що відповідає протоколу аналогічному до того, який описаний для стадій E та F прикладу 1.

Мас-спектрометрія з високою роздільною здатністю (ESI+):

Емпірична формула: $\text{C}_{39}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_8\text{P}$

$[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано: 706,2313

$[\text{M}+\text{H}]^+$ виміряно: 706,2324.

Приклад 3. 4-[(1-Метил-1H-індол-5-іл){[3-(2-[[[3S]-3-(морфолін-4-ілметил)-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]феніл)-5,6,7,8-тетрагідроіндолізін-1-іл]карбоніл]аміно]фенілу динатрію фосфат

Стадія A: 3-{5-Хлор-2-[[[3S]-3-(4-морфолінілметил)-3,4-дигідро-2(1H)-ізохінолініл]карбоніл]феніл}-N-(4-гідроксифеніл)-N-(1-метил-1H-індол-5-іл)-5,6,7,8-тетрагідро-1-індолізінкарбоксаміду гідрохлорид

Процедура є такою, що відповідає протоколу аналогічному до того, який описаний для стадій A-D прикладу 1, де, з одного боку, сполуку з Одержання 1, що застосовують на стадії A, замінюють на сполуку з Одержання 2, та, з іншого боку, сполуку з Одержання 1", що застосовують на стадії C, замінюють на ту, що з Одержання 2".

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Розраховано	68,04	5,72	8,82	4,91
Знайдено	67,84	5,46	8,64	5,21.

Кут обертання площини поляризації: $(\alpha)_D^{20} = +55,9^\circ$ ($c=7$ мг/мл, MeOH).

Стадія В: 4-[[[3-(6-[[[(3R)-3-Метил-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]феніл]-5,6,7,8-тетрагідроіндолізін-1-іл]карбоніл]аміно]фенілу динатрію фосфат

Процедура є такою, що відповідає протоколу аналогічному до того, який описаний для стадій Е та F прикладу 1.

Мас-спектрометрія з високою роздільною здатністю (ESI+):

Емпірична формула: $C_{45}H_{44}N_5Na_2O_7P$

[M-2Na+3H]⁺ розраховано: 800,3208

[M-2Na+3H]⁺ виміряно: 800,3211.

Приклад 4. 4-[[[3-(6-[[[(3R)-3-Метил-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]-1,3-бензодіоксол-5-іл]індолізін-1-іл]карбоніл](1-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)аміно]фенілу динатрію фосфат

Стадія А: N-(4-Гідроксифеніл)-3-(6-[[[(3R)-3-метил-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]-1,3-бензодіоксол-5-іл]-N-(1-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)індолізін-1-карбоксаміду гідрохлорид

Процедура є такою, що відповідає протоколу аналогічному до того, який описаний для стадій А-D прикладу 1, де, з одного боку, сполуки з Одержань 1 та 1', що застосовують на стадії А, замінюють на сполуки з Одержань 3 та 2', та, з іншого боку, сполуку з Одержання 1", що застосовують на стадії С, замінюють на ту, що з Одержання 3".

Елементний мікроаналіз: (% теоретичний:виміряний)

%C=69,14;70,09; %H=4,81;4,55; %N=9,83;10,09; %Cl=4,98;3,26.

Стадія В: 4-[[[3-(6-[[[(3R)-3-Метил-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]-1,3-бензодіоксол-5-іл]індолізін-1-іл]карбоніл](1-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)аміно]фенілдіетилу фосфат

До суспензії сполуки, одержаної на стадії А (1,5 ммоль) в 10 мл безводного CH_2Cl_2 додають триетиламін (0,42 мл; 3 ммоль), та потім діетилацанофосфонат (0,24 мл; 1,65 ммоль), по краплям, при температурі навколишнього середовища. Після перемішування протягом ночі при температурі навколишнього середовища, реакційну суміш розбавляють CH_2Cl_2 , промивають насиченим водним розчином $NaHCO_3$ та потім сольовим розчином. Органічну фазу потім сушать над $MgSO_4$, фільтрують, концентрують до сухого залишку та чистять, застосовуючи хроматографію на силікагелі (градієнт $CH_2Cl_2/MeOH$). Названий продукт потім одержують у вигляді твердої речовини.

Стадія С: 4-[[[3-(6-[[[(3R)-3-Метил-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]-1,3-бензодіоксол-5-іл]індолізін-1-іл]карбоніл](1-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)аміно]фенілу динатрію фосфат

0,4 мл триметилсилілброміду (3 ммоль) додають по краплям при температурі навколишнього середовища до розчину продукту, одержаного на стадії В, (0,78 ммоль) в CH_2Cl_2 (12 мл). Реакційну суміш перемішують протягом 5 годин, та потім розчин Na_2CO_3 (580 мг) у воді (4 мл) повільно додають при 0 °C. Після перемішування протягом 30 хвилин, реакційну суміш концентрують до сухого залишку, розбавляють безводним метанолом (25 мл) та мікрофільтрують. Фільтрат сушать та чистять, застосовуючи хроматографію на OASIS® фазі (градієнт ацетон ітрил/ H_2O).

Мас-спектрометрія з високою роздільною здатністю (ESI+):

Емпірична формула: $C_{45}H_{44}N_5Na_2O_7P$

[M-2Na+3H]⁺ розраховано: 800,3211

[M-2Na+3H]⁺ виміряно: 800,3201.

Приклад 5. 4-[[[3-(6-[[[(3R)-3-Метил-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]-1,3-бензодіоксол-5-іл]індолізін-1-іл]карбоніл](піридин-4-іл)аміно]фенілу динатрію фосфат

Стадія А: N-(4-Гідроксифеніл)-3-(6-[[[(3R)-3-метил-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]-1,3-бензодіоксол-5-іл]-N-(піридин-4-іл)індолізін-1-карбоксаміду гідрохлорид

Процедура є такою, що відповідає протоколу аналогічному до того, який описаний для стадій А-D прикладу 1, де, з одного боку, сполуки з Одержань 1 та 1', що застосовують на стадії А, замінюють на сполуки з Одержань 3 та 2', та, з іншого боку, сполуку з Одержання 1", що застосовують на стадії С, замінюють на сполуку, що з Одержання 4".

Елементний мікроаналіз: (% теоретичний:виміряний)

%C=69,24;69,12; %H=4,74;4,23; %N=8,5;8,45; %Cl=5,38;5,2.

Стадія В: 4-[[[3-(6-[[[(3R)-3-Метил-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]-1,3-бензодіоксол-5-іл]індолізін-1-іл]карбоніл](піридин-4-іл)аміно]фенілдіети́лу фосфат

До суспензії 950 мг сполуки, одержаної на стадії А, (1,5 ммоль) в 10 мл безводного CH_2Cl_2 додають триети́ламін (0,42 мл; 3 ммоль), та потім діети́лціано́фосфонат (0,24 мл; 1,65 ммоль), по краплям, при температурі навколишнього середовища. Після перемішування протягом ночі при температурі навколишнього середовища, реакційну суміш розбавляють CH_2Cl_2 , промивають насиченим водним розчином NaHCO_3 та потім сольовим розчином. Органічну фазу потім сушать над MgSO_4 , фільтрують, концентрують до сухого залишку та чистять, застосовуючи хроматографію на силікагелі (градієнт $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$). Названий продукт потім одержують у вигляді твердої речовини.

^1H ЯМР: δ (500 МГц; DMCO-d_6 ; 300K): 8,5-8,0 (м, 5H); 7,2-7,1 (м, 1H); 6,85-6,65 (м, 1H); 7,3-6,8 (м, 10H); 6,25-6,10 (ш с, 1H); 6,2 (ш с, 2H); 5,1-3,7 (6д, 2H); 4,7-3,8 (м, 1H); 4,15 (м, 4H); 3,0-1,7 (м, 2H); 1,25 (м, 6H); 0,85-0,24 (м, 3H).

Стадія С: 4-[[[3-(6-[[[(3R)-3-Метил-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]-1,3-бензодіоксол-5-іл]індолізін-1-іл]карбоніл](піридин-4-іл)аміно]фені́лу дина́трію фосфат

0,4 мл триметилсилі́лбромід (3 ммоль) додають по краплям при температурі навколишнього середовища до розчину продукту, одержаного на стадії В, (591 мг; 0,78 ммоль) в CH_2Cl_2 (12 мл). Реакційну суміш перемішують протягом 5 годин, та потім повільно додають розчин Na_2CO_3 (580 мг) у воді (4 мл) при 0 °С. Після перемішування протягом 30 хвилин, реакційну суміш концентрують до сухого залишку, розбавляють безводним метанолом (25 мл) та мікрофільтрують. Фільтрат сушать та чистять, застосовуючи хроматографію на OASIS® фазі (градієнт ацетон ітри́л/ H_2O).

^1H ЯМР: δ (500 МГц; D_2O ; 300K): 8,23-7,98 (м, 2H, піридил); 7,01-6,97 (м, 2H, піридил); 7,88-7,80 (м, 1H, індолізін); 7,18-6,57 (м, 13H, ароматичні H THIQ+арил+індолізін+фенол); 6,17-6,15 (м, 1H, індолізін); 5,96 (м, 2H, метилендіокси); 4,61-3,76 (м, 1H, третинний C THIQ); 4,16 (м, 2H, вторинний C THIQ); 2,86-2,31 (м, 2H, вторинний C THIQ); 0,94-0,76 (м, 3H, первинний C THIQ).

ІЧ: ν : -C=O : 1620 cm^{-1} ; ν : C-O-C : 1218 cm^{-1} ; ν : P=O : 1107 cm^{-1} ; ν : P-O : 981 cm^{-1} ; CH-Ar : 881-741 cm^{-1} .

Мас-спектрометрія з високою роздільною здатністю (ESI^+):

Емпірична формула: $\text{C}_{38}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{Na}_2\text{O}_8\text{P}$

$[\text{M}-2\text{Na}+3\text{H}]^+$ розраховано: 703,1952

$[\text{M}-2\text{Na}+3\text{H}]^+$ виміряно: 703,1951.

Приклад 6. 4-[[[3-(6-[[[(3S)-3-(Морфолін-4-ілметил)-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]-1,3-бензодіоксол-5-іл]-5,6,7,8-тетрагідроіндолізін-1-іл]карбоніл](фені́л)аміно]фені́лдибензи́лу фосфат

Процедура є такою, що відповідає протоколу, описаному для стадій А-Е прикладу 1.

^1H ЯМР: δ (500 МГц; DMCO-d_6 ; 300K): 7,34 (м, 10H, феніл); 7,30-6,71 (м, 15H, арил); 6,06 (с, 1H, метилендіокси); 5,30-4,97 (м, 1H, пірол); 5,11 (м, 4H, бензил): 5,03-3,64 (м, 1H, третинний C THIQ); 4,91-4,09 (м, 2H, вторинний C THIQ); 3,99-3,48 (м, 2H, вторинний C THIQ); 3,54-3,44 (м, 4H, морфолін); 2,89-2,65 (м, 3H, вторинний C THIQ); 2,51-1,87 (м, 4H, вторинний C THID); 2,36-1,85 (м, 2H, вторинний C THIQ); 1,91-1,45 (м, 4H, вторинний C THID).

Приклад 7. Діети́л 4-[[[3-(6-[[[(3R)-3-метил-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]-1,3-бензодіоксол-5-іл]індолізін-1-іл]карбоніл](піридин-4-іл)аміно]фені́лу фосфат

Процедура є такою, що відповідає протоколу, описаному для стадій А та В прикладу 5.

^1H ЯМР: δ (500 МГц; DMCO-d_6 ; 300K): 8,5-8,0 (м, 5H); 7,2-7,1 (м, 1H); 6,85-6,65 (м, 1H); 7,3-6,8 (м, 10H); 6,25-6,10 (ш с, 1H); 6,2 (ш с, 2H); 5,1-3,7 (6д, 2H); 4,7-3,8 (м, 1H); 4,15 (м, 4H); 3,0-1,7 (м, 2H); 1,25 (м, 6H); 0,85-0,24 (м, 3H).

Приклад 8. 4-[[[3-(6-[[[(3S)-3-(Морфолін-4-ілметил)-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]-1,3-бензодіоксол-5-іл]-5,6,7,8-тетрагідроіндолізін-1-іл]карбоніл](фені́л)аміно]фені́лу

дигідрофосфату гідрохлорид

100 мг $\text{Pd}(\text{OH})_2$ додають до розчину продукту, одержаного на стадії Е прикладу 1, (500 мг; 0,51 ммоль) в метанолі (10 мл), та потім реакційну суміш витримують в атмосфері водню (1 бар) протягом 5 годин. Після того, як каталізатор відфільтровують та концентрують до сухого залишку, сирий продукт реакції одразу чистять, застосовуючи хроматографію на C18 фазі (градієнт ацетонітри́л/ H_2O + 0,2 % HCl), одержуючи тверду речовину.

Мас-спектрометрія з високою роздільною здатністю (ESI^+):

Емпірична формула: $\text{C}_{43}\text{H}_{43}\text{N}_4\text{O}_9\text{P}$

$[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано: 791,2846

$[\text{M}+\text{H}]^+$ виміряно: 791,2852.

Приклад 9. 4-[[[5-(5-Хлор-2-[[[3R]-3-метил-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]феніл)-1,2-диметил-1H-пірол-3-іл]карбоніл](піридин-4-іл)аміно]фенілу динатрію фосфат

Стадія А: 5-(5-Хлор-2-[[[3R]-3-метил-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]феніл)-N-(4-гідроксифеніл)-1,2-диметил-N-(піридин-4-іл)-1H-пірол-3-карбоксаміду гідрохлорид

Процедура є такою, що відповідає протоколу аналогічному до того, який описаний для стадій А-D прикладу 1, де, з одного боку, сполуки з Одержань 1 та 1', що застосовують на стадії А, замінюють на сполуки з Одержань 4 та 2', та, з іншого боку, сполуку з Одержання 1", що застосовують на стадії С, замінюють на сполуку, що з Одержання 4".

Елементний мікроаналіз: (% , теоретичний:виміряний)

%C=66,99;66,88; %H=5,14;5,28; %N=8,93;8,87; %Cl=5,65;4,98.

Мас-спектрометрія з високою роздільною здатністю (ESI+):

Емпірична формула: C₃₅H₃₂ClN₄O₃

[M+H]⁺ розраховано: 591,2157

[M+H]⁺ виміряно: 591,2178.

Стадія В: 4-[[[5-(5-Хлор-2-[[[3R]-3-метил-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]феніл)-1,2-диметил-1H-пірол-3-іл]карбоніл](піридин-4-іл)аміно]фенілу динатрію фосфат

Процедура є такою, що відповідає протоколу аналогічному до того, який описаний для стадій В та С прикладу 4.

Приклад 10. 4-[[[1,2-Диметил-5-(6-[[[3S]-3-(морфолін-4-ілметил)-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]-1,3-бензодіоксол-5-іл)-1H-пірол-3-іл]карбоніл](1-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)аміно]фенілу динатрію фосфат

Стадія А: N-(4-Гідроксифеніл)-1,2-диметил-N-(1-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)-5-(6-[[[3S]-3-(морфолін-4-ілметил)-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]-1,3-бензодіоксол-5-іл)-1H-пірол-3-карбоксаміду гідрохлорид

Процедура є такою, що відповідає протоколу аналогічному до того, який описаний для стадій А-D прикладу 1, де, з одного боку, сполуку з Одержання 1, що застосовують на стадії А, замінюють на сполуку з Одержання 5, та, з іншого боку, сполуку з Одержання 1", що застосовують на стадії С, замінюють на сполуку, що з Одержання 3".

Елементний мікроаналіз: (% , виміряний(теоретичний))

%C=66,41 (66,62); %H=5,08(5,59); %N=10,85(10,84); %Cl=4,68(4,57).

Стадія В: 4-[[[1,2-Диметил-5-(6-[[[3S]-3-(морфолін-4-ілметил)-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]-1,3-бензодіоксол-5-іл)-1H-пірол-3-іл]карбоніл](1-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)аміно]фенілу динатрію фосфат

Процедура є такою, що відповідає протоколу аналогічному до того, який описаний для стадій В та С прикладу 4.

Приклад 11. 4-[[[1,2-Диметил-5-(6-[[[3S]-3-(морфолін-4-ілметил)-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]-1,3-бензодіоксол-5-іл)-1H-пірол-3-іл]карбоніл](1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно]фенілу динатрію фосфат

Стадія А: N-(4-Гідроксифеніл)-1,2-диметил-N-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-5-(6-[[[3S]-3-(морфолін-4-ілметил)-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]-1,3-бензодіоксол-5-іл)-1H-пірол-3-карбоксаміду гідрохлорид

Процедура є такою, що відповідає протоколу аналогічному до того, який описаний для стадій А-D прикладу 1, де, з одного боку, сполуку з Одержання 1, що застосовують на стадії А, замінюють на сполуку з Одержання 5, та, з іншого боку, сполуку з Одержання 1", що застосовують на стадії С, замінюють на сполуку, що з Одержання 5".

Елементний мікроаналіз: (% , виміряно(теоретичний))

%C=64,25(64,59); %H=5,4(5,7); %N=11,41 (11,59); %Cl=4,93(4,89).

Стадія В: 4-[[[1,2-Диметил-5-(6-[[[3S]-3-(морфолін-4-ілметил)-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]-1,3-бензодіоксол-5-іл)-1H-пірол-3-іл]карбоніл](1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно]фенілу динатрію фосфат

Процедура є такою, що відповідає протоколу аналогічному до того, який описаний для стадій Е та F прикладу 1.

ІЧ (см⁻¹): ν: C=O: 1628; ν: (фосфат; етер): 1238, 1143,1113, 985; γ: >CH Ar: 740. Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N
Розраховано	57,64	4,84	10,34
Знайдено	56,62	4,54	10,14

Мас-спектрометрія з високою роздільною здатністю (ESI+/-FIA/HR):

Емпірична формула: $C_{39}H_{39}ClN_6Na_2O_9P$

$[M+Na+H]^+$ розраховано: 791,2565

$[M+Na+H]^+$ виміряно: 791,2564.

Приклад 12. 4-[[[1,2-Диметил-5-(6-[[[3R)-3-[3-(морфолін-4-іл)пропіл]-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]-1,3-бензодіоксол-5-іл)-1H-пірол-3-іл]карбоніл](1-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)аміно]фенілу динатрію фосфат

Стадія А: N-(4-Гідроксифеніл)-1,2-диметил-N-(1-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)-5-(6-[[[3R)-3-[3-(морфолін-4-іл)пропіл]-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]-1,3-бензодіоксол-5-іл)-1H-пірол-3-карбоксаміду гідрохлорид

Процедура є такою, що відповідає протоколу аналогічному до того, який описаний для стадій А-D прикладу 1, де, з одного боку, сполуки з Одержань 1 та 1', що застосовують на стадії А, замінюють на сполуки з Одержань 5 та 3', та, з іншого боку, сполуку з Одержання 1", що застосовують на стадії С, замінюють на сполуку, що з Одержання 3".

Елементний мікроаналіз: (% виміряно(теоретичний))

%C=67,63(68,06); %H=5,27(5,95); %N=10,08(10,13); %Cl=4,53(4,27).

Мас-спектрометрія з високою роздільною здатністю (ESI+):

Емпірична формула: $C_{35}H_{32}ClN_4O_3$

$[M+H]^+$ розраховано: 793,3708

$[M+H]^+$ виміряно: 793,3704.

Стадія В: 4-[[[1,2-Диметил-5-(6-[[[3R)-3-[3-(морфолін-4-іл)пропіл]-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]-1,3-бензодіоксол-5-іл)-1H-пірол-3-іл]карбоніл](1-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)аміно]фенілу динатрію фосфат

Процедура є такою, що відповідає протоколу аналогічному до того, який описаний для стадій Е та F прикладу 1.

Якщо не зазначене інше, сполуки за наступними прикладами синтезують у відповідності зі способом прикладу 1, застосовуючи: (i) відповідну кислоту, одержану відповідно до одного з Одержань 1-9 та (ii) відповідну тетрагідроізохінолінову сполуку, одержану відповідно до одного з Одержань 1' - 4' та, на стадії С: (iii) прийнятний NHR_3R_4 амін (неповний перелік пропонується в Одержаннях 1" - 8").

Приклад 13. 4-[[[5-(5-Хлор-2-[[[3S)-3-(морфолін-4-ілметил)-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]феніл)-1,2-диметил-1H-пірол-3-іл]карбоніл](піридин-4-іл)аміно]фенілу динатрію фосфат

Стадія А: 5-(5-Хлор-2-[[[3S)-3-(морфолін-4-ілметил)-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]феніл)-N-(4-гідроксифеніл)-1,2-диметил-N-(піридин-4-іл)-1H-пірол-3-карбоксаміду гідрохлорид

Процедура є такою, що відповідає протоколу аналогічному до того, який описаний для стадій А-D прикладу 1, де, з одного боку, сполуку з Одержання 1, що застосовують на стадії А, замінюють на сполуку з Одержання 4, та, з іншого боку, сполуку з Одержання 1", що застосовують на стадії С, замінюють на сполуку, що з Одержання 4". Одержаний продукт на завершення піддають стадії перетворення в сольову форму в присутності 1M HCl в етері. Після фільтрування та ліофілізації в суміші ацетонітрил/вода, одержують очікувану сполуку.

Мас-спектрометрія з високою роздільною здатністю (ESI+):

Емпірична формула: $C_{39}H_{38}ClN_5O_4$

$[M+H]^+$ розраховано: 676,2685

$[M+H]^+$ виміряно: 676,2684.

Стадія В: 4-[[[5-(5-Хлор-2-[[[3S)-3-(морфолін-4-ілметил)-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]феніл)-1,2-диметил-1H-пірол-3-іл]карбоніл](піридин-4-іл)аміно]фенілу динатрію фосфат

Процедура є такою, що відповідає протоколу аналогічному до того, який описаний для стадій В та С прикладу 16.

^{31}P ЯМР (500 МГц, D_2O) δ м.ч.: -0,05.

ІЧ (cm^{-1}): ν : C=O: 1631; ν : (фосфат; етер): 1243, 1136, 1112, 982; γ : >CH Ar: 883, 745.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N
Розраховано	58,54	4,66	8,75
Знайдено	58,23	4,51	8,76

Мас-спектрометрія з високою роздільною здатністю (ESI+):

Емпірична формула: $C_{39}H_{37}ClN_5Na_2O_7P$

$[M-Na+2H]^+$ розраховано: 778,2168

$[M-Na+2H]^+$ виміряно: 778,2169.

Приклад 14. 4-[[[5-(5-Фтор-4-метокси-2-[[[3S]-3-(морфолін-4-ілметил)-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]феніл)-1,2-диметил-1H-пірол-3-іл]карбоніл](1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно]фенілу динатрію фосфат

Приклад 15. 4-[[[5-(5-Фтор-2-[[[3S]-3-(морфолін-4-ілметил)-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]феніл)-1,2-диметил-1H-пірол-3-іл]карбоніл](1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно]фенілу динатрію фосфат

Стадія А: 5-(5-Фтор-2-[[[3S]-3-(морфолін-4-ілметил)-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]феніл)-N-(4-гідроксифеніл)-1,2-диметил-N-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-1H-пірол-3-карбоксаміду гідрохлорид

Процедура є такою, що відповідає протоколу аналогічному до того, який описаний для стадій A-D прикладу 1, де, з одного боку, сполуку з Одержання 1, що застосовують на стадії А, замінюють на сполуку з Одержання 7, та, з іншого боку, сполуку з Одержання 1", що застосовують на стадії С, замінюють на сполуку, що з Одержання 5". Одержаний продукт на завершення піддають стадії перетворення в сольову форму в присутності HCl в етері. Після фільтрування та ліофілізації в суміші ацетонітрил/вода, одержують очікувану сполуку.

Елементний мікроаналіз: (% виміряно (теоретичний))

%C=65,69(65,28); %H=5,38(5,77); %N=11,18(12,02); %Cl=5,61(5,07).

Стадія В: 4-[[[5-(5-Фтор-2-[[[3S]-3-(морфолін-4-ілметил)-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]феніл)-1,2-диметил-1H-пірол-3-іл]карбоніл](1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно]фенілу динатрію фосфат

Процедура є такою, що відповідає протоколу аналогічному до того, який описаний для стадій В та С прикладу 16.

^{31}P ЯМР (400/500 МГц, CD_3OD) δ м.ч.: -0,5

ІЧ (cm^{-1}): ν : C=O: 1628; ν : (фосфат; етер): 1238, 1114, 983.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N
Розраховано	58,02	4,87	10,68
Знайдено	59,03	4,98	10,14.

Мас-спектрометрія з високою роздільною здатністю (ESI+):

Емпірична формула: $C_{38}H_{38}FN_6Na_2O_7P$

$[M-2Na+3H]^+$ розраховано: 743,2752

$[M-2Na+3H]^+$ виміряно: 743,2760.

Приклад 16. 4-[[[1,2-Диметил-5-(7-[[[3S]-3-(морфолін-4-ілметил)-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл)-1H-пірол-3-іл]карбоніл](1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно]фенілу динатрію фосфат

Стадія А: N-(4-Гідроксифеніл)-1,2-диметил-N-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-5-(7-[[[3S]-3-(морфолін-4-ілметил)-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл)-1H-пірол-3-карбоксаміду гідрохлорид

Процедура є такою, що відповідає протоколу аналогічному до того, який описаний для стадій A-D прикладу 1, де, з одного боку, сполуку з Одержання 1, що застосовують на стадії А, замінюють на сполуку з Одержання 8, та, з іншого боку, сполуку з Одержання 1", що застосовують на стадії С, замінюють на сполуку, що з Одержання 5". Одержаний продукт на завершення піддають стадії перетворення в сольову форму в присутності 1M HCl в етері. Після фільтрування та ліофілізації в суміші ацетонітрил/вода, одержують очікувану сполуку.

Елементний мікроаналіз: (% теоретичний:виміряний)

%C=64,99:64,67; %H=5,86:5,67; %N=11,37:11,27; %Cl=4,8:4,71.

Мас-спектрометрія з високою роздільною здатністю (ESI+):

Емпірична формула: $C_{40}H_{43}N_6O_6$

$[M+H]^+$ розраховано: 703,3236

$[M+H]^+$ виміряно: 703,3239.

Стадія В: 4-[[[1,2-Диметил-5-(7-[[[3S]-3-(морфолін-4-ілметил)-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл)-1H-пірол-3-іл]карбоніл](1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно]феніл N, N', N', N'-тетраметилфосфородіамідат

До розчину 125 мг сполуки зі стадії А (0,18 ммоль) в дихлорметані (6 мл) додають 55 мкл діазабіцикло[5,4,0]ундек-7-ену (DBU; 0,36 ммоль), та потім 33 мкл бісдиметиламінофосфорилхлориду (0,19 ммоль) та 2 мг диметиламіно-4-піридину (0,02 ммоль).

Реакційну суміш перемішують протягом 15 годин, розбавляють дихлорметаном та потім насиченим водним розчином карбонату натрію. Водну фазу екстрагують дихлорметаном; органічні фази потім об'єднують, промивають водою та сольовим розчином та сушать над сульфатом магнію. Після випаровування розчинників, сирий продукт реакції безпосередньо застосовують на наступній стадії.

Стадія С: 4-[[1,2-Диметил-5-(7-[[[(3S)-3-(морфолін-4-ілметил)-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл)-1H-пірол-3-іл]карбоніл](1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно]фенілу динатрію фосфат

4 мл трифтороцтової кислоти додають по краплях до розчину 125 мг сполуки зі стадії В (0,15 ммоль) в 1:1 суміші з ацетонітрилу та води (5 мл). Після перемішування протягом 20 годин при температурі навколишнього середовища, реакційну суміш випаровують до сухого залишку, витримують при температурі водяної бані нижче 40 °C, та потім залишок обробляють розчином карбонату натрію (95 мг; 0,9 ммоль) у воді (4 мл). Після перемішування протягом 2 годин при температурі навколишнього середовища, реакційну суміш випаровують до сухого залишку, та потім додають 6 мл безводного етанолу. Тверду речовину відфільтровують, та фільтрат концентрують до сухого залишку, та потім чистять на OASIS® фазі (градієнт ацетонітрил/вода).

³¹P ЯМР (500 МГц, D₂O) δ м.ч.: 0,9.

ІЧ (см⁻¹): ν: C=O: 1623; ν: (фосфат; етер): 1235, 1162, 1115, 1065, 985; γ: >CH Ar: 745.

Мас-спектрометрія з високою роздільною здатністю (ESI+):

Емпірична формула: C₄₀H₄₁N₆Na₂O₉P

[M-2Na+3H]⁺ розраховано: 783,2902

[M-2Na+3H]⁺ виміряно: 783,2907.

Приклад 17. 5-[[5-(5-Фтор-2-[[[(3S)-3-(морфолін-4-ілметил)-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]феніл)-1,2-диметил-1H-пірол-3-іл]карбоніл](піридин-4-іл)аміно]піримідин-2-ілу динатрію фосфат

Приклад 18. 5-[[5-(5-Хлор-2-[[[(3S)-3-(морфолін-4-ілметил)-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]феніл)-1,2-диметил-1H-пірол-3-іл]карбоніл](піридин-4-іл)аміно]піримідин-2-ілу динатрію фосфат

Приклад 19. 4-[[5-(5-Хлор-2-[[[(3S)-3-(морфолін-4-ілметил)-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]феніл)-1,2-диметил-1H-пірол-3-іл]карбоніл][1-(тридейтерометил)-1H-піразол-4-іл]аміно]фенілу динатрію фосфат

Стадія А: 5-(5-Хлор-2-[[[(3S)-3-(морфолін-4-ілметил)-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]феніл)-N-(4-гідроксифеніл)-1,2-диметил-N-[1-(тридейтерометил)-1H-піразол-4-іл]-1H-пірол-3-карбоксаміду гідрохлорид

Процедура є такою, що відповідає протоколу аналогічному до того, який описаний для стадій А-D прикладу 1, де, з одного боку, сполуку з Одержання 1, що застосовують на стадії А, замінюють на сполуку з Одержання 4, та, з іншого боку, сполуку з Одержання 1", що застосовують на стадії С, замінюють на сполуку, що з Одержання 6". Одержаний продукт на завершення піддають стадії перетворення в сольову форму в присутності 1M HCl в етері. Після фільтрування та ліофілізації в суміші ацетонітрил/вода, одержують очікувану сполуку.

Елементний мікроаналіз: (% теоретичний:виміряний)

%C=63,51:63,41; %H=5,63:5,42; %N=11,69:11,61; %Cl=4,93:4,85.

Мас-спектрометрія з високою роздільною здатністю (ESI+/-FIA/HR, ESI-/FIA):

Емпірична формула: C₃₈H₃₆ClD₃N₆O₄

[M+H]⁺ розраховано: 682,2982

[M+H]⁺ виміряно: 682,2986.

Стадія В: 4-[[5-(5-Хлор-2-[[[(3S)-3-(морфолін-4-ілметил)-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]феніл)-1,2-диметил-1H-пірол-3-іл]карбоніл][1-(тридейтерометил)-1H-піразол-4-іл]аміно]фенілу динатрію фосфат

Процедура є такою, що відповідає протоколу аналогічному до того, який описаний для стадій В та С прикладу 16.

³¹P ЯМР (500 МГц, D₂O) δ м.ч.: 4,8.

ІЧ (см⁻¹): ν: C=O: 1626; ν: (фосфат; етер): 1243, 1141, 1115, 982; γ: >CH Ar: 880, 831.

Мас-спектрометрія з високою роздільною здатністю (ESI/FIA/HR та MC/MC);

Емпірична формула: C₃₈H₃₅ClD₃N₆Na₂O₇P

[M+H]⁺ розраховано: 806,2285

[M+H]⁺ виміряно: 806,2280.

Приклад 20. 4-[[5-(5-Хлор-2-[[[(3S)-3-(морфолін-4-ілметил)-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]феніл)-1,2-диметил-1H-пірол-3-іл]карбоніл](5-ціано-1,2-диметил-1H-пірол-3-іл)аміно]фенілу динатрію фосфат

Стадія А: 5-(5-Хлор-2-[[[(3S)-3-(морфолін-4-ілметил)-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]феніл]-N-(5-ціано-1,2-диметил-1H-пірол-3-іл)-N-(4-гідроксифеніл)-1,2-диметил-1H-пірол-3-карбоксаміду гідрохлорид

Процедура є такою, що відповідає протоколу аналогічному до того, який описаний для стадій А-D прикладу 1, де, з одного боку, сполуку з Одержання 1, що застосовують на стадії А, замінюють на сполуку з Одержання 4, та, з іншого боку, сполуку з Одержання 1", що застосовують на стадії С, замінюють на сполуку, що з Одержання 7". Одержаний продукт на завершення піддають стадії перетворення в сольову форму в присутності 1М НСІ в етері. Після фільтрування та ліофілізації в суміші ацетонітрил/вода, одержують очікувану сполуку.

¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч.: 11,2 (ш с, 1H), 9,39 (ш с, 1H), 7,83 (д, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,14 (м, 2H), 7 (м, 2H), 6,8 (д, 2H), 6,62 (д, 2H), 6,57 (ш с, 1H), 5,26 (с, 1H), 5,26 (м, 1H), 4,64/4,03 (АВ, 2H), 4,01/3,92 (2м, 4H), 3,75/3,43/3,15/3,02 (4м, 4H), 3,59 (с, 3H), 3,3/3,15 (2м, 2H), 2,97 (с, 3H), 2,69/2,52 (дд+д, 2H), 2,06 (с, 3H), 1,91 (с, 3H)

Елементний мікроаналіз: (% теоретичний:виміряний)

%C=65,34:65,50; %H=5,62:5,15; %N=11,15:10,84 %Cl=4,70:4,44.

Мас-спектрометрія з високою роздільною здатністю (ESI+):

Емпірична формула: C₄₁H₄₁ClN₆O₄

[M+H]⁺ розраховано: 717,2952

[M+H]⁺ виміряно: 717,2951.

Стадія В: 4-[[[5-(5-Хлор-2-[[[(3S)-3-(морфолін-4-ілметил)-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]феніл]-1,2-диметил-1H-пірол-3-іл]карбоніл}(5-ціано-1,2-диметил-1H-пірол-3-іл)аміно]фенілу динатрію фосфат

Процедура є такою, що відповідає протоколу аналогічному до того, який описаний для стадій В та С прикладу 16.

³¹Р ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ м. ч.: 3,7.

ІЧ (см⁻¹): ν: -CN: 2210 см⁻¹; ν: C=O: 1623; ν: (фосфат; етер): 1227, 1133, 1110, 982; γ: >CH Ar: 884-741.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N
Розраховано	58,54	4,79	9,99
Знайдено	58,75	4,71	10,18

Мас-спектрометрія з високою роздільною здатністю (ESI+/-FIA/HR):

Емпірична формула: C₄₁H₄₀ClN₆Na₂O₇P

[M-2Na+H]⁺ розраховано: 797,2614

[M-2Na+H]⁺ виміряно: 797,2618.

Приклад 21. 4-[[[5-(5-Хлор-2-[[[(3S)-3-(морфолін-4-ілметил)-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]феніл]-1,2-диметил-1H-пірол-3-іл]карбоніл}(5-ціано-1-метил-1H-пірол-3-іл)аміно]фенілу динатрію фосфат

Стадія А: 5-(5-Хлор-2-[[[(3S)-3-(морфолін-4-ілметил)-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]феніл]-N-(5-ціано-1-метил-1H-пірол-3-іл)-N-(4-гідроксифеніл)-1,2-диметил-1H-пірол-3-карбоксаміду гідрохлорид

Процедура є такою, що відповідає протоколу аналогічному до того, який описаний для стадій А-D прикладу 1, де, з одного боку, сполуку з Одержання 1, що застосовують на стадії А, замінюють на сполуку з Одержання 4, та, з іншого боку, сполуку з Одержання 1", що застосовують на стадії С замінюють на сполуку, що з Одержання 8". Одержаний продукт на завершення піддають стадії перетворення в сольову форму в присутності 1М НСІ в етері. Після фільтрування та ліофілізації в суміші ацетонітрил/вода, одержують очікувану сполуку.

Елементний мікроаналіз: (% теоретичний:виміряний)

%C=64,95:65,09; %H=5,45:5,20; %N=11,36:11,26; %Cl=4,79:4,62.

Мас-спектрометрія з високою роздільною здатністю (ESI+):

Емпірична формула: C₄₀H₃₉ClN₆O₄

[M+H]⁺ розраховано: 703,2794

[M+H]⁺ виміряно: 703,2789.

Стадія В: 4-[[[5-(5-Хлор-2-[[[(3S)-3-(морфолін-4-ілметил)-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]феніл]-1,2-диметил-1H-пірол-3-іл]карбоніл}(5-ціано-1-метил-1H-пірол-3-іл)аміно]фенілу динатрію фосфат

Процедура є такою, що відповідає протоколу аналогічному до того, який описаний для стадій В та С прикладу 16.

³¹P ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м. ч.: 4,5.

ІЧ (см⁻¹): ν: -CN: 2215 см⁻¹; ν: C=O 1626; ν: (Фосфат; етер): 1227, 1141, 1112, 982; γ >CH Ar. 826-742.

Мас-спектрометрія з високою роздільною здатністю (ESI⁺/FIA/HR):

Емпірична формула: C₄₀H₃₈ClN₆Na₂O₇P

[M-2Na+3H]⁺ розраховано: 783,2457

[M-2Na+3H]⁺ виміряно: 783,2462.

Приклад 22. 4-[[[3-(6-[(3R)-3-(Морфолін-4-ілметил)-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл)-1,3-бензодіоксол-5-іл]-5,6,7,8-тетрагідроіндолізін-1-іл]карбоніл](феніл)аміно]фенілу динатрію фосфат

Стадія А: N-(4-Гідроксифеніл)-3-{6-[[[3R)-3-(4-морфолінілметил)-3,4-дигідро-2(1H)-ізохінолініл]карбоніл]-1,3-бензодіоксол-5-іл}-N-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-1-індолізінкарбоксаміду гідрохлорид

Процедура є такою, що відповідає протоколу, аналогічному до того, який описаний для стадій А-D прикладу 1, де сполуку з Одержання 1', що застосовують на стадії А, замінюють на сполуку з Одержання 4'. Тверду речовину потім розчиняють в дихлорметані, та додають 2 мл 1М HCl в етері. Завантаження перемішують протягом 1 години та потім випаровують до сухого залишку. Гідрохлорид, одержаний таким чином, розчиняють в суміші вода/ацетонітрил до повного розчинення, та потім ліофілізують. Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl ⁻
Розраховано	69,11	5,80	7,50	4,74
Знайдено	68,89	5,23	7,41	4,62

Кут обертання площини поляризації: (α)_D²⁰ = -45,1° (с=9 мг/мл, MeOH).

Стадія В: 4-[[[3-(6-[(3R)-3-(Морфолін-4-ілметил)-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл)-1,3-бензодіоксол-5-іл]-5,6,7,8-тетрагідроіндолізін-1-іл]карбоніл](феніл)аміно]фенілу динатрію фосфат

Процедура є такою, що відповідає протоколу, аналогічному до того, який описаний для стадій В та С прикладу 16.

³¹P ЯМР (400/500 МГц, ДМСО-d6) δ м. ч.: 2,6.

Елементний мікроаналіз:

	%, C	%, H	%, N
Розраховано	61,87	4,95	6,71
Знайдено	61,33	4,93	7,14

Мас-спектрометрія з високою роздільною здатністю (ESI⁺/FIA/HR):

Емпірична формула: C₄₃H₄₁N₄Na₂O₉P

[M-2Na+H]⁺ розраховано: 791,2840

[M-2Na+H]⁺ виміряно: 791,2845.

Приклад 23. 4-[(1-Метил-2,3-дигідро-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл){[3-(2-[(3S)-3-(морфолін-4-ілметил)-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл)-4-[2-оксо-2-(піперидин-1-іл)етокси]феніл)-5,6,7,8-тетрагідроіндолізін-1-іл]карбоніл]аміно]фенілу динатрію фосфат

Стадія А: Метил 3-[4-бензилокси-2-[(3S)-3-(морфолінометил)-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбоніл]феніл]-5,6,7,8-тетрагідроіндолізін-1-карбоксилат

До розчину 14,19 г (35,0 ммоль) сполуки, одержаної в Одержанні 9, в 200 мл диметилформаміду послідовно додають 4-[[[3S)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-3-іл]метил]морфолін (Одержання 1'; 8,13 г; 35,0 ммоль), гідроксибензотриазол (6,15 г; 45,5 ммоль), 1-етил-3-(3'-диметиламінопропіл)карбодііміду гідрохлорид (6,70 г; 45,5 ммоль) та триетиламін (21,95 мл; 0,16 моль). Завантаження потім перемішують протягом ночі при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш потім виливають в 400 мл етилацетату та потім послідовно промивають насиченим водним розчином NaHCO₃, водою та сольовим розчином. Об'єднані водні фази екстрагують етилацетатом. Одержані в результаті органічні фази сушать над сульфатом натрію, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Одержаний продукт чистять, застосовуючи хроматографію на силікагелі, одержуючи названу сполуку.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6, 300K) δ м.ч.: 7,5-7,3 (м, 5H), 7,38 (д, 1H), 7,2-6,9 (м, 4H), 7,15 (дд, 1H), 6,9 (д, 1H), 6,35/6,25/6,08 (3*с, 1H), 5,21/5,12 (3*с, 2H), 5,09/4,85/3,7 (3*м, 1H), 4,9-3,8

(8*д, 2H), 4,2-3,4 (м, 2H), 3,65/3,6/3,55 (3*с, 3H), 3,6-3,4 (м, 4H), 3-2,4 (м, 2H), 2,9-1,8 (6*дд, 2H), 2,5-1,95 (4*м, 4H), 2,35-1,7 (6*м, 2H), 2-1,45 (6*м, 4H).

Стадія В: 3-[4-Бензилокси-2-[(3S)-3-(морфолінометил)-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбоніл]феніл]-5,6,7,8-тетрагідроіндолізін-1-карбонова кислота

5 40,1 мл 1М водного розчину LiOH додають до розчину 12,7 г (20 ммоль) сполуки, зазначеної на стадії вище, в 40 мл діоксану. Завантаження нагрівають при 100 °С протягом ночі. Реакційну суміш виливають у воду та потім екстрагують етиловим етером. Етерну фазу екстрагують більше одного разу водою. Об'єднані водні фази підкислюють до рН 4 шляхом додавання порошкоподібної лимонної кислоти, та потім екстрагують дихлорметаном. Дихлорметанну фазу промивають сольовим розчином, сушать над сульфатом натрію, фільтрують та концентрують до сухого залишку. Одержують названий продукт у вигляді меренга.

10 ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆, 300K) δ м.ч.: 11,35 (ш с, 1H), 7,5-7,3 (м, 5H), 7,38 (м, 1H), 7,2-6,9 (м, 4H), 7,15 (м, 1H), 6,9 (м, 1H), 6,31/6,25/6,1 (3*с, 1H), 5,22/5,2/5,15 (3*с, 2H), 5,1/4,82/3,7 (3*м, 1H), 4,85-3,8 (8*д, 2H), 4,2-3,4 (м, 2H), 3,6-3,45 (м, 4H), 3-2,3 (м, 2H), 2,9-1,8 (м, 2H), 2,5-1,9 (6*м, 4H), 2,35-1,8 (6*м, 2H), 1,9-1,3(м, 4H).

15 Стадія С: 3-[4-Бензилокси-2-[(3S)-3-(морфолінометил)-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбоніл]феніл]-N-[4-[трет-бутил(диметил)силіл]оксифеніл]-N-(1-метилпіроло[2,3-b]піридин-5-іл)-5,6,7,8-тетрагідроіндолізін-1-карбоксамід

20 Кислоту, одержану на стадії В (9 г, 11,8 ммоль), розчиняють в 90 мл 1,2-дихлоретану. Додають 1,9 мл 1-хлор-N, N,2-триметилпропеніламіну (14 ммоль). Після перемішування протягом 3 годин при температурі навколишнього середовища додають 90 мл толуолу та 4,62 г N-[4-[трет-бутил(диметил)силіл]оксифеніл]-1-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-аміну (Одержання 3", 13 ммоль). Реакційну суміш нагрівають при 110 °С протягом 20 годин. Після повернення до температури навколишнього середовища, реакційну суміш промивають сольовим розчином, сушать над Na₂SO₄, фільтрують та концентрують до сухого залишку. Одержаний залишок чистять, застосовуючи хроматографію на силікагелі (градієнт дихлорметан/етанол), одержуючи очікуваний продукт.

30 ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆, 300K) δ м.ч.: 7,95/7,8/7,75 (3*д, 1H), 7,68/7,65/7,4 (3*д, 1H), 7,4/7,3 (2*д, 1H), 7,25-6,8 (м, 9H), 7,05/6,9 (2*м, 1H), 7-6,6 (3*bd, 2H), 6,9 (м, 1H), 6,75-6,45 (3*bd, 2H), 6,7 (м, 1H), 6,3 (2*д, 1H), 5,15-4,95 (м, 2H), 5,15/5,1/4,8 (3*с, 1H), 4,95/4,6/3,5 (3*м, 1H), 4,9-3,7 (8*д, 2H), 3,8-3,3 (3*м, 2H), 3,75/3,7/3,5 (3*с, 3H), 3,45/3,3 (2*м, 4H), 3-2,5 (3*м, 2H), 3-2,3 (м, 2H), 2,4-1,75 (5*м, 4H), 2,25-1,7 (6*м, 2H), 1,75-1,3 (м, 4H), 0,7 (ш с, 9H), 0,1 (м, 6H).

35 Стадія D: N-[4-[трет-Бутил(диметил)силіл]оксифеніл]-3-[4-гідрокси-2-[(3S)-3-(морфолінометил)-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбоніл]феніл]-N-(1-метилпіроло[2,3-b]піридин-5-іл)-5,6,7,8-тетрагідроіндолізін-1-карбоксамід

40 0,9 г Pd/C 10 % додають до розчину, в 100 мл етанолу, 8,88 г (8,4 ммоль) сполуки, одержаної на стадії С, в той же час барботуючи аргонном. Реакційну суміш витримують під тиском водню 1,2 бар при температурі навколишнього середовища протягом 15 годин. Каталізатор відфільтровують та розчинник випаровують при зниженому тиску, одержуючи названу сполуку.

45 ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆, 300K) δ м.ч.: 8,06/7,92/7,87 (3*д, 1H), 7,75/7,5/7,39 (3*д, 1H), 7,5 (м, 1H), 7,28-6,9 (м, 5H), 6,87/6,7 (2*м, 2H), 6,76 (м, 1H), 6,75/6,67/6,62 (3*м, 2H), 6,67/6,46 (м, 1H), 6,4/6,36 (2*м, 1H), 5,19/5,13/4,9 (3*ш с, 1H), 5,06/4,7/3,6 (3*м, 1H), 4,97/4,2/4,15/4,07 (4*м, 2H), 4,87/4,81 (ш с, 1H), 3,86/3,56/3,39 (3*м, 2H), 3,78/3,57 (2*м, 3H), 3,59/3,44 (2*м, 4H), 2,96-2,61 (2*м, 2H), 2,88/2,6 (2*м, 2H), 2,59-1,81 (м, 6H), 1,87-1,42 (м, 4H), 0,89 (с, 9H), 0,12 (м, 6H).

Стадія E: N-[4-[трет-Бутил(диметил)силіл]оксифеніл]-N-(1-метилпіроло[2,3-b]піридин-5-іл)-3-[2-[(3S)-3-(морфолінометил)-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбоніл]-4-[2-оксо-2-(1-піперидил)етокси]феніл]-5,6,7,8-тетрагідроіндолізін-1-карбоксамід

50 Сполуку зі стадії D (3,0 г, 2,9 ммоль) розчиняють в 100 мл толуолу. Додають 1,53 г (5,8 ммоль) трифенілфосфіну та 0,62 г (4,3 ммоль) 2-гідрокси-1-(1-піперидил)етанону. Суміші нагрівають до 50 °С, та потім додають 1,01 г (4,3 ммоль) ди-трет-бутил азодикарбоксилату. Реакційну суміш перемішують при 50 °С протягом 1 години та потім дають їй повернутися до температури навколишнього середовища перед тим, як додати 1 мл трифтороцтової кислоти. Після перемішування протягом ночі при температурі навколишнього середовища, суміш послідовно промивають водою, насиченим розчином NaHCO₃ та сольовим розчином. Об'єднані водні фази екстрагують етилацетатом. Одержані в результаті органічні фази сушать над сульфатом натрію, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Сирий одержаний продукт чистять, застосовуючи хроматографію на силікагелі (дихлорметан/етанол 98/2), одержуючи очікувану сполуку.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆, 300K) δ м.ч.: 8,06/7,92/7,87 (3*д, 1H), 7,75/7,51/7,4 (3*д, 1H), 7,49 (2*д, 1H), 7,29-6,89 (м, 5H), 6,93 (м, 1H), 6,88/6,7 (м, 2H), 6,75/6,67 (м, 1H), 6,75/6,68/6,59 (3*м, 2H), 6,4/6,36 (2*м, 1H), 5,2/5,16/4,92 (3*м, 1H), 5,06/4,69/3,58 (3*м, 1H), 4,97/4,25/4,16/4,03 (4*д, 2H), 4,89/4,81 (2*м, 2H), 3,79/3,59 (2*м, 3H), 3,59/3,43/3,4 (3*м, 6H), 3,58/3,43 (2*м, 4H), 3,03-2,61 (м, 2H), 2,97-2,65 (м, 2H), 2,57-1,74 (м, 6H), 1,89-1,3 (м, 10H), 0,89 (2ш с, 9H), 0,11 (м, 6H).

Стадія F: N-(4-Гідроксифеніл)-N-(1-метилтроло[2,3-б]тридин-5-іл)-3-[2-[(3S)-3-(морфолінометил)-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбоніл]-4-[2-оксо-2-(1-піперидил)етокси]феніл]-5,6,7,8-тетрагідроіндолізін-1-карбоксамід

1M розчин тетрабутиламонію фториду (3,14 мл, 3 ммоль) в тетрагідрофурані додають при температурі навколишнього середовища до розчину, в 30 мл тетрагідрофурану, сполуки, одержаної на стадії E (2,92 г, 2,9 ммоль). Після перемішування протягом 5 хвилин, реакційну суміш виливають в 50/50 суміш етилацетату та насиченого водного розчину NaHCO₃. Відокремлену органічну фазу промивають водою та потім сольовим розчином. Об'єднані водні фази екстрагують етилацетатом. Одержані в результаті органічні фази сушать над сульфатом натрію, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Сирий одержаний продукт чистять, застосовуючи хроматографію на силікагелі (градієнт дихлорметан/етанол/амоній), одержуючи названу сполуку.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆, 300K) δ м.ч.: 9,4 (м, OH), 8,1-7,8 (3*д, 1H), 7,7-7,3 (2*м, 1H), 7,5/7,4 (2*м, 1H), 7,3-6,9 (м, 4H), 7,2 (м, 1H), 6,9 (м, 1H), 6,8-6,5 (м, 2H), 6,7-6,5 (м, 2H), 6,7 (м, 1H), 6,4 (м, 1H), 5,3-5 (м, 1H), 5,1/4,7/3,6 (3*м, 1H), 5-3,6 (м, 2H), 5-3,6 (м, 2H), 4,8 (м, 2H), 3,8-3,6 (м, 3H), 3,6/3,4 (м, 2H), 3,4 (м, 6H), 3,1-2,5 (м, 2H), 2,9-1,9 (м, 2H), 2,5-1,7 (м, 4H), 1,8-1,4 (м, 6H), 1,6-1,3 (м, 4H).

Стадія G: N-(4-Гідроксифеніл)-N-(1-метил-2,3-дигідропіроло[2,3-б]піридин-5-іл)-3-[2-[(3S)-3-(морфолінометил)-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбоніл]-4-[2-оксо-2-(1-піперидил)етокси]феніл]-5,6,7,8-тетрагідроіндолізін-1-карбоксамід

0,71 г (11 ммоль) ціаноборгідриду натрію додають до розчину, в 20 мл оцтової кислоти, сполуки, одержаної на стадії F, (2,0 г, 2,2 ммоль). Після перемішування протягом 14 годин при температурі навколишнього середовища знову додають 0,36 г (5,5 ммоль) ціаноборгідриду натрію, та потім реакційну суміш нагрівають при 50 °C протягом 3 годин перед другим додаванням 0,1 екв. ціаноборгідриду натрію для повного завершення реакції через 30 хвилин при 50 °C. Оцтову кислоту випаровують при зниженому тиску, та потім залишок завантажують в дихлорметан та промивають насиченим водним розчином NaHCO₃, водою та сольовим розчином. Об'єднані водні фази екстрагують дихлорметаном. Одержані в результаті органічні фази сушать над сульфатом натрію, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Сирий одержаний продукт чистять, застосовуючи хроматографію на силікагелі (градієнт дихлорметан/етанол/амоній), одержуючи названу сполуку у вигляді меренга.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆, 300K) δ м.ч.: 9,3 (ш с, 1H), 7,5/7,4/7,3 (3*м, 1H), 7,2/6,7 (2*м, 1H), 7,2 (м, 1H), 7,1-6,8 (м, 4H), 6,9/6,7 (м, 1H), 6,9 (м, 1H), 6,8-6,5 (м, 2H), 6,7-6,5 (м, 2H), 5,3-5,1 (2*д, 1H), 5,1/4,7/3,6 (3*м, 1H), 4,9/4,2-3,5 (2*м, 1H), 4,9/4,2-3,5 (2*, 1H), 4,9-4,8 (м, 2H), 3,6/3,4 (2*м, 4H), 3,4/3,3 (м, 2H), 3,4 (м, 6H), 3,1-2,5 (м, 4H), 3-2,4 (м, 2H), 2,8/2,6 (м, 3H), 2,6-1,7 (м, 6H), 1,9-1,3 (м, 10H).

Стадія H: N-(4-Гідроксифеніл)-N-(1-метил-2,3-дигідропіроло[2,3-б]піридин-5-іл)-3-[2-[(3S)-3-(морфолінометил)-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбоніл]-4-[2-оксо-2-(1-піперидил)етокси]феніл]-5,6,7,8-тетрагідроіндолізін-1-карбоксаміду гідрохлорид

Основу, одержану на стадії г (0,60 г, 0,69 ммоль) розчиняють в ацетонітрилі та потім перетворюють в сольову форму, застосовуючи 0,7 мл (0,7 ммоль) 1N розчин HCl. Розчин фільтрують, заморожують та потім ліофілізують, одержуючи названу сполуку у вигляді порошку.

Елементний мікроаналіз: (% теоретичний:виміряний)

%C=68,02:68,06; %H=6,49:6,21; %N=10,89:10,87; %Cl=4,14:3,94.

Мас-спектрометрія з високою роздільною здатністю (ESI+):

Емпірична формула: C₅₁H₅₇N₇O₆

[M+H]⁺ розраховано: 864,4445

[M+H]⁺ виміряно: 864,4443.

Стадія I: 4-[(1-Метил-2,3-дигідро-1H-піроло[2,3-б]піридин-5-іл){3-(2-[(3S)-3-(морфолін-4-ілметил)-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл)-4-[2-оксо-2-(піперидин-1-іл)етокси]феніл]-5,6,7,8-тетрагідроіндолізін-1-іл]карбоніл]аміно]фенілу динатрію фосфат

Процедура є такою, що відповідає протоколу аналогічному до того, який описаний для стадій B та C прикладу 16.

ІЧ (см⁻¹): ν: C=O: 1625; ν: (фосфат; етер): 1229, 1138, 1115, 982; γ: >CH Ar: 880-748-745.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N
Розраховано	62,00	5,71	9,92
Знайдено	61,45	5,53	9,96

Мас-спектрометрія з високою роздільною здатністю (ESI+):

Емпірична формула: $C_{51}H_{56}N_7Na_2O_9P$

5 $[M-2Na+3H]^+$ розраховано: 944,4106

$[M-2Na+3H]^+$ виміряно: 944,4116.

Приклад 24. 4-[[5-(5-Хлор-2-[(3S)-3-(морфолін-4-ілметил)-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]феніл)-1,2-диметил-1H-пірол-3-іл]карбоніл}(1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно]фенілу динатрію фосфат

10 Стадія А: 5-(5-Хлор-2-[(3S)-3-(морфолін-4-ілметил)-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]феніл)-N-(4-гідроксифеніл)-1,2-диметил-N-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-1H-пірол-3-карбоксаміду гідрохлорид

15 Процедура є такою, що відповідає протоколу, аналогічному до того, який описаний для стадій A-D прикладу 1, де, з одного боку, сполуку з Одержання 1, що застосовують на стадії А, замінюють на сполуку з Одержання 4, та, з іншого боку, сполуку з Одержання 1", що застосовують на стадії С, замінюють на сполуку, що з Одержання 5". Одержаний продукт на завершення піддають стадії перетворення в сольову форму в присутності HCl в етері. Після фільтрування та ліофілізації в суміші ацетонітрил/вода, одержують очікувану сполуку.

Елементний мікроаналіз: (% теоретичний:виміряний)

20 %C=63,77;62,83; %H=5,63;5,83; %N=11,74;11,29; %Cl=4,95;5,42.

Стадія 8: 4-[[5-(5-Хлор-2-[(3S)-3-(морфолін-4-ілметил)-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]феніл)-1,2-диметил-1H-пірол-3-іл]карбоніл}(1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно]фенілу динатрію фосфат

25 Процедура є такою, що відповідає протоколу, аналогічному до того, який описаний для стадій В та С прикладу 16.

ІЧ (cm^{-1}): ν : C=O: 1625; ν : (фосфат; етер): 1241, 1146, 1112, 983.

Елементний мікроаналіз:

	%, C	%, H	%, N
Розраховано	56,83	4,77	10,46
Знайдено	56,82	4,58	10,43

30 Мас-спектрометрія з високою роздільною здатністю (ESI+):

Емпірична формула: $C_{38}H_{38}ClN_6Na_2O_7P$

$[M-2Na+3H]^+$ розраховано: 759,2457

$[M-2Na+3H]^+$ виміряно: 759,2465.

35 Приклад 25. 4-[(5-Ціано-1,2-диметил-1H-пірол-3-іл){[5-(5-фтор-2-[(3S)-3-(морфолін-4-ілметил)-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]феніл)-1,2-диметил-1H-пірол-3-іл]карбоніл}аміно]фенілу динатрію фосфат

Стадія А: N-(5-Ціано-1,2-диметил-1H-пірол-3-іл)-5-(5-фтор-2-[(3S)-3-(морфолін-4-ілметил)-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]феніл)-N-(4-гідроксифеніл)-1,2-диметил-1H-пірол-3-карбоксаміду гідрохлорид

40 Процедура є такою, що відповідає протоколу аналогічному до того, який описаний для стадій A-D прикладу 1, де, з одного боку, сполуку з Одержання 1, що застосовують на стадії А, замінюють на сполуку з Одержання 7, та, з іншого боку, сполуку з Одержання 1", що застосовують на стадії С, замінюють на сполуку, що з Одержання 7". Одержаний продукт на завершення піддають стадії перетворення в сольову форму в присутності HCl в етері. Після фільтрування та ліофілізації в суміші ацетонітрил/вода, одержують очікувану сполуку.

Мас-спектрометрія з високою роздільною здатністю (ESI/FIA/HR та MC/MC):

Емпірична формула: $C_{41}H_{41}FN_6O_4$

$[M+H]^+$ розраховано: 701,3246

$[M+H]^+$ виміряно: 701,3282.

50 Стадія В: 4-[(5-Ціано-1,2-диметил-1H-пірол-3-іл){[5-(5-фтор-2-[(3S)-3-(морфолін-4-ілметил)-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]феніл)-1,2-диметил-1H-пірол-3-іл]карбоніл}аміно]фенілу динатрію фосфат

Процедура є такою, що відповідає протоколу, аналогічному до того, який описаний для стадій В та С прикладу 16.

³¹P ЯМР (400/500 МГц, CD₃OD) δ м.ч.: -0,5.

ІЧ (см⁻¹): ν: -CN: 2211 см⁻¹; ν: C=O: 1629; ν: (фосфат; етер): 1236, 1114, 984.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N
Розраховано	59,71	4,89	10,19
Знайдено	60,09	4,95	9,88

5

Мас-спектрометрія з високою роздільною здатністю (ESI+):

Емпірична формула: C₄₁H₄₀FN₆Na₂O₇P

[M-2Na+3H]⁺ розраховано: 781,2909

[M-2Na+3H]⁺ виміряно: 781,2898.

10

Фармакологічні та фармакокінетичні дослідження

Для роз'яснення задумів, та будь-яких їх наслідків, сполуки формули (I') будуть називатися як "лікарський засіб прикладу х" за яким вони були отримані. Наприклад, N-(4-гідроксифеніл)-3-{6-[[[(3S)-3-(4-морфолінілметил)-3,4-дигідро-2(1H)-ізохінолініл]карбоніл]-1,3-бензодіоксол-5-іл]-N-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-1-індолізінкарбоксамід буде називатися як "лікарський засіб Прикладу 1".

15

Приклад A1: Індукування каспазної активності in vivo сполуками формули (I')

Здатність сполуки формули (I') активізувати каспазу 3 оцінюють в ксенотрансплантатній моделі RS4;11 лейкемічних клітин.

20

1×10⁷ RS4;11 клітини прищеплюють підшкірно імуносупресивним мишам (SCID штам). Через 25-30 днів після щеплення, тварин обробляють перорально різними сполуками. Через шістнадцять годин після обробки, пухлинні маси вилучають та лізують, та активність каспази 3 вимірюють в клітинних лізатах.

25

Дане ферментне вимірювання здійснюють шляхом аналізу виникнення флуорогенного продукту розщеплення (DEVDase активність, Promega). Виражають його у вигляді коефіцієнту активації, що відповідає співвідношенню між двома активностями каспази: активність для оброблених мишей розділена на активність для контрольних мишей.

30

Досліджували N-(4-гідроксифеніл)-3-{6-[[[(3S)-3-(4-морфолінілметил)-3,4-дигідро-2(1H)-ізохінолініл]карбоніл]-1,3-бензодіоксол-5-іл]-N-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-1-індолізінкарбоксамід (який також називають як лікарський засіб прикладу 1). При дозі 100 мг/кг п.о., in vivo коефіцієнт активації каспази становить 29,3.

Одержані результати показують, що сполуки формули (I') є здатним до індукування апоптозу в RS4;11 пухлинних клітин in vivo.

Приклад A2: Кількісне визначення розщепленої форми каспази 3 in vivo обумовленої сполукою формули (I').

35

Здатність сполуки формули (I') активізувати каспазу 3 оцінюють в ксенотрансплантатній моделі RS4;11 лейкемічних клітин.

40

1×10⁷ RS4;11 клітини прищеплюють підшкірно імуносупресивним мишам (SCID штам). Через 25-30 днів після щеплення, тварин обробляють перорально різними сполуками. Після обробки, пухлинні маси вилучають та лізують, та розщеплену (активовану) форму каспази 3 кількісно визначають в клітинних лізатах.

Кількісне визначення здійснюють, застосовуючи "Meso Scale Discovery (MSD) ELISA platform" дослідження, яке специфічно аналізує розщеплену форму каспази 3. Виражають його у вигляді коефіцієнту активації, що відповідає співвідношенню між кількістю розщепленої каспази 3 у оброблених мишей розділеною на кількість розщепленої каспази 3 у контрольних мишей.

45

Результати показують, що сполуки формули (I') є здатним до індукування апоптозу в RS4;11 пухлинних клітин in vivo.

Таблиця 1

Коефіцієнт активації каспаз (MSD дослідження розщепленої каспази 3 в пухлинах оброблених мишей проти контрольних мишей) in vivo, після обробки, застосовуючи пероральне введення

Сполука, яку досліджують	Доза (мг/кг)	Час відбору проб	Коефіцієнт активації +/- стандартна похибка середнього значення
Лікарський засіб прикладу 13	12,5	2 годин	24,5 +/- 7,5
Лікарський засіб прикладу 19	12,5	2 годин	13,5 +/- 1,2
Лікарський засіб прикладу 20	12,5	2 годин	52,0 +/- 8,6

Продовження таблиці 1

Лікарський засіб прикладу 21	12,5	2 годин	22,6 +/- 2,4
Лікарський засіб прикладу 24	25	2 годин	45,7 +/- 2,0
Лікарський засіб прикладу 25	12,5	2 годин	38,7 +/- 10,7
Лікарський засіб прикладу 15	25	2 годин	29,8 +/- 4,0

Приклад А3: Кількісне визначення розщепленої форми каспази 3 in vivo обумовленої сполукою формули (I).

- 5 Здатність сполуки формули (I) активізувати каспазу 3 оцінюють в ксенотрансплантатній моделі RS4;11 лейкемічних клітин у відповідності з протоколом, представленим в прикладі А2.

Таблиця 2

Коефіцієнт активації каспаз (MSD дослідження розщепленої каспази 3 в пухлинах оброблених мишей проти контрольних мишей) in vivo, після обробки, застосовуючи пероральне введення

Сполука, яку досліджують	Доза (мг/кг)	Час відбору проб	Коефіцієнт активації +/- стандартна похибка середнього значення
Приклад 13	12,5	2 годин	58,6 +/- 4,6
Приклад 1	50	2 годин	21,2 +/- 1,3
Приклад 19	12,5	2 годин	27,5 +/- 3,5
Приклад 20	12,5	2 годин	62,1 +/- 3,4
Приклад 21	25	2 годин	55,2 +/- 6,2
Приклад 24	25	2 годин	60,5 +/- 4,5
Приклад 25	12,5	2 годин	61,8 +/- 8,9
Приклад 15	25	2 годин	12,1 +/- 1,1

Приклад В: Розчинність сполук формули (I)

- 10 Визначали розчинність сполук формули (I) у воді та порівнювали зі сполуками формули (I').
 Більш конкретно, 4-[[{3-(6-[[{(3S)-3-(морфолін-4-ілметил)-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл}-1,3-бензодіоксол-5-іл)-5,6,7,8-тетрагідроіндолізін-1-іл]карбоніл}(феніл)аміно)фенілу динатрію фосфат (який також називають як сполука прикладу 1) досліджували та порівнювали з
 15 N-(4-гідроксифеніл)-3-{6-[[{(3S)-3-(4-морфолінілметил)-3,4-дигідро-2(1H)-ізохінолініл]карбоніл}-1,3-бензодіоксол-5-іл]-N-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-1-індолізінкарбоксамідом (який також називають як лікарський засіб прикладу 1).

Розчинність сполуки прикладу 1 у воді є більшою, ніж або дорівнює 10 мг/мл (12,6 мМ), тоді як у відповідного лікарського засобу становить тільки 40 мкг/мл (56,2 мМ). Розчинності сполук, крім того, вимірювали в середовищі забуференому до фізіологічного рН (див. Таблиця 3).

20

Таблиця 3

Розчинності в водному середовищі (буферний розчин: фосфат 0,33М, рН=7,4) сполук формули (I) та відповідних сполук формули (I'), визначені при чотирьох концентраціях: 10 мМ, 20 мМ, 50 мМ та 100 мМ

Сполука, яку досліджують	Розчинність при 10 мМ	Розчинність при 20 мМ	Розчинність при 50 мМ	Розчинність при 100 мМ
Приклад 19	Розчинний	Розчинний	Розчинний	Розчинний
Лікарський засіб прикладу 19	Розчинний	Розчинний	Розчинний	Нерозчинний
Приклад 20	Розчинний	Розчинний	Розчинний	Розчинний
Лікарський засіб прикладу 20	Розчинний	Нерозчинний	Нерозчинний	Нерозчинний
Приклад 25	Розчинний	Розчинний	Розчинний	Розчинний
Лікарський засіб прикладу 25	Розчинний	Розчинний	Нерозчинний	Нерозчинний
Приклад 1	Розчинний	Розчинний	Розчинний	Розчинний

Лікарський засіб прикладу 1	Нерозчинний	Нерозчинний	Нерозчинний	Нерозчинний
--------------------------------	-------------	-------------	-------------	-------------

Результати показують, що сполуки формули (I) є набагато більш розчинними, ніж сполуки формули (I'). Тільки сполуки формули (I) демонструють розчинності більші, ніж або рівні 100 мкМ.

5 Приклад С: In vivo перетворення сполук формули (I)

10 Фармакокінетичний профіль фосфатних сполук формули (I) оцінюють в ліпідній композиції та у водному розчині на самках SCID мишей. Даний профіль порівнюють з фармакокінетичним профілем сполук формули (I') в ліпідній композиції. Більш конкретно, 4-[[[3-(6-[[[(3S)-3-(морфолін-4-ілметил)-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]-1,3-бензодіоксол-5-іл]-5,6,7,8-тетрагідроіндолізін-1-іл]карбоніл](феніл)аміно]фенілу динатрію фосфат (який також називають сполукою прикладу 1) досліджували та порівнювали з N-(4-гідроксифеніл)-3-{6-[[[(3S)-3-(4-морфолінілметил)-3,4-дигідро-2(1H)-ізохінолініл]карбоніл]-1,3-бензодіоксол-5-іл]-N-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-1-індолізінкарбоксамідом (який також називають як лікарський засіб прикладу 1).

15 Ліпідна композиція сполуки прикладу 1

Сполуку прикладу 1 готують в суміші безводного етанолу/поліетиленгліколю 300/води (10/40/50, об./об./об.), призначену для введення, застосовуючи п.о. спосіб. Дослідження здійснюють в 2 групах SCID мишей, яким сполуку прикладу 1 вводять за наступних умов:

- Група 1: 3 мг/кг п.о. (зондове годування, 10 мл/кг),
- 20 - Група 2: 25 мг/кг п.о. (зондове годування, 10 мл/кг).

Зразки крові відбирають в наступні проміжки часу (3 зразки на тварину та 3 тварини на кожен проміжок часу): через 0,25 год., 0,5 год., 1 год., 2 год., 6 год. та 24 год. після перорального введення.

Водна композиція сполуки прикладу 1

25 Сполуку прикладу 1, крім того, вводять, застосовуючи пероральний спосіб в водному середовищі SCID мишам, за наступних умов:

- Група 1: 30 мг/кг п.о. розчиняють в 1 мМ розчині карбонату натрію (зондове годування, 10 мл/кг),
- Група 2: 100 мг/кг п.о. у воді (зондове годування, 10 мл/кг).

30 Зразки крові відбирають в наступні проміжки часу (3 тварини на кожен проміжок часу та 1 зразок на тварину): через 0,25 год., 0,5 год., 1 год., 2 год., 4 год., 6 год. та 24 год. після перорального введення.

Для всіх композицій сполуки прикладу 1, кров, зібрану таким чином, центрифугують та плазму переносять в пробірки, що містять 1М гідрохлоридну кислоту. Концентрації в плазмі фосфатної сполуки (проліки) та її гідроксильованого гомологу (лікарський засіб) визначають одночасно, застосовуючи спосіб рідинної хроматографії в поєднанні з мас-спектрометричним детектуванням (TFC-PX-MC/MC). Поріг виявлення для обох випадків становить 0,5 нг/мл.

40 Ліпідна композиція лікарського засобу зі сполукою прикладу 1 Лікарський засіб прикладу 1 готують в суміші безводного етанолу/поліетиленгліколю 300/води (10/40/50, об./об./об.), призначену для введення п.о. шляхом. Дослідження здійснюють в декількох групах SCID мишей, яким лікарський засіб прикладу 1 вводять за наступних умов:

- Група 1: 3 мг/кг п.о. (зондове годування, 10 мл/кг),
- Група 2: 30 мг/кг п.о. (зондове годування, 10 мл/кг),
- Група 3: 25 мг/кг п.о. (зондове годування, 10 мл/кг),
- 45 - Група 4: 100 мг/кг п.о. (зондове годування, 10 мл/кг).

Зразки крові відбирають в наступні проміжки часу (3 тварини на кожен проміжок часу та 3 зразки на тварину для груп 1-2 та 1 зразок на тварину для груп 3 та 4):

- п.о.: перед введенням та потім через 0,25 год., 0,5 год., 0,75 год., 1 год., 2 год., 4 год., 6 год., 8 год., 16 год. та 24 год. після перорального введення дозою 3 та 30 мг/кг,
- 50 - п.о.: через 0,5 год., 2 год., 6 год., 16 год. та 24 год. після перорального введення дозою 25 мг/кг та через 0,5 год., 1 год., 2 год., 6 год., 16 год., 30 год. та 48 год. після перорального введення дозою 100 мг/кг.

55 Плазму зі зразків крові, зібрані після введення ліпідних композицій лікарського засобу з сполуки прикладу 1 аналізують, застосовуючи рідинну хроматографію, поєднану з мас-спектрометричним детектуванням. Поріг кількісного визначення лікарського засобу з сполуки прикладу 1 становить менше, ніж або дорівнює 0,5 нг/мл.

Некомпартментний фармакокінетичний аналіз здійснюють на середніх значеннях концентрацій в плазмі сполук, які досліджують. Результати показані в таблицях 4 та 5 в даному документі нижче.

- Результати показують, що, незалежно від дози (від 3 до 100 мг/кг) та носія (ліпідна або водна композиція), основна частина пролікарської формули (I) швидко перетворюється *in vivo* у відповідну лікарську формулу (I') (дивись таблицю 4). Вміст проліків в плазмі крові (C_{max} , AUC) є низьким в порівнянні з відповідним лікарським засобом. Результати також показують, що концентрація в плазмі лікарського засобу, визначена таким чином (після введення проліків) дорівнює або навіть є більшою, ніж визначена після безпосереднього введення лікарського засобу пероральним способом (дивись таблицю 5).

Таблиця 4

Сполука, яку вводять	Сполука, яку вимірюють	
	Приклад 1	Лікарський засіб прикладу 1
Приклад 1, 3 мг/кг п.о. Ліпідна композиція	C_{max} (нг/мл)=16 T_{max} (год.)=0,25 AUC_t (нг*год./мл)=5	C_{max} (нг/мл)=342 T_{max} (год.)=0,25 AUC_t (нг*год./мл)=314
Приклад 1, 25 мг/кг п.о. Ліпідна композиція	C_{max} (нг/мл)=244 T_{max} (год.)=0,25 AUC_t (нг*год./мл) = 92	C_{max} (нг/мл)=6204 T_{max} (год.)=0,5 AUC_t (нг*год./мл)=20952
Приклад 1, 30 мг/кг п.о. Водна композиція	C_{max} (нг/мл)=391 T_{max} (год.)=1,0 AUC_t (нг*год./мл)=879	C_{max} (нг/мл)=11967 T_{max} (год.)=0,5 AUC_t (нг*год./мл)=49416
Приклад 1, 100 мг/кг п.о. Водна композиція	C_{max} (нг/мл)=359 T_{max} (год.)=2,0 AUC_t (нг*год./мл)=797	C_{max} (нг/мл)=28066 T_{max} (год.)=2,0 AUC_t (нг*год./мл)=168478

Таблиця 5

Сполука, яку вводять	Сполука, яку вимірюють	
	Лікарський засіб прикладу 1	
Лікарський засіб прикладу 1, 3 мг/кг п.о. Ліпідна композиція	C_{max} (нг/мл)=295 T_{max} (год.)=0,25 AUC_t (нг*год./мл)=225	
Лікарський засіб прикладу 1, 25 мг/кг п.о. Ліпідна композиція	C_{max} (нг/мл)=5070 T_{max} (год.)=2,0 AUC_t (нг*год./мл)=20400	
Лікарський засіб прикладу 1, 30 мг/кг п.о. Ліпідна композиція	C_{max} (нг/мл)=8580 T_{max} (год.)=1,0 AUC_t (нг*год./мл)=24200	
Лікарський засіб прикладу 1, 100 мг/кг п.о. Ліпідна композиція	C_{max} (нг/мл)=25878 T_{max} (год.)=0,5 AUC_t (нг*год./мл)=148046	

- Більш конкретно, п.о. введення проліків у водному носію робить можливим одержати концентрації в плазмі лікарського засобу, яка дорівнює або навіть є більшою, ніж ті, що одержані після безпосереднього п.о. введення лікарського засобу в ліпідному носію. Проліки, внаслідок цього, пропонують переваги щодо простого формулювання в порівнянні з відповідним лікарським засобом, зокрема, у водному середовищі, які є дуже ефективними щодо перспективи клінічної розробки. В дійсності, як показує приклад D, лікарський засіб прикладу 1 важко піддається формулюванню у водному середовищі.

Водна композиція сполук прикладів 20 та 25

Сполуки прикладів 20 та 25 вводять, застосовуючи пероральний спосіб у водному середовищі SCID мишам, за наступних умов:

- Група 1: 3 мг/кг п.о. в розчині 1М карбонату натрію (зондове годування, 10 мл/кг),
- Група 2: 25 мг/кг п.о. в розчині 1М карбонату натрію (зондове годування, 10 мл/кг).

Зразки крові відбирають в наступні проміжки часу (3 тварини на кожен проміжок часу): через 0,25 год., 0,5 год., 1 год., 2 год., 6 год. та 24 год. після перорального введення.

Кров, зібрану таким чином, центрифугують, та плазму переносять в пробірки, що містять 1М гідрохлоридну кислоту. Концентрації в плазмі фосфатної сполуки (проліків) та її гідроксильованого гомологу (лікарського засобу) визначають одночасно, застосовуючи спосіб рідинної хроматографії, поєднаний з мас-спектрометричним детектуванням (TFC-PX-MS/MS).

5 Поріг детектування для обох об'єктів становить 0,5 нг/мл.

Ліпідна композиція лікарського засобу з сполук прикладів 20 та 25 Лікарські засоби з прикладів 20 та 25 готують в суміші поліетиленгліколь 300/етанол/Phosal 50PG (30/10/60, об./об./об.), яка призначена для введення, застосовуючи п.о. спосіб SCID мишам, за наступних умов:

- 10 - Група 1: 3 мг/кг п.о. (зондове годування, 10 мл/кг),
- Група 2: 25 мг/кг п.о. (зондове годування, 10 мл/кг).

Зразки крові відбирають в наступні проміжки часу (3 тварини на кожен проміжок часу): через 0,25 год., 0,5 год., 1 год., 2 год., 6 год. та 24 год. після перорального введення.

15 Кров, зібрану таким чином, центрифугують, та плазму переносять в пробірки, що містять 1М гідрохлоридну кислоту. Концентрації в плазмі лікарського засобу визначають одночасно, застосовуючи спосіб рідинної хроматографії, поєднаний з мас-спектрометричним детектуванням (TFC-PX-MS/MS). Поріг детектування для обох об'єктів становить 0,5 нг/мл.

Проводять некомпартментний фармакокінетичний аналіз. Середні результати показані в таблицях 6, 7, 8 та 9 в даному документі нижче.

20

Таблиця 6

Приклад 20

Сполука, яку вводять	Сполуки, які вимірюють	
	Приклад 20	Лікарський засіб прикладу 20
Приклад 20, 3 мг/кг п.о. Водна композиція	C_{max} (нг/мл)=НПКВ T_{max} (год.)=НВ AUC_t (нг*год./мл)=НВ	C_{max} (нг/мл)=56 T_{max} (год.)=1,0 AUC_t (нг*год./мл)=51
Приклад 20, 25 мг/кг п.о. Водна композиція	C_{max} (нг/мл)=127 T_{max} (год.)=0,25 AUC_t (нг*год./мл)=106	C_{max} (нг/мл)=3701 T_{max} (год.)=1,0 AUC_t (нг*год./мл)=8724

НВ: не визначають

НПКВ: нижче порогу кількісного визначення

Таблиця 7

Приклад 20

Сполука, яку вводять	Сполука, яку вимірюють	
	Лікарський засіб прикладу 20	
Лікарський засіб прикладу 20, 3 мг/кг п.о. Ліпідна композиція	C_{max} (нг/мл)=39 T_{max} (год.)=1,0 AUC_t (нг*год./мл)=55	
Лікарський засіб прикладу 20, 25 мг/кг п.о. Ліпідна композиція	C_{max} (нг/мл)=5524 T_{max} (год.)=2,0 AUC_t (нг*год./мл)=10172	

Таблиця 8

Приклад 25

Сполука, яку вводять	Сполуки, які вимірюють	
	Приклад 25	Лікарський засіб прикладу 25
Приклад 25, 3 мг/кг п.о. Водна композиція	C_{max} (нг/мл)=17 T_{max} (год.)=1,0 AUC_t (нг*год./мл)=14	C_{max} (нг/мл)=29 T_{max} (год.)=1,0 AUC_t (нг*год./мл)=31
Приклад 25, 25 мг/кг п.о. Водна композиція	C_{max} (нг/мл)=106 T_{max} (год.)=1,0 AUC_t (нг*год./мл)=114	C_{max} (нг/мл)=2232 T_{max} (год.)=1,0 AUC_t (нг*год./мл)=3965

Таблиця 9

Приклад 25

Сполука, яку вводять	Сполука, яку вимірюють
	Лікарський засіб прикладу 25
Лікарський засіб прикладу 25, 3 мг/кг п.о. Ліпідна композиція	$C_{\max}(\text{нг/мл})=33$ $T_{\max}(\text{год.})=1,0$ $AUC_t(\text{нг*год./мл})=37$
Лікарський засіб прикладу 25, 25 мг/кг п.о. Ліпідна композиція	$C_{\max}(\text{нг/мл})=3004$ $T_{\max}(\text{год.})=1,0$ $AUC_t(\text{нг*год./мл})=5704$

Результати показують, що, незалежно від дози (від 3 до 25 мг/кг), основна частина проліків формули (I) швидко перетворюється in vivo у відповідні лікарські засоби формули (I') (дивись таблиці 6, 7, 8 та 9). Піддання дії плазми проліків (Стах, AUC) є низьким в порівнянні з відповідною дією на лікарські засоби. Результати також показують, що концентрації в плазмі лікарських засобів, визначені таким чином (після введення проліків) дорівнює тій, яка визначена після безпосереднього введення лікарських засобів пероральним способом (дивись таблиці 7 та 9).

Приклад D: in vivo фармакокінетичний профіль сполуки формули (I')
Фармакокінетичний профіль N-(4-гідроксифеніл)-3-{6-[[((3S)-3-(4-морфолінілметил)-3,4-дигідро-2(1H)-ізохінолініл)карбоніл]-1,3-бензодіоксол-5-іл]-N-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-1-індолізинкарбоксаміду (який також називають, як лікарський засіб прикладу 1) також оцінюють в ліпідній та водній композиції на щурах лінії Вістар.

Лікарський засіб прикладу 1 одержують у водній суспензії гідроксіетилцелюлози 1 % (мас/об.) у воді та порівнюють з ліпідною композицією, що складається з суміші безводного етанолу/поліетиленгліколю 400/Phosal 50PG (10/30/60, об./об./об.). Обидві композиції вводять, застосовуючи пероральний спосіб самцям щурів лінії Вістар (3 щури на композицію) в дозі 100 мг/кг п.о. (зондове годування, 10 мл/кг).

Зразки крові відбирають в наступні проміжки часу у кожної тварини (3 тварини/на точку часу): через 0,25 год., 0,5 год., 0,75 год., 1 год., 2 год., 4 год., 8 год. та 24 год. після перорального введення.

Концентрації в плазмі сполуки, яку досліджують, визначають після екстракції, застосовуючи рідинну хроматографію, поєднану з мас-спектроскопічним детектуванням. Поріг кількісного визначення становить 0,1 нг/мл. Результати представлені в таблиці, що наводиться в даному документі нижче:

Таблиця 10

Сполука, яку вводять	Сполука, яку вимірюють
	Лікарський засіб прикладу 1
Лікарський засіб прикладу 1, 100 мг/кг п.о. Водна композиція	$C_{\max}(\text{нг/мл})=816$ $AUC_t(\text{нг*год./мл})=3480$
Лікарський засіб прикладу 1, 100 мг/кг п.о. Ліпідна композиція	$C_{\max}(\text{нг/мл})=5070$ $AUC_t(\text{нг*год./мл})=42900$

Результати показують, що ліпідна композиція робить можливим набагато кращим вміст лікарського засобу прикладу 1 в плазмі крові, водна композиція.

Приклад E: In vitro дослідження на епітеліальних ракових клітинах товстої кишки людини.

Клітинний транспорт від А до Б (від апікального до базолатерального) фосфатних сполук формули (I) та сполук формули (I') (відповідних лікарських засобів) досліджують на епітеліальних ракових клітинах товстої кишки людини. Кожну сполуку вносять апікально в кількості 1 або 3 мкМ (в двох примірниках) та потім інкубують протягом 120 хвилин.

Декілька зразків відбирають під час експерименту;

- апікально: безпосередньо після внесення ($t=0$) та при 120 хвилин

- базолатерально: в кінці експерименту (120 хвилин).

Концентрації фосфатної сполуки (проліки) та/або його гідроксильованого гомологу (лікарського засобу) визначають, застосовуючи рідинну хроматографію, поєднану з мас-

спектроскопічним детектуванням (PX-МС/МС). Поріг кількісного визначення для обох об'єктів становить 2 нг/мл.

Ефективну проникність (P_{app}) та прогнозовану абсорбовану частину (F_{abs}) у людей розраховують для проліків, для лікарського засобу після інкубування проліків та для лікарського засобу після інкубування лікарського засобу (Hubatsch et al, NatProtoc. 2007; 2(9), 2111-2119).

Крім того, розраховують експериментальну відсоткову кількість, яка відповідає співвідношенню (у відсотках) загальної кількості сполуки, знайденої в кінці експерименту, проти тієї, що інкубують.

Результати зібрані в таблиці 11. Вони показують, що проліки сполук формули (I) суттєво розкладаються в процесі експерименту (експериментальна відсоткова кількість < 1,5 %), таким чином, призводячи до утворення відповідних лікарських засобів в значних кількостях.

На завершення, прогнозована абсорбована фракція у людей лікарських засобів, утворених після інкубування проліків, є подібною до тієї, що одержана після інкубування лікарських засобів.

Таблиця 11

Сполука, яку вводять	Сполуки, які	
	Приклад 1	Лікарський засіб прикладу 1
Приклад 1	$P_{app}(10^{-6} \text{ см/с})=0,01$ $F_{abs}(\%)=НВ$ Відсоткова кількість (%)=0	$P_{app}(10^{-6} \text{ см/с})=0,83$ $F_{abs}(\%)=71$ Відсоткова кількість (%)=42
Лікарський засіб прикладу 1		$P_{app}(10^{-6} \text{ см/с})=0,65$ $F_{abs}(\%)=67$ Відсоткова кількість (%)=37
	Приклад 4	Лікарський засіб прикладу 4
Приклад 4	$P_{app}(10^{-6} \text{ см/с})=0,33$ $F_{abs}(\%)=НВ$ Відсоткова кількість (%)=1,3	$P_{app}(10^{-6} \text{ см/с})=0,43$ $F_{abs}(\%)=69$ Відсоткова кількість (%)=38
Лікарський засіб прикладу 4		$P_{app}(10^{-6} \text{ см/с})=0,21$ $F_{abs}(\%)=46$ Відсоткова кількість (%)=20
	Приклад 5	Лікарський засіб прикладу 5
Приклад 5	$P_{app}(10^{-6} \text{ см/с})=0,26$ $F_{abs}(\%)=НВ$ Відсоткова кількість (%)=1,2	$P_{app}(10^{-6} \text{ см/с})=2,3$ $F_{abs}(\%)=86$ Відсоткова кількість (%)=78
Лікарський засіб прикладу 5		$P_{app}(10^{-6} \text{ см/с})=0,7$ $F_{abs}(\%)=68$ Відсоткова кількість (%)=34
	Приклад 20	Лікарський засіб прикладу 20
Приклад 20	$P_{app}(10^{-6} \text{ см/с})=0$ $F_{abs}(\%)=НВ$ Відсоткова кількість (%)=0,94	$P_{app}(10^{-6} \text{ см/с})=0,16$ $F_{abs}(\%)=16$ Відсоткова кількість (%)=100
Лікарський засіб прикладу 20		$P_{app}(10^{-6} \text{ см/с})=0,29$ $F_{abs}(\%)=25$ Відсоткова кількість (%)=91

	Приклад 21	Лікарський засіб прикладу 21
Приклад 21	$P_{app}(10^{-6} \text{ см/с})=0$ $F_{abs}(\%)=НВ$ Відсоткова кількість (%)=0,83	$P_{app}(10^{-6} \text{ см/с})=0,21$ $F_{abs}(\%)=19$ Відсоткова кількість (%)=100
Лікарський засіб прикладу 21		$P_{app}(10^{-6} \text{ см/с})=0,27$ $F_{abs}(\%)=24$ Відсоткова кількість (%)=82
	Приклад 25	Лікарський засіб прикладу 25
Приклад 25	$P_{app}(10^{-6} \text{ см/с})=0$ $F_{abs}(\%)=НВ$ Відсоткова кількість (%)=33	$P_{app}(10^{-6} \text{ см/с})=0,22$ $F_{abs}(\%)=20$ Відсоткова кількість (%)=48

Лікарський засіб прикладу 25		$P_{app}(10^{-6} \text{ см/с})=0,49$ $F_{abs}(\%)=40$ Відсоткова кількість $(\%)=100$
---------------------------------	--	---------------------------------------------------------------------------------------------

НВ: не визначали

Приклад F: Протипухлинна активність in vivo.

Протипухлинну активність сполук за винаходом оцінюють в ксенотрансплантатній моделі RS4;11 лейкемічних клітин.

5 1×10^7 RS4;11 клітини прищеплюють підшкірно імуносупресивним мишам (SCID штам). Через 25-30 днів після щеплення, коли пухлинна маса досягла приблизно 150 мм^3 , мишей обробляють перорально різними сполуками за двома різними схемами (щоденна обробка протягом п'яти днів на тиждень протягом двох тижнів, або два оброблення на тиждень протягом двох тижнів). Пухлинну масу вимірюють двічі на тиждень від початку обробки.

10 Сполуки за винаходом мають протипухлинну активність, при пероральному введенні, в RS4;11 лейкемічній моделі (гострий лімфобластний лейкоз). Одержані результати показують, що сполуки за винаходом є здатними індукувати значну регресію пухлини.

Приклад G: Фармацевтична композиція:

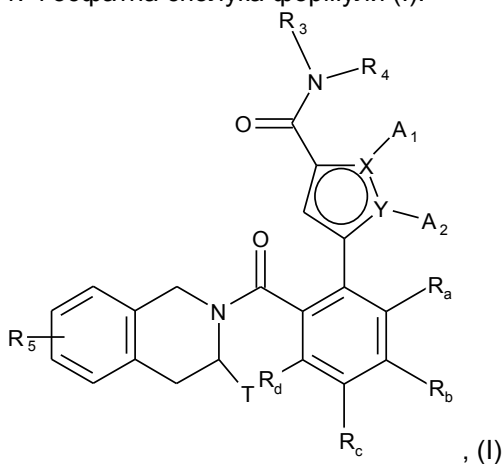
Таблетки:

1000 таблеток, що містять дозу 5 мг	
сполуки, вибраної з прикладів 1-25	5 г
Пшеничний крохмаль	20 г
Кукурудзяний крохмаль	20 г
Лактоза	30 г
Магнію стеарат	2 г
Оксид кремнію	1 г
Гідроксипропілцелюлоза	2 г.

15

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Фосфатна сполука формули (I):

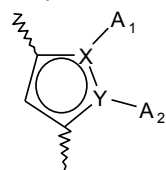


20

в якій:

X та Y являють собою атом вуглецю або атом азоту, при цьому мається на увазі, що вони не можуть одночасно являти собою два атоми вуглецю або два атоми азоту,

A₁ та A₂, разом з атомами, які їх несуть, утворюють необов'язково заміщений, ароматичний або неароматичний гетероцикл Het, що складається з 6 кільцевих членів, в результаті чого група



25

являє собою 5, 6, 7, 8-тетрагідроіндолізін, індолізін або диметильований пірол,

або A_1 та A_2 , незалежно один від одного, являють собою атом водню, лінійний або розгалужений (C_1-C_6)полігалогеналкіл, лінійну або розгалужену (C_1-C_6)алкільну групу або циклоалкіл,

5 Т являє собою атом водню, лінійну або розгалужену (C_1-C_6)алкільну групу, необов'язково заміщену від одного до трьох атомами галогену, групу (C_1-C_4)аліл- NR_1R_2 або групу (C_1-C_4)алкіл- OR_6 ,

R_1 та R_2 , незалежно один від одного, являють собою атом водню або лінійну або розгалужену (C_1-C_6)алкільну групу,

або R_1 та R_2 утворюють з атомом азоту, який їх несе, гетероциклоалкіл,

10 R_3 являє собою лінійну або розгалужену (C_1-C_6)алкільну групу, лінійну або розгалужену (C_2-C_6)алкенільну групу, лінійну або розгалужену (C_2-C_6)алкінільну групу, циклоалкільну групу, (C_3-C_{10})циклоалкіл-(C_1-C_6)алкільну групу, в яких алкільний фрагмент є лінійною або розгалуженою, гетероциклоалкільною групою, арильну групу або гетероарильну групу, при цьому мається на увазі, що один або більше атомів вуглецю попередніх груп, або їх можливих замісників, можуть

15 бути дейтерованими,

R_4 являє собою феніл, заміщений в пара положенні на групу формули $OPO(OM)(OM')$, $OPO(OM)(OM_1^+)$, $OPO(OM_1^+)(OM_2^+)$, $OPO(O^-)(O^-)M_3^{2+}$, $OPO(OM)(O[CH_2CH_2O]_nCH_3)$ або $OPO(O^-M_1^+)(O[CH_2CH_2O]_nCH_3)$, або R_4 являє собою піримідин-5-ільну групу, заміщену в пара положенні на групу формули $OPO(OM_1^+)(OM_2^+)$, де M та M' , незалежно один від одного, являють собою

20 атом водню, лінійну або розгалужену (C_1-C_6)алкільну групу, лінійну або розгалужену (C_2-C_6)алкенільну групу, лінійну або розгалужену (C_2-C_6)алкінільну групу, циклоалкіл або гетероциклоалкіл, обидва з яких складаються з 5 або 6 кільцевих членів, тоді як M_1^+ та M_2^+ , незалежно один від одного, являють собою фармацевтично прийнятний моновалентний катіон, та M_3^{2+} являє собою фармацевтично прийнятний двовалентний катіон, та n є цілим числом від 1

25 до 5, при цьому мається на увазі, що фенільна група необов'язково може бути заміщеною одним або більше атомами галогену,

R_5 являє собою водень або атом галогену, лінійну або розгалужену (C_1-C_6)алкільну групу, або лінійну або розгалужену (C_1-C_6)алкокси групу,

R_6 являє собою атом водню або лінійну або розгалужену (C_1-C_6)алкільну групу,

30 R_a , R_b , R_c та R_d , кожен незалежно від інших, являють собою R_7 , атом галогену, лінійну або розгалужену (C_1-C_6)алкоксигрупу, гідроксигрупу, лінійну або розгалужену (C_1-C_6)полігалогеналкільну групу, трифторметокси групу, $-NR_7R_7'$, нітро, $R_7-CO-(C_0-C_6)$ алкіл-, $R_7-CO-NH-(C_0-C_6)$ алкіл-, $NR_7R_7'-O-(C_0-C_6)$ алкіл-, $NR_7R_7'-CO-(C_0-C_6)$ алкіл- O , $R_7-SO_2-NH-(C_0-C_6)$ алкіл-, $R_7-N-CO-N-(C_0-C_6)$ алкіл-, $R_7-O-CO-NH-(C_0-C_6)$ алкіл-, гетероциклоалкільну групу, або замісники

35 однієї з пар (R_a , R_b), (R_b , R_c) або (R_c , R_d) утворюють разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, кільце, яке складається з 5-7 кільцевих членів, які можуть містити від одного до 2 гетероатомів, вибраних з кисню та сірки, при цьому також слід мати на увазі, що один або більше атомів вуглецю кільця, яке визначене вище, можуть бути дейтерованими або заміщеними від однієї до 3 груп, вибраних з галогену та лінійного або розгалуженого (C_1-C_6)алкілу,

40 причому $-C_0-C_6$ алкіл- позначає або ковалентний зв'язок ($-C_0$ алкіл-), або алкільну групу, що містить 1, 2, 3, 4, 5 або 6 атомів вуглецю,

R_7 та R_7' незалежно один від одного являють собою водень, лінійний або розгалужений (C_1-C_6)алкіл, лінійний або розгалужений (C_2-C_6)алкеніл, лінійний або розгалужений (C_2-C_6)алкініл,

45 арил або гетероарил, або R_7 та R_7' разом з атомом азоту, що їх несе, утворюють гетероцикл, який складається з 5-7 кільцевих членів,

при цьому мається на увазі, що:

- "арил" означає фенільну, нафтильну, біфенільну або інденільну групу,

50 - "гетероарил" означає будь-яку моно- або біциклічну групу, що складається з 5-10 кільцевих членів, який має щонайменше один ароматичний фрагмент, та який містить від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з кисню, сірки та азоту (включаючи кватернізовані атоми азоту),

- "циклоалкіл" означає будь-яку моно- або біциклічну, неароматичну, карбоциклічну групу, що містить від 3 до 10 кільцевих членів,

55 - "гетероциклоалкіл" означає будь-яку моно- або біциклічну, неароматичну, анельовану або спірогрупу, що складається з 3-10 кільцевих членів, та яка містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з кисню, сірки, SO , SO_2 та азоту,

для арильної, гетероарильної, циклоалкільної та гетероциклоалкільної груп, визначеної таким способом, та груп алкілу, алкенілу, алкінілу та алкокси існує можливість бути заміщеними 1-3 групами, вибраними з лінійного або розгалуженого (C_1-C_6)алкілу, (C_3-C_6)спіро, лінійного або

60 розгалуженого (C_1-C_6)алкокси, (C_1-C_6)алкіл- S -, гідрокси, оксо (або N -оксиду, у відповідних

випадках), нітро, ціано, $-\text{COOR}'$, $-\text{OCOR}'$, $\text{NR}'\text{R}''$, лінійного або розгалуженого (C_1 - C_6) полігалогеналкілу, трифторметокси, (C_1 - C_6) алкілсульфонілу, галогену, при цьому мається на увазі, що R' та R'' , незалежно один від одного, являють собою атом водню, лінійну або розгалужену (C_1 - C_6) алкільну групу,

5 для Het групи, як зазначено в попередньому значенні A_1 та A_2 , існує можливість бути заміщеною однією-трьома групами, вибраними з лінійного або розгалуженого (C_1 - C_6) алкілу, гідрокси, лінійного або розгалуженого (C_1 - C_6) алкокси, $\text{NR}'_1\text{R}_1''$ та галогену, при цьому мається на увазі, що R'_1 та R_1'' є такими, як визначено для груп R' та R'' , зазначених вище, або її енантіомери, діастереоізомери, або її адитивні солі з фармацевтично прийнятною

10 кислотою або основою.

2. Сполука формули (I) за п. 1, в якій R_4 являє собою феніл, заміщений в пара-положенні групами формули $-\text{ORO}(\text{OM})(\text{OM}')$, $-\text{ORO}(\text{OM})(\text{O}^-\text{M}_1^+)$, $-\text{ORO}(\text{O}^-\text{M}_1^+)(\text{O}^-\text{M}_2^+)$, $-\text{ORO}(\text{O}^-)(\text{O}^-\text{M}_3^{2+})$, $-\text{ORO}(\text{OM})(\text{O}[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}]_n\text{CH}_3)$ або $-\text{ORO}(\text{O}^-\text{M}_1^+)(\text{O}[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}]_n\text{CH}_3)$, де M та M' , незалежно один від одного, являють собою атом водню, лінійну або розгалужену (C_1 - C_6) алкільну групу, лінійну або розгалужену (C_2 - C_6) алкенільну групу, лінійну або розгалужену (C_2 - C_6) алкінільну групу, циклоалкіл або гетероциклоалкіл, обидва з яких складаються з 5 або 6 кільцевих членів, тоді як M_1^+ та M_2^+ , незалежно один від одного, являють собою фармацевтично прийнятний

15 моновалентний катіон, та M_3^{2+} являє собою фармацевтично прийнятний двовалентний катіон, та n є цілим числом від 1 до 5, при цьому мається на увазі, що фенільна група необов'язково може бути заміщеною одним або більше атомами галогену.

3. Сполука формули (I) за п. 1, в якій R_4 являє собою феніл, заміщений в пара-положенні групою

формули $-\text{ORO}(\text{O}^-\text{Na}^+)(\text{O}^-\text{Na}^+)$.

4. Сполука формули (I) за будь-яким із пп. 1-3, в якій X являє собою атом вуглецю, та Y являє

20 собою атом азоту.

5. Сполука формули (I) за будь-яким із пп. 1-4, в якій T являє собою метильну, (морфолін-4-іл)метильну або 3-(морфолін-4-іл)пропільну групу.

6. Сполука формули (I) за будь-яким із пп. 1-5, в якій кожен з R_a та R_d являють собою атом водню та (R_b , R_c), разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють 1,3-діоксоланову групу або 1,4-діоксанову групу; або кожен з R_a , R_c та R_d являють собою атом водню, та R_b являє собою водень або галоген.

7. Сполука формули (I) за будь-яким із пп. 1-5, в якій кожен з R_a та R_d являють собою атом водню, R_b являє собою атом галогену та R_c -метоксигрупу.

8. Сполука формули (I) за будь-яким із пп. 1-5, в якій кожен з R_a , R_b та R_d переважно являють собою атом водню та R_c являє собою групу $\text{NR}_7\text{R}_7'\text{-CO-(C}_0\text{-C}_6\text{) алкіл-O-}$.

9. Сполука формули (I) за будь-яким із пп. 1-8, в якій R_3 переважно являє собою групу, вибрану з фенілу, 1H-індолу, 1H-піроло[2,3-b]піридину, піридину, 1H-піразолу, 1H-піролу та 2,3-дигідро-1H-піроло[2,3-b]піридину, де такі групи необов'язково мають один або більше замісників, вибраних з лінійного або розгалуженого (C_1 - C_6) алкілу, ціано та тридейтерометилу.

10. Сполука формули (I) за п. 1, вибрана з групи, що включає:

40 -4-[[3-(6-[[3(S)-3-(морфолін-4-ілметил)-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]-1,3-бензодіоксол-5-іл)-5,6,7,8-тетрагідроіндолізін-1-іл]карбоніл](феніл)аміно]фенілу динатрію фосфат,

-4-[[5-(5-хлор-2-[[3(S)-3-(морфолін-4-ілметил)-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]феніл)-1,2-диметил-1H-пірол-3-іл]карбоніл](піридин-4-іл)аміно]фенілу динатрію фосфат,

45 -4-[[5-(5-хлор-2-[[3(S)-3-(морфолін-4-ілметил)-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]феніл)-1,2-диметил-1H-пірол-3-іл]карбоніл][1-(тридейтерометил)-1H-піразол-4-іл]аміно]фенілу динатрію фосфат,

-4-[[5-(5-хлор-2-[[3(S)-3-(морфолін-4-ілметил)-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]феніл)-1,2-диметил-1H-пірол-3-іл]карбоніл](5-ціано-1,2-диметил-1H-пірол-3-іл)аміно]фенілу динатрію фосфат,

50 -4-[[5-(5-хлор-2-[[3(S)-3-(морфолін-4-ілметил)-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]феніл)-1,2-диметил-1H-пірол-3-іл]карбоніл](5-ціано-1-метил-1H-пірол-3-іл)аміно]фенілу динатрію фосфат,

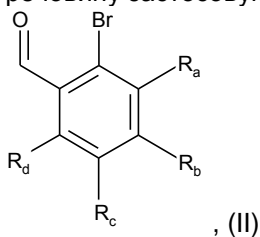
-4-[[5-(5-хлор-2-[[3(S)-3-(морфолін-4-ілметил)-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]феніл)-1,2-диметил-1H-пірол-3-іл]карбоніл](1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно]фенілу динатрію фосфат,

55 -4-[[5-(5-фтор-2-[[3(S)-3-(морфолін-4-ілметил)-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]феніл)-1,2-диметил-1H-пірол-3-іл]карбоніл]аміно]фенілу динатрію фосфат,

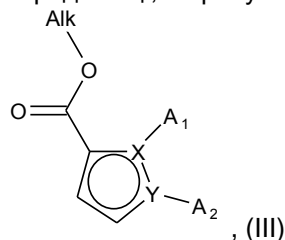
-4-[[5-(5-фтор-2-[[3(S)-3-(морфолін-4-ілметил)-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]феніл)-1,2-диметил-1H-пірол-3-іл]карбоніл](1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно]фенілу динатрію фосфат,

60 її енантіомери або діастереоізомери, або її адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

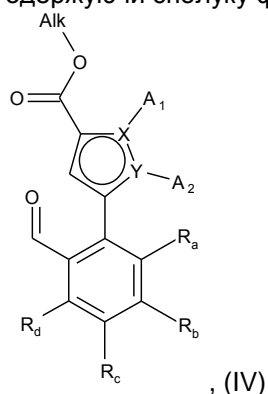
11. Спосіб одержання сполуки формули (I) за п. 1, який **відрізняється** тим, що як вихідну речовину застосовують сполуку формули (II):



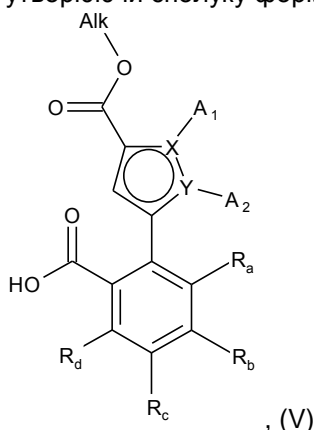
5 в якій R_a , R_b , R_c та R_d є такими, як визначено в п. 1, за яким сполуку формули (II) піддають взаємодії за реакцією Хека, у водному або органічному середовищі, в присутності паладієвого каталізатора, основи, фосфіну та сполуки формули (III):



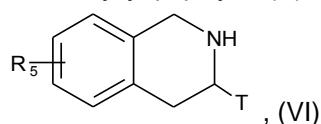
10 в якій A_1 , A_2 , X та Y є такими, як визначено в п. 1, та Alk являє собою лінійну або розгалужену (C_1 - C_6)алкільну групу, одержуючи сполуку формули (IV):



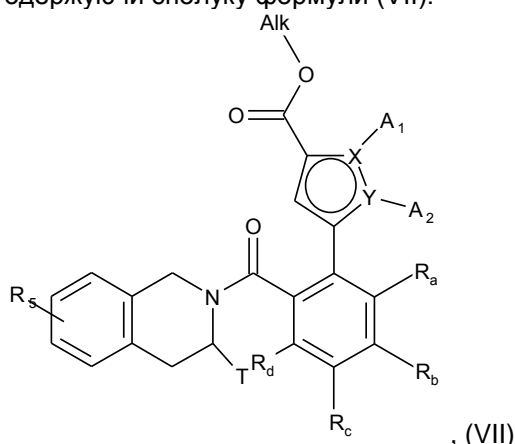
15 в якій A_1 , A_2 , X, Y, R_a , R_b , R_c та R_d є такими, як визначено в п. 1, та Alk є таким, як визначено вище, де альдегідну функціональну групу сполуки формули (IV) окиснюють до карбонової кислоти, утворюючи сполуку формули (V):



в якій A_1 , A_2 , X, Y, R_a , R_b , R_c та R_d є такими, як визначено в п. 1, та Alk є таким, як визначено вище, де сполуку формули (V) потім піддають пептидному сполученню зі сполукою формули (VI):



в якій Т та R₅ є такими, як визначено в п. 1, одержуючи сполуку формули (VII):



в якій A₁, A₂, X, Y, R_a, R_b, R_c, R_d, T та R₅ є такими, як визначено в п. 1, та Alk є таким, як визначено вище,

де естерну функціональну групу сполуки формули (VII) гідролізують, одержуючи відповідну карбонову кислоту або карбоксилат, які можуть бути перетворені в похідну кислоти, таку як відповідний ацилхлорид або ангідрид, перед тим як сполучають з аміном NHR₃R₄, в якому R₃ та R₄ мають ті самі значення, як і в п. 1, перед тим як піддають дії пірофосфату, фосфонату або фосфорильної сполуки за основних умов, де для сполуки, одержаної таким чином, існує можливість бути гідролізованою або гідрогенолізованою, одержуючи сполуку формули (I).

12. Фармацевтична композиція, що містить сполуку формули (I) за будь-яким із пп. 1-10 або її адитивну сіль з фармацевтично прийнятною кислотою або основою в поєднанні з одним або більше фармацевтично прийнятними експіцієнтами.

13. Застосування фармацевтичної композиції за п. 12 у виробництві лікарського засобу для застосування як про-апоптичного агенту.

14. Застосування фармацевтичної композиції за п. 13 у виробництві лікарського засобу, призначеного для лікування аутоімунних захворювань та захворювань імунної системи або раку.

15. Застосування за п. 14, фармацевтичної композиції у виробництві лікарського засобу, призначеного для лікування раку сечового міхура, головного мозку, молочної залози та матки, хронічних лімфоїдних лейкозів, колоректального раку, раку стравоходу та печінки, лімфобластного лейкозу, неходжкінських лімфом, меланом, злоякісних гемопатій, мієлом, раку яєчника, недрібноклітинного раку легенів, раку передміхурової залози та дрібноклітинного раку легенів.

16. Застосування сполуки формули (I) за будь-яким із пп. 1-10 або її адитивної солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою, у виробництві лікарського засобу, призначеного для лікування раку сечового міхура, головного мозку, молочної залози та матки, хронічних лімфоїдних лейкозів, колоректального раку, раку стравоходу та печінки, лімфобластного лейкозу, неходжкінських лімфом, меланом, злоякісних гемопатій, мієлом, раку яєчника, недрібноклітинного раку легенів, раку передміхурової залози та дрібноклітинного раку легенів.

17. Комбінація сполуки формули (I) за будь-яким із пп. 1-10 з протираковим агентом, вибраним з генотоксичних агентів, мітотичних отрут, антиметаболітів, інгібіторів протеосом, інгібіторів кіназ та антитіл.

18. Фармацевтична композиція, яка містить комбінацію за п. 17 в комбінації з одним або більше фармацевтично прийнятними експіцієнтами.

19. Комбінація за п. 17 для застосування в лікуванні раку.

20. Застосування комбінація за п. 17 у виробництві лікарського засобу для застосування в лікуванні раку.

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601