



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **119243** (13) **C2**
(51) МПК (2019.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 519/00

A61K 31/4709 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

A61P 35/00

A61P 37/00

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

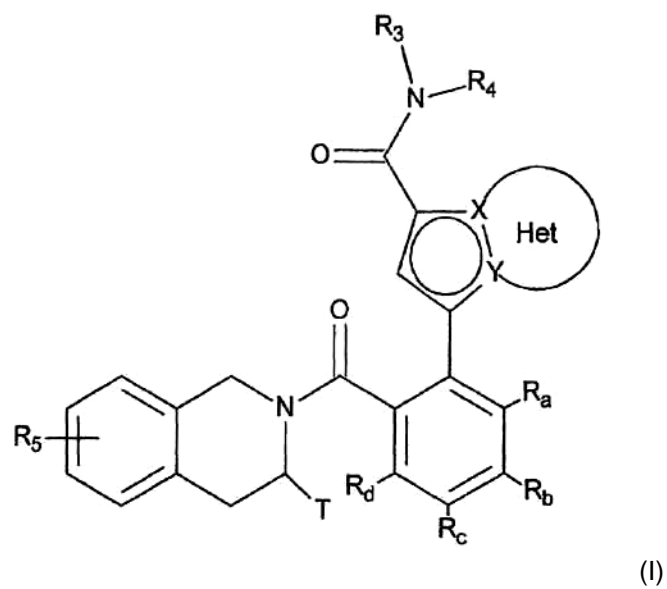
<p>(21) Номер заявки: а 2016 01430</p> <p>(22) Дата подання заявки: 22.07.2014</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 27.05.2019</p> <p>(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 13/57265</p> <p>(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 23.07.2013</p> <p>(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: FR</p> <p>(41) Публікація відомостей про заявку: 11.04.2016, Бюл.№ 7</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 27.05.2019, Бюл.№ 10</p> <p>(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: РСТ/FR2014/051885, 22.07.2014</p>	<p>(72) Винахідник(и): Ле Тіран Арнод (FR), Ле Дігуарер Тьєррі (FR), Старк Жером-Бенуа (FR), Анлан Жан-Мішель (FR), де Нантей Гійом (FR), Генесте Олів'єс (FR), Девідсон Джеймс Едвард Пол (GB), Маррей Джеймс Брук (GB), Чен Ай-Джен (GB)</p> <p>(73) Власник(и): ЛЕ ЛАБОРАТУАР СЕРВЬЄ, 35 rue de Verdun, F-92284 Suresnes, France (FR), ВЕРНАЛІС (АР ЕНД ДІ) ЛІМІТЕД, 100 Berkshire Place, Wharfedale Road, Winnersh, Berkshire RG41 5RD, United Kingdom (GB)</p> <p>(74) Представник: Петошевіч Діна Анатоліївна, реєстр. №284</p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2012/162365 A1 WO 2006/023778 A2 WO 2013/110890 A1</p>
---	--

(54) СПОЛУКИ ІНДОЛІЗИНУ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ І ФАРМАЦЕВТИЧНІ КОМПОЗИЦІЇ, ЩО ЇХ МІСТЯТЬ

(57) Реферат:

Винахід стосується сполуки формули (I), де R_a , R_b , R_c , R_d , T, R_3 , R_4 , R_5 , X, Y і Het є такими, як визначено у описі, а також фармацевтичної композиції на основі сполуки формули (I) для лікування злоякісних пухлин.

UA 119243 C2



Даний винахід стосується нових сполук індозоліну, способу їх одержання і фармацевтичних композицій, що їх містять.

Сполуки даного винаходу є новими і мають дуже цінні фармакологічні характеристики в галузі апоптозу та онкології.

Апоптоз, або запрограмована клітинна смерть, є фізіологічним процесом, який має вирішальне значення для ембріонального розвитку і підтримання тканинного гомеостазу.

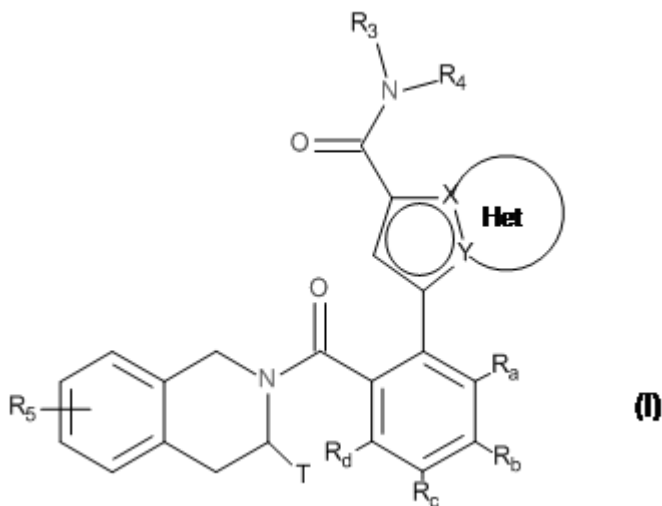
Клітинна смерть апоптозного типу включає морфологічні зміни, такі як конденсація ядра, фрагментація ДНК, а також біохімічні явища, такі як активація каспаз, які викликають пошкодження ключових структурних компонентів клітини, що викликають таким чином її розбирання і смерть. Регулювання процесу апоптозу є складним і включає в себе активацію або пригнічення кількох внутрішньоклітинних сигнальних шляхів (Cory S. et al., Nature Review Cancer, 2002, 2, 647-656).

Дерегуляція апоптозу бере участь у деяких патологіях. Підвищений апоптоз пов'язаний з нейродегенеративними захворюваннями, такими як хвороба Паркінсона, хвороба Альцгеймера та ішемія. І навпаки, порушення у здійсненні апоптозу відіграють значну роль у розвитку злоякісних пухлин і їх хімічної стійкості, в автоімунних захворюваннях, запальних захворюваннях і вірусних інфекціях. Відповідно, відсутність апоптозу є однією з характерних фенотипічних ознак злоякісних пухлин (Hanahan D. et al., Cell, 2000 100, 57-70).

Антиапоптозні білки сімейства Bcl-2 пов'язані з численними патологіями. Участь білків сімейства Bcl-2 описана в численних видах злоякісних пухлин, таких як колоректальні злоякісні пухлини, злоякісні пухлини молочної залози, дрібноклітинний рак легенів, недрібноклітинний рак легенів, злоякісні пухлини сечового міхура, злоякісні пухлини яєчників, злоякісні пухлини передміхурової залози, хронічний лімфлейкоз, фолікулярна лімфома, міелома, злоякісні пухлини передміхурової залози тощо. Надлишкова експресія антиапоптотичних білків сімейства Bcl-2 бере участь у онкогенезі, стійкості до хіміотерапії і в клінічному прогнозі пацієнтів, що страждають від злоякісних пухлин. Отже, існує терапевтична потреба у сполуках, які інгібують антиапоптозну активність білків сімейства Bcl-2.

На додаток до того, що вони нові, сполуки даного винаходу мають проапоптотичні властивості, що робить можливим їх застосування при патологіях, які включають порушення апоптозу, таких як, наприклад, при лікуванні злоякісних пухлин, аутоімунних захворювань і захворювань імунної системи.

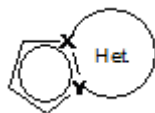
Даний винахід особливо стосується сполук формули (I):



35

де

♦ X і 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,



40

♦ залишок Het групи

являє собою необов'язково заміщене ароматичне або

неароматичне кільце, яке складається з 5, 6 або 7 членів кільця, яке може містити, на додаток до атома азоту, яким є X або Y, від одного до 3 гетероатомів, незалежно вибраних з кисню, сірки та азоту, при цьому мається на увазі, що вказаний азот може бути заміщений групою, що являє собою атом водню, лінійну або розгалужену (C₁-C₆)алкільну групу або групу -C(O)-O-Alk, де Alk є лінійною або розгалуженою (C₁-C₆)алкільною групою,

♦ Т являє собою атом водню, лінійну або розгалужену (C₁-C₆)алкільну групу, необов'язково заміщену від одного до трьох атомами галогену, групу (C₂-C₄)алкіл-NR₁R₂ або групу (C₁-C₄)алкіл-OR₆,

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

або R₁ і R₂ утворюють з атомом азоту, до якого вони приєднані, 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)ціклоалкіл-(C₁-C₆)алкільну групу, де алкільний залишок є лінійним або розгалуженим, гетероциклоалкільну групу, арильну групу або гетероарильну групу, при цьому мається на увазі, що один або більше з атомів вуглецю з попередніх груп, або з їх можливих заступників, можуть бути дейтерованим,

♦ 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 з атомів вуглецю з попередніх груп, або з їх можливих заступників, може бути дейтерованим,

♦ R₅ являє собою атом водню або галогену, лінійну або розгалужену (C₁-C₆)алкільну групу, або лінійну або розгалужену (C₁-C₆)алкоксигрупу,

♦ R₆ являє собою атом водню або лінійну або розгалужену (C₁-C₆)алкільну групу,

♦ R_a, R_b, R_c і R_d, кожен незалежно один від одного, являють собою R₇, атом галогену, лінійну або розгалужену (C₁-C₆)алкоксигрупу, гідроксигрупу, лінійну або розгалужену (C₁-C₆)полігалокільну 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, до яких вони приєднані, кільце, яке складається з від 5 до 7 членів кільця, які можуть містити від одного до 2 гетероатомів, вибраних з кисню і сірки, при цьому мається на увазі, що один або кілька атомів вуглецю визначеного вище кільця може бути дейтерованим або заміщеним від однієї до 3 групами, вибраними з галогену і лінійного або розгалуженого (C₁-C₆)алкілу,

♦ R₇ і R_{7'}, кожен 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 і R_{7'}, разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероцикл, що складається з від 5 до 7 членів кільця,

при цьому мається на увазі, що:

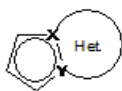
- "арил" означає фенільну, нафтильну, біфенільну або інденільну групу,

- "гетероарил" означає будь-яку моно- або біциклічну групу, яка має в своєму складі від 5 до 10 членів кільця, що містить щонайменше один ароматичний залишок і містить від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з кисню, сірки та азоту (у тому числі четвертинні атоми азоту),

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

- "гетероциклоалкіл" означає будь-яку моно- або біциклічну, неароматичну, конденсовану або спірогрупу, що містить від 3 до 10 членів кільця і містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з кисню, сірки, SO, SO₂ і азоту,

при цьому для арильних, гетероарильних, циклоалкільних і гетероциклоалкільних груп, визначених таким чином, а також для алкільних, алкенільних, алкінільних і алкоксигруп можливо бути заміщеними від 1 до 3 групами, вибраними з необов'язково заміщених, лінійних або розгалужених (C₁-C₆)алкілу, (C₃-C₆)спіро, необов'язково заміщених, лінійних або розгалужених (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)алкіл-S-, гідрокси, оксо (або N-оксиду, де це доцільно), нітро, ціано, -COOR', -OCOR', NR'R'', лінійного або розгалуженого (C₁-C₆)полігалокільну, трифторметокси, (C₁-C₆)алкілсульфонілу, галогену, необов'язково заміщеного арилу, гетероарилу, арилокси, арилтіо, циклоалкілу, гетероциклоалкілу, необов'язково заміщеного одним або більше галогенними атомами або алкільними групами, при цьому мається на увазі, що R' і R'', кожен незалежно від іншого, являють собою атом водню або необов'язково заміщену, лінійну або розгалужену (C₁-C₆)алкільну групу,



при цьому залишок Het групи, визначеної у формулі (I), може бути заміщений від однієї до трьох групами, вибраними з лінійного або розгалуженого (C_1-C_6)алкілу, гідрокси, лінійного або розгалуженого (C_1-C_6)алкокси, $NR_1'R_1''$ і галогену, при цьому мається на увазі, що R_1' і R_1'' є такими, як визначено для груп R' і R'' , згаданих вище,

їх енантіомерів і діастереоізомерів, а також їх адитивних солей з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

Серед фармацевтично прийнятних кислот можуть бути згадані, не маючи на увазі жодних обмежень, соляна кислота, бромистоводнева кислота, сірчана кислота, фосфонова кислота, оцтова кислота, трифтороцтова кислота, молочна кислота, піровиноградна кислота, маленова 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 можна назвати, не маючи на увазі жодних обмежень, гідроксид натрію, гідроксид калію, триетиламін, трет-бутиламін тощо.

Переважно, група:



являє собою одну з наступних груп: 5,6,7,8-тетрагідроіндолізін, необов'язково заміщений аміногрупою; індолізін; 1,2,3,4-тетрагідропіроло[1,2-а]піразин, необов'язково заміщений метилом; піроло[1,2-а]піримідин. Групи 5,6,7,8-тетрагідроіндолізинової і індолізинової є більш переважними.

У переважних сполук за винаходом Т являє собою атом водню, метильну групу (і особливо (R)-метил), 2-(морфолін-4-іл)етильну групу, 3-(морфолін-4-іл)пропіл, $-CH_2-OH$, 2-аміноетил, 2-(3,3-дифторопіперидин-1-іл)етил, 2-[(2,2-дифторетил)аміно]етил або 2-(3-метоксиазетидин-1-іл)етил.

Переважно, R_a і R_d кожний являє собою атом водню і (R_b, R_c), разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднуються, утворюють 1,3-діоксоланову групу або 1,4-діоксанову групу; або R_a , R_c і R_d кожний являє собою атом водню і R_b являє собою водень, галоген, метил або метокси; або R_a , R_b і R_d кожний являє собою атом водню і R_c являє собою гідрокси або метокси групу. Більш переважно, R_a і R_d кожен являє собою атом водню і (R_b, R_c), разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднуються, утворюють 1,3-діоксоланову групу; або R_a , R_c і R_d кожен являє собою атом водню і R_b являє собою галоген.

Переважною R_4 групою є 4-гідроксифеніл.

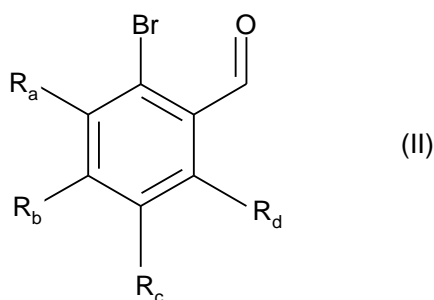
У переважних сполуках за винаходом R_3 являє собою лінійну (C_1-C_6)алкільну, арильну або гетероарильну групу, причому останні дві групи можуть бути заміщені від однієї до трьох групами, вибраними з галогену, лінійного або розгалуженого (C_1-C_6)алкілу, лінійного або розгалуженого (C_1-C_6)алкокси, ціано і гетероциклоалкіл-(C_1-C_6)алкілу, де алкільний залишок є лінійним або розгалуженим. Ще більш переважно, R_3 являє собою гетероарильну групу, вибрану з наступної групи: 1H-індол, 2,3-дигідро-1H-індол, 1H-індазол, піридин, 1H-піроло[2,3-b]піридин, 1H-піразол, імідазо[1,2-a]піридин, піразоло[1,5-a]піримідин, [1,2,4]триазоло[1,5-a]піримідин, і 1H-піразоло[3,4-b]піридин, з яких всі можуть бути заміщені лінійною або розгалуженою (C_1-C_6)алкільною групою.

Переважні сполуки за винаходом включені в таку групу:

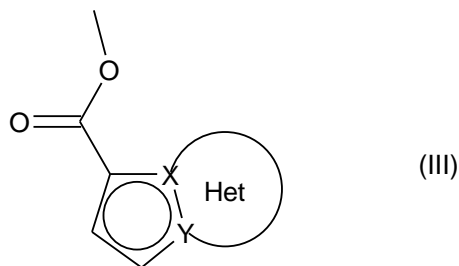
- N-(4-гідроксифеніл)-3-(6-([(3R)-3-метил-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл)-1,3-бензодіоксол-5-іл)-N-{1-[2-(морфолін-4-іл)етил]-1H-індол-5-іл}-5,6,7,8-тетрагідроіндолізін-1-карбоксамід,
- N-(4-гідроксифеніл)-3-(6-([(3S)-3-[2-(морфолін-4-іл)етил]-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл)-1,3-бензодіоксол-5-іл)-N-феніл-5,6,7,8-тетрагідроіндолізін-1-карбоксамід,
- N-{3-фтор-4-[2-(морфолін-4-іл)етокси]феніл}-N-(4-гідроксифеніл)-3-(6-([(3R)-3-метил-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл)-1,3-бензодіоксол-5-іл)індолізін-1-карбоксамід,
- 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-карбоксамід,
- N-(4-гідроксифеніл)-3-(6-([(3R)-3-метил-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл)-1,3-бензодіоксол-5-іл)-N-(2-метилпіридин-4-іл)індолізін-1-карбоксамід,
- 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-карбоксамід,

- N-(4-гідроксифеніл)-3-(6-[[[(3R)-3-[3-(морфолін-4-іл)пропіл]-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]-1,3-бензодіоксол-5-іл)-N-феніл-5,6,7,8-тетрагідроіндолізін-1-карбоксамід,
 - N-(2,6-диметилпіридин-4-іл)-N-(4-гідроксифеніл)-3-(6-[[[(3R)-3-метил-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]-1,3-бензодіоксол-5-іл)індолізін-1-карбоксамід,
 5 - N-(4-гідроксифеніл)-3-(6-[[[(3R)-3-метил-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]-1,3-бензодіоксол-5-іл)-N-(піридин-4-іл)- 5,6,7,8-тетрагідро індолізін-1-карбоксамід,
 - 3-(5-хлор-2-[[[(3R)-3-метил-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]феніл)-N-(4-гідроксифеніл)-N-(1-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)індолізін-1-карбоксамід,
 - N-(4-гідроксифеніл)-N-(2-метоксипіридин-4-іл)-3-(6-[[[(3R)-3-метил-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]-1,3-бензодіоксол-5-іл)індолізін-1-карбоксамід,
 10 2(1H)-іл]карбоніл]-1,3-бензодіоксол-5-іл)індолізін-1-карбоксамід,
 їх енантиомери і діастереоізомери, а також їх адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

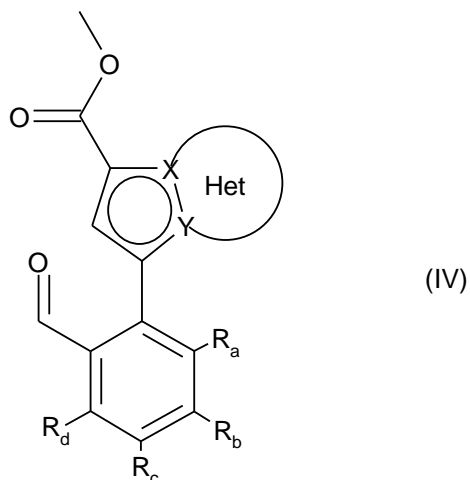
Даний винахід також стосується способу одержання сполук формули (I), який відрізняється тим, що як початковий матеріал використовують сполуку формули (II):



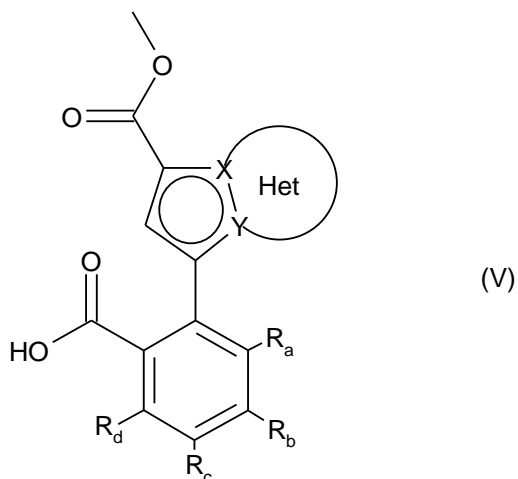
де R_a , R_b , R_c і R_d є такими, як визначено для формули (I), яку піддають реакції Хека, у водному або органічному середовищі, в присутності паладієвого каталізатора, основи, фосфіну і сполуки формули (III):



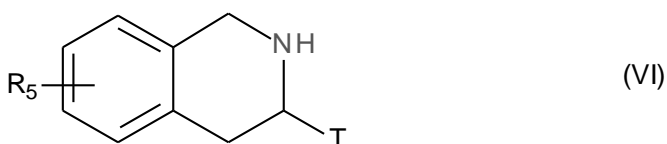
де X, Y і Het є такими, як визначено для формули (I), з одержанням сполуки формули (IV):



де R_a , R_b , R_c , R_d , X, Y і Het є такими, як визначено для формули (I), альдегідну групу сполуки формули (IV) окислюють до карбонової кислоти з утворенням сполуки формули (V):

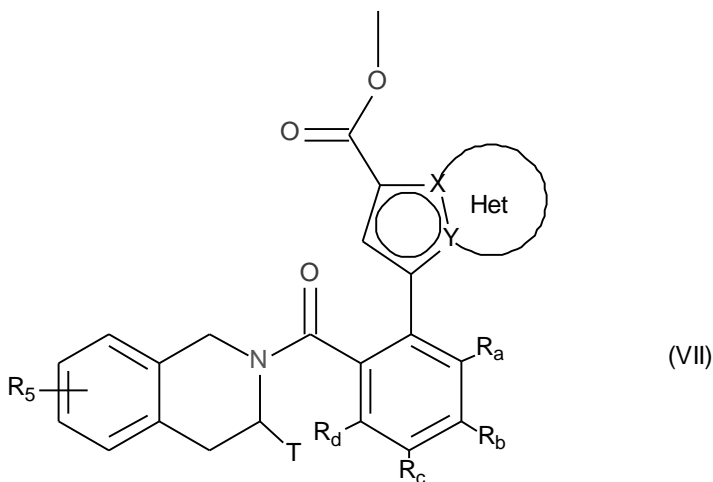


де R_a , R_b , R_c , R_d , X , Y і Het є такими, як визначено для формули (I),
 сполуку формули (V) потім піддають реакції утворення пептидного зв'язку із сполукою
 формули (VI):



5

де T і R_5 є такими, як визначено для формули (I),
 з одержанням сполуки формули (VII):



де R_a , R_b , R_c , R_d , T , R_5 , X , Y і Het є такими, як визначено для формули (I),
 естерну групу сполуки формули (VII) гідролізують з одержанням відповідної карбонової
 кислоти або карбоксилату, який може бути перетворений в похідне кислоти, таке як відповідний
 хлорангідрид або ангідрид, перед поєднанням з аміном NHR_3R_4 , в якому R_3 і R_4 мають ті самі
 значення, як і в формулі (I), з одержанням сполуки формули (I),

ця сполука формули (I) може бути очищена звичайними способами розділення, за бажанням
 вона може бути перетворена в її адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або
 основою і необов'язково може бути розділена на її ізомери звичайним способом розділення,

при цьому мається на увазі, що в будь-який момент, який вважатиметься прийнятним в ході
 описаного вище способу, певні групи (гідрокси, аміно ...) реагентів або проміжних сполук синтезу
 можуть бути захищені, а потім позбавлені захисту відповідно до вимог синтезу.

Більш конкретно, коли одна з груп R_3 або R_4 аміну NHR_3R_4 є заміщеною гідроксильною
 групою, остання може бути заздалегідь піддана реакції захисту перед будь-яким поєднанням з
 карбоною кислотою, утвореною із сполуки формули (VII), або з її відповідною похідною
 кислотою; одержану захищену сполуку формули (I) в подальшому піддають реакції зняття
 захисту і потім необов'язково перетворюють на одну з її адитивних солей з фармацевтично

прийнятною кислотою або основою.

Сполуки формул (II), (III), (VI) і амін NHR_3R_4 або є комерційно доступними, або можуть бути одержані фахівцем у цій галузі з застосуванням звичайних хімічних реакцій, описаних в літературі.

5 Фармакологічне дослідження сполук за винаходом показало, що вони мають проапоптотичні властивості. Здатність відновити процес апоптозу в ракових клітинах становить великий терапевтичний інтерес при лікуванні злоякісних пухлин, аутоімунних захворювань і захворювань імунної системи.

10 Конкретніше, сполуки за винаходом будуть корисні в лікуванні хемо- або радіостійких злоякісних пухлин, при злоякісних хворобах крові і дрібноклітинному злоякісних пухлин легенів.

Серед передбачених способів лікування злоякісних пухлин можуть бути згадані, не маючи на увазі жодних обмежень, злоякісні пухлини сечового міхура, головного мозку, молочної залози і матки, хронічні лімфоїдні лейкози, злоякісні пухлини прямої кишки, злоякісні пухлини стравоходу і печінки, лімфобластні лейкози, неходжкінські лімфоми, меланоми, злоякісні хвороби крові, 15 мієломи, злоякісні пухлини яєчників, недрібноклітинний рак легенів, злоякісні пухлини передміхурової залози і дрібноклітинний рак легенів. Серед неходжкінських лімфом можуть бути згадані переважно фолікулярні лімфоми, лімфоми клітин мантиї, дифузні В-крупноклітинні лімфоми, лімфоми з малих лімфоцитів і В-клітинні лімфоми з маргінальної зони.

20 Даний винахід також стосується фармацевтичних композицій, які містять щонайменше одну сполуку формули (I) разом з одним або більше фармацевтично прийнятними наповнювачами.

Серед фармацевтичних композицій за винаходом можуть бути згадані особливо ті, які є придатними для перорального, парентерального, назального, під- або через-шкірного, ректального, язикового, очного або дихального введення, особливо таблетки або драже, 25 під'язикові таблетки, порошки, пакети, капсули, пастилки, льодяники, супозиторії, креми, мазі, шкірні гелі та питні або ін'єкційні ампули.

Дозування залежить від статі, віку і ваги пацієнта, шляху введення, характеру терапевтичних показань або від будь-яких супроводжуючих лікувань, і знаходиться в діапазоні від 0,01 мг до 1 г на 24 годин в один або декілька прийомів.

30 Крім того, даний винахід також стосується поєднання сполуки формули (I) з протираковим засобом, вибраним з генотоксичних засобів, мітотичних отрут, антиметаболітів, протеасомних інгібіторів, інгібіторів кіназ і антитіл, а також фармацевтичних композицій, що містять цей тип поєднання та їх застосування у виробництві лікарських засобів для застосування в лікуванні злоякісних пухлин.

35 Сполуки даного винаходу також можуть бути застосовані в поєднанні з променевою терапією в лікуванні злоякісних пухлин.

Нарешті, сполуки даного винаходу можуть бути сполучені з моноклональними антитілами або їх фрагментами, або сполучені з каркасними білками, які можуть бути спорідненими з моноклональними антитілами, або ні.

40 Фрагменти антитіл слід розуміти як фрагменти Fv, ScFv, Fab, F(ab')₂, F(ab'), типу ScFv-Fc або діатіла, які, як правило, мають таку саму специфічність зв'язування, що і антитіло, від якого вони походять. Відповідно до цього винаходу фрагменти антитіл за винаходом можуть бути одержані з антитіл такими способами, як розщеплення ферментами, такими як пепсин або папаїн, і/або шляхом розриву дисульфідних містків хімічним відновленням. Інакше фрагменти антитіл, описані в цьому винаході, можуть бути одержані за допомогою способів генетичної 45 рекомбінації, також загальновідомих фахівцю в даній галузі, або шляхом синтезу пептидів, за допомогою, наприклад, автоматичного пептидного синтезатора, такого як ті, що поставляє компанія Applied Biosystems тощо.

Під каркасними білками, які можуть бути споріднені з моноклональними антитілами, або ні, мається на увазі білок, який містить, або ні, укладку, характерну для імуноглобуліну, що дає 50 зв'язувальну здатність, подібну до моноклонального антитіла. Фахівець у даній галузі знає, як вибрати вказаний білковий каркас. Конкретно, відомо, що такий каркас, щоб бути вибраним, мусить виявляти кілька наступних ознак (Skerra A., J. Mol. Recogn, 13, 2000, 167-187): філогенетично добре збереження, надійну архітектуру з добре відомою тривимірною молекулярною будовою (а саме, наприклад, кристалографією або ЯМР), малий розмір, відсутність або тільки низький рівень посттрансляційної модифікації, легкість у виробництві, експресії і очищенні. Такий білковий каркас може бути, але без обмеження, будовою, вибраною 55 з групи, що складається з фібронектину і переважно десятого домену фібронектину типу III (FNfn10), ліпокаліну, антикаліну (Skerra A., J. Biotechnol., 2001, 74(4):257-75), похідного білку Z від домену В стафілококового білка А, тіоредоксину А або будь-якого білку з повторним доменом, таким, як "анкіриновий повтор" (Kohl et al., PNAS, 2003, vol.100, №4, 1700-1705), 60

"повтор броненосця", "повтор, багатий на лейцин" або "тетратрикопептидний повтор". Також можна згадати каркасну похідну від токсинів (таких, як наприклад, токсини скорпіона, комах, рослин або молюсків) або білкові інгібітори з нейрональної синтази оксиду азоту (PIN).

Наступні Одержання та Приклади ілюструють винахід, не обмежуючи його будь-яким чином.

5 Загальний порядок дій

Всі реагенти і безводні розчинники були одержані з комерційних джерел і були використані без додаткового очищення або сушіння. Флеш-хроматографію проводять на пристрої ISCO CombiFlash Rf 200i з попередньо заповненими патронами силікагеля (SiliaSep™ F60 (40-63µm, 60Å). Тонкошарову хроматографію проводили з пластинами 5x10 см, покритими силікагелем Merck Type 60 F₂₅₄. Мікрохвильове нагрівання здійснювали за допомогою пристрою CEM Discover® SP.

Аналітична РХ-МС

Сполуки даного винаходу були охарактеризовані високоефективною рідинною хроматографією, сполученою з мас-спектроскопією (ВЕРХ-МС) на пристрої швидкого розділення Agilent HP1200, сполученому з детектором мас 6140 з багаторежимним джерелом (інтервал м/з 150-1000 атомних одиниць маси або а.е.м.) або на пристрої Agilent HP1100, сполученому з детектором мас 1946D з джерелом іонізації електророзпиленням (діапазон м/з 150-1000 а.е.м.). Умови і способи, перераховані нижче, однакові для обох пристроїв.

Виявлення: УФ-виявлення при 230, 254 і 270 нм.

Об'єм вприскування: 2 µL

Мобільні фази: А - вода + 10 ммоль/форміату амонію + 0,08% (об/об) мурашиної кислоти при рН приблизно 3,5.

В - ацетонітрил 95% + 5% А + 0,08% (об/об) мурашиної кислоти

Спосіб А (3,75 хв; або позитивна (поз) або позитивна і негативна (поз/нег) іонізація)

Колонка: 5 мкм Gemini, C18, 30 мм x 4,6 мм (Phenomenex).

Температура: 35°C.

Час (хв)	Розчинник А (%)	Розчинник В (%)	Потік (мл/хв)
0	95	5	2
0,25	95	5	2
2,50	95	5	2
2,55	5	95	3
3,60	5	95	3
3,65	5	95	2
3,70	95	5	2
3,75	95	5	2

Градiєнт:

Спосіб В (1,9 хв; або позитивна (поз) або позитивна і негативна (поз/нег) іонізація)

Колонка: 5 мкм Gemini, C18, 30 мм x 4,6 мм (Phenomenex).

Температура: 35°C.

Градiєнт:

Час (хв)	Розчинник А (%)	Розчинник В (%)	Потік (мл/хв)
0	95	5	1,1
0,12	95	5	1,1
1,30	5	95	1,1
1,35	5	95	1,7
1,85	5	95	1,7
1,90	5	95	1,1
1,95	95	5	1,1

Одержання 1: 6-[1-(метоксикарбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро-3-індолізиніл]-1,3-бензодіоксол-5-карбонова кислота

Стадія А: 1-форміл-2-піперидин-карбонова кислота

До розчину 40 г рацемічної суміші 2-піперидин-карбонової кислоти (0,310 ммоль) в 300 мл мурашиної кислоти, що знаходиться при 0°C, додають по краплях 200 мл (2,15 ммоль) оцтового ангідриду. Суміш потім перемішують при температурі докiлля протягом ночі. Потім реакційну суміш охолоджують до 0 °C, гідролізують додаванням 250 мл води і перемішують протягом півгодини при 0°C перед концентруванням насухо. Одержане таким чином масло розчиняють в

200 мл метанолу і потім концентрують насухо. Зазначений в заголовку продукт одержують у вигляді масла з виходом 98%. Він безпосередньо, без додаткового очищення, використовується на наступній Стадії.

¹H ЯМР: δ (400 МГц; DMSO-d₆; 300 K): 13,0 (m, 1H OH); 8,0-8,05 (2s, 1H альдегід); 4,9-4,5 (2d, 1H α в N і COOH); 4,1-2,6 (m, 2H α в N); 2,2-1,2 (m, 6H піперидин)

ІЧ: ν -OH: 2000-3000 см⁻¹ кислота; ν : >C=O 1703 см⁻¹ широка смуга

Стадія В: метил 5,6,7,8-тетрагідро-1-індолізин-карбоксилат

До розчину 10 г карбонової кислоти, одержаної на стадії А (63,6 ммоль) в 65 мл дихлорметану послідовно додають 13,4 г тозилхлориду (70,4 ммоль), 11,5 мл метил-2-хлоракрилату (113,5 ммоль) і потім по краплях 17,8 мл N,N,N-триетиламіну (127,2 ммоль). Реакційну суміш потім нагрівають зі зворотним холодильником протягом 1 години 30 хвилин. Далі її поміщають при температурі доквілля, і потім додають 5 мл метил-2-хлоракрилату (48,9 ммоль) і, по краплях, 9 мл N,N,N-триетиламіну (64 ммоль). Суміш нагрівають зі зворотним холодильником протягом ночі.

Реакційну суміш потім розбавляють метиленхлоридом, промивають послідовно 1 н розчином HCl, насиченим розчином NaHCO₃ а потім насиченим розчином хлориду натрію до одержання нейтрального рН. Органічну фазу потім сушать над MgSO₄, фільтрують, концентрують насухо й очищують хроматографією на силікагелі (в градієнті гептану/етилацетату). Зазначений в заголовку продукт одержують у вигляді масла.

¹H ЯМР: δ (400 МГц; CDCl₃; 300 K): 6,55-6,40 (d, 2H, тетрагідроіндолізин); 3,91 (t, 3H метиловий естер); 3,78 (s, 3H тетрагідроіндолізин); 3,08 (t, 2H, тетрагідроіндолізин); 1,95-1,85 (m, 4H, тетрагідроіндолізин)

ІЧ: ν : >C=O 1692 см⁻¹ естер

Стадія С: метил-3-(6-форміл-1,3-бензодіоксол-5-іл)-5,6,7,8-тетрагідро-1-індолізин-карбоксилат

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) і 7 г ацетату калію (71,4 ммоль), а потім суміш перемішують в атмосфері аргону протягом 20 хвилин. Потім додають 1,3 г паладієвого каталізатора PdCl₂(PPh₃)₂ (1,8 ммоль). Реакційну суміш потім нагрівають при 130 °C протягом однієї години перед додаванням до неї 139 мкл H₂. Нагрівання підтримують при цій самій температурі протягом ночі. Суміш залишають для повернення до температури навколишнього середовища і потім розбавляють етилацетатом. Додають тваринне вугілля (2 г на г продукту) і одержану суміш перемішують при температурі доквілля протягом 1 години, а потім фільтрують. Органічну фазу потім промивають водою, сушать над сульфатом магнію і концентрують насухо. Одержаний сирий продукт очищують на силікагелі (в градієнті гептану/етилацетату). Зазначений в заголовку продукт одержують у вигляді масла.

¹H ЯМР: δ : (400 МГц; DMSO-d₆; 353 K): 9,65 (s, 1H, H альдегід); 7,3-7,15 (2s, 2H, ароматичні H); 6,45 (s, 1H тетрагідроіндолізин); 6,20 (s, 2H метилендіокси); 3,70 (s, 3H метиловий естер); 3,5-4,0 (m, 2H тетрагідроіндолізин); 3,05 (m, 2H тетрагідроіндолізин); 1,85 (m, 4H тетрагідроіндолізин)

ІЧ: ν : >C=O 1695 см⁻¹ естер; ν : >C=O 1674 см⁻¹

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

Одержують і поміщають при 0 °C розчин, що містить 3,37 г сполуки, одержаної на Стадії С (10,3 ммоль) в 9,3 мл ацетону і 8,8 мл (80,24 ммоль) 2-метил-2-бутену. По краплях додають 9,3 мл водного розчину, що містить суміш 3,3 г NaClO₂ (36,05 ммоль) і 3,6 г Na₂PO₄ (25,75 ммоль). Потім суміш перемішують при температурі доквілля протягом 7 годин. Реакційну суміш потім концентрують, щоб видалити ацетон. Одержану тверду речовину далі відфільтровують, промивають водою і сушать при 40 °C у вакуумі протягом ночі. Зазначений в заголовку продукт одержують у вигляді твердої речовини, яку потім використовують без додаткового очищення.

¹H ЯМР: δ (400 МГц; DMSO-d₆; 300 K): 12,10 (m, 1H, H-карбонова кислота); 7,40-6,88 (2s, 2H, ароматичні H); 6,20 (s, 1H, H тетрагідроіндолізин); 6,18 (s, 2H, H метилендіокси); 3,70 (s, 3H, метиловий естер); 3,55 (t, 2H тетрагідроіндолізин); 3,00 (t, 2H тетрагідроіндолізин); 1,80 (m, 4H, H тетрагідроіндолізин)

ІЧ: ν : -OH: 3000-2000 см⁻¹ кислота; ν : >C=O 1686-1676 см⁻¹ естер+кислота; ν : >C=C< 1608 см⁻¹

Одержання 2: 2-[2-(терт-бутоксикарбоніл)-8-(метоксикарбоніл)-1,2,3,4-тетрагідропіроло[1,2-а]піразин-6-іл]-4-хлорбензойна кислота

Стадія A: 1-трет-бутил 3-метил 4-форміл-1,3-піперазиндикарбоксилат

До розчину пентафторфенолу в 520 мл безводного ефіру, який тримають при 0°C, послідовно додають 49 г 1-етил-3-(3'-диметиламінопропіл)-карбодіїмід (286 ммоль), порціями,

і 12 мл мурашиної кислоти (312 ммоль). Одержану суміш перемішують при температурі доквілля протягом 2 годин. Потім до неї додають суміш 32 г 1-требутил 3-метил-1,3-піперазиндикарбоксилату (130 ммоль) і 18 мл триетиламіну (130 ммоль), розчинених в 520 мл CH_2Cl_2 . Одержану суміш перемішують протягом ночі при температурі доквілля. Реакційну суміш гідролізують за допомогою 1 Н водного розчину HCl і екстрагують CH_2Cl_2 . Органічні фази потім об'єднують і промивають спочатку насиченим водним розчином NaHCO_3 а потім насиченим водним розчином NaCl до нейтральної реакції. Після сушіння над MgSO_4 , фільтрування і концентрування насухо, продукт виділяють за допомогою хроматографії на силікагелі (в градієнті петролейного етеру/етилацетату: 0-30%). Зазначений в заголовку продукт одержують у вигляді масла.

^1H : ν : $\text{C}=\text{O}$: 1674-1745 cm^{-1}

m/z ($\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$): 272,1 (M^+); 295,121 ($\text{M}+\text{Na}^+$); 567,253 ($2\text{M}+\text{Na}^+$)

Стадія В: Літію 4-(трет-бутоксикарбоніл)-1-форміл-2-піперазинкарбоксилат

До розчину 28 г сполуки, одержаної на стадії А (103 ммоль), у 515 мл діоксану додають 4,8 г LiOH (113 ммоль), розчиненого в 100 мл H_2O . Одержану суміш перемішують при температурі доквілля протягом 4 годин. Реакційну суміш концентрують насухо і кілька разів співвипаровують з етилацетатом. Зазначений в заголовку продукт одержують у вигляді твердої речовини і безпосередньо використовують на наступній стадії циклізації.

^{13}C ЯМР: δ (500 МГц; DMCO-d_6 ; 300 K): 46 (s, C піперазин); 42-38 (m, C піперазин); 58-53 (s, C піперазин); 28,5 (S, C ^tBu)

^1H : ν : $\text{C}=\text{O}$: 1650 cm^{-1} ; 2800 cm^{-1}

Стадія С: 2-трет-бутил 8-метил 3,4-дигідропіроло[1,2-а]піразин-2,8 (1H)-дикарбоксилат

До суспензії 29 г одержаної на стадії В сполуки (103 ммоль) у 800 мл дихлорметану послідовно додають 24 г тозилхлориду (124 ммоль), 12,6 мл метил-2-хлорацрилату (124 ммоль) і 35 мл триетиламіну (247 ммоль). Суміш перемішують при нагріванні зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Після охолодження реакційну суміш розбавляють етилацетатом і органічну фазу промивають насиченим розчином NaCl до нейтральної реакції. Після сушіння над MgSO_4 , фільтрування і концентрування насухо, зазначений у заголовку продукт виділяють хроматографією на силікагелі (в градієнті петролейний етер/етилацетат : 0-20%) у вигляді твердої речовини.

^1H ЯМР: δ (400 МГц; DMCO-d_6 ; 300 K): 6,8-6,43 (m, 2H, H пірол); 4,75-3,75 (m, 6H, H піперазин); 3,73 (s, 3H, H COOCH_3); 1,48 (s, 9H, H ^tBu)

^1H : ν : $\text{C}=\text{O}$ (сполучений естер): 1712 cm^{-1} ; $\text{C}=\text{O}$ (карбамат): 1677 cm^{-1}

Стадія D: 2-[2-(трет-бутоксикарбоніл)-8-(метоксикарбоніл)-1,2,3,4-тетрагідропіроло[1,2-а]піразин-6-іл]-4-хлоробензойна кислота

Порядок дій відповідає протоколу, описаному на Стадіях С і D в Одержанні 1, із заміною 6-бром-1,3-бензодіоксол-5-карбальдегіду, що використовується на Стадії С, на 2-бром-4-хлорбензальдегід.

Одержання 3: 4-хлор-2-[1-(метоксикарбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро-3-індолізиніл]бензойна кислота

Порядок дій відповідає способу Одержання 1, із заміною 6-бром-1,3-бензодіоксол-5-карбальдегіду, що використовується на Стадії С, на 2-бром-4-хлорбензальдегід.

Одержання 4: 7-[2-(трет-бутоксикарбоніл)-8-(метоксикарбоніл)-1,2,3,4-тетрагідропіроло[1,2-а]піразин-6-іл]-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-карбонова кислота

Стадія А: 2-трет-бутил 8-метил 3,4-дигідропіроло[1,2-а]піразин-2,8(1H)-дикарбоксилат

Порядок дій відповідає способу, описаному на Стадіях А-С Одержання 2.

^1H ЯМР: δ (400 МГц; DMCO-d_6 ; 300 K): 6,8-6,43 (m, 2H, H пірол); 4,75-3,75 (m, 6H, H піперазин); 3,73 (s, 3H, H COOCH_3); 1,48 (s, 9H, H ^tBu)

^1H : ν : $\text{C}=\text{O}$ (сполучений естер): 1712 cm^{-1} ; $\text{C}=\text{O}$ (карбамат): 1677 cm^{-1}

Стадія В: 7-[2-(трет-бутоксикарбоніл)-8-(метоксикарбоніл)-1,2,3,4-тетрагідропіроло[1,2-а]піразин-6-іл]-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-карбонова кислота

Порядок дій відповідає протоколу, описаному на стадіях С і D в Одержанні 1, із заміною 6-бром-1,3-бензодіоксол-5-карбальдегіду, що використовується на Стадії С, на 2-бром-4-хлорбензальдегід.

Одержання 5: 4-хлор-2-[1-(метоксикарбоніл)-3-індолізиніл]бензойна кислота

Стадія А: 1-(карбоксиметил)-1,2-дигідропіридинія бромід

До розчину 16,2 мл піридину (200 ммоль) у 120 мл етилацетату додають порціями 27,8 г (200 ммоль) бромцтової кислоти. Суміш потім перемішують при температурі доквілля протягом ночі. Одержаний таким чином осад відфільтровують і потім промивають холодним етилацетатом. Після сушіння одержують вказаний в заголовку продукт у вигляді порошку, який

безпосередньо використовують на наступній стадії.

^1H ЯМР: δ (400 МГц; DMSO-d_6 ; 300 К): 9,15 (d, 2H, ароматичні Н піридин); 8,7 (t, 1H, ароматичний Н); 8,25 (t, 2H, ароматичний Н); 5,65 (s, 2H, Н CH_2COOH)

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

5 Стадія В: метил-1-індолізінкарбоксилат

До суспензії 6,55 г солі піридинію, одержаної на Стадії А (30 ммоль), в 240 мл толуолу послідовно додають 16,7 мл метилакрилату (150 ммоль), 4,2 мл триетиламіну (30 ммоль), а потім, порціями, 20,9 г MnO_2 (240 ммоль). Потім одержану суміш нагрівають при 90°C протягом 3 годин. Після охолодження реакційну суміш фільтрують через шар целіту і концентрують

10 насухо. Зазначений в заголовку продукт потім виділяють шляхом очищення на силікагелі (градієнт гептану/етилацетату : 0-10%) у вигляді масла, яке кристалізується в холодному стані.

^1H ЯМР: δ (300 МГц; DMSO-d_6 ; 300 К): 8,5 (d, 1H, Н індолізін); 8,05 (d, 1H, Н індолізін); 7,6 (s, 1H, Н індолізін); 7,15 (m, 2H, Н індолізін); 6,85 (m, 1H, Н індолізін); 4,25 (q, 2H, - $\text{C(O)CH}_2\text{CH}_3$); 1,35 (t, 3H, - $\text{C(O)CH}_2\text{CH}_3$)

15 ІЧ: ν : C=O естер: 1675 cm^{-1} ; ароматичні C=C залишки: 1634 cm^{-1}

Стадія С: 4-хлор-2-[1-(метоксикарбоніл)-3-індолізініл]бензойна кислота

Порядок дій відповідає протоколу, описаному на Стадіях С і D в Одержанні 1, із заміною 6-бром-1,3-бензодіоксол-5-карбальдегіду, що використовується на Стадії С, на 2-бром-4-хлорбензальдегід.

20 Одержання 6: 2-[2-(трет-бутоксикарбоніл)-8-(метоксикарбоніл)-1,2,3,4-тетрагідропіроло[1,2-а]піразин-6-іл]-4-фторбензойна кислота

Порядок дій відповідає протоколу, описаному в Одержанні 2, із заміною 2-бром-4-хлорбензальдегіду, що використовується на Стадії D, на 2-бром-4-фторбензальдегід.

25 Одержання 7: 6-[2-(трет-бутоксикарбоніл)-8-(метоксикарбоніл)-1,2,3,4-тетрагідропіроло[1,2-а]піразин-6-іл]-1,3-бензодіоксол-5-карбонова кислота

Порядок дій відповідає протоколу, описаному в Одержанні 2, із заміною 2-бром-4-хлорбензальдегіду, що використовується на Стадії D, на 6-бром-1,3-бензодіоксол-5-карбальдегід.

30 Одержання 8: 6-[1'-(метоксикарбоніл)-5',6'-дигідро-8'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,7'-індолізін]-3'-іл]-1,3-бензодіоксол-5-карбонова кислота

Стадія А: метил 8-форміл-1,4-діокса-8-азаспіро[4,5]декан-7-карбоксилат

24 г метил 1,4-діокса-8-азаспіро[4,5]декан-9-карбоксилату (111 ммоль) розчиняють у 80 мл етилацетату і 80 мл дихлорметану. Додають 26 г (4-нітрофеніл)форміату (155 ммоль), і суміш перемішують при температурі довкілля протягом 1 години. Реакційну суміш упарюють насухо і розчиняють у етилацетаті. Органічну фазу потім послідовно промивають 1 н розчином NaOH , водою і потім насиченим розчином NH_4Cl до одержання нейтрального рН. Потім її сушать над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують насухо. Одержане таким чином масло очищують флеш-хроматографією (в градієнті гептан/етилацетат). Зазначений в заголовку продукт одержують у вигляді масла.

40 ^1H ЯМР: δ (400 МГц; DMSO-d_6 ; 300 К): 8,15 (s, 1H, CHO); 5,0-4,75 (m, 1H, третинний Н); 4,3-3,7 (m, 5H, 4H етилендіокси + 1H аліфатичний піперидин); 3,70 (s, 3H, Me); 3,4-2,9 (2m, 1H, Н аліфатичний піперидин); 2,3-1,75 (m, 2H, Н аліфатичний піперидин); 1,7-1,5 (m, 2H, Н аліфатичний піперидин)

Стадія В: 8-форміл-1,4-діокса-8-азаспіро[4,5]декан-7-карбонова кислота

45 15,25 г одержаної на стадії А сполуки (62,7 ммоль) розчиняють у 160 мл діоксану. 125 мл 1М розчину KOH додають по краплях і одержану суміш перемішують при температурі довкілля протягом 1 години. Потім до неї додають 125 мл 1 М HCl і сполуку екстрагують дихлорметаном. Органічну фазу сушать над MgSO_4 , фільтрують і концентрують насухо. Зазначений в заголовку продукт одержують у вигляді порошку.

50 ^1H ЯМР: δ (400 МГц; DMSO-d_6 ; 300 К) 13,5-12 (m, 1H, OH); 8,1+8,0 (2s, 1H, CHT); 4,9+4,6 (2m, 1H, третинний Н); 4,0-3,8 (m, 4H, етилендіокси); 4,2+3,7 (2 ms, 1H, Н аліфатичний піперидин); 3,4+2,9 (2m, 1H, Н аліфатичний піперидин); 2,4-1,5 (m, 4H, Н аліфатичний піперидин)

ІЧ: ν : OH: $3500\text{--}2000\text{ cm}^{-1}$; $-\text{C=O}$ (кислота+альдегід): $1731\text{+}1655\text{ cm}^{-1}$

55 Стадія С: метил-5',6'-дигідро-8'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,7'-індолізін]-1'-карбоксилат

До розчину 13,5 г (62,7 ммоль) кислоти, одержаної на Стадії В, в 380 мл дихлорметану, послідовно додають 39,5 мл (238,4 ммоль) триетиламіну, а потім, порціями, 12,5 г (65,6 ммоль) пара-толуолсульфонілхлориду і 23,7 мл (238,4 ммоль) метил хлоракрилату. Одержану суміш перемішують при 80°C протягом 18 годин. Реакційну суміш потім фільтрують через целіт. Потім фільтрат промивають насиченим розчином NaHCO_3 , а потім насиченим розчином NH_4Cl .

60

Органічну фазу сушать над MgSO_4 , фільтрують і концентрують насухо. Одержане таким чином масло очищують флеш-хроматографією (в градієнті гептан/етилацетат). Продукт одержують у вигляді твердої речовини.

^1H ЯМР: δ (400 МГц; DMCO-d_6 ; 300 К) 6,70 (d, 1H, пірол); 6,40 (d, 1H, пірол); 4,05 (t, 2H, H аліфатичний, піперидин); 4,00 (m, 4H, етилендіокси); 3,70 (s, 3H, метил); 3,15 (s, 2H, H аліфатичний піперидин); 2,05 (t, 2H, H аліфатичний піперидин)

^{13}C : ν : $-\text{C}=\text{O}$ (естер): 1689 cm^{-1}

Стадія D: метил 3'-(6-форміл-1,3-бензодіоксол-5-іл)-5',6'-дигідро-8'H-спіро[1,3-діоксолан-2,7'-індолізін]-1'-карбоксилат

10 Порядок дій відповідає способу Стадії C Одержання 1.

Стадія E: 6-[1'-(метоксикарбоніл)-5',6'-дигідро-8'H-спіро[1,3-діоксолан-2,7'-індолізін]-3'-іл]-1,3-бензодіоксол-5-карбонова кислота

Порядок дій відповідає способу Стадії D Одержання 1.

Одержання 9: 6-[1-(метоксикарбоніл)-3-індолізініл]-1,3-бензодіоксол-5-карбонова кислота

15 Порядок дій відповідає протоколу, описаному в Одержанні 2, із заміною 2-бром-4-хлорбензальдегіду, що використовується на Стадії C, на 6-бром-1,3-бензодіоксол-5-карбальдегід.

Одержання 10: 4-метил-2-[1-(метоксикарбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро-3-індолізініл]бензойна кислота

20 Порядок дій відповідає протоколу, описаному в Одержанні 1, із заміною 6-бром-1,3-бензодіоксол-5-карбальдегіду, що використовується на Стадії C, на 2-бром-4-метилбензальдегід.

Одержання 11: 2-[1-(метоксикарбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро-3-індолізініл]бензойна кислота

25 Порядок дій відповідає протоколу, описаному в Одержанні 1, із заміною 6-бромо-1,3-бензодіоксол-5-карбальдегіду, використовуваному на Стадії C, на 2-бромо-бензальдегід.

Одержання 12: 6-[8-(метоксикарбоніл)піроло[1,2-a]піримідин-6-іл]-1,3-бензодіоксол-5-карбонова кислота

Стадія A: метил піроло[1,2-a]піримідин-8-карбоксилат

30 До розчину 6,2 г метил 2-піримідин-2-іацетату (40,75 ммоль) у 250 мл ацетону послідовно додають 14,04 г (167 ммоль) NaHCO_3 у вигляді порошку, 13,2 мл (203,75 ммоль) хлорацетальдегіду, а потім 3,54 г (40,75 ммоль) броміду літію. Одержану суміш нагрівають при 60 °C протягом 24 годин. Реакційну суміш потім концентрують насухо, розчиняють в етилацетаті, промивають водою, сушать над MgSO_4 , фільтрують і потім концентрують насухо. Одержану таким чином тверду речовину очищують за допомогою хроматографії на силікагелі (AcOEt). Очікуваний продукт одержують у вигляді масла.

Спектр мас:

Емпірична формула: $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$

RX/MS : $m/z=[\text{M}+\text{H}]^+=177$

Стадія B: метил 6-(6-форміл-1,3-бензодіоксол-5-іл)піроло[1,2-a]піримідин-8-карбоксилат

40 До розчину 3,93 г сполуки, одержаної на Стадії A (22,3 ммоль), в 80 мл безводного диметилацетаміду, додають 7,66 г (33,45 ммоль) 6-бром-1,3-бензодіоксол-5-карбальдегіду і 4,4 г (44,6 ммоль) ацетату калію. Одержану суміш дегазують в атмосфері азоту протягом 15 хвилин. Потім до неї додають 1,56 г (2,23 ммоль) каталізатору $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_4$. Реакційну суміш нагрівають при 130 °C протягом 16 годин в інертній атмосфері. Після сушіння осад розчиняють у дихлорметані; одержану суміш фільтрують через шар целіту і потім фільтрат промивають водою, сушать над MgSO_4 і концентрують насухо. Чорну тверду речовину потім хроматографують на силікагелі ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 5%). Очікуваний продукт одержують у вигляді твердої речовини.

Спектр мас:

50 Емпірична формула: $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$

RX/MS : $m/z=[\text{M}+\text{H}]^+=325$

Стадія C: 6-[8-(метоксикарбоніл)піроло[1,2-a]піримідин-6-іл]-1,3-бензодіоксол-5-карбонова кислота

55 До розчину 2,91 г (8,97 ммоль) альдегіду, одержаного на Стадії B, в 140 мл ацетону, охолодженого до 0 °C, додають 2-метилбутен, а потім по краплях суміш 2,8 г (17,94 ммоль) $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ і 2,84 г (31,4 ммоль) NaClO_2 , розчинену в 30 мл води. Одержану суміш перемішують при температурі доквілля протягом 4 годин. Реакційну суміш потім концентрують у вакуумі для видалення ацетону, поміщають при 0 °C і потім підкислюють до $\text{pH}=2-3$, додаючи по краплях 5N розчин HCl . Спостерігають утворення осаду, який відфільтровують, промивають водою а потім діетиловим етером і висушують у вакуумі.

60

¹H ЯМР: δ (400 МГц; DMSO-d₆; 300 K): 12,7 (m, 1H, COOH); 8,45 (d, 1H, ароматичний H, H-піроло[1,2-а]піримідин); 8,19 (d, 1H, ароматичний H, H-піроло[1,2-а]піримідин); 6,9 (dd, 1H, ароматичний H, H-піроло[1,2-а]піримідин); 7,51 (s, 1H, ароматичний H); 7,21 (s, 1H, ароматичний H); 7,07 (s, 1H, ароматичний H); 6,2 (s, 2H, аліфатичні H, O-CH₂-O); 3,8 (s, 3H, аліфатичні H, COOCH₃)

IR: ν -OH-: 3300-1800 см⁻¹; ν -CO-: 1705 см⁻¹, ν >C=C<: 1616 см⁻¹

Одержання 13: 4-метокси-2-[1-(метоксикарбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро-3-індолізініл]бензойна кислота

Порядок дій відповідає протоколу, описаному в Одержанні 1, із заміною 6-бромо-1,3-бензодіоксол-5-карбальдегіду, що використовується на Стадії С, на 2-бромо-4-метоксибензальдегід.

Одержання 14: 5-метокси-2-[1-(метоксикарбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро-3-індолізініл]бензойна кислота

Порядок дій відповідає протоколу, описаному в Одержанні 1, із заміною 6-бромо-1,3-бензодіоксол-5-карбальдегіду, що використовується на Стадії С, на 2-бромо-5-метоксибензальдегід.

Одержання 15: 7-[1-(метоксикарбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро-3-індолізініл]-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-карбонова кислота

Порядок дій відповідає способу Одержання 1, із заміною 6-бромо-1,3-бензодіоксол-5-карбальдегіду, що використовується на Стадії С, на 7-бромо-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-карбальдегід.

Одержання 16: 2-[1-(метоксикарбоніл)-3-індолізініл]бензойна кислота

Порядок дій відповідає способу Одержання 5, із заміною 2-бром-4-хлорбензальдегіду, що використовується на Стадії С, на 2-бром-бензальдегід.

Одержання 17: 4-фтор-2-[1-(метоксикарбоніл)-3-індолізініл]бензойна кислота

Порядок дій відповідає способу Одержання 5, із заміною 2-бром-4-хлорбензальдегіду, що використовується на Стадії С, на 2-бром-4-фторбензальдегід.

Одержання 18: 4-фтор-2-[1-(метоксикарбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро-3-індолізініл]бензойна кислота

Порядок дій відповідає способу Одержання 1, із заміною 6-бром-1,3-бензодіоксол-5-карбальдегіду, що використовується на Стадії С, на 2-бром-4-фторбензальдегід.

Одержання 1': (3R)-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

До розчину 30,2 г [(3S)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-3-іл]метанолу (185 ммоль) у 750 мл дихлорметану послідовно додають 91,71 г тозилхлориду (481 ммоль) і потім по краплях 122,3 мл N,N,N-триетиламіну (740 ммоль). Реакційну суміш потім перемішують при температурі довкілля протягом 20 годин. Потім її розбавляють дихлорметаном, промивають послідовно 1М розчином HCl, насиченим розчином NaHCO₃ а потім насиченим розчином NaCl до нейтральної реакції. Органічну фазу потім сушать над MgSO₄, фільтрують і концентрують насухо. Одержану тверду речовину розчиняють в мінімальному об'ємі дихлорметану і потім додають циклогексан до утворення осаду. Цей осад тоді відфільтровують і промивають циклогексаном. Після сушіння одержують вказану в заголовку речовину у вигляді кристалів.

¹H ЯМР: δ (400 МГц; DMSO-d₆; 300 K): 7,75 (d, 2H, ароматичний Hs, орто O-тозил); 7,6 (d, 2H, ароматичні H, орто N-тозил); 7,5 (d, 2H, ароматичні H, мета O-тозил); 7,3 (d, 2H, ароматичні H, мета N-тозил); 7,15-6,9 (m, 4H, ароматичні H, тетрагідроізохінолін); 4,4-4,15 (dd, 2H, ароматичні H, тетрагідроізохінолін); 4,25 (m, 1H, аліфатичний H, тетрагідроізохінолін); 4,0-3,8 (2dd, 2H, аліфатичні H, CH₂-O-тозил); 2,7 (2dd, 2H, аліфатичні H, тетрагідроізохінолін); 2,45 (s, 3H, O-SO₂-Ph-CH₃); 2,35 (s, 3H, N-SO₂-Ph-CH₃)

IR: ν: -SO₂: 1339-1165 см⁻¹

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

До суспензії 8,15 г (214,8 ммоль) LiAlH₄ в 800 мл метил трет-бутилового етеру (MTBE), додають 101,2 г сполуки дітосилу, одержаної на Стадії А (214,8 ммоль), розчиненої в 200 мл MTBE. Одержану суміш тоді нагрівають при 50 °C протягом 2 годин. Її дають охолонути і поміщають при 0 °C, далі до неї додають по краплях 12 мл 5 н розчину NaOH. Одержану суміш перемішують при температурі довкілля протягом 45 хвилин. Одержану таким чином тверду речовину відфільтровують і промивають MTBE а потім дихлорметаном. Потім фільтрат концентрують насухо. Потім одержують зазначений в заголовку продукт у вигляді твердої речовини.

¹H ЯМР: δ (400 МГц; DMSO-d₆; 300 K): 7,70 (d, 2H, ароматичні H, орто N-тозил); 7,38 (d, 2H,

ароматичні Н, мета N-тозил); 7,2-7,0 (m 4Н, ароматичні Н, тетрагідроізохінолін); 4,4 (m, 2Н, аліфатичні Н, тетрагідроізохінолін); 4,3 (m, 1Н, аліфатичний Н, тетрагідроізохінолін); 2,85-2,51 (2dd, 2Н, аліфатичні Н, тетрагідроізохінолін); 2,35 (s, 3Н, N-SO₂-Ph-CH₃); 0,90 (d, 3Н, тетрагідроізохінолін-CH₃)

5 ІЧ: ν: -SO₂: 1332-1154 см⁻¹

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

До розчину 31,15 г (103,15 ммоль) сполуки монотосилу, одержаної на Стадії В, в 500 мл безводного метанолу, додають порціями 3,92 г (161 ммоль) магнієвих стружок. Одержану суміш перемішують при ультразвуковій протягом 96 годин. Далі реакційну суміш фільтрують і тверду речовину кілька разів промивають метанолом. Потім фільтрат концентрують насухо. Після очищення колоночною хроматографією на силікагелі (дихлорметан/EtOH/NH₄OH), зазначений у заголовку продукт одержують у вигляді масла.

10 ¹Н ЯМР: δ (400 МГц; DMSO-d₆; 300 K): 7,05 (m, 4Н, ароматичні Н, тетрагідроізохінолін); 3,90 (m, 2Н, аліфатичні Н, тетрагідроізохінолін); 2,85 (m, 1Н, аліфатичний Н, тетрагідроізохінолін); 2,68-2,4 (2dd, 2Н, аліфатичні Н, тетрагідроізохінолін); 1,12 (d, 3Н, тетрагідроізохінолін-CH₃); 2,9-2,3 (m, широкий, 1Н, НН (тетрагідроізохінолін))

ІЧ: ν: -NH: 3248 см⁻¹

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

20 До розчину 14,3 г (97,20 ммоль) сполуки, одержаної на Стадії С, в 20 мл безводного етанолу, додають по краплях 100 мл 1М розчину HCl в ефірі. Одержану суміш перемішують при температурі доквілля протягом 1 години, а потім фільтрують. Одержані при цьому кристали промивають діетиловим етером. Після сушіння одержують вказану в заголовку речовину у вигляді кристалів.

25 ¹Н NMR: δ (400 МГц; DMSO-d₆; 300 K): 9,57 (m, широкий, 2Н, NH₂⁺ (тетрагідроізохінолін); 7,22 (m, 4Н, ароматичні Н, тетрагідроізохінолін); 4,27 (s, 2Н, аліфатичні Н, тетрагідроізохінолін); 3,52 (m, 1Н, аліфатичний Н, тетрагідроізохінолін); 3,03--2,85 (2dd, 2Н, аліфатичні Н, тетрагідроізохінолін); 1,39 (d, 3Н, тетрагідроізохінолін-CH₃)

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

Одержання 2': (3S)-3-[2-(морфолін-4-іл)етил]-1,2,3,4-тетрагідроізохіноліну гідрохлорид

30 Стадія А: трет-бутил (3S)-3-(2-морфоліно-2-оксо-етил)-3,4-дигідро-1Н-ізохінолін-2-карбоксилат

До розчину 3 г (10,30 ммоль) [(3S)-2-(трет-бутоксикарбоніл)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-3-іл]оцтової кислоти в 100 мл дихлорметану додають по краплях 1,10 мл (11,32 ммоль) морфоліну і, як і раніше по краплях 4,3 мл (30,9 ммоль) триетиламіну, 2,20 г (12,40 ммоль) 1,2-дихлорметану і 1,70 г (1,68 ммоль) гідроксibenзотриазолу. Одержану суміш перемішують при температурі доквілля протягом 15 годин. Потім її розбавляють дихлорметаном, промивають послідовно 1М розчином HCl, насиченим розчином NaHCO₃ а потім насиченим розчином NaCl до нейтральної реакції. Органічну фазу потім сушать над MgSO₄, фільтрують і концентрують насухо. Після очищення колоночною хроматографією на силікагелі (дихлорметан/MeOH), зазначений у заголовку продукт одержують у вигляді масла.

40 ¹Н ЯМР: δ (400 МГц; DMSO-d₆; 300 K): 7,20-7,10 (m, 4Н, ароматичні Н, тетрагідроізохінолін); 4,70 (m, 1Н, аліфатичні Н, СН тетрагідроізохінолін); 4,75-4,20 (2m, 2Н, аліфатичні Н, CH₂ альфа до N тетрагідроізохіноліну); 3,60 (m, 8Н, аліфатичні Н, морфолін); 3,00 і 2,70 (2dd, 2Н, аліфатичний Н, тетрагідроізохінолін); 2,50-2,20 (2d, 2Н, аліфатичні Н, CH₂CO); 1,40 (s, 9Н, ¹Bu)

45 ІЧ: ν: C=O: 1687; 1625 см⁻¹

Стадія В: 1-(морфолін-4-іл)-2-[(3S)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-3-іл]етанону гідрохлорид

50 До розчину 2,88 г (7,18 ммоль) сполуки, одержаної на Стадії А, в 16 мл дихлорметану, додають по краплях 80 мл (80 ммоль) 1М розчину HCl в ефірі. Суміш перемішують при температурі доквілля протягом 15 годин, а далі суспензію фільтрують і осад промивають ефіром. Після сушіння одержують вказану в заголовку речовину у вигляді кристалів.

¹Н ЯМР: δ (400 МГц; DMSO-d₆; 300 K): 9,80-9,50 (m, 2Н, NH₂⁺); 7,30-7,10 (m, 4Н, ароматичні Н, тетрагідроізохінолін); 4,30 (m, 2Н, аліфатичні Н, CH₂ альфа до N тетрагідроізохіноліну); 3,80 (m, 1Н, аліфатичні Н, СН тетрагідроізохінолін); 3,70-3,40 (2m, 8Н, аліфатичні Н, морфолін); 3,15 і 2,8 (m, 4Н, аліфатичні Н, CH₂ тетрагідроізохінолін і CH₂CO)

55 ІЧ: ν: -NH₂⁺: 2800-1900 см⁻¹; ν: C=O: 1620 см⁻¹

Стадія С: (3S)-3-[2-(морфолін-4-іл)етил]-1,2,3,4-тетрагідроізохіноліну гідрохлорид

60 Готують розчин 2,2 г (7,44 ммоль) сполуки, одержаної на Стадії В, в 22 мл МТБЕ і 5 мл дихлорметану. Після охолодження у крижаній бані при температурі 0 °С до нього по краплях додають 15 мл (15 ммоль) 1М розчину LiAlH₄ в тетрагідрофурані. Потім суміш перемішують при температурі доквілля протягом 6 годин. Її поміщають при 0 °С і потім додають по краплях 1 мл 5

н розчину NaOH. Одержану суміш перемішують при температурі доквілля протягом 45 хвилин. Потім тверду речовину відфільтровують і промивають MTBE а потім дихлорметаном і фільтрат концентрують насухо. Одержане таким чином масло розбавляють дихлорметаном і додають до нього по краплях 6,3 мл 1М розчину HCl в ефірі. Одержану суміш перемішують при температурі доквілля протягом 1 години, а потім фільтрують. Одержані при цьому кристали промивають діетиловим етером. Після сушіння одержують вказану в заголовку речовину у вигляді кристалів.

¹H ЯМР: δ (400 МГц; DMSO-d₆; 300 K): 11,35 + 9,80 (2 m, 2H, NH₂⁺); 10,00 (m, H, NH⁺); 7,20 (m, 4H, ароматичні H, тетрагідроізохінолін); 4,30 (s, 2H, аліфатичні H, CH₂ альфа до N тетрагідроізохіноліну); 4,00+3,85 (2m, 4H, аліфатичні H, CH₂ альфа до N морфоліну); 3,70 (m, 1H, аліфатичні H, CH тетрагідроізохінолін); 3,55-3,30 (m, 4H, аліфатичні H, CH в альфа-положенні до O морфоліну і CH₂-морфолін); 3,15 (dd, 1H, аліфатичний H, CH₂ тетрагідроізохінолін); 3,10 (m, 2H, аліфатичний H, CH в альфа-положенні до O морфоліну); 2,90 (dd, 1H, аліфатичний H, CH₂ тетрагідроізохінолін); 2,30+2,15 (2m, 2H, аліфатичний H, CH₂-тетрагідроізохінолін)

ІЧ: ν : NH⁺/NH₂⁺: між 3500 і 2250 см⁻¹; ν : C=C: слабкі 1593 см⁻¹; ν : ароматичні C-H: 765 см⁻¹
Одержання 3': трет-бутил {2-[(3S)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-3-іл]етил}карбамат
Стадія А: бензил (3S)-3-(2-гідроксиетил)-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-карбоксилат
Зазначену в заголовку сполуку одержують, виходячи з (3S)-2-[(бензилокси)карбоніл]-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-3-карбонової кислоти на основі протоколу з літератури (Jinlong Jiang et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 14, 1795, 2004).

Стадія В: бензил(3S)-3-{2-[(метилсульфоніл)окси]етил}-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-карбоксилат

До розчину 10,6 г сполуки, одержаної на Стадії А (35,6 ммоль) в 350 мл безводного CH₂Cl₂, поміщеного при 0°C, послідовно додають 10,1 мл триетиламіну (71,2 ммоль), а потім, по краплях, 3,1 мл метансульфонілхлориду (39 ммоль). Реакційну суміш потім перемішують при температурі доквілля протягом 2 годин. Потім проводять гідроліз, повільно додаючи воду. Продукт кілька разів екстрагують CH₂Cl₂. Органічні фази потім об'єднують і послідовно промивають 1 н розчином HCl, насиченим розчином NaCl, насиченим розчином NaHCO₃ і насиченим розчином NaCl до нейтральної реакції. Їх потім сушать над MgSO₄ і концентрують насухо. Після очищення за допомогою хроматографії на силікагелі (градієнт петролейного етеру/етилацетату), цільовий продукт одержують у вигляді піни.

PX/MS: m/z =(M+H)⁺=375

Стадія С: бензил (3S)-3-(ціанометил)-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-карбоксилат

До розчину 15,4 г одержаної на стадії В сполуки (41,02 ммоль) у 250 мл безводного DMSO додають 22 г (449 ммоль) ціаніду натрію. Одержану суміш потім нагрівають при 60 °C протягом 12 годин. Дають їй охолонути і реакційну суміш потім розбавляють додаванням етилацетату. Потім проводять гідроліз насиченим розчином NaHCO₃. Після екстрагування етилацетатом ще два рази органічні фази об'єднують, промивають H₂O, сушать над MgSO₄ і концентрують насухо. Після очищення хроматографією на силікагелі (гексан/AcOEt : 7/3), цільовий продукт одержують у вигляді масла.

PX/MS: m/z =[M+H]⁺=307,1

Стадія D: бензил (3S)-3-(2-аміноетил)-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-карбоксилат

До розчину 15,4 г сполуки, одержаної на стадії С (50,3 ммоль), в 300 мл безводного ТГФ, поміщеного при 0°C, додають по краплях 1 н розчин BH₃-ТГФ. Реакційній суміші дають поступово охолонути до температури навколишнього середовища, а потім суміш перемішують протягом 14 годин. Реакційну суміш потім гідролізують повільним додаванням насиченого розчину NH₄Cl. Після подвійного екстрагування етилацетатом органічні фази об'єднують і сушать над MgSO₄. Після концентрування насухо одержують цільовий продукт у вигляді піни, який використовують безпосередньо без додаткового очищення на наступній стадії захисту.

Стадія Е: бензил (3S)-3-{2-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]етил}-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-карбоксилат

До розчину 15,6 г сполуки, одержаної на стадії D, (50,3 ммоль) в 670 мл CH₂Cl₂ послідовно додають порціями 13,2 г (60,36 ммоль) Вос₂O, 14 мл триетиламіну (100,6 ммоль) і DMAP в каталітичній кількості. Одержану суміш перемішують при температурі доквілля протягом 5 годин. Реакційну суміш потім гідролізують водою і двічі екстрагують CH₂Cl₂. Органічні фази об'єднують, промивають водою і сушать над MgSO₄. Після концентрування насухо і очищення хроматографією на силікагелі (градієнт гептану/етилацетату), цільовий продукт одержують у вигляді масла.

PX/MS: m/z =(M+H)⁺=411

Стадія F: трет-бутил {2-[(3S)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-3-іл]етил}карбамат

До розчину 10,4 г сполуки, одержаної на Стадії Е (25,5 ммоль), в 210 мл безводного MeOH, додають 2,71 г (2,55 ммоль) Pd/C 10%. Одержану суміш дегазують протягом 30 хвилин і потім перемішують в атмосфері водню протягом 16 годин. Реакційну суміш потім фільтрують і концентрують насухо. Очікуваний продукт одержують у вигляді твердої речовини, яку розчиняють у суміші пентану/Et₂O (90/10), розтирають і фільтрують. Після сушіння вказаний продукт одержують у вигляді твердої речовини.

¹H ЯМР: δ (400 МГц; DMSO-d₆; 300 K): 7,1-6,98 (m, 4H, ароматичні H, тетрагідроізохінолін); 6,83 (m, 1H, CH₂NH₂); 3,85 (s, 2H, аліфатичні H, тетрагідроізохінолін); 3,09 (q, 2H, CH₂NH₂); 2,73 (m, 1H, аліфатичні H, тетрагідроізохінолін); 2,70 і 2,39 (2m, 2H, аліфатичні H, тетрагідроізохінолін); 1,63 (m, 2H, аліфатичні H); 1,38 (s, 9H, NHCOOtBu)

ІЧ: ν: >NH: 3378, -3201 см⁻¹ (амін, амід); ν: >C=O: 1683 см⁻¹ (амід); ν: >NH: 1524 см⁻¹ (амід); ν: >C=O: 1168 см⁻¹

PX/MS: m/z=[M+H]⁺=277

Одержання 4': (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

Порядок дій такий самий, що і на Стадії А Одержання 1'.

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

До суспензії 1 г NaN (60%) (25,08 ммоль) у 30 мл МТБЕ, додають по краплях розчин 5 г трет-бутил 3-морфоліно-3-оксопропаноату (21,81 ммоль) в 20 мл безводного МТБЕ. Цю суспензію перемішують при температурі доквілля протягом 1 години, а потім додають одержану на стадії А сполуку у вигляді порошку. Суміш перемішують при 60 °C протягом 30 годин. Додають 100 мл насиченого розчину хлориду амонію. Одержаний розчин екстрагують дихлорметаном. Потім органічну фазу сушать над MgSO₄, фільтрують і концентрують насухо. Після очищення колоночною хроматографією на силікагелі (дихлорметан/MeOH), зазначений у заголовку продукт одержують у вигляді масла.

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

ІЧ (ATR) см⁻¹: ν: >C=O: 1731 (естер); ν: >C=O: 1644 (амід); ν: -SO₂: 1334-1156; ν: >C-O-C<: 1155; γ: >CH-Ar: 815-746-709

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

До розчину 9,5 г (17,97 ммоль) сполуки, одержаної на стадії В, в 40 мл діоксану, додають по краплях 20 мл 4М розчину HCl в діоксані. Суміш перемішують при температурі доквілля протягом 48 годин і потім розчин концентрують насухо. Після сушіння цільовий продукт одержують у вигляді масла.

¹H ЯМР (400 МГц; DMSO-d₆) δ м.д.: 12,75 (m, 1H), 7,6 (2*d, 2H); 7,3 (2*d, 2H), 7,1/6,95 (2*m, 4H), 4,7/4,2 (d, 2H), 4,25/4,12 (2*m, 1H), 3,9-3,3 (m, 9 H), 2,55 (d, 2H), 2,3 (2*s, 3H), 1,8 (t, 2H)

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

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

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 і потім по краплях 5 мл води. Суміш перемішують при 130°C протягом 1 години, а потім розчин концентрують до ¾. Далі реакційну суміш розбавляють дихлорметаном і послідовно промивають насиченим розчином хлориду літію і насиченим розчином NaCl. Далі органічну фазу сушать над MgSO₄, фільтрують і концентрують насухо. Після очищення колоночною хроматографією на силікагелі (циклогексан/етилацетат), цільовий продукт одержують у вигляді масла.

¹H ЯМР (400 МГц; DMSO-d₆) δ м.д.: 7,65 (d, 2H), 7,3 (d, 2H); 7,15/7 (2m, 4H), 4,6 (d, 1H), 4,25 (d, 1H), 4,2 (m, 1H), 3,5 (m, 4H), 3,4 (2 m, 4H), 2,6 (2d, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,3 (m, 2H), 1,5 (quad., 2 H)

ІЧ (ATR) см⁻¹: ν: >C=O: 1639; ν: -SO₂: 1331-1156; γ: >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 і 14 мл дихлорметану, додають протягом 5 хвилин, порціями, 1,06 г (28 ммоль) алюмогідриду літію. Одержану суміш перемішують при температурі доквілля протягом 15 годин. Потім додають по

краплях 1,5 мл води і перемішують протягом 15 хвилин. Потім додають по краплях 1,5 мл 5М розчину гідроксиду натрію і перемішують протягом 15 хвилин. Реакційну суміш після цього розбавляють МТБЕ і дихлорметаном. Потім суспензію фільтрують і осад промивають МТБЕ і дихлорметаном. Далі органічну фазу сушать над MgSO_4 , фільтрують і концентрують насуху.

Після очищення колоночною хроматографією на силікагелі (дихлорметан/ $\text{EtOH}/\text{NH}_4\text{OH}$), цільовий продукт одержують у формі масла.

^1H ЯМР (400 МГц; DMCO-d_6) δ м.д.: 7,68 (d, 2H), 7,32 (d, 2H); 7,1 (нерозділений пік, 4H), 4,65/4,23 (AB, 2H), 4,2 (m, 1H), 3,55 (t, 4H), 2,7/2,6 (ABx, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,25 (t, 4H), 2,2 (t, 2H), 1,4/1,3 (2m, 4H)

ІЧ (ATR) cm^{-1} : ν : $-\text{SO}_2$: 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, порціями додають 2,0 г (82,3 ммоль) магнієвих стружок. Одержану суміш перемішують при ультразвуку протягом 96 годин. Потім реакційну суміш фільтрують, тверду речовину промивають кілька разів метанолом і фільтрат концентрують насуху. Після очищення колоночною хроматографією на силікагелі (дихлорметан/ $\text{EtOH}/\text{NH}_4\text{OH}$), цільовий продукт одержують у вигляді масла.

^1H ЯМР (400 МГц; DMCO-d_6) δ м.д.: 7,3 (d, 2H), 7,1 (t, 2H); 7,1 (d+t, 3H), 7 (d, 2H), 3,9 (s, 2H), 3,55 (t, 4H), 2,75 (m, 1H), 2,72/2,45 (dd, 2H), 2,35 (t, 4H), 2,25 (t, 2H), 1,6 (m, 2H), 1,45 (m, 2H)

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

Мас-спектроскопія високого розділення (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 5': (3S)-3-[2-(3,3-дифторпіперидин-1-іл)етил]-1,2,3,4-тетрагідроізохіноліну - гідрохлорид

Порядок дій відповідає способу Одержання 2', із заміною морфоліну, що використовується на Стадії A, на 3,3-дифтор-1-піперидин.

^1H ЯМР: δ (400 МГц; DMCO-d_6 ; 300 K): 11,3 (m, 1H, NH^+); 10,2-9,8 (m, 2H, NH_2^+); 7,25 (m, 4H, ароматичні H, тетрагідроізохінолін); 4,3 (широкий s, 2H, аліфатичний H, CH); тетрагідроізохінолін 4,0-3,3 (m, 7H, аліфатичні H); 3,15-2,95 (dd, 2H, аліфатичні H, CH тетрагідроізохінолін); 2,4-1,9 (m, 6H, аліфатичні H, H 3,3-дифтор-1-піперидин)

ІЧ: ν : $\text{NH}^+/\text{NH}_2^+$: від 300 до 2500 cm^{-1} ; ν : C-F: 1204 cm^{-1}

Одержання 6': (3S)-3-[2-(3,3-метоксиазетидин-1-іл)етил]-1,2,3,4-тетрагідроізохіноліну гідрохлорид

Порядок дій відповідає способу Одержання 2', із заміною морфоліну, що використовується на Стадії A, на 3-метоксиазетидин.

^1H ЯМР: δ (400 МГц; DMCO-d_6 ; 300 K): 11,3 (m, 1H, NH^+); 10,00 (m, 2H, NH_2^+); 7,20 (m, 4H, ароматичні H, тетрагідроізохінолін); 4,4 (m, 1H, аліфатичний H, 3-метокси азетидин); 4,30 (s, 2H, аліфатичні H, тетрагідроізохінолін); 4,2-3,45 (m, 4H, 3-метоксиазетидин); 4,2 -3,6 (m, 3H, аліфатичний H); 3,1 і 2,95 (dd, 2H, аліфатичні H); 3,25 (s, 3H, OCH_3)

Одержання 7': (3R)-3-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохіноліну гідрохлорид

Порядок дій відповідає способу Одержання 1', із заміною [(3S)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-3-іл]метанолу, що використовується на Стадії A, на [(3R)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-3-іл]метанол.

Одержання 1'': N-(4-{трет-бутил(диметил)силіл}окси)феніл)-1-метил-1H-піразол-4-амін

Стадія A: 4-{трет-бутил(диметил)силіл}оксианілін

Вказану в заголовку сполуку одержують, виходячи з 4-амінофенолу в ТГФ у присутності імідазолу і трет-бутил(диметил)силіл хлориду, відповідно до протоколу, описаного в літературі (S.Knaggs et al., Organic & Biomolecular Chemistry, 3 (21), 4002-4010; 2005).

^1H ЯМР: δ (400 МГц; DMCO-d_6 ; 300 K): 6,45-6,55 (dd, 4H, ароматичні H); 4,60 (m, 2H, $\text{NH}_2\text{-Ph}$); 0,90 (s, 9H, Si $(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 0,10 (s, 6H, Si $(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)

ІЧ: ν : $-\text{NH}_2^+$: 3300-3400 cm^{-1}

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

До розчину 30,8 г (0,137 моль) сполуки, одержаної на стадії A, в 525 мл безводного толуолу, послідовно додають 29,8 г трет-бутилату натрію (0,310 моль), 4,55 г $\text{Pd}_2(\text{DBA})_3$ (також відомого, як трис(добензиліденацетон)дипаладій(0)) (4,96 ммоль), 4,81 г 2-ди-трет-бутилфосфіно-2',4',6'-три-ізопропіл-1,1'-біфенілу (9,91 ммоль) і 12,8 мл 4-бром-1-метил-1H-піразолу (0,124 моль). Одержану суміш дегазують в атмосфері аргону 30 хвилин і потім нагрівають зі зворотним холодильником протягом 3 годин. Її дають охолонути. Реакційну суміш концентрують насуху і потім розчиняють у дихлорметані, фільтрують через целіт і потім концентрують насуху знову.

Потім осад очищують за допомогою хроматографії на силікагелі (градієнт $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$) з одержанням цільового продукту у вигляді твердої речовини.

¹H ЯМР: δ (400 МГц; DMCO-d_6 ; 300 К): 7,55 (s, 1H, піразол); 7,23 (s, 1H, піразол); 7,18 (широкий s, 1H, $\text{NH}_2\text{-Ph}$); 6,64 (m, 4H, ароматичні H); 3,77 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-піразол}$); 0,90 (s, 9H, Si $(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 0,12 (s, 6H, Si $(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)

ІЧ: ν -NH⁺: 3275 cm^{-1} ; ν Ar і C=N 1577 і 1502 cm^{-1} ; ν -Si-C-: 1236 cm^{-1} ;

ν -Si-O-: 898 cm^{-1} ; ν -Si-C-: 828, 774 cm^{-1}

Одержання 2": N-(4-{трет-бутил(диметил)силіл}окси)феніл)-1-метил-1H-індол-5-амін

Порядок дій відповідає способу Одержання 1", із заміною 4-бром-1-метил-1H-піразолу, що використовується на Стадії В, на 5-бром-1-метил-1H-індол.

Одержання 3": N-(4-{трет-бутил(диметил)силіл}окси)феніл)-1-[2-(морфолін-4-іл)етил]-1H-індол-5-амін

Стадія А: 5-бром-1-[2-(морфолін-4-іл)етил]-1H-індол

До суспензії NaH (4,5 г; 112 ммоль) у безводному ТГФ (300 мл), який знаходиться при 0°C, додають порціями 5-бром-1H-індол (10,4 г; 51 ммоль). Після перемішування протягом 20 хвилин при 0 °C, 4-(2-хлоретил)морфоліну гідрохлорид (10,4 г; 56 ммоль) додають порціями протягом 1 години. Після перемішування протягом ночі при температурі доквілля реакційну суміш поміщають при 80 °C протягом 5 годин. Потім її виливають поверх суміші водного розчину бікарбонату натрію і дихлорметану. Водну фазу екстрагують дихлорметаном. Органічну фазу сушать над MgSO_4 , концентрують насухо і осад очищують за допомогою хроматографії на силікагелі (градієнт $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$), для одержання цільового продукту у вигляді масла.

¹H ЯМР: δ (400 МГц; CDCl_3 ; 300 К): 7,75 (d, 1H); 7,30 (dd, 1H); 7,20 (d, 1H); 7,15 (d, 1H); 6,40 (d, 1H); 4,20 (t, 2H); 3,70 (m, 4H); 2,75 (t, 2H); 2,45 (m, 4H)

Стадія В: 5-бром-1-[2-(морфолін-4-іл)етил]-1H-індол

Порядок дій відповідає способу Одержання 1", із заміною 4-бром-1-метил-1H-піразолу, що використовується на Стадії В, на сполуку, одержану на Стадії А.

¹H ЯМР: δ (400 МГц; DMCO-d_6 ; 300 К): 7,35 (d, 1H); 7,15 (s, 1H); 6,85 (d, 3H); 6,70 (d, 2H); 7,30 (d, 1H); 6,25 (d, 1H); 4,20 (t, 2H); 3,55 (m, 4H); 2,65 (t, 2H); 2,45 (m, 4H); 1,45 (s, 9H); 0,15 (s, 6H)

Одержання 4": N-(4-{трет-бутил(диметил)силіл}окси)феніл)-1-[2-(морфолін-4-іл)етил]-2,3-дигідро-1H-індол-5-амін

Порядок дій відповідає способу Одержання 2", із заміною 5-броміндолу, що використовується на стадії А, на 5-бром-2,3-дигідро-1H-індол,

Одержання 5": N-(4-{трет-бутил(диметил)силіл}окси)феніл)-4-фторанілін

Порядок дій відповідає способу Одержання 1", із заміною 4-бром-1-метил-1H-піразолу, що використовується на Стадії В, на 1-бром-4-фторбензол.

Одержання 6": N-(4-{трет-бутил(диметил)силіл}окси)феніл)-3-фтор-4-метиланілін

Порядок дій відповідає способу Одержання 1", із заміною 4-бром-1-метил-1H-піразолу, що використовується на Стадії В, на 4-бром-2-фтор-1-метилбензол.

Одержання 7": N-(4-{трет-бутил(диметил)силіл}окси)феніл)-1-метил-1H-індазол-5-амін

Порядок дій відповідає способу Одержання 1", із заміною 4-бром-1-метил-1H-піразолу, який використовують на Стадії В, на 5-бром-1-метил-1H-індазол.

Одержання 8": 4-{трет-бутил(диметил)силіл}окси-N-феніланілін

До розчину 12 г 4-анілінофенолу (64,7 ммоль) в 200 мл ацетонітрилу додають при температурі доквілля 6,7 г імідазолу (97,05 ммоль) і 11,7 г трет-бутил(хлор)диметилсилан (77,64 ммоль). Одержану суміш перемішують при 70 °C протягом 4 годин. Реакційну суміш потім виливають у воду і екстрагують ефіром. Органічну фазу потім сушать над сульфатом магнію, потім фільтрують і упарюють насухо. Сирий продукт, одержаний таким чином, потім очищують за допомогою хроматографії на силікагелі (у градієнті петролейного етеру/дихлорметану). Зазначений в заголовку продукт одержують у вигляді порошку.

¹H ЯМР: δ (400 МГц; DMCO-d_6 ; 300 К): 7,84 (s, 1H NH); 7,17 (t, 2H анілін); 6,98 (d, 2H фенокси); 6,94 (d, 2H анілін); 6,76 (d, 2H фенокси); 6,72 (t, 1H анілін); 0,95 (s, 9H требутил); 0,15 (s, 6H диметил)

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

Одержання 9": 4-бензилокси-N-феніланілін

До розчину 4-гідрокси-N-феніланіліну (30 г; 162 ммоль) в ацетонітрилі (400 мл), додають 58 г Cs_2CO_3 (178 ммоль) і перемішування проводять протягом 15 хв при температурі доквілля. Потім по краплях додають бензилбромід (22,5 мл; 178 ммоль) і реакційну суміш кип'ятять із зворотним холодильником протягом 4 годин. Після фільтрації і промивання ацетонітрилом фільтрат концентрують і хроматографують на силікагелі (в градієнті петролейного етеру/етилацетату). Потім одержують зазначений в заголовку продукт у вигляді твердої речовини.

Одержання 10": N-(4-{трет-бутил(диметил)силіл}окси)феніл)-3-фтор-4-[2-(морфолін-4-ілетокси)анілін

Порядок дій відповідає способу Одержання 3", із заміною 5-бром-1Н-індолу, що використовується на Стадії А, на 4-бром-2-фторфенол.

5 ^1H ЯМР: δ (400 МГц; DMSO-d_6 ; 300 К): 7,75 (d, 1H); 7 (dd, 1H); 6,9 (d, 2H); 6,75 (m, 3H); 6,7 (dd, 1H); 4,05 (t, 2H); 3,6 (t, 4H); 2,65 (t, 2H); 2,45 (t, 4H); 0,95 (s, 9H); 0,2 (s, 6H)

Одержання 11": N-(4-{трет-бутил(диметил)силіл}окси)феніл)піридин-4-амін

Порядок дій відповідає способу Одержання 1", із заміною 4-бром-1-метил-1Н-піразолу, який використовують на Стадії В, на 4-бромпіридин.

10 ІЧ: ν -NH-: 3200 і 2500 cm^{-1} ; ν -Si-O-: 902 cm^{-1} ; ν -Si-C-: 820 cm^{-1}

Одержання 12": 3-[(4-{трет-бутил(диметил)силіл}окси)феніл]аміно-бензонітрил

Порядок дій відповідає способу Одержання 1", із заміною 4-бром-1-метил-1Н-піразолу, який використовують на Стадії В, на 3-бромбензонітрил.

Одержання 13": N-(4-{трет-бутил(диметил)силіл}окси)феніл)-4-фторанілін

15 Порядок дій відповідає способу Одержання 1", із заміною 4-бром-1-метил-1Н-піразолу, що використовується на Стадії В, на 1-бром-3-фторбензол.

Одержання 14": N-(4-{трет-бутил(диметил)силіл}окси)феніл)-3,4-дифторанілін

Порядок дій відповідає способу Одержання 1", із заміною 4-бром-1-метил-1Н-піразолу, що використовується на Стадії В, на 4-бром-1,2-дифторбензол.

20 Одержання 15": 4-{трет-бутил(диметил)силіл}окси-N-{4-[(3,3-дифторпіперидин-1-іл)метил]феніл}анілін

Стадія А: 1-(4-бромбензил)-3,3-дифторпіперидин

25 До розчину 4-бромбензальдегіду (500 мг; 2,7 ммоль) в 12 мл дихлорметану додають у вказаному порядку 3,3-дифторпіперидину гідрохлориду (470 мг; 3 ммоль), триацетоксиборгідриду натрію (860 мг; 4 ммоль) і оцтову кислоту (0,17 мл; 3 ммоль). Після перемішування протягом 1 години при температурі доквілля реакційну суміш виливають на суміш водного розчину бікарбонату натрію і дихлорметану. Водну фазу екстрагують дихлорметаном. Органічну фазу сушать над MgSO_4 , концентрують насухо і осад очищують за допомогою хроматографії на силікагелі (градієнт $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$), із одержанням цільового продукту у вигляді масла.

30 ^1H ЯМР: δ (400 МГц; DMSO-d_6 ; 300 К): 7,55 (dd, 2H); 7,25 (dd, 2H); 3,55 (s, 2H); 2,7 (t, 2H); 2,35 (t, 2H); 1,85 (m, 2H); 1,65 (m, 2H)

Стадія В: 4-{трет-бутил(диметил)силіл}окси-N-{4-[(3,3-дифторпіперидин-1-іл)метил]феніл}анілін

35 Порядок дій відповідає способу Одержання 1", із заміною 4-бром-1-метил-1Н-піразолу, що використовується на Стадії В, на 1-[(4-бромфеніл)метил]-3,3-дифтор-піперидин.

Одержання 16": N-(4-{трет-бутил(диметил)силіл}окси)феніл)хінолін-6-амін

Порядок дій відповідає способу Одержання 1", із заміною 4-бром-1-метил-1Н-піразолу, що використовується на Стадії В, на 6-бромхінолін.

40 ІЧ: ν -NH-: 3300 cm^{-1}

Одержання 17": N-(4-{трет-бутил(диметил)силіл}окси)феніл)-2-метилпіридин-4-амін

Порядок дій відповідає способу Одержання 1", із заміною 4-бром-1-метил-1Н-піразолу, що використовується на Стадії В, на 4-бром-2-метилпіридин.

ІЧ: ν -NH-: 3200 і 3100 cm^{-1}

45 Одержання 18": N-(4-{трет-бутил(диметил)силіл}окси)феніл)-1-метил-1Н-піроло[2,3-b]піридин-5-амін

Порядок дій відповідає способу Одержання 1", із заміною 4-бром-1-метил-1Н-піразолу, що використовується на Стадії В, на 5-бром-1-метил-1Н-піроло[2,3-b]піридин (одержаний згідно з протоколом з літератури: Heterocycles, 60 (4), 865, 2003).

50 ІЧ: ν : -NH-: 3278 cm^{-1} ; ν Ароматичні собою -C=C- залишки: 1605 cm^{-1}

Одержання 19": N-(4-{трет-бутил(диметил)силіл}окси)феніл)піридин-3-амін

Порядок дій відповідає способу Одержання 1", із заміною 4-бром-1-метил-1Н-піразолу, що використовується на Стадії В, на 3-бромпіридин.

55 Одержання 20": 4-{трет-бутил(диметил)силіл}окси-N-{4-[(3,3-дифторпіперидин-1-іл)етил]феніл}анілін

Стадія А: 2-(4-бромфеніл)-1-(3,3-дифторпіперидин-1-іл)етанон

60 До розчину 4-бромфенілоцтової кислоти (4 г; 18,6 ммоль) і 3,3-дифторпіперидину гідрохлориду (2,5 г; 20,4 ммоль) в дихлорметані (190 мл), додають EDC (3,8 г; 22,3 ммоль), HOBT (3 г; 22,3 ммоль) і триетиламін (1,3 мл; 593 ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом 17 годин при температурі доквілля і потім виливають у суміш водного розчину

бікарбонату натрію і етилацетату. Водну фазу екстрагують етилацетатом. Органічну фазу промивають 0,1 н соляною кислотою, водою і насиченим розчином солі перед сушінням над MgSO_4 і концентрують насухо. Осад очищують за допомогою хроматографії на силікагелі (в градієнті петролейного етеру/етилацетату), із забезпеченням цільового продукту у вигляді

5 твердої речовини.

^1H ЯМР: δ (400 МГц; DMSO-d_6 ; 300 К): 7,5 (d, 2H); 7,2 (d, 2H); 3,8 (t, 2H); 3,7 (s, 3H); 3,5 (t, 2H); 2 (m, 2H); 1,6 (m, 2H)

Стадія В: 1-[2-(4-бромфеніл)етил]-3,3-дифторпіперидин

10 До розчину сполуки стадії А (4,6 г; 14,5 ммоль) у безводному ТГФ (145 мл) додають 1М розчин борандиметилсульфіду в ТГФ (14,5 мл; 14,5 ммоль). Реакційну суміш нагрівають при 80 °С протягом 3 годин і потім розчинник випаровують при зниженому тиску. Осад обробляють метанолом (50 мл), а потім 5Н HCl (5,8 мл). Після перемішування протягом ночі при температурі доводять до 8 насиченим розчином бікарбонату натрію; водну фазу потім екстрагують

15 дихлорметаном. Органічну фазу сушать над MgSO_4 , концентрують насухо і осад очищують за допомогою хроматографії на силікагелі (градієнт $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$), із забезпеченням цільового продукту у вигляді масла.

^1H ЯМР: δ (400 МГц; DMSO-d_6 ; 300 К): 7,45 (d, 2H); 7,20 (d, 2H); 2,71 (m, 2H); 2,69 (t, 2H); 2,58 (dd, 2H); 2,45 (dd, 2H); 1,86 (m, 2H); 1,63 (m, 2H)

20 Стадія С: 4-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-N-{4-[(3,3-дифторпіперидин-1-іл)етил]-феніл}анілін

Порядок дій відповідає способу Одержання 1", із заміною 4-бром-1-метил-1Н-піразолу, що використовується на Стадії В, на сполуку Стадії В.

25 ^1H ЯМР: δ (400 МГц; DMSO-d_6 ; 300 К): 7,7 (s, 1H); 7,45 (d, 2H); 7,39 (t, 2H); 7,31 (t, 1H); 7,0 (m, 4H); 6,9 (d, 2H); 6,81 (d, 2H); 5,05 (s, 2H); 2,7 (t, 2H); 2,6 (t, 2H); 2,5 (t, 2H); 2,45 (t, 2H); 1,89 (m, 2H); 1,68 (m, 2H)

Одержання 21": 4-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-N-{4-[2-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)етил]феніл}анілін

30 Порядок дій відповідає способу Одержання 19", із заміною 3,3-дифторпіперидину гідрохлориду Стадії А на 3,3-дифторпіролідін гідрохлорид.

^1H ЯМР: δ (400 МГц; DMSO-d_6 ; 300 К): 7,7 (s, 1H); 7,45 (d, 2H); 7,35 (t, 2H); 7,34 (t, 1H); 7,05-6,85 (m, 8H); 5,05 (s, 2H); 2,9 (t, 2H); 2,75-2,25 (m, 8H)

Одержання 22": N-(4-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]феніл)-2,6-диметилпіридин-4-амін

35 Порядок дій відповідає способу Одержання 1", із заміною 4-бром-1-метил-1Н-піразолу, який використовують на Стадії В, на 4-бром-2,6-диметилпіридин.

ІЧ: ν -NH-: 3300 і 2700 cm^{-1} ; ν -Si-O-: 900 cm^{-1} ; ν -Si-C-: 823 cm^{-1}

Одержання 23": N-(4-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]феніл)-1-[2-(морфолін-4-іл)етил]-1Н-піразол-4-амін

40 Порядок дій відповідає способу Одержання 2", із заміною 5-броміндолу, що використовується на стадії А, на 4-бром-1Н-піразол.

^1H ЯМР: δ (400 МГц; DMSO-d_6 ; 300 К): 7,61 (s, 1H); 7,25 (s, 1H); 7,18 (s, 1H); 6,65 (m, 4H); 4,15 (t, 2H); 3,55 (t, 4H); 2,7 (t, 2H); 2,4 (t, 4H); 0,95 (s, 9H); 0,15 (s, 6H)

Одержання 24": N-(4-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]феніл)-3-фторпіридин-4-амін

45 Порядок дій відповідає способу Одержання 1", із заміною 4-бром-1-метил-1Н-піразолу, який використовують на Стадії В, на 4-бром-3-фтор-піридин.

ІЧ: ν -NH-: 3200 і 3000 cm^{-1} ; ν -Si-O-: 900 cm^{-1} ; ν -Si-C-: 820 cm^{-1}

Одержання 25": N-(4-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]феніл)імідазо[1,2-а]піридин-7-амін

50 Порядок дій відповідає способу Одержання 1", із заміною 4-бром-1-метил-1Н-піразолу, що використовується на Стадії В, на 7-бромоімідазо[1,2-а]піридин (одержаний, виходячи з 4-бромпіридин-2-аміну, відповідно до протоколу в літературі: WO 2008124323 A1).

ІЧ: ν -NH-: 3300-3000 cm^{-1} ; ν -C=N-: 1652 cm^{-1} ; ν -C=C-: 1610 cm^{-1} ;

ν -Si-C-: 1236 cm^{-1} ; ν -Si-O-: 898 cm^{-1} ; ν -Si-C-: 828, 774 cm^{-1}

Одержання 26": N-(4-[[трет-Бутил(диметил)силіл]окси]феніл)-2-метилімідазо[1,2-а]піридин-7-амін

55 Порядок дій відповідає способу Одержання 1", із заміною 4-бром-1-метил-1Н-піразолу, що використовується на Стадії В, на 7-бром-2-метил-імідазо[1,2-а]піридин (одержаний, виходячи з 4-бромпіридин-2-аміну, відповідно до протоколу в літературі: AJ Helliott et al. J. Heterocyclic Chemistry 19, 1437, 1982).

ІЧ: ν -NH-: 3300-3000 cm^{-1} ; ν -C=N-: 1652 cm^{-1} ; ν -C=C-: 1610 cm^{-1} ;

60 ν -Si-C-: 1236 cm^{-1} ; ν -Si-O-: 898 cm^{-1} ; ν -Si-C-: 828, 774 cm^{-1}

- Одержання 27": N-(4-{трет-бутил(диметил)силіл}окси)феніл)-6-метилпіридин-3-амін
Порядок дій відповідає способу Одержання 1", із заміною 4-бром-1-метил-1Н-піразолу, який використовують на Стадії В, на 3-бром-6-метил-піридин.
ІЧ: ν -NH-: 3251 cm^{-1} ; ν ароматичні -C=C- залишки: 1605 cm^{-1}
- 5 Одержання 28": N-(4-{трет-бутил(диметил)силіл}окси)феніл)-5-фторпіридин-3-амін
Порядок дій відповідає способу Одержання 1", із заміною 4-бром-1-метил-1Н-піразолу, який використовують на Стадії В, на 3-бром-5-фтор-піридин.
ІЧ: ν -NH-: 3400-3000 cm^{-1} ; ν -C-F-: 1245 cm^{-1}
- 10 Одержання 29": N-(4-{трет-бутил(диметил)силіл}окси)феніл)-2-метилпіридин-4-амін
Порядок дій відповідає способу Одержання 1", із заміною 4-бром-1-метил-1Н-піразолу, який використовують на Стадії В, на 4-бром-2-метокси-піридин.
ІЧ: ν -NH-: 3200 і 3000 cm^{-1} ; ν ароматичні -C=C- залишки: 1618, 1601 cm^{-1}
- Одержання 30": N-(4-{трет-бутил(диметил)силіл}окси)феніл)-2-(пропан-2-іл)піридин-4-амін
Порядок дій відповідає способу Одержання 1", із заміною 4-бром-1-метил-1Н-піразолу, який використовують на Стадії В, на 4-бром-2-(пропан-2-іл)піридин.
15 ІЧ: ν -NH-: 3200 і 3100 cm^{-1}
- Одержання 31": N-(4-{трет-бутил(диметил)силіл}окси)феніл)піразоло-[1,5-а]-піримідин-6-амін
Порядок дій відповідає способу Одержання 1", із заміною 4-бром-1-метил-1Н-піразолу, який використовують на Стадії В, на 6-бромпіразоло[1,5-а]піримідин.
20 ІЧ: ν -NH-: 3272 cm^{-1} ; ν -C=N-: 1634 cm^{-1} ; ν -C=C-: 1616 cm^{-1}
- Одержання 32": N-(4-{трет-бутил(диметил)силіл}окси)феніл)-3,3а-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-6-амін
Порядок дій відповідає способу Одержання 1", із заміною 4-бром-1-метил-1Н-піразолу, який використовують на Стадії В, на 6-бром-3,3а-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин, одержаний згідно з літературою (WO 2011015343), виходячи з 4Н-1,2,4-триазол-3-аміну and 2-бромпропандіолу.
25 ІЧ: ν -NH-: 3244 cm^{-1}
- Одержання 33": N-(4-{трет-бутил(диметил)силіл}окси)феніл)піридин-4-амін-1-оксид
Порядок дій відповідає способу Одержання 1", із заміною 4-бром-1-метил-1Н-піразолу, що використовується на Стадії В, на 4-бромпіридина 1-оксид, одержаний, як описано в літературі (WO2009117269), починаючи з 4-бромпіридину.
30 ІЧ: ν : -NH-: 3246 cm^{-1} ; ν ароматичні -C=C- залишки: 1618 cm^{-1}
- Спектр мас:
Емпірична формула: $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{Si}$
35 $[\text{M}]^+$, виміряна м/з: 316
 $[\text{M}-\text{O}]^+$, виміряна м/з: 300
 $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9]^+$, виміряна м/з: 259
- Одержання 34": N-[4-[трет-бутил(диметил)силіл]оксифеніл]-1-метил-піридин-1-ий-4-амін
40 хлорид
Порядок дій відповідає способу Одержання 1", із заміною 4-бром-1-метил-1Н-піразолу, що використовується на Стадії В, на 4-бром-1-метил-піридин-1-ію хлорид, одержаний, як описано в літературі, виходячи з 4-бромпіридину.
- Одержання 35": N-[4-[трет-бутил(диметил)силіл]оксифеніл]-1-метил-піразоло[3,4-б]піридин-5-амін
45 Порядок дій відповідає способу Одержання 1", із заміною 4-бром-1-метил-1Н-піразолу, що використовується на Стадії В, на 5-бром-1-метил-піразоло[3,4-б]піридин, одержаний, як описано в літературі (WO 2006052568).
- ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ м.д. 8,33 (d, 1H), 7,94 (bs, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 6,95 (d, 2H), 6,76 (d, 2H), 4,01 (s, 3H), 0,95 (s, 9H), 0,17 (s, 6H)
50 ІЧ (ATR) cm^{-1} : 3290 ν > OH; 1503 ν Ar; 1249 γ -Si-CH₃
- Одержання 36": N-[4-[трет-бутил(диметил)силіл]оксифеніл]-3-метил-піразоло[1,5-а]-піримідин-6-амін
Порядок дій відповідає способу Одержання 1", із заміною 4-бром-1-метил-1Н-піразолу, який використовують на Стадії В, на 6-бром-3-метил-піразоло[1,5-а]піримідин, одержаний згідно з літературою (WO 2011015343 і WO2011049917).
55 ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ м.д. 8,49 (d, 1H), 8,4 (d, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 7 (d, 2H), 6,81 (d, 2H), 2,29 (s, 3H), 0,98 (s, 9H), 0,2 (s, 6H)
- ІЧ (ATR) cm^{-1} : 3257 ν >NH
60 Аміни NHR_3R_4 , де R_3 і R_4 кожен незалежно від іншого являє собою арильну або

гетероарильну групу, одержують у відповідності зі способами, описаними 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 захисту гідроксигрупи 4-анілінофенолу, описана в Одержанні 8", може бути застосована до різних вторинних амінів ЯМР₃R₄ (як визначено вище), що мають одну або

5

більше гідроксигруп, коли вони є у продажу. Як варіант, вторинні аміни, що мають принаймні один гідроксильний замісник, можна синтезувати безпосередньо в захищеній формі, тобто, починаючи з реагентами, чиї гідроксигрупи було заздалегідь захищено. Серед захисних груп, третбутил(диметил)силілокси і бензилокси є особливо переважними.

Серед амінів NHR₃R₄, які мають гідрокси замісник та використовуються для синтезу сполук за винаходом, можуть бути згадані: 4-(4-толуїдіно)фенол, 4-(4-хлороанілін)фенол, 4-(3-фтор-4-метиланілін)фенол, 4-[4-(трифторметокси)анілін]фенол, 4-[4-гідроксианілін]фенол, 4-[(1-метил-1Н-індол-6-іл)аміно]фенілметанол, 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-бензоксазін-7-іл)аміно]фенол, 4-[4-(діетиламіно)анілін]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)анілін]фенол, 4-[4-(метилсульфаніл)-3-(трифторметил)анілін]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-хлоро-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-хлорофеніл)аміно]фенол, 4-(піримідин-2-іламіно)фенол, 4-[(циклобутилметил)аміно]фенол, 2-[(4-гідроксифеніл)аміно]бензонітрил, 4-[(1-метил-1Н-піразол-4-іл)метил]амінофенол, 4-[(циклопропілметил)аміно]фенол, 4-[(1-метил-1Н-піразол-3-іл)метил]амінофенол, 4-(бут-2-ін-1-іламіно)фенол, 4-(піразин-2-іламіно)фенол, 4-(піридин-2-іламіно)фенол, 4-(піридазін-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, 4-[(3-(трифторметил)феніл)аміно]фенол, 4-(метиламіно)фенол, 4-(етиламіно)фенол and 4-(пропан-2-іламіно)фенол.

35

Гідроксигрупа(и) вторинних амінів, перерахованих вище, заздалегідь захищена(и) відповідною захисною групою до будь-якого сполучення з кислотною похідною сполуки формули (VII), як визначено у попередньому загальному способі.

40

Приклад 1. N-(4-гідроксифеніл)-3-(6-[(3R)-3-метил-3,4-дигідроізохінолін-2(1Н)-іл]карбоніл)-1,3-бензодіоксол-5-іл)-N-(1-метил-1Н-індол-5-іл)-5,6,7,8-тетрагідроіндолізін-1-карбоксамід

Стадія А: метил 3-(6-[(3R)-3-метил-3,4-дигідроізохінолін-2(1Н)-іл]карбоніл)-1,3-бензодіоксол-5-іл)-5,6,7,8-тетрагідроіндолізін-1-карбоксилат

45

До розчину 2 г сполуки Одержання 1 в 20 мл дихлорметану при температурі доквілля додають 5,5 мл N,N,N-триетиламіну (6,96 ммоль), сполуки з Одержання 1' (6,96 ммоль), а потім 0,94 г гідроксибензотриазолу (НОВТ) і 1,34 г 1-етил-3-(3'-диметиламінопропіл)карбодийміду (EDC) (6,96 ммоль). Реакційну суміш потім перемішують при температурі доквілля протягом ночі; потім її виливають на розчин хлориду амонію і екстрагують етилацетатом. Органічну фазу після цього сушать над сульфатом магнію, потім фільтрують і випаровують насухо. Одержаний таким чином сирий продукт потім очищують за допомогою хроматографії на силікагелі (в градієнті гептану/етилацетату) з одержанням цільового продукту.

50

¹Н ЯМР: δ (400 МГц; DMSO-d₆; 300 К): 7,2-6,8 (m, 4Н, ароматичні Н, Н тетрагідроізохінолін); 7,10 (s, 1Н, ароматичний Н, бензодіоксол); 6,92 (s, 1Н, ароматичний Н, бензодіоксол); 6,25 (m, 1Н, Н тетрагідроіндолізін); 6,10 (s, 2Н, аліфатичні Нs, OCH₂O); 4,80 (m, 1Н, аліфатичний Н, Н-тетрагідроізохінолін); 4,20 (m, 1Н, аліфатичний Н, Н-тетрагідроізохінолін); 4.1-3.5 (m, 3Н); 3,60 (s, 3Н, COOCH₃); 2,90 (m, 2Н, аліфатичні Н, Н тетрагідроіндолізін); 2,45 (m, 2Н, аліфатичні Н, Н тетрагідроізохінолін); 1,70 (m, 4Н, аліфатичні Нs, Н тетрагідроіндолізін); 0,80 (m, 3Н, аліфатичні Н, CH₃-THIQ).

55

ІЧ: ν: >C=O 1694 см⁻¹ (спряжений естер); ν: >C=O 1624 см⁻¹ (амід);

60

ν: >C-Ar 772-742 см⁻¹

Стадія В: літій 3-(6-((3R)-3-метил-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)карбоніл)-1,3-бензодіоксол-5-іл)-5,6,7,8-тетрагідроіндолізін-1-карбоксилат

До розчину, що містить 8,26 ммоль сполуки Стадії А в 24 мл діоксану, додають розчин гідроксиду літію (675 мг, 16,1 ммоль). Одержану суміш поміщають в мікрохвильову піч при 140 Вт, 100°C протягом 2 годин 30 хвилин. Реакційну суміш потім фільтрують і випаровують.

Одержану таким чином тверду речовину сушать при 40 °C в печі в присутності P₂O₅.
Стадія С: N-(4-([трет-бутил(диметил)силіл)окси]феніл)-3-(6-((3R)-3-метил-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)карбоніл)-1,3-бензодіоксол-5-іл)-N-(1-метил-1H-індол-5-іл)-5,6,7,8-тетрагідроіндолізін-1-карбоксамід

До розчину, що містить 4,73 ммоль сполуки Стадії В в 47 мл дихлорметану, додають по краплях 1,2 мл оксалілхлориду при 0 °C. Реакційну суміш перемішують при температурі доквілля протягом 11 годин і потім кілька разів випаровують спільно з дихлорметаном. Одержаний таким чином продукт суспендують у 37 мл дихлорметану і потім додають до розчину, що містить 7,1 ммоль сполуки Одержання 2" в 10 мл дихлорметану в присутності 0,6 мл піридину (7,1 ммоль). Суміш перемішують при температурі доквілля протягом ночі. Реакційну суміш концентрують, очищують хроматографією на силікагелі (градієнт дихлорметану/метанолу) з одержанням цільового продукту.

Стадія D: N-(4-гідроксифеніл)-3-(6-((3R)-3-метил-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)карбоніл)-1,3-бензодіоксол-5-іл)-N-(1-метил-1H-індол-5-іл)-5,6,7,8-тетрагідроіндолізін-1-карбоксамід

До розчину, що містить 2,3 ммоль сполуки, одержаної на Стадії С, в 4 мл метанолу, додають 0,646 г (11,5 ммоль) гідроксиду калію, розчиненого в 8 мл метанолу. Одержану суміш перемішують при температурі доквілля протягом 30 хвилин. Реакційну суміш потім розбавляють дихлорметаном, промивають послідовно 1 н розчином HCl, насиченим розчином NaHCO₃ а потім насиченим розчином NaCl до одержання нейтрального pH. Органічну фазу потім сушать над сульфатом магнію, потім фільтрують і випаровують. Одержаний таким чином сирий продукт очищують на силікагелі (градієнт дихлорметану/метанолу) а потім ліофілізують із одержанням цільового продукту.

Мас-спектроскопія високої роздільної здатності (ESI+):

Емпірична формула: C₄₂H₃₈ClN₄O₅

[M+H]⁺, обчислено: 679,2920

[M+H]⁺, виміряно: 679,2908

Приклад 2. N-(4-Гідроксифеніл)-3-(6-((3R)-3-метил-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)карбоніл)-1,3-бензодіоксол-5-іл)-N-{1-[2-(морфолін-4-іл)етил]-1H-індол-5-іл)-5,6,7,8-тетрагідроіндолізін-1-карбоксамід гідрохлорид

Порядок дій відповідає способам, описаним на Стадіях А-D в Прикладі 1, з використанням відповідних реагентів. Після стадії очищення на силікагелі (пор. із Стадією D), тверду речовину розчиняють в дихлорметані і додають 2 мл 1 н HCl в ефірі. Одержану суміш перемішують протягом 1 години, а потім випаровують насухо. Одержаний таким чином гідрохлорид розчиняють в суміші вода/ацетонітрил до повного розчинення а потім ліофілізують.

Елементний мікроаналіз: (% , теоретичні:виміряні)

%C=69,32;68,93; %H=5,94;5,74; %N=8,6;8,51; %Cl=4,35;4,6

Якщо не вказано інше, сполуки наступних Прикладів синтезують у відповідності зі способом Прикладу 1, із застосуванням на Стадії А: (i) відповідної кислоти, одержаної згідно із одним з Одержань 1-18 і (ii) відповідної тетрагідроізохінолінової сполуки, одержаної згідно з одним з Одержань 1'-7', і, із застосуванням на Стадії С: (iii) прийнятого NHR₃R₄ аміну (невичерпний список запропонований в Одержаннях 1"-36").

Приклад 3. 6-(5-хлоро-2-((3R)-3-метил-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)карбоніл)феніл)-N-(4-гідроксифеніл)-N-(1-метил-1H-індол-5-іл)-1,2,3,4-тетрагідропіроло[1,2-а]піразин-8-карбоксаміду гідрохлорид

Порядок дій відповідає способу Прикладу 1, із заміною, з одного боку, сполуки з Одержання 1, яку використовують на Стадії А, на сполуку Одержання 2, і, з іншого боку, сполуки Одержання 1", яку використовують на Стадії С, на N-(4-([трет-бутил(диметил)силіл)окси]феніл)-1-метил-1H-індол-5-амін, при цьому мається на увазі, що продукт, одержаний таким чином, не піддають стадії перетворення в сіль в присутності HCl в ефірі, як описано на Стадії D Прикладу 1. З одержаної таким чином сполуки знімають захист в присутності 10 еквівалентів трифтороцтової кислоти в дихлорметані (10 мл/ммоль) при температурі доквілля протягом ночі. Потім продукт виділяють концентруванням реакційної суміші насухо. Нарешті, його піддають стадії перетворення в сіль в присутності HCl в ефірі.

Елементний мікроаналіз: (% , теоретичні:виміряні)

%C=67,99;65,52; %H=5,28;4,49; %N=9,91;9,24; %Cl=10,03;9,95; %Cl=5,02;5,45

Мас-спектроскопія високої роздільної здатності (ESI+):

Емпірична формула: $C_{40}H_{36}ClN_5O_3$

$[M+H]^+$, обчислено: 670,2585

$[M+H]^+$, виміряно: 670,2587

5 Приклад 4. 3-[5-хлор-2-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-ілкарбоніл)феніл]-N-(4-гідроксифеніл)-N-{1-[2-(морфолін-4-іл)етил]-1H-індол-5-іл}-5,6,7,8-тетрагідроіндолізін-1-карбоксамід

Елементний мікроаналіз: % виміряні (теоретичні)

%C=70,85(71,65); %H=5,39(5,88); %N=9,11(9,28); %Cl=4,48(4,7)

10 Приклад 5. 3-[5-хлоро-2-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-ілкарбоніл)феніл]-N-(4-гідроксифеніл)-N-{1-[2-(морфолін-4-іл)етил]-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл}-5,6,7,8-тетрагідроіндолізін-1-карбоксамід

Стадія А: N-(4-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]феніл)-3-[5-хлор-2-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-ілкарбоніл)феніл]-N-{1-[2-(морфолін-4-іл)етил]-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл}-5,6,7,8-тетрагідроіндолізін-1-карбоксамід

15 Порядок дій відповідає протоколам, описаним на Стадіях А-С Прикладу 1, використовуючи сполуку Одержання 3 і 1,2,3,4-тетрагідроізохінолін на Стадії А, і сполуку з Одержання 4" на Стадії С.

Стадія В: 3-[5-хлор-2-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-ілкарбоніл)феніл]-N-(4-гідроксифеніл)-N-{1-[2-(морфолін-4-іл)етил]-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл}-5,6,7,8-тетрагідроіндолізін-1-карбоксамід

20 До розчину 1,3 г (1,45 ммоль) сполуки Стадії А в 13 мл оцтової кислоти додають при температурі довкілля ціаноборгідрид натрію (900 мг; 15 ммоль). Після перемішування протягом 2 годин реакційну суміш концентрують насухо, а потім розводять метанолом (8 мл) і обробляють 1М розчином гідроксиду калію в метанолі (6,3 мл; 6,3 ммоль). Через 1 годину при температурі довкілля реакційну суміш концентрують насухо, хроматографують на силікагелі (градієнт дихлорметану/метанолу) і потім ліофілізують, із одержанням цільового продукту у вигляді порошку.

Елементний мікроаналіз: % виміряні (теоретичні)

%C=70,74(71,46); %H=5,74(6,13); %N=9(9,26); %Cl=4,46(4,69)

30 Приклад 6. N-(4-гідроксифеніл)-2-метил-6-(7-[[3(3R)-3-метил-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл)-N-(1-метил-1H-індол-5-іл)-1,2,3,4-тетрагідропіроло[1,2-а]піразин-8-карбоксаміду гідрохлорид

Порядок дій аналогічний тому, що описаний в Прикладі 7, із заміною на Стадії А сполуки Одержання 2 на сполуку Одержання 4.

Елементний мікроаналіз: (% , теоретичні: виміряні)

%C=69,39:69,13; %H=5,69:4,98; %N=9,41:9,37; %Cl=4,76:4,65

35 Приклад 7. 6-(5-хлоро-2-[[3(3R)-3-метил-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]феніл)-N-(4-гідроксифеніл)-2-метил-N-(1-метил-1H-індол-5-іл)-1,2,3,4-тетрагідропіроло[1,2-а]піразин-8-карбоксамід

40 Стадія А: трет-бутил 8-[(4-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]феніл)-(1-метил-1H-індол-5-іл)-карбамоїл]-6-(5-хлоро-2-[[3(3R)-3-метил-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]феніл)-3,4-дигідропіроло[1,2-а]піразин-2(1H)-карбоксилат

Порядок дій відповідає протоколам, описаним на Стадіях А-С Прикладу 1 з використанням сполук Одержань 2 і 1' на Стадії А, і сполуки з Одержання 2" на Стадії С.

45 Стадія В: трет-бутил 6-(5-хлоро-2-[[3(3R)-3-метил-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]феніл)-8-[(4-гідроксифеніл)-(1-метил-1H-індол-5-іл)карбамоїл]-3,4-дигідропіроло[1,2-а]піразин-2(1H)-карбоксилат

До розчину сполуки Стадії А (1,1 г; 1,25 ммоль) у метанолі (6 мл) додають 1М розчин гідроксиду калію в метанолі (6,2 мл; 6,2 ммоль). Через 2 години при температурі довкілля метанол випаровують у вакуумі і осад розчиняють в суміші дихлорметану і насиченого розчину бікарбонату натрію. Об'єднані органічні фази сушать над $MgSO_4$ і концентрують насухо. 50 Одержаний осад очищують за допомогою хроматографії на силікагелі (градієнт $CH_2Cl_2/MeOH$), із одержанням цільового продукту у вигляді твердої речовини.

ІЧ: ν : NH: 3450 cm^{-1} ; ν : CO: 1745-1620 cm^{-1}

55 Стадія С: трет-бутил 6-(5-хлор-2-[[3(3R)-3-метил-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]феніл)-8-[[4-[(2,2-диметилпропаноїл)окси]феніл](1-метил-1H-індол-5-іл)карбамоїл]-3,4-дигідропіроло[1,2]піразин-2(1H)-карбоксилат

60 До розчину сполуки Стадії В (0,7 г; 0,93 ммоль) у дихлорметані (7 мл), додають при температурі довкілля триетиламін (0,2 мл; 1,39 ммоль), а потім півалоїлхлорид (0,11 мл; 0,93 ммоль). Після перемішування протягом 2 годин при температурі довкілля реакційну суміш промивають водою і насиченим розчином солі, сушать над $MgSO_4$ і концентрують насухо. Одержаний осад використовують на наступній Стадії без аналізу.

Стадія D: 2,2-диметил-4-[[[6-(5-хлор-2-[[[3R]-3-метил-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]феніл)-1,2,3,4-тетрагідропіроло[1,2-а]піразин-8-іл]карбоніл](1-метил-1H-індол-5-іл)аміно]феніл пропаноат

До розчину сполуки, одержаної на попередній Стадії (0,82 г; 0,93 ммоль) у дихлорметані (9 мл) по краплях додають при 0°C трифтороцтову кислоту (0,7 мл; 13,9 ммоль). Після перемішування протягом 15 годин при температурі доквілля, до реакційної суміші повільно додають насичений розчин бікарбонату натрію і потім розділяють фази. Водну фазу екстрагують дихлорметаном. Об'єднані органічні фази сушать над $MgSO_4$ і концентрують насухо. Одержаний осад очищують за допомогою хроматографії на силікагелі (градієнт $CH_2Cl_2/MeOH$), із одержанням цільового продукту у вигляді твердої речовини.

PX/МС: $m/z = [M+H]^+ = 754,30$

Стадія E: 2,2-диметил 4-[[[6-(5-хлоро-2-[[[3R]-3-метил-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]феніл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідропіроло[1,2-а]піразин-8-іл]карбоніл](1-метил-1H-індол-5-іл)аміно]феніл пропаноат

До розчину сполуки, одержаної на попередній Стадії (0,41 г; 0,54 ммоль) у дихлорметані (2 мл), додають при температурі доквілля формальдегід (48 мкл; 1,74 ммоль) а потім триацетоксиборгідрид натрію (161 мг; 0,76 ммоль). Після перемішування протягом 2 годин при температурі доквілля, реакційну суміш розбавляють дихлорметаном і потім промивають насиченим розчином бікарбонату натрію. Далі органічну фазу сушать над $MgSO_4$, фільтрують і концентрують насухо. Одержаний осад очищують за допомогою хроматографії на силікагелі (градієнт $CH_2Cl_2/MeOH$). Очікуваний продукт одержують у вигляді твердої речовини.

PX/МС: $m/z = [M+H]^+ = 768,32$

Стадія F: 6-(5-Хлоро-2-[[[3R]-3-метил-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]феніл)-N-(4-гідроксифеніл)-2-метил-N-(1-метил-1H-індол-5-іл)-1,2,3,4-тетрагідропіроло[1,2-а]піразин-8-карбоксамід

До розчину сполуки, одержаної на попередній Стадії (0,25 г; 0,32 ммоль) у діоксані (1 мл), додають розчин гідроксиду літію (27 мг; 0,65 ммоль) у воді (1 мл). Після перемішування протягом 5 годин при температурі доквілля, реакційну суміш концентрують і розбавляють насиченим розчином бікарбонату натрію. Водну фазу екстрагують CH_2Cl_2 . Органічну фазу сушать над $MgSO_4$ і концентрують насухо. Одержаний осад очищують за допомогою хроматографії на силікагелі (градієнт $CH_2Cl_2/MeOH$). Очікуваний продукт одержують у вигляді твердої речовини.

Елементний мікроаналіз: (% , теоретичні:виміряні)

%C=71,97;71,51; %H=5,6;5,25; %N=10,24;10,12

Приклад 8. 3-(5-хлор-2-[[[3R]-3-метил-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]феніл)-N-(4-гідроксифеніл)-N-{1-[2-(морфолін-4-іл)етил]-1H-індол-5-іл}індолізін-1-карбоксаміду гідрохлорид

Елементний мікроаналіз: (% , теоретичні:виміряні)

%C=69;69,16; %H=5,41;4,82; %N=8,75;8,69; %Cl=4,43;4,13

Приклад 9. 6-(5-фтор-2-[[[3R]-3-метил-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]феніл)-N-(4-фторфеніл)-N-(4-гідроксифеніл)-1,2,3,4-тетрагідропіроло[1,2-а]піразин-8-карбоксаміду гідрохлорид

Порядок дій відповідає способу Прикладу 1, із заміною, з одного боку, сполуки Одержання 1, яку використовують на Стадії A, на сполуку Одержання 6, а з іншого боку, сполуки Одержання 1", яку використовують на Стадії C, на сполуку Одержання 5", при цьому розуміється, що продукт, одержаний таким чином, не піддають стадії перетворення на сіль в присутності HCl в ефірі, як описано на Стадії D Прикладу 1. З одержаної таким чином сполуки знімають захист в присутності 10 еквівалентів трифтороцтової кислоти в дихлорметані (10 мл/ммоль) при температурі доквілля протягом ночі. Потім продукт виділяють концентруванням реакційної суміші насухо. Нарешті, його піддають стадії перетворення в сіль в присутності HCl в ефірі.

Елементний мікроаналіз: (% , теоретичні:виміряні)

%C=67,83;67,41; %H=5,08;4,61; %N=8,55;8,39; %Cl=5,41;5,28

Приклад 10. 6-(5-фтор-2-[[[3R]-3-метил-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]феніл)-N-(3-фтор-4-метилфеніл)-N-(4-гідроксифеніл)-1,2,3,4-тетрагідропіроло[1,2-а]піразин-8-карбоксаміду гідрохлорид

Порядок дій відповідає способу Прикладу 1, із заміною, з одного боку, сполуки Одержання 1, яку використовують на Стадії A, на сполуку Одержання 6, а з іншого боку, сполуки Одержання 1", яку використовують на Стадії C, на сполуку Одержання 5", при цьому розуміється, що продукт, одержаний таким чином, не піддають стадії перетворення на сіль в присутності HCl в ефірі, як описано в Стадії D Прикладу 1. З одержаної таким чином сполуки знімають захист в присутності 10 еквівалентів трифтороцтової кислоти в дихлорметані (10 мл/ммоль) при

температурі доквілля протягом ночі. Потім продукт виділяють концентруванням реакційної суміші насухо. Нарешті, його піддають стадії перетворення в сіль в присутності HCl в ефірі.

Елементний мікроаналіз: (% теоретичні:виміряні)

%C=68,21: 68,29; %N=5,27:4,91; %N=8,37:8,34; %Cl=5,3:5,17

5 Приклад 11. N-(4-гідроксифеніл)-6-(6-((3R)-3-метил-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)карбоніл)-1,3-бензодіоксол-5-іл)-N-(1-метил-1H-індазол-5-іл)-1,2,3,4-тетрагідропіроло[1,2-a]піразин-8-карбоксаміду гідрохлорид

Порядок дій відповідає способу Прикладу 1, із заміною, з одного боку, сполуки з Одержання 1, яку використовують на Стадії А, на сполуку Одержання 2, і, з іншого боку, сполуки Одержання 10 1", яку використовують на Стадії С, на N-(4-((трет-бутил(диметил)силіл)окси)феніл)-1-метил-1H-індазол-5-амін, при цьому розуміється, що продукт, одержаний таким чином, не піддають стадії перетворення на сіль в присутності HCl в ефірі, як описано на Стадії D Прикладу 1. З одержаної таким чином сполуки знімають захист в присутності 10 еквівалентів трифтороцтової кислоти в дихлорметані (10 мл/ммоль) при температурі доквілля протягом ночі. Потім продукт виділяють концентруванням реакційної суміші насухо. Нарешті, його піддають стадії перетворення в сіль в присутності HCl в ефірі.

Елементний мікроаналіз: (% теоретичні:виміряні)

%N=5,2: 4,83; %N=11,72: 11,64; %Cl=4,94: 5,34; %C=66,99: 66,19

20 Приклад 12. 6-(5-хлор-2-((3R)-3-метил-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)карбоніл)феніл)-N-(4-гідроксифеніл)-N-(1-метил-1H-індазол-5-іл)-1,2,3,4-тетрагідропіроло[1,2]піразин-8-карбоксаміду гідрохлорид

Порядок дій відповідає способу Прикладу 1, із заміною, з одного боку, сполуки з Одержання 1, яку використовують на Стадії А на сполуку Одержання 2, і, з іншого боку, сполуку Одержання 1" використовують в Стадія С з N-(4-((третбутил(диметил)силіл)окси)феніл)-1-метил-1H-індазол-5-амін, при цьому розуміється, що продукт одержаний таким чином, не піддається стадії перетворення на сіль в присутності HCl в ефірі, як описано в стадії D Прикладу 1. З одержаної таким чином сполуки знімають захист в присутності 10 еквівалентів трифтороцтової кислоти в дихлорметані (10 мл/ммоль) при температурі доквілля протягом ночі. Потім продукт виділяють концентруванням реакційної суміші насухо. Нарешті, його піддають стадії перетворення в сіль в присутності HCl в ефірі.

Елементний мікроаналіз: (% теоретичні:виміряні)

%C=66,19:65,83; %N=5,13:4,99; %N=11,88:11,85; %Cl=5,01:5,36

35 Приклад 13. N-(4-гідроксифеніл)-3-(6-((3S)-3-[2-(морфолін-4-іл)етил]-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)карбоніл)-1,3-бензодіоксол-5-іл)-N-феніл-5,6,7,8-тетрагідроіндолізін-1-карбоксаміду гідрохлорид

Елементний мікроаналіз: (% теоретичні:виміряні)

%C=69,42:69,47; %N=5,96:5,58; %N=7,36:7,36; %Cl=4.66:4.42

40 Приклад 14. N-(4-гідроксифеніл)-N-(1-метил-1H-індазол-5-іл)-3-(6-((3S)-3-[2-(морфолін-4-іл)етил]-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)карбоніл)-1,3-бензодіоксол-5-іл)-5,6,7,8-тетрагідроіндолізін-1-карбоксаміду гідрохлорид

Елементний мікроаналіз: (% теоретичні:виміряні)

%C=67,76:67,81; %N=5,81:5,63; %N=10,31:10,13; %Cl=4,35:4,22

45 Приклад 15. 7-аміно-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-карбоксаміду гідрохлорид

Стадія А: метил 3'-(6-((3R)-3-метил-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)карбоніл)-1,3-бензодіоксол-5-іл)-5',6'-дигідро-8'H-спіро[1,3-діоксолан-2,7'-індолізін]-1'-карбоксилат

Порядок дій відповідає протоколу Стадії А Прикладу 1, із заміною сполуки Одержання 1 на сполуку Одержання 8.

50 Стадія В: метил 3-(6-((3R)-3-метил-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)карбоніл)-1,3-бензодіоксол-5-іл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідроіндолізін-1-карбоксилат

4,47 ммоль сполуки Стадії А, розчиненої в 75 мл ТГФ, перемішують у присутності 37 мл 1М HCl із зворотним холодильником протягом 15 годин. До реакційної суміші додають 100 мл води і 100 мл етилацетату. Потім додають 4 г NaHCO₃ (4,7 ммоль) у вигляді порошку до одержання лужного рН. Сполуку екстрагують етилацетатом; органічну фазу сушать над MgSO₄, фільтрують і концентрують насухо.

Стадія С: метил 7-гідрокси-3-(6-((3R)-3-метил-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)карбоніл)-1,3-бензодіоксол-5-іл)-5,6,7,8-тетрагідроіндолізін-1-карбоксилат

60 До розчину 4,47 ммоль сполуки, одержаної на Стадії В, в 30 мл метанолу, додають порціями 558 мг (14,75 ммоль) боргідриду натрію. Реакційну суміш перемішують протягом 1 години при

температурі доквілля. Потім додають 50 мл 1М HCl і випаровують метанол. Водну фазу потім нейтралізують за допомогою NaHCO₃ і екстрагують дихлорметаном. Органічну фазу послідовно промивають H₂O, сушать над MgSO₄, фільтрують і концентрують насухо. Масло, одержане таким чином, очищують флеш-хроматографією (градієнт дихлорметану/етанол-аміаку) з одержанням цільового продукту.

Стадія D: метил 3-(6-[[3R)-3-метил-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]-1,3-бензодіоксол-5-іл)-7-(проп-2-ен-1-ілокси)-5,6,7,8-тетрагідроіндолізін-1-карбоксилат

До охолодженої до 0 °C суспензії 331 мг (8,26 ммоль) гідриду натрію в 15 мл безводного ТГФ додають 4,13 ммоль сполуки, одержаної на Стадії C. Одержану суспензію перемішують протягом 15 хв при 0 °C і потім повільно додають (протягом 15 хвилин) розчин 790 мкл (9,1 ммоль) алілу бромиду в 10 мл ТГФ. Реакційну суміш перемішують протягом 1 години при 0 °C, а потім протягом 15 годин при температурі доквілля. Одержаний розчин піддають гідролізу насиченим водним розчином NH₄Cl. Сполуку екстрагують етилацетатом; органічну фазу сушать над MgSO₄, фільтрують і концентрують насухо. Одержане таким чином масло очищують флеш-хроматографією (градієнт циклогексану/етилацетату) з одержанням цільового продукту.

Стадія E: N-(4-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]феніл)-3-(6-[[3R)-3-метил-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]-1,3-бензодіоксол-5-іл)-N-феніл-7-(проп-2-ен-1-ілокси)-5,6,7,8-тетрагідроіндолізін-1-карбоксамід

Порядок дій відповідає способам, описаним на Стадіях B і C Прикладу 1, з використанням відповідних реагентів.

Стадія F: N-(4-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]феніл)-7-гідрокси-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

Проводять реакцію зняття захисту з алільної групи у присутності 1,3-диметилпіримідин-2,4,6(1H,3H,5H)-триону (також званого диметилбарбітуратом) і тетракіс(трифенілфосфін)паладію в суміші метанолу та дихлорметану.

Стадія G: 7-азідо-N-(4-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]феніл)-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

До розчину сполуки Стадії F (550 мг; 0,72 ммоль) в метиленхлориді (6 мл), додають при температурі доквілля триетиламін (300 мкл, 1,8 ммоль) і мезілхлорид (0,14 мл; 1,8 ммоль). Після перемішування протягом 20 хвилин реакційну суміш концентрують насухо, а потім розводять 10 мл ДМСО. До неї додають 470 мг NaN₃ у вигляді порошку (7,2 ммоль). Реакційну суміш залишають на 20 годин при температурі доквілля, а потім протягом 20 годин при 50 °C. Потім її виливають на суміш дихлорметану і води. Органічну фазу промивають 3 рази водою і потім насиченим розчином NaCl, сушать над MgSO₄, потім концентрують насухо з одержанням цільового продукту, який використовують як такий на наступній Стадії.

Стадія H: 7-аміно-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

До розчину 550 мг сполуки Стадії G (0,7 ммоль) в етанолі (10 мл), додають при температурі доквілля 20 мг 10% Pd/C. Після перемішування протягом 15 годин під тиском 1 бар водню реакційну суміш пропускають через фільтр Whatman і концентрують насухо. Після очищення хроматографією на силікагелі (градієнт дихлорметану/метанолу) тверду речовину розчиняють в дихлорметані і додають 2 мл 1 н HCl в ефірі. Одержану суміш перемішують протягом 1 години, а потім випаровують насухо. Одержаний таким чином гідрохлорид розчиняють в суміші вода/ацетонітрил до повного розчинення і потім ліофілізують з одержанням цільової сполуки у вигляді порошку.

Елементний мікроаналіз: (% теоретичні:виміряні)

%C=69,17;68,68; %H=5,51;5,09; %N=8,27;8,41; %Cl=5,24;5,28

Приклад 16. 3-(6-[[3S)-3-(гідроксиметил)-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]-1,3-бензодіоксол-5-іл)-N-(4-гідроксифеніл)-N-феніл-5,6,7,8-тетрагідроіндолізін-1-карбоксамід

Стадія A: метил 3-(6-[[3S)-3-(гідроксиметил)-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]-1,3-бензодіоксол-5-іл)-5,6,7,8-тетрагідроіндолізін-1-карбоксилат

Порядок дій відповідає способу Стадії A Прикладу 1, із застосуванням (3S)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-3-ілметанолу.

Стадія B: метил 3-(6-[[3S)-3-[(проп-2-ен-1-ілокси)метил]-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]-1,3-бензодіоксол-5-іл)-5,6,7,8-тетрагідроіндолізін-1-карбоксилат

До суспензії NaN (703 мг; 17,6 ммоль) у ТГФ (20 мл) додають розчин 7,8 г сполуки Стадії A (16 ммоль), розчиненої у суміші ТГФ (50 мл) і ДМФА (30 мл). Після перемішування протягом 1

години, додають бромистий аліл (1,7 мл; 19 ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом 48 годин при температурі доквілля, а потім виливають на суміш етилацетату і води. Органічну фазу промивають 3 рази водою і насиченим розчином LiOH, сушать над MgSO₄ і концентрують насухо. Після очищення хроматографією на силікагелі (градієнт дихлорметану/метанолу),

5 цільовий продукт одержують у вигляді твердої речовини.
¹H ЯМР: δ: (500 МГц; DMSO-d₆; 300 K): 7,2-6,9 (m, 4H); 7,05 (m, 1H); 6,9 (m, 1H); 6,45-6,1 (m, 1H); 6,15 (m, 2H); 5,9-5,65 (m, 1H); 5,2-5,0 (m, 2H); 5,05-3,8 (m, 1H); 4,85-4,25 (m, 2H); 4,3-3,45 (m, 7H); 3,4-2,4 (m, 6H); 1,95-1,45 (m, 4H)

10 Стадія С: N-[4-(бензилокси)феніл]-N-феніл-3-(6-[[3S]-3-[(проп-2-н-1-ілокси)метил]-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]-1,3-бензодіоксол-5-іл)-5,6,7,8-тетрагідроіндолізін-1-карбоксамід

Порядок дій відповідає способам Стадій В і С Прикладу 1, із застосуванням 4-(бензилокси)-N-феніланіліну (пор. Одержання 9").

15 Стадія D: 3-(6-[[3S]-3-(гідроксиметил)-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]-1,3-бензодіоксол-5-іл)-N-(4-гідроксифеніл)-N-феніл-5,6,7,8-тетрагідроіндолізін-1-карбоксамід

До суспензії 5,1 г (6,65 ммоль) сполуки Стадії С, в суміші дихлорметану (7 мл) та метанолу (2 мл), додають диметилбарбітурову кислоту (2,1 г; 13,3 ммоль) і тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (300 мг; 0,3 ммоль). Після перемішування протягом 15 годин при 45 °С, реакційну суміш виливають на суміш етилацетату і води. Органічну фазу двічі

20 промивають водою, сушать над MgSO₄, концентрують насухо і розбавляють метанолом (5 мл). Одержану суміш перемішують протягом 24 годин в атмосфері водню в присутності Pd/C (100 мг). Реакційну суміш потім пропускають через фільтр Whatman, концентрують насухо, потім хроматографують на силікагелі (в градієнті дихлорметану/метанолу) і, нарешті, ліофілізують, отримуючи цільовий продукт у вигляді порошку.

25 Елементний мікроаналіз: %, виміряні (теоретичні)

%C=72,38(73); %H=5,22(5,5); %N=6,59(6,55)

Приклад 17. N-{3-фтор-4-[2-(морфолін-4-іл)етокси]феніл}-N-(4-гідроксифеніл)-3-(6-[[3R]-3-метил-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл)-1,3-бензодіоксол-5-іл)індолізін-1-карбоксаміду гідрохлорид

30 Елементний мікроаналіз: (% , теоретичні:виміряні)

%C=67,12:66,79; %H=5,26:4,98; %N=6,96:7,17; %Cl=4,4:4,77

Приклад 18. 3-[6-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-ілкарбоніл)-1,3-бензодіоксол-5-іл]-N-{3-фтор-4-[2-(морфолін-4-іл)етокси]феніл}-N-(4-гідроксифеніл)індолізін-1-карбоксаміду гідрохлорид

Елементний мікроаналіз: %, виміряні (теоретичні)

35 %C=66,99(66,79); %H=4,93(5,1); %N=7,11(7,08); %Cl=4,46(4,48)

Приклад 19. N-(4-гідроксифеніл)-3-(5-метил-2-[[3S]-3-[2-(морфолін-4-іл)етил]-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл)феніл)-N-феніл-5,6,7,8-тетрагідроіндолізін-1-карбоксаміду гідрохлорид

Елементний мікроаналіз: (% , теоретичні:виміряні)

40 %C=72,26:72,51; %H=6,48:6,13; %N=7,66:7,71; %Cl=4,85:4,95; %Cl=4,85:4,64

Приклад 20. N-(4-гідроксифеніл)-3-(2-[[3S]-3-[2-(морфолін-4-іл)етил]-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл)феніл)-N-феніл-5,6,7,8-тетрагідроіндолізін-1-карбоксаміду гідрохлорид

Елементний мікроаналіз: (% , теоретичні:виміряні)

%C=72:71,11; %H=6,32:5,94; %N=7,81:7,65; %Cl=4,94:5,08

45 Приклад 21. 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

Елементний мікроаналіз: (% , теоретичні:виміряні)

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

Приклад 22. N-(4-гідроксифеніл)-6-(6-[[3S]-3-[2-(морфолін-4-іл)етил]-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл)-1,3-бензодіоксол-5-іл)-N-фенілпіроло[1,2-а]піримідин-8-карбоксаміду гідрохлорид

Елементний мікроаналіз: (% , теоретичні:виміряні)

%C=68,11:66,66; %H=5,32:4,93; %N=9,24:8,84; %Cl=4,68:5,78

Мас-спектроскопія високої роздільної здатності (ESI+):

55 Емпірична формула: C₄₃H₃₉N₅O₆

[M+H]⁺, обчислено: 655,2915

[M+H]⁺, виміряно: 655,2915

Приклад 23. N-(3-ціанофеніл)-N-(4-гідроксифеніл)-3-(6-[[3S]-3-[2-(морфолін-4-іл)етил]-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл)-1,3-бензодіоксол-5-іл)-5,6,7,8-тетрагідроіндолізін-1-карбоксаміду гідрохлорид

60 карбоксаміду гідрохлорид

Елементний мікроаналіз: (% , теоретичні:виміряні)

%C=68,74:68,59; %H=5,64:5,5; %N=8,91:8,98; %Cl=4,51:4,48

Приклад 24. N-(3-фторфеніл)-N-(4-гідроксифеніл)-3-(6-[[3S]-3-[2-(морфолін-4-іл)етил]-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл)-1,3-бензодіоксол-5-іл)-5,6,7,8-тетрагідроіндолізін-1-карбоксаміду гідрохлорид

Елементний мікроаналіз: (% , теоретичні:виміряні)

%C=67,81:67,45; %H=5,69:5,61; %N=7,19:7,42; %Cl=4,55:4,84

Приклад 25. N-(3,4-дифторфеніл)-N-(4-гідроксифеніл)-3-(6-[[3S]-3-[2-(морфолін-4-іл)етил]-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл)-1,3-бензодіоксол-5-іл)-5,6,7,8-тетрагідроіндолізін-1-карбоксаміду гідрохлорид

Елементний мікроаналіз: (% , теоретичні:виміряні)

%C=66,28:66,56; %H=5,44:5,25; %N=7,03:7,21; %Cl=4,45:4,32

Приклад 26. N-(3-фторфеніл)-3-(6-[[3S]-3-[2-(морфолін-4-іл)етил]-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл)-1,3-бензодіоксол-5-іл)-N-феніл-5,6,7,8-тетрагідроіндолізін-1-карбоксаміду гідрохлорид

Елементний мікроаналіз: (% , теоретичні:виміряні)

%C=69,24:70,16; %H=5,81:5,79; %N=7,34:7,47; %Cl=4,64:4,58

Приклад 27. 3-(5-хлор-2-[[3S]-3-[2-(морфолін-4-іл)етил]-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл)феніл)-N-(3-фторфеніл)-N-(4-гідроксифеніл)-5,6,7,8-тетрагідроіндолізін-1-карбоксаміду гідрохлорид

Елементний мікроаналіз: (% , теоретичні:виміряні)

%C=67,1:67,68; %H=5,63:5,4; %N=7,28:7,34; %Cl=4,61:4,59

Приклад 28. N-(4-гідроксифеніл)-3-(5-метокси-2-[[3S]-3-[2-(морфолін-4-іл)етил]-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл)феніл)-N-феніл-5,6,7,8-тетрагідроіндолізін-1-карбоксаміду гідрохлорид

Елементний мікроаналіз: (% , теоретичні:виміряні)

%C=70,72:70,05; %H=6,34:5,95; %N=7,5:7,33; %Cl=4,74:4,74

Приклад 29. N-(4-гідроксифеніл)-3-(4-метокси-2-[[3S]-3-[2-(морфолін-4-іл)етил]-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл)феніл)-N-феніл-5,6,7,8-тетрагідроіндолізін-1-карбоксаміду гідрохлорид

Елементний мікроаналіз: (% , теоретичні:виміряні)

%C=70,72:68,96; %H=6,34:5,78; %N=7,5:7,24; %Cl=4,74:4,62

Мас-спектроскопія високої роздільної здатності (ESI+):

Емпірична формула: C₄₄ H₄₆ N₄ O₅

[M+H]⁺, обчислено: 711,3546

[M+H]⁺, виміряно: 711,3540

Приклад 30. N-{4-[[3,3-дифторпіперидин-1-іл)метил]феніл)-N-(4-гідроксифеніл)-3-(6-[[3R]-3-метил-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл)-1,3-бензодіоксол-5-іл)індолізін-1-карбоксаміду гідрохлорид

Елементний мікроаналіз: (% , теоретичні:виміряні)

%C=68,31:69,12; %H=5,22:4,93; %N=7,08:6,96; %Cl=4,48:4,07

Приклад 31. N-(4-гідроксифеніл)-3-(6-[[3R]-3-метил-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл)-1,3-бензодіоксол-5-іл)-N-(хінолін-6-іл)індолізін-1-карбоксаміду гідрохлорид

Елементний мікроаналіз: (% , теоретичні:виміряні)

%C=71,13:71,29; %H=4,69:4,39; %N=7,9:8,14; %Cl=5:4,5

Приклад 32. N-(4-гідроксифеніл)-3-(6-[[3R]-3-метил-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл)-1,3-бензодіоксол-5-іл)-N-(2-метилпіридин-4-іл)індолізін-1-карбоксаміду гідрохлорид

Елементний мікроаналіз: (% , теоретичні:виміряні)

%C=69,59:69,81; %H=4,94:4,53; %N=8,32:8,59; %Cl=5,27:5,01

Приклад 33. 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

Елементний мікроаналіз: (% , теоретичні:виміряні)

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

Приклад 34. N-(4-гідроксифеніл)-3-(6-[[3R]-3-метил-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл)-1,3-бензодіоксол-5-іл)-N-(піридин-3-іл)індолізін-1-карбоксаміду гідрохлорид

Елементний мікроаналіз: (% , теоретичні:виміряні)

%C=69,24:70,21; %H=4,74:4,42; %N=8,5:8,51; %Cl=5,38:3,33

Приклад 35. N-{4-[2-(3,3-дифторпіперидин-1-іл)етил]феніл)-N-(4-гідроксифеніл)-3-(6-[[3R]-3-метил-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл)-1,3-бензодіоксол-5-іл)індолізін-1-карбоксаміду

гідрохлорид

Елементний мікроаналіз: (% , теоретичні:виміряні)

%C=68,61:67,96; %H=5,38:5,14; %N=6,96:6,76; %Cl=4,4:4,36

5 Приклад 36. N-{4-[2-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)етил]феніл}-N-(4-гідроксифеніл)-3-(6-[[{(3R)-3-метил-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл}-1,3-бензодіоксол-5-іл]індолізін-1-карбоксаміду гідрохлорид

Елементний мікроаналіз: (% , теоретичні:виміряні)

%C=68,31:68,51; %H=5,22:4,85; %N=7,08:6,83; %Cl=4,48:4,48

10 Приклад 37. 3-(6-[[{(3S)-3-(2-аміноетил)-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл}-1,3-бензодіоксол-5-іл]-N-(4-гідроксифеніл)-N-феніл-5,6,7,8-тетрагідроіндолізін-1-карбоксаміду гідрохлорид

Стадія А: метил 3-(6-[[{(3S)-3-{2-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]етил}-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл}-1,3-бензодіоксол-5-іл]-5,6,7,8-тетрагідроіндолізін-1-карбоксилат

15 До розчину 2 г сполуки Одержання 1 в 20 мл дихлорметану, додають при температурі доквілля 5,5 мл N,N,N-триетиламіну (6,96 ммоль), сполуку з Одержання 3' (6,96 ммоль), а потім 0,94 г гідроксибензотриазолу (НОВТ) і 1,34 г 1-етил-3-(3'-диметиламінопропіл)-карбодііміду (EDC) (6,96 ммоль). Реакційну суміш потім перемішують при температурі доквілля протягом ночі; її потім виливають у розчин хлориду амонію і екстрагують етилацетатом. Органічну фазу після цього сушать над сульфатом магнію, потім фільтрують і випаровують насухо. Одержаний

20 таким чином сирий продукт потім очищують за допомогою хроматографії на силікагелі (в градієнті гептану/етилацетату) з одержанням цільового продукту.
¹H NMR: δ (400 МГц; DMSO-d₆; 300 K): 7,2-6,8 (m, 4H, ароматичні H, H тетрагідроізохінолін); 7,15-6,90 (m, 4H, ароматичний H, тетрагідроізохінолін); 7,00-6,80 (m, 2H, ароматичний H, бензодіоксол); 6,68+6,55+6,25 (m, 1H, NH); 6,50-6,05 (m, 1H, ароматичний H, тетрагідроіндолізін); 6,12 (m, 2H, аліфатичні H, OCH₂O); 4,95+4,20+4,10 (m, 2H, аліфатичний H, CH₂N тетрагідроізохінолін); 4,85+4,78+3,80 (m, 1H, аліфатичний H, CH тетрагідроізохінолін); 4,00-3,40 (m, 2H, аліфатичні H, CH₂N тетрагідроіндолізін); 3,70-3,50 (m, 3H, COOCH₃); 2,95-2,45 (m, 2H, аліфатичні H, CH₂NHВос); 2,98-2,30 (m, 2H, аліфатичні H, CH₂C тетрагідроіндолізін); 3,00+2,60+2,42 (m, 2H, аліфатичні H, CH₂CH тетрагідроіндолізін); 1,95-1,40 (m, 4H, аліфатичні H, CH₂CH₂ тетрагідроіндолізін); 1,35-1,25 (m, 9H, аліфатичні H, tBu); 1,50-1,15 (m, 2H, аліфатичні H, CH₂CH₂NHВос)

Стадія В: Літій 3-(6-[[{(3S)-3-{2-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]етил}-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл}-1,3-бензодіоксол-5-іл]-5,6,7,8-тетрагідроіндолізін-1-карбоксилат

35 До розчину, що містить 8,26 ммоль сполуки Стадії А в 24 мл діоксану, додають розчин гідроксиду літію (675 мг, 16,1 ммоль). Одержану суміш поміщають в мікрохвильову піч при 140 Вт, 100°C протягом 2 годин 30 хвилин. Реакційну суміш потім фільтрують і випаровують. Одержану таким чином тверду речовину сушать при 40 °C в печі в присутності P₂O₅.

40 Стадія С: трет-бутил (2-[[{(3S)-2-[[6{1-[[4-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]феніл)-(феніл)карбамоіл]-5,6,7,8-тетрагідроіндолізін-3-іл]-1,3-бензодіоксол-5-іл]карбоніл]-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-3-іл]етил)карбамат

45 До розчину, що містить 4,73 ммоль сполуки Стадії В в 47 мл дихлорметану, додають по краплях 1,2 мл оксалілхлориду при 0 °C. Реакційну суміш перемішують при температурі доквілля протягом 11 годин і потім кілька разів випаровують спільно з дихлорметаном. Одержаний таким чином продукт суспендують у 37 мл дихлорметану і потім додають до розчину, що містить 7,1 ммоль сполуки Одержання 8" в 10 мл дихлорметану в присутності 0,6 мл піридину (7,1 ммоль). Суміш перемішують при температурі доквілля протягом ночі.

Реакційну суміш концентрують, очищують хроматографією на силікагелі (градієнт дихлорметану/метанолу) з одержанням цільового продукту.

50 ¹H ЯМР: δ (400 МГц; DMSO-d₆; 300 K): 7,0 (m, 11H, ароматичні H, Ph + 4H, тетрагідроізохінолін + 2H, PhO); 6,80-6,65 (m, 2H, ароматичні H, PhO); 6,95-6,85 (m, 2H, ароматичний H, бензодіоксол); 6,70+6,40 (3tl, 1H, NH); 6,10 (m, 2H, аліфатичні H, OCH₂O); 5,25-4,85 (m, 1H, ароматичний H, тетрагідроіндолізін); 5,00+4,00 (m, 2H, аліфатичний H, CH₂N тетрагідроізохінолін); 4,90-3,60 (m, 1H, аліфатичний H, CH тетрагідроізохінолін); 4,10-3,40 (m, 2H, аліфатичні H, CH₂N тетрагідроіндолізін); 3,00-2,50 (m, 2H, аліфатичні H, CH₂C тетрагідроіндолізін); 3,00+2,40 (m, 2H, аліфатичні H, CH₂CH тетрагідроіндолізін); 3,00-2,50 (m, 2H, аліфатичні H, CH₂NHВос); 1,80-1,50 (m, 4H, аліфатичні H, CH₂CH₂ тетрагідроіндолізін); 1,50-1,30 (m, 2H, аліфатичні H, CH₂CH₂NHВос); 1,35 (2s, 9H, аліфатичні H, tBu); 0,90 (s, 9H, аліфатичні H, tBu-Si); 0,10 (m, 6H, аліфатичні H, Me-Si)

60 Стадія D: 3-(6-[[{(3S)-3-(2-аміноетил)-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл}-1,3-бензодіоксол-5-іл]-N-(4-гідроксифеніл)-N-феніл-5,6,7,8-тетрагідроіндолізін-1-карбоксаміду

гідрохлорид

До розчину 800 мг (0,92 ммоль) сполуки Стадії С в 10 мл метанолу додають 258 мг (4,60 ммоль) КОН. Після перемішування протягом 3 годин при температурі доквілля реакційну суміш обробляють 4М розчином HCl в 6 мл діоксану. Після перемішування протягом 2 годин при температурі доквілля реакційну суміш концентрують і обробляють насиченим водним розчином NaHCO₃ і екстрагують метиленхлоридом. Органічну фазу після цього сушать над сульфатом магнію, потім фільтрують і випаровують насухо. Сирий продукт, одержаний таким чином, потім очищують за допомогою хроматографії на силікагелі (у градієнті петролейного ефіру/дихлорметану). Сполуку потім розчиняють у 5 мл дихлорметану і додають 2,5 мл 1М HCl в ефірі. Сполуку відфільтровують і сушать у вакуумі. Очікуваний продукт одержують у вигляді піни.

Елементний мікроаналіз: (% , теоретичні:виміряні)

%C=69,51:69,53; %H=5,69:5,27; %N=8,11:8,04; %Cl=5,13:5,2

Мас-спектроскопія високої роздільної здатності (ESI+):

Емпірична формула: C₄₀H₃₈N₄O₅

[M+H]⁺, обчислено: 655,2915

[M+H]⁺, виміряно: 655,2915

¹H NMR: δ (400 MHz; dmsd-d6; 300 K): 9,55+9,45 (2s, 1H, OH); 7,80+7,75 (2s, 3H, NH₃⁺); 7,46-6,55 (m, 11H, ароматичні H, Ph + 4H, тетрагідроізохінолін + 2H, PhO); 6,90-6,55 (m, 2H, ароматичні H, PhO); 7,00-6,70 (декілька s, 2H, ароматичний H, бензодіоксол); 5,35-5,00 (кілька s, 1H, ароматичний H, тетрагідроіндолізін); 6,10 (кілька s, 2H, аліфатичні H, OCH₂O); 5,00-3,35 (кілька m, 4H, аліфатичний H, CH₂N тетрагідроізохінолін + CH₂N тетрагідроіндолізін); 4,85+4,75+3,60 (кілька m, 1H, аліфатичний H, CH тетрагідроізохінолін); 2,85-2,45 (кілька m, 2H, аліфатичні H, CH₂NH₂); 3,00-2,45 (кілька m, 2H, аліфатичні H, CH₂C тетрагідроіндолізін); 3,05+2,30 (кілька m, 2H, аліфатичні H, CH₂CH тетрагідроізохінолін); 1,85-1,40 (кілька m, 2H, аліфатичні H, CH₂ тетрагідроізохінолін); 1,95-1,35 (кілька m, 2H, аліфатичні H, CH₂ тетрагідроізохінолін); 1,75-1,40 (кілька m, 2H, аліфатичні H, CH₂CH₂NH₂)

ІЧ: ν: -OH: 3375 см⁻¹ (фенол); ν: -NH₃⁺: 3500-2300 см⁻¹ (сіль первинного аміну);

ν: >C=O 1612 см⁻¹ + плече (амід)

Приклад 38. N-(4-гідроксифеніл)-3-(6-((3R)-3-[3-(морфолін-4-іл)пропіл]-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл)-1,3-бензодіоксол-5-іл)-N-феніл-5,6,7,8-тетрагідроіндолізін-1-карбоксаміду гідрохлорид

Елементний мікроаналіз: (% , теоретичні:виміряні)

%C=69,71:69,62; %H=6,11:5,67; %N=7,23:7,12; %Cl=4,57:4,81

Приклад 39. N-(2,6-диметилпіридин-4-іл)-N-(4-гідроксифеніл)-3-(6-((3R)-3-метил-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл)-1,3-бензодіоксол-5-іл)індолізін-1-карбоксаміду гідрохлорид

Елементний мікроаналіз: (% , теоретичні:виміряні)

%C=69,91:69,68; %H=5,13:4,78; %N=8,15:8,03; %Cl=5,16:5,16

Приклад 40. 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

Елементний мікроаналіз: (% , теоретичні:виміряні)

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

Приклад 41. 3-(6-((3S)-3-[2-(3,3-дифторпіперидин-1-іл)етил]-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл)-1,3-бензодіоксол-5-іл)-N-(4-гідроксифеніл)-N-феніл-5,6,7,8-тетрагідроіндолізін-1-карбоксаміду гідрохлорид

Елементний мікроаналіз: (% , теоретичні:виміряні)

%C=67,96:68,34; %H=5,7:5,4; %N=7,04:6,97; %Cl=4,46:4,27

Приклад 42. N-(4-гідроксифеніл)-3-(6-((3R)-3-метил-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл)-1,3-бензодіоксол-5-іл)-N-(піридин-4-іл)-5,6,7,8-тетрагідроіндолізін-1-карбоксаміду гідрохлорид

Елементний мікроаналіз: (% , теоретичні:виміряні)

%C=68,82:69,46; %H=5,32:4,95; %N=8,45:8,48; %Cl=5,35:4,6

Приклад 43. 3-(6-((3S)-3-[2-((2,2-дифторетил)аміно)етил]-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл)-1,3-бензодіоксол-5-іл)-N-(4-гідроксифеніл)-N-феніл-5,6,7,8-тетрагідроіндолізін-1-карбоксамід

Стадія А: етил 3-(6-((3S)-3-[2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)етил]-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл)-1,3-бензодіоксол-5-іл)-5,6,7,8-тетрагідроіндолізін-1-карбоксилат

Цей процес аналогічний тому, який описаний на Стадії А Прикладу 37.

Стадія В: етил 3-(6-((3S)-3-[2-((трет-бутоксикарбоніл)(2,2-дифторетил)аміно)етил]-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл)-1,3-бензодіоксол-5-іл)-5,6,7,8-тетрагідроіндолізін-1-карбоксилат

До суспензії 337 мг гідриду натрію (60%) (8,41 ммоль) в 13 мл диметилформаміду додають по краплях розчин 1,01 г (1,68 ммоль) сполуки Стадії А в 13 мл диметилформаміду. Одержану суспензію перемішують при температурі довкілля протягом 15 хвилин і потім додають 1,08 г (5,04 ммоль) 2,2-дифторетил трифторметансульфонату в 13 мл диметилформаміду. Одержану суміш перемішують при температурі довкілля протягом 2 годин. Додають розчин 20 мл насиченого розчину хлориду амонію. Розчин екстрагують етилацетатом. Далі органічну фазу сушать над MgSO_4 , фільтрують і концентрують насуху. Після очищення колоночною хроматографією на силікагелі (циклогексан/етилацетат), цільовий продукт одержують у вигляді масла.

Мас-спектроскопія високої роздільної здатності (ESI+):

Емпірична формула: $\text{C}_{37}\text{H}_{43}\text{CN}_3\text{O}_7$

$[\text{M}+\text{H}]^+$, обчислено: 680,3142

$[\text{M}+\text{H}]^+$, виміряно: 680,3145

^1H ЯМР: δ (400 МГц; DMSO-d_6 ; 300 K): 7,25-6,90 (m, 4H, ароматичні H, тетрагідроізохінолін); 7,10-6,75 (m, 2H, ароматичний H, бензодіоксол); 4,0-6,05 (m, 1H, ароматичні H, тетрагідроіндолізін); 6,10 (m, 2H, аліфатичні H, OCH_2O); 6,25-5,90 (m, 1H, аліфатичні H CHF_2); 4,95-4,10 (m, 2H, аліфатичний H, CH_2N тетрагідроізохінолін); 4,80+3,80 (2M, 1H, аліфатичний H, CH тетрагідроізохінолін); 4,10-4,00 (m, 2H, CH_2Et); 4,05-3,40 (m, 2H, аліфатичний H, CH_2N тетрагідроіндолізін); 3,60-2,60 (m, 4H, аліфатичний H $\text{CH}_2\text{CHF}_2 + \text{CH}_2\text{NBoc}$); 3,00-2,35 (m, 2H, аліфатичні H, CH_2C тетрагідроіндолізін); 3,00+2,45 (m, 2H, аліфатичні H CH_2CH тетрагідроізохінолін); 1,95+1,40 (m, 4H, аліфатичні H, CH_2CH_2 тетрагідроіндолізін); 1,40 (m, 9H, аліфатичні H, tBu); 1,65-1,20 (m, 2H, аліфатичні H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NBoc}$); 1,18+1,10 (2t, 3H, аліфатичні H CH_3Et)

Стадія С: трет-бутил (2-((3S)-2-((6-{1-((4-((трет-бутил(диметил)силіл)окси)феніл)(феніл)-карбамоїл]-5,6,7,8-тетрагідроіндолізін-3-іл)-1,3-бензодіоксол-5-іл)карбоніл]-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-3-іл)етил)(2,2-дифтороетил)карбамат

Цей спосіб аналогічний описаному на Стадіях В і С Прикладу 37.

^1H ЯМР: δ (400 МГц; DMSO-d_6 ; 300 K): 7,30-6,60 (m, 9H, ароматичні H, 4H тетрагідроізохінолін + Ph); 6,90-6,70 (m, 2H, ароматичний H, бензодіоксол); 6,80-6,60 (m, 4H, PhO); 6,10 (m, 2H, аліфатичні H, OCH_2O); 6,20-5,90 (m, 1H, аліфатичні H CHF_2); 5,50-4,80 (4s, 1H, ароматичний H, тетрагідроіндолізін); 5,20-4,00 (m, 2H, аліфатичний H, CH_2N тетрагідроізохінолін); 4,80+4,70+3,50 (3m, 1H, аліфатичний H, CH тетрагідроізохінолін); 4,20-3,40 (m, 2H, аліфатичний H, CH_2N тетрагідроіндолізін); 3,60-3,10 (m, 4H, аліфатичний H $\text{CH}_2\text{CHF}_2 + \text{CH}_2\text{NBoc}$); 3,00+2,60 (m, 2H, аліфатичні H CH_2CH тетрагідроізохінолін); 3,00-2,50 (m, 2H, аліфатичні H, CH_2C тетрагідроіндолізін); 1,80+1,50 (m, 4H, аліфатичні H, CH_2CH_2 тетрагідроіндолізін); 1,60-1,30 (m, 2H, аліфатичні H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NBoc}$); 1,40-1,30 (m, 9H, аліфатичні H, tBu); 0,90 (4s, 9H, аліфатичні H, tBu-Si); 0,10 (4s, 6H, аліфатичні H, Me-Si)

Стадія D: 3-(6-((3S)-3-{2-((2,2-дифторетил)аміно)етил}-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)карбоніл)-1,3-бензодіоксол-5-іл)-N-(4-гідроксифеніл)-N-феніл-5,6,7,8-тетрагідроіндолізін-1-карбоксамід

До розчину 933 мг (1,00 ммоль) сполуки Стадії С в 10 мл метанолу додають 280 мг (5,00 ммоль) KOH. Після перемішування протягом 3 годин при температурі довкілля реакційну суміш обробляють 4М розчином HCl в 6 мл діоксану. Після перемішування протягом 2 годин при температурі довкілля реакційну суміш концентрують і обробляють насиченим водним розчином NaHCO_3 , а потім екстрагують метиленхлоридом. Органічну фазу після цього сушать над сульфатом магнію, потім фільтрують і випаровують насуху. Одержаний таким чином сирий продукт потім очищують за допомогою хроматографії на силікагелі (градієнт дихлорметану/метанолу) з одержанням цільового продукту у вигляді піни.

Елементний мікроаналіз: (% , теоретичні:виміряні)

%C=70,18;69,79; %H=5,61;5,67; %N=7,79;7,7

Мас-спектроскопія високої роздільної здатності (ESI+):

Емпірична формула: $\text{C}_{42}\text{H}_{40}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_5$

$[\text{M}+\text{H}]^+$, обчислено: 655,2915

$[\text{M}+\text{H}]^+$, виміряно: 655,2915

Приклад 44. N-(4-гідроксифеніл)-3-(6-((3S)-3-[2-(3-метоксиазетидин-1-іл)етил]-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)карбоніл]-1,3-бензодіоксол-5-іл)-N-феніл-5,6,7,8-тетрагідроіндолізін-1-карбоксамід

Елементний мікроаналіз: (% , теоретичні:виміряні)

%C=72,91;72,73; %H=6,12;5,67; %N=7,73;7,74

Приклад 45. N-(4-гідроксифеніл)-3-(6-((3R)-3-метил-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)карбоніл)-

- 1,3-бензодіоксол-5-іл)-N-{1-[2-(морфолін-4-іл)етил]-1H-піразол-4-іл}індолізін-1-карбоксаміду гідрохлорид
 Елементний мікроаналіз: (% , теоретичні:виміряні)
 %C=66,27:66,05; %H=5,43:5,27; %N=11,04:11,07; %Cl=4,66:4,61
- 5 Приклад 46. N-(3-фторпіридин-4-іл)-N-(4-гідроксифеніл)-3-(6-[[{(3R)-3-метил-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл}-1,3-бензодіоксол-5-іл]індолізін-1-карбоксаміду гідрохлорид
 Мас-спектроскопія високої роздільної здатності (ESI+):
 Емпірична формула: C₃₈H₂₉FN₄O₅
 [M+H]⁺, обчислено: 641,2195
- 10 [M+H]⁺, виміряно: 641,2195
 Приклад 47. 3-(5-хлор-2-[[{(3R)-3-метил-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл}феніл]-N-(4-гідроксифеніл)-N-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-5,6,7,8-тетрагідроіндолізін-1-карбоксамід
 Елементний мікроаналіз: (% , теоретичні:виміряні)
 %C=69,72:69,53; %H=5,53:5,6; %N=11,29:10,85
- 15 Приклад 48. N-(4-гідроксифеніл)-3-(7-[[{(3R)-3-метил-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл}-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл]-N-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-5,6,7,8-тетрагідроіндолізін-1-карбоксамід
 Елементний мікроаналіз: (% , теоретичні:виміряні)
 %C=70,9:70,89; %H=5,79:5,56; %N=10,88:10,8
- 20 Приклад 49. 3-(5-хлор-2-[[{(3R)-3-метил-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл}феніл]-N-(4-гідроксифеніл)-N-(піридин-4-іл)індолізін-1-карбоксаміду гідрохлорид
 Елементний мікроаналіз: (% , теоретичні:виміряні)
 %C=68,42:68,17; %H=4,65:4,48; %N=8,63:8,48; %Cl=5,46:5,13
- 25 Приклад 50. 3-(5-хлоро-2-[[{(3R)-3-метил-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл}феніл]-N-(4-гідроксифеніл)-N-(1-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)індолізін-1-карбоксамід
 Елементний мікроаналіз: (% , теоретичні:виміряні)
 %C=72,12:71,58; %H=4,84:4,84; %N=10,51:10,48
- 30 Приклад 51. N-(4-гідроксифеніл)-N-(імідазо[1,2-a]піридин-7-іл)-3-(6-[[{(3R)-3-метил-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл}-1,3-бензодіоксол-5-іл]індолізін-1-карбоксаміду гідрохлорид
 Елементний мікроаналіз: (% , теоретичні:виміряні)
 %C=68,81:68,28; %H=4,62:4,59; %N=10,03:9,66; %Cl=5,08:4,81
- 35 Приклад 52. N-(4-гідроксифеніл)-3-(2-[[{(3R)-3-метил-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл}феніл]-N-(1-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)індолізін-1-карбоксамід
 Елементний мікроаналіз: (% , теоретичні:виміряні)
 %C=76,05:75,88; %H=5,26:5,24; %N=11,09:11,09
- 40 Приклад 53. N-(4-гідроксифеніл)-3-(6-[[{(3R)-3-метил-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл}-1,3-бензодіоксол-5-іл]-N-(2-метилімідазо[1,2-a]піридин-7-іл)індолізін-1-карбоксаміду гідрохлорид
 Елементний мікроаналіз: (% , теоретичні:виміряні)
 %C=69,14:69,65; %H=4,81:4,75; %N=9,83:9,79; %Cl=4,98:4,7
- 45 Приклад 54. N-(4-гідроксифеніл)-3-(6-[[{(3R)-3-метил-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл}-1,3-бензодіоксол-5-іл]-N-(6-метилпіридин-3-іл)індолізін-1-карбоксаміду гідрохлорид
 Елементний мікроаналіз: (% , теоретичні:виміряні)
 %C=69,59:68,78; %H=4,94:5; %N=8,32:8,33; %Cl=5,27:5,18
- 50 Приклад 55. N-(5-фторпіридин-3-іл)-N-(4-гідроксифеніл)-3-(6-[[{(3R)-3-метил-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл}-1,3-бензодіоксол-5-іл]індолізін-1-карбоксамід
 Елементний мікроаналіз: (% , теоретичні:виміряні)
 %C=71,24:70,77; %H=4,56:4,36; %N=8,75:8,82
- 55 Приклад 56. N-(4-гідроксифеніл)-N-(2-метокіпіридин-4-іл)-3-(6-[[{(3R)-3-метил-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл}-1,3-бензодіоксол-5-іл]індолізін-1-карбоксамід
 Мас-спектроскопія високої роздільної здатності (ESI+):
 Емпірична формула: C₃₉H₃₂N₄O₆
 [M+H]⁺, обчислено: 653,2395
- 60 [M+H]⁺, виміряно: 653,2385
 Приклад 57. 3-[6-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-ілкарбоніл)-1,3-бензодіоксол-5-іл]-N-(4-гідроксифеніл)-N-феніл-5,6,7,8-тетрагідроіндолізін-1-карбоксамід
 Елементний мікроаналіз: % , виміряні (теоретичні)
 %C=74,17(74,62); %H=5,43(5,44); %N=6,87(6,87)
- Приклад 58. N-(4-гідроксифеніл)-3-(6-[[{(3R)-3-метил-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл}-1,3-бензодіоксол-5-іл]-N-[2-(пропан-2-іл)піридин-4-іл]індолізін-1-карбоксаміду гідрохлорид

Елементний мікроаналіз: (% , теоретичні:виміряні)

%C=70,23;69,95; %H=5,32;5,4; %N=7,99;7,99; %Cl=5,06;4,92

Приклад 59. N-(4-гідроксифеніл)-3-(6-[[[(3R)-3-метил-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]-1,3-бензодіоксол-5-іл)-N-(піразол[1,5-a]піримідин-6-іл)індолізін-1-карбоксамід

5 Елементний мікроаналіз: (% , теоретичні:виміряні)

%C=70,68;70,47; %H=4,56;4,61; %N=12,68;12,45

Приклад 60. 3-(5-фтор-2-[[[(3R)-3-метил-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]феніл)-N-(4-гідроксифеніл)-N-(1-метил-1H-піразол-4-іл)індолізін-1-карбоксамід

Елементний мікроаналіз: %, виміряні (теоретичні)

10 %C=71,85(72,11); %H=4,78(5,04); %N=10,79(11,68)

Приклад 61. 3-(5-фтор-2-[[[(3R)-3-метил-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]феніл)-N-(4-гідроксифеніл)-N-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-5,6,7,8-тетрагідроіндолізін-1-карбоксамід

Елементний мікроаналіз: %, виміряні (теоретичні)

%C=72,31(71,62); %H=5,6(5,68); %N=10,94(11,6)

15 Приклад 62. 3-(5-фтор-2-[[[(3R)-3-метил-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]феніл)-N-(4-гідроксифеніл)-N-(піридин-4-іл)індолізін-1-карбоксамід

Елементний мікроаналіз: %, виміряні (теоретичні)

%C=74,08(74,48); %H=4,82(4,9); %N=8,59(9,39)

Приклад 63. 3-(5-фтор-2-[[[(3R)-3-метил-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]феніл)-N-(4-гідроксифеніл)-N-(1-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)індолізін-1-карбоксамід

20 Елементний мікроаналіз: %, виміряні (теоретичні)

%C=73,14 (73,95); %H=4,83 (4,96); %N=10,29 (10,78)

Приклад 64. 3-(5-фтор-2-[[[(3R)-3-метил-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]феніл)-N-(4-гідроксифеніл)-N-(піридин-4-іл)-5,6,7,8-тетрагідроіндолізін-1-карбоксамід

25 Елементний мікроаналіз: %, виміряні (теоретичні)

%C=74,61 (73,98); %H=5,26 (5,54); %N=8,94 (9,33)

Приклад 65. 3-(5-фтор-2-[[[(3R)-3-метил-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]феніл)-N-(4-гідроксифеніл)-N-(1-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)-5,6,7,8-тетрагідроіндолізін-1-карбоксамід

30 Елементний мікроаналіз: %, виміряні (теоретичні)

%C=73,59 (73,49); %H=5,22 (5,55); %N=9,93 (10,71)

Приклад 66. N-(4-гідроксифеніл)-3-(6-[[[(3R)-3-метил-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]-1,3-бензодіоксол-5-іл)-N-([1,2,4]триазоло[1,5-a]піримідин-6-іл)індолізін-1-карбоксамід

Елементний мікроаналіз: %, виміряні (теоретичні)

35 %C=68,57 (68,77); %H=3,92 (4,4); %N=14,21 (14,77)

Мас-спектроскопія високої роздільної здатності (ESI+):

Емпірична формула: C₃₈H₂₉N₇O₅

[M+H]⁺, обчислено: 664,2303

[M+H]⁺, виміряно: 664,2310

40 Приклад 67. N-(4-гідроксифеніл)-3-(6-[[[(3R)-3-метил-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]-1,3-бензодіоксол-5-іл)-N-(1-оксидопіридин-4-іл)індолізін-1-карбоксамід

Елементний мікроаналіз: %, виміряні (теоретичні)

%C=69,7 (71,46); %H=4,43 (4,73); %N=8,54 (8,77)

Мас-спектроскопія високої роздільної здатності (ESI+):

45 Емпірична формула: C₃₈H₃₀N₄O₆

[M+H]⁺, обчислено: 639,2238

[M+H]⁺, виміряно: 639,2234

Приклад 68. N-(4-гідроксифеніл)-3-(2-[[[(3R)-3-метил-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]феніл)-N-(піридин-4-іл)індолізін-1-карбоксаміду гідрохлорид

50 Елементний мікроаналіз: %, виміряні (теоретичні)

%C=71,97 (72,25); %H=5,21 (5,08); %N=8,99 (9,11); %Cl=5,32 (5,76)

Мас-спектроскопія високої роздільної здатності (ESI+):

Емпірична формула: C₃₇H₃₀N₄O₃

[M+H]⁺, обчислено: 579,2391

55 [M+H]⁺, виміряно: 579,2403

Приклад 69. N-(4-гідроксифеніл)-N-(1-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)-3-(6-[[[(3R)-3-[3-(морфолін-4-іл)пропіл]-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]-1,3-бензодіоксол-5-іл)-5,6,7,8-тетрагідроіндолізін-1-карбоксаміду гідрохлорид

Елементний мікроаналіз: %, виміряні (теоретичні)

60 %C=67,63 (68,06); %H=5,27 (5,95); %N=10,08 (10,13); %Cl=4,53 (4,27)

Мас-спектроскопія високої роздільної здатності (ESI+):

Емпірична формула: $C_{47}H_{48}N_6O_6$

$[M+H]^+$, обчислено: 793,3708

$[M+H]^+$, виміряно: 793,3704

5 Приклад 70. N-(4-гідроксифеніл)-3-(6-[[[(3R)-3-метил-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]-1,3-бензодіоксол-5-іл]-N-(1-метил-1H-піразоло[3,4-b]піридин-5-іл)індолізін-1-карбоксамід

Стадія А: N-[4-[трет-бутил(диметил)силіл]оксифеніл]-3-[6-[[[(3R)-3-метил-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбоніл]-1,3-бензодіоксол-5-іл]-N-(1-метил-1H-піразоло[3,4-b]піридин-5-іл)індолізін-1-карбоксамід

10 Зазначений в заголовку продукт одержують у відповідності зі способом Стадії А Прикладу 86, із заміною сполуки Одержання 36" на сполуку Одержання 35".

PX-МС: $[M+H]^+$ =791,4, порівняно з обчисленим 791,3

Стадія В: N-(4-гідроксифеніл)-3-(6-[[[(3R)-3-метил-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]-1,3-бензодіоксол-5-іл]-N-(1-метил-1H-піразоло[3,4-b]піридин-5-іл)індолізін-1-карбоксамід

15 Порядок дій відповідає протоколу, аналогічному до описаного в Стадії D Прикладу 1. Одержаний таким чином продукт піддають стадії перетворення на сіль в присутності HCl в ефірі.

ІЧ (ATR) cm^{-1} : 2500 до 3000 ν -ОН, 1614 ν амід $>C=O$, 1236 ν $>C-O-C<$, 740 γ $>CH-Ar$

20 Елементний мікроаналіз: %, виміряні (теоретичні)

%C=71,07 (70,99); %H=4,45 (4,77); %N=12,37 (12,42)

Мас-спектроскопія високої роздільної здатності (ESI+):

Емпірична формула: $C_{40}H_{32}N_6O_5$

$[M+H]^+$, обчислено: 677,2507

25 $[M+H]^+$, виміряно: 677,2510

Приклад 71. 4-[[[(4-гідроксифеніл) {[3-(6-[[[(3R)-3-метил-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]-1,3-бензодіоксол-5-іл)індолізін-1-іл]карбоніл]аміно]-1-метилпіридину хлорид

Стадія А: 4-[[[(4-гідроксифеніл) {[3-(6-[[[(3R)-3-метил-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]-1,3-бензодіоксол-5-іл)індолізін-1-іл]карбоніл]аміно]-1-метилпіридину йодид

30 Сполуку Прикладу 21 (311 мг, 0,5 ммоль) розчиняють у дихлорметані і промивають насиченим водним розчином бікарбонату натрію. Після сушіння органічної фази над сульфатом магнію і випарування насухо, осад розчиняють в етанолі (30 мл). Потім додають метилйодид (45 мкл, 0,7 ммоль) і реакційну суміш нагрівають до 40 °С. Одержаний таким чином розчин випаровують насухо. Сирий продукт реакції очищують через колонку з силікагелем, використовуючи дихлорметан та метанол як розчинники. Сполуку одержують у вигляді білого порошку, який безпосередньо використовують на наступній Стадії.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 9,95 (широкий s, 1H), 8,6-8,45 (m, 2H), 8,35-8,05 (кілька m, 1H), 8,3-8 (кілька m, 1H), 7,45-6,7 (кілька m, 8H), 7,4-6,9 (кілька m, 4H), 6,45-6,3 (кілька s, 1H), 6,45-6,3 (m, 2H), 6,15 (s, 2H), 5,05-3,55 (кілька d, 2H), 4,75/3,8 (m+m, 1H), 4,15 (2*s, 3H), 2,95-2,1 (кілька m, 2H), 1-0,15 (кілька m, 3H)

40 Стадія В: 4-[[[(4-гідроксифеніл) {[3-(6-[[[(3R)-3-метил-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]-1,3-бензодіоксол-5-іл)індолізін-1-іл]карбоніл]аміно]-1-метил піридину хлорид

Сполуку попередньої Стадії (320 мг, 0,42 ммоль) розчиняють у метанолі (20 мл), потім порціями, протягом 10 хвилин додають карбонат срібла (173 мг, 0,628 ммоль). Одержану суспензію перемішують протягом 1 години при температурі доквілля; осад відфільтровують і промивають метанолом. Фільтрат концентрують насухо, потім обробляють 50 мл 2N розчином соляної кислоти, нагрівають при 60 °С протягом 30 хвилин а потім випаровують насухо. Кінцевий продукт одержують після очищення на колонці з силікагелем C18 із застосуванням 0,1% розчину соляної кислоти і ацетонітрилу як розчинників. Зазначену в заголовку сполуку одержують у вигляді білого порошку, який ліофілізують в суміші вода/ацетонітрил.

ІЧ (ATR) cm^{-1} : 3388 ν -ОН фенол, 1650+1627 ν амід $>C=O$

Мас-спектроскопія високої роздільної здатності (ESI+):

Емпірична формула: $C_{39}H_{33}N_4O_5$

$[M]^+$, обчислено=637,2445.

55 $[M]^+$, виміряно=637,2431

Сполуки прикладів 72, 73, 77, 78-80, 84 і 85 синтезують відповідно до способу Прикладу 3 із застосуванням кислоти Одержання 7, прийнятого 1,2,3,4-тетрагідроізохіноліну або прийнятої сполуки, одержаної згідно з одним із Одержань 1'-7', і відповідного NHR_3R_4 аміну.

60 Приклад 72. N-(4-гідроксифеніл)-N-метил-6-(6-[[[(3R)-3-метил-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]-1,3-бензодіоксол-5-іл)-1,2,3,4-тетрагідропіроло[1,2-a]піразин-8-карбоксамід

РХ/МС ($C_{33}H_{32}N_4O_5$) 565 [M+H]⁺; ЧУ 1,47 (Спосіб В), слід розуміти, що ЧУ означає час утримування

Приклад 73. N-етил-N-(4-гідроксифеніл)-6-(6-[[[(3R)-3-метил-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]-1,3-бензодіоксол-5-іл]-1,2,3,4-тетрагідропіроло[1,2-а]піразин-8-карбоксамід

5 РХ/МС ($C_{34}H_{34}N_4O_5$) 579 [M+H]⁺; ЧУ 1,55 (Спосіб В)

Приклад 74. 3-[6-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-ілкарбоніл)-1,3-бензодіоксол-5-іл]-N-(4-гідроксифеніл)-N-метил-5,6,7,8-тетрагідроіндолізін-1-карбоксамід

РХ/МС ($C_{33}H_{31}N_3O_5$) 550 [M+H]⁺; ЧУ 1,24 (Спосіб В)

10 Приклад 75. 3-[6-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-ілкарбоніл)-1,3-бензодіоксол-5-іл]-N-етил-N-(4-гідроксифеніл)-5,6,7,8-тетрагідроіндолізін-1-карбоксамід

РХ/МС ($C_{34}H_{33}N_3O_5$) 564 [M+H]⁺; ЧУ 1,30 (Спосіб В)

Приклад 76. N-бутил-3-[6-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-ілкарбоніл)-1,3-бензодіоксол-5-іл]-N-(4-гідроксифеніл)-5,6,7,8-тетрагідроіндолізін-1-карбоксамід

РХ/МС ($C_{36}H_{37}N_3O_5$) 592 [M+H]⁺; ЧУ 1,39 (Спосіб В)

15 Приклад 77. N-етил-N-(4-гідроксифеніл)-6-(6-[[[(3S)-3-метил-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]-1,3-бензодіоксол-5-іл]-1,2,3,4-тетрагідропіроло[1,2-а]піразин-8-карбоксамід

РХ/МС ($C_{34}H_{34}N_4O_5$) 579 [M+H]⁺; ЧУ 1,50 (Спосіб В)

Приклад 78. N,N-дібутил-6-(6-[[[(3R)-3-метил-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]-1,3-бензодіоксол-5-іл]-1,2,3,4-тетрагідропіроло[1,2-а]піразин-8-карбоксамід

20 РХ/МС ($C_{34}H_{42}N_4O_4$) 571 [M+H]⁺; ЧУ 1,79 (Спосіб В)

Приклад 79. N-бутил-N-(4-гідроксифеніл)-6-(6-[[[(3R)-3-метил-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]-1,3-бензодіоксол-5-іл]-1,2,3,4-тетрагідропіроло[1,2-а]піразин-8-карбоксамід

РХ/МС ($C_{36}H_{38}N_4O_5$) 607 [M+H]⁺; ЧУ 1,65 (Спосіб В)

25 Приклад 80. N-(4-гідроксифеніл)-6-(6-[[[(3R)-3-метил-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]-1,3-бензодіоксол-5-іл]-N-(пропан-2-іл)-1,2,3,4-тетрагідропіроло[1,2-а]піразин-8-карбоксамід

РХ/МС ($C_{35}H_{36}N_4O_5$) 593 [M+H]⁺; ЧУ 1,58 (Спосіб В)

Приклад 81. N-(4-гідроксифеніл)-N-метил-3-(6-[[[(3R)-3-метил-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]-1,3-бензодіоксол-5-іл]-5,6,7,8-тетрагідроіндолізін-1-карбоксамід

РХ/МС ($C_{34}H_{33}N_3O_5$) 564 [M+H]⁺; ЧУ 2,48 (Спосіб А)

30 Приклад 82. N-(4-гідроксифеніл)-N-метил-3-(6-[[[(3S)-3-метил-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]-1,3-бензодіоксол-5-іл]-5,6,7,8-тетрагідроіндолізін-1-карбоксамід

РХ/МС ($C_{34}H_{33}N_3O_5$) 564 [M+H]⁺; ЧУ 2,55 (Спосіб А)

Приклад 83. 3-[6-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-ілкарбоніл)-1,3-бензодіоксол-5-іл]-N-(4-гідроксифеніл)-N-метиліндолізін-1-карбоксамід

35 РХ/МС ($C_{33}H_{27}N_3O_5$) 546 [M+H]⁺; ЧУ 2,40 (Спосіб А)

Приклад 84. 6-[6-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-ілкарбоніл)-1,3-бензодіоксол-5-іл]-N-(4-гідроксифеніл)-N-метил-1,2,3,4-тетрагідропіроло[1,2-а]піразин-8-карбоксамід

РХ/МС ($C_{32}H_{30}N_4O_5$) 551 [M+H]⁺; ЧУ 1,45 (Спосіб В)

40 Приклад 85. 6-[6-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-ілкарбоніл)-1,3-бензодіоксол-5-іл]-N-етил-N-(4-гідроксифеніл)-1,2,3,4-тетрагідропіроло[1,2-а]піразин-8-карбоксамід

РХ/МС ($C_{33}H_{32}N_4O_5$) 565 [M+H]⁺; ЧУ 1,49 (Спосіб В)

Приклад 86. N-(4-гідроксифеніл)-3-[6-[[[(3R)-3-метил-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбоніл]-1,3-бензодіоксол-5-іл]-N-(3-метилпіразоло[1,5-а]піримідин-6-іл)індолізін-1-карбоксамід

Стадія А: N-[4-[трет-бутил(диметил)силіл]оксифеніл]-3-[6-[[[(3R)-3-метил-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбоніл]-1,3-бензодіоксол-5-іл]-N-(3-метилпіразоло[1,5-а]піримідин-6-іл)індолізін-1-карбоксамід

45 До розчину 0,6 г 3-(6-[[[(3R)-3-метил-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл]-1,3-бензодіоксол-5-іл)індолізін-1-карбонової кислоти (1,3 ммоль) у 6 мл дихлоретану додають 0,18 мл 1-хлор-N,N,2-триметил-проп-1-ен-1-аміну (2 ммоль). Реакційну суміш перемішують при температурі довкілля протягом 2 годин і потім додають 0,8 г сполуки Одержання 36" (2,2 ммоль). Одержану суміш нагрівають зі зворотним холодильником протягом 20 годин, потім охолоджують і розбавляють сумішшю дихлорметану і насиченого розчину $NaHCO_3$. Після розділення фаз органічну фазу сушать над $MgSO_4$ і концентрують насуху. Одержаний таким чином сирий продукт очищують хроматографією на силікагелі (в градієнті

55 дихлорметану/метанолу). РХ/МС: [M+H]⁺=791,4 порівняно з обчисленим 791,3

Стадія В: N-(4-гідроксифеніл)-3-[6-[[[(3R)-3-метил-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбоніл]-1,3-бензодіоксол-5-іл]-N-(3-метилпіразоло[1,5-а]піримідин-6-іл)індолізін-1-карбоксамід

60 Порядок дій відповідає протоколу, аналогічному до описаного в Стадії D Прикладу 1. Одержаний таким чином продукт піддають стадії перетворення на сіль в присутності HCl в

ефірі.

ІЧ (ATR) cm^{-1} : 2500 до 3000 ν -OH, 1614 ν >C=O аміди, 1236 ν >C-O-C<, 740 γ >CH-Ar

Мас-спектроскопія високої роздільної здатності (ESI+):

Емпірична формула: $\text{C}_{40}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_5$

$[\text{M}+\text{H}]^+$, обчислено: 677,2507

$[\text{M}+\text{H}]^+$, виміряно: 677,2506

Фармакологічне дослідження

Приклад А: Інгібування Bcl-2 за методикою поляризації флуоресценції

Флуоресцентні поляризаційні дослідження проводили на мікропланшетах (384 ямок). Мічений Bcl-2 білок (histag-Bcl-2, при цьому Bcl-2 відповідає основному номеру доступу P10415 UniProtKB[®]), в кінцевій концентрації $2,50 \times 10^{-8}$ М, змішують з флуоресцентним пептидом (флуоресцеїн-REIGAQLRRMADDLNAQY), в кінцевій концентрації $1,00 \times 10^{-8}$ М в буферному розчині (10 мМ Hepes, 150 мМ NaCl, 0,05% Tween20, pH 7,4), у присутності або за відсутності зростаючих концентрацій досліджуваних сполук. Після двогодинної інкубації вимірюють поляризацію флуоресценції.

Результати, виражені в IC_{50} (концентрація сполуки, яка інгібує поляризацію флуоресценції на 50%), показані в Таблиці 1 нижче.

Результати демонструють, що сполуки за винаходом інгібують взаємодію між білком Bcl-2 і вищеописаним флуоресцентним пептидом.

Приклад В: Цитотоксичність in vitro

Дослідження цитотоксичності проводили на лейкозній пухлинній лінії RS4;11.

Клітини розподіляють на мікропланшетах і піддають дії досліджуваних сполук протягом 48 годин. Потім життєздатність клітин оцінюють кількісно за допомогою колориметричного аналізу, мікрокультурального тетразолієвого аналізу (Cancer Res., 1987, 47, 939-942).

Результати, виражені в IC_{50} (концентрація сполуки, яка інгібує життєздатність клітин на 50%), представлені в Таблиці 1 нижче.

Результати показують, що сполуки за винаходом є цитотоксичними.

Таблиця 1

IC_{50} Bcl-2 інгібування (дослідження поляризації флуоресценції)
і цитотоксичності для RS4;11 клітин

	IC_{50} (нМ) Bcl-2, ФП	IC_{50} (нМ) MTT, RS4;11		IC_{50} (нМ) Bcl-2, ФП	IC_{50} (нМ) MTT, RS4;11
Приклад 1	17,9	11,3	Приклад 29	19,0	163
Приклад 2	17,0	36	Приклад 30	10,4	52,3
Приклад 3	33,6	66,5	Приклад 31	5,4	13,7
Приклад 4	56,4	251	Приклад 32	5,0	32,7
Приклад 5	55,9	416	Приклад 33	4,6	6,33
Приклад 6	60,3	161	Приклад 34	5,6	27,3
Приклад 7	46,4	108	Приклад 35	15,1	62,2
Приклад 8	24,5	20,5	Приклад 36	12,6	49,7
Приклад 9	40,6	780	Приклад 37	2,9	24,7
Приклад 10	24,7	439	Приклад 38	4,6	9,52
Приклад 11	10,9	83,7	Приклад 39	4,6	26,3
Приклад 12	10,4	116	Приклад 40	6,0	49
Приклад 13	5,8	33,65	Приклад 41	41,5	294
Приклад 14	3,7	7,6	Приклад 42	5,1	57,6
Приклад 15	5,7	166	Приклад 43	4,8	26
Приклад 16	7,5	252	Приклад 44	2,9	8,56
Приклад 17	3,4	11,8	Приклад 45	3,8	63,8
Приклад 18	7,5	47,7	Приклад 46	4,1	27,9
Приклад 19	8,0	235	Приклад 47	4,3	90,1
Приклад 20	11,1	205	Приклад 48	3,6	24,7
Приклад 21	4,6	25,3	Приклад 49	3,7	84,7
Приклад 22	12,9	263	Приклад 50	2,2	28,2

Продовження таблиці 1

Приклад 23	3,8	9,99	Приклад 51	4,8	68,8
Приклад 24	6,2	28,4	Приклад 52	8	20,9
Приклад 25	8	30	Приклад 53	5,4	70,9
Приклад 26	16,6	300	Приклад 54	6,6	45
Приклад 27	7,7	44,1	Приклад 55	5,5	22,8
Приклад 28	8,8	112	Приклад 56	4,7	36,7
	IC ₅₀ (нМ) Bcl-2, ФП	IC ₅₀ (нМ) MTT, RS4;11		IC ₅₀ (нМ) Bcl-2, ФП	IC ₅₀ (нМ) MTT, RS4;11
Приклад 57	21,2	282	Приклад 72	90,2	1520
Приклад 58	6,4	68,5	Приклад 73	83,6	1320
Приклад 59	4,0	21,2	Приклад 74	68,7	1340
Приклад 60	5,4	60,3	Приклад 75	67,7	1360
Приклад 61	7,0	61,3	Приклад 76	77,6	1630
Приклад 62	5,6	96,6	Приклад 77	25,1% @ 10 мкМ	1880
Приклад 63	6,2	25,4	Приклад 78	823,3	1880
Приклад 64	7,8	282	Приклад 79	99,1	1010
Приклад 65	5,3	62,8	Приклад 80	299,3	1880
Приклад 66	4,7	42	Приклад 81	12,1	778
Приклад 67	НВ	НВ	Приклад 82	42% @ 10 мкМ	1880
Приклад 68	8,3	82,4	Приклад 83	35,8	1500
Приклад 69	4,6	1,38	Приклад 84	524,9	НВ
Приклад 70	5,2	6,17	Приклад 85	242,7	НВ
Приклад 71	49	НВ	Приклад 86	5	20,1

НВ: не визначено

- 5 Для часткових інгібіторів вказують інгібування поляризації флуоресценції у відсотках для даної концентрації досліджуваної сполуки. Відповідно, 25,1% @ 10 мкМ означає, що 25,1% інгібування поляризації флуоресценції спостерігають при концентрації досліджуваної сполуки, що дорівнює 10 мкМ.

Приклад С: Індукція активності каспаз in vivo.

Здатність сполук за винаходом активувати каспазу 3 оцінюють на моделі ксенотрансплантата лейкозних клітин RS4;11.

- 10 Мишам з пригніченим імунітетом (лінія SCID) прищеплюють підшкірно 1×10^7 клітин RS4;11. Через 25-30 днів після трансплантата тварини перорально одержують різні сполуки. Через шістьнадцять годин після обробки пухлинні маси витягують, лізують і вимірюють в пухлинних лізатах активність каспаз 3.

- 15 Це ферментативне вимірювання здійснюють шляхом аналізу появи продукту розщеплення, який набув флуоресценції (DEVDase activity, Promega). Воно виражається у вигляді коефіцієнта активації, який відповідає відношенню між двома каспазними активностями: активність в оброблених мишах поділена на активність в контрольних мишах.

Одержані результати показують, що сполуки даного винаходу здатні індукувати in vivo апоптоз в пухлинних клітинах RS4;11.

- 20 Приклад D: Кількісне визначення розщепленої форми каспази 3 in vivo.

Здатність сполук за винаходом активувати каспазу 3 оцінюють на моделі ксенотрансплантата лейкозних клітин RS4;11.

- 25 Мишам з пригніченим імунітетом (лінія SCID) прищеплюють підшкірно 1×10^7 клітин RS4;11. Через 25-30 днів після трансплантата тварини перорально одержують різні сполуки. Після терміну Т після обробки пухлинні маси витягують, лізують і кількісно визначають в пухлинних лізатах розщеплену (активовану) форму каспази 3.

- 30 Кількісне визначення здійснюють за допомогою аналізу "Meso Scale Discovery (MSD) ELISA platform", який специфічно визначає розщеплену форму каспази 3. Воно виражається у вигляді коефіцієнта активації, що відповідає відношенню кількості розщепленої каспази 3 в оброблених мишах до кількості розщепленої каспази 3 в контрольних мишах.

Результати показують, що сполуки даного винаходу здатні індукувати in vivo апоптоз в пухлинних клітинах RS4;11.

Таблиця 2

Коефіцієнти активації каспаз (дослідження MSD на розщеплену каспазу 3 в пухлинах оброблених мишей порівняно з контрольними мишами) *in vivo*, після обробки пероральним шляхом (точні дози в дужках)

Випробувана сполука	Термін, після якого пухлину видалено (Т)	Коефіцієнт активації \pm SEM (у порівнянні з контролем)
Приклад 2	6 годин	14,6 (50 мг/кг)
Приклад 13	2 години	23,1 (50 мг/кг)
Приклад 17	2 години	15,3 (50 мг/кг)
Приклад 21	2 години	24,8 \pm 1,4 (50 мг/кг)
Приклад 32	2 години	54,4 \pm 2,8 (25 мг/кг)
Приклад 33	2 години	31,1 \pm 10,8 (25 мг/кг)
Приклад 38	2 години	27,5 \pm 2,6 (25 мг/кг)
Приклад 39	2 години	34,1 \pm 2,4 (25 мг/кг)
Приклад 42	2 години	77,5 \pm 4,8 (25 мг/кг)
Приклад 50	2 години	45,2 \pm 3,9 (25 мг/кг)
Приклад 56	2 години	10,3 \pm 4,2 (25 мг/кг)

Приклад Е: протипухлинна активність *in vivo*

Протипухлинну дію сполук за винаходом оцінюють на моделі ксенотрансплантата лейкозних клітин RS4;11.

- 5 Мишам з пригніченим імунітетом (лінія SCID) прищеплюють підшкірно 1×10^7 клітин RS4;11. Через 25-30 днів після трансплантата, коли маса пухлини досягла близько 150 мм³, мишей перорально обробляють різними сполуками в двох різних режимах (обробка один раз на день, п'ять днів на тиждень протягом двох тижнів, або дві обробки на тиждень протягом двох тижнів). Масу пухлини вимірюють два рази на тиждень від початку обробки.

- 10 Відповідним чином одержані результати показують, що сполуки даного винаходу здатні викликати значну регресію пухлини протягом періоду обробки.

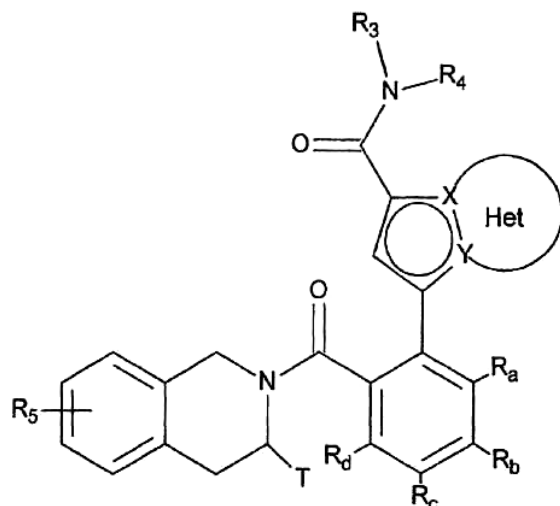
Приклад F: Фармацевтична композиція: Таблетки

1000 таблеток, що містять дозу 5 мг сполуки, вибраної з Прикладів 1-86	5 г
Пшеничний крохмаль	20 г
Кукурудзяний крохмаль	20 г
Лактоза	30 г
Стеарат магнію	2 г
Діоксид кремнію	1 г
Гідроксипропілцелюлоза	2 г

15

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

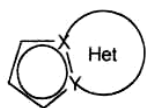
1. Сполука формули (I):



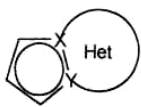
(I)

де

X і 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,



- 5 залишок Het групи являє собою ароматичне або неароматичне кільце, яке складається з 5, 6 або 7 членів кільця, що може містити, на додаток до атома азоту, яким є X або Y, від одного до 3 гетероатомів, незалежно вибраних з кисню, сірки та азоту, при цьому мається на увазі, що вказаний азот може бути заміщений групою, що являє собою атом водню, лінійну або розгалужену (C₁-C₆)алкільну групу або групу -C(O)-O-Alk, де Alk є лінійною або розгалуженою (C₁-C₆)алкільною групою,



при цьому залишок Het групи, визначеної у формулі (I), може бути заміщений від одного до трьох групами, вибраними з лінійного або розгалуженого (C₁-C₆)алкілу, гідрокси, лінійного або розгалуженого (C₁-C₆)алкокси, NR₁R₁" і галогену, при цьому маючи на увазі, що R₁' і R₁" незалежно один від одного являють собою атом водню або лінійну або розгалужену (C₁-C₆)алкільну групу,

15 T являє собою атом водню, лінійну або розгалужену (C₁-C₆)алкільну групу, необов'язково заміщену від одного до трьох атомів галогену, групу (C₂-C₄)алкіл-NR₁R₂ або групу (C₁-C₄)алкіл-OR₆,

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

або R₁ і R₂ утворюють з атомом азоту, до якого вони приєднані, гетероциклоалкіл,

R₃ являє собою лінійну (C₁-C₆)алкільну групу, арильну групу або гетероарильну групу, причому останні дві групи можуть бути заміщені від одного до трьох групами, вибраними з галогену, лінійного або розгалуженого (C₁-C₆)алкілу, лінійного або розгалуженого (C₁-C₆)алкокси та ціано, при цьому мається на увазі, що один або більше з атомів вуглецю з попередніх груп, або з їх можливих замісників, можуть бути дейтерованим,

25 R₄ являє собою 4-гідроксифенільну групу, при цьому мається на увазі, що один або більше з атомів вуглецю з попередньої групи, або з її можливих замісників, може бути дейтерованим,

R₅ являє собою атом водню або галогену, лінійну або розгалужену (C₁-C₆)алкільну групу, або лінійну або розгалужену (C₁-C₆)алкоксигрупу,

30 R₆ являє собою атом водню або лінійну або розгалужену (C₁-C₆)алкільну групу,

R_a і R_d кожен являє собою атом водню і (R_b, R_c), разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють 1,3-діоксоланову групу або 1,4-діоксанову групу; або R_a, R_c і R_d кожен являє собою атом водню і R_b являє собою водень, галоген, метил або метокси; або R_a, R_b і R_d кожен являє собою атом водню і R_c являє собою гідроксильну або метоксигрупу;

35 при цьому мається на увазі, що:

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

"гетероарил" означає будь-яку моно- або біциклічну групу, яка має в своєму складі від 5 до 10 членів кільця, що містить щонайменше один ароматичний залишок і містить від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з кисню, сірки та азоту (у тому числі четвертинні атоми азоту),

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

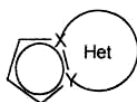
"гетероциклоалкіл" означає будь-яку моно- або біциклічну, неароматичну, конденсовану або спірогрупу, що містить від 3 до 10 членів кільця і містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з кисню, сірки, SO, SO₂ і азоту,

при цьому для арильних, гетероарильних, циклоалкільних і гетероциклоалкільних груп,

визначених таким чином, а також для алкільних, алкенільних, алкінільних і алкоксигруп можливо бути заміщеними від 1 до 3 групами, вибраними з лінійних або розгалужених (C₁-C₆)алкілу, (C₃-C₆)спіро, лінійних або розгалужених (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)алкіл-S-, гідрокси, оксо (або N-оксиду, де це доцільно), нітро, ціано, -COOR', -OCOR', NR'R'', лінійного або розгалуженого (C₁-C₆)полігалоалкілу, трифторметокси, (C₁-C₆)алкілсульфонілу, галогену, арилу, гетероарилу,

ариллокси, арилтіо, циклоалкілу, гетероциклоалкілу, необов'язково заміщеного одним або більше галогенними атомами або алкільними групами, при цьому мається на увазі, що R' і R'', кожен незалежно від іншого, являють собою атом водню або лінійну або розгалужену (C₁-C₆)алкільну групу,

їх енантіомери і діастереоізомери, а також їх адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.



2. Сполука формули (I) за п. 1, в якій група являє собою одну з наступних груп:

5,6,7,8-тетрагідроіндолізін, необов'язково заміщений аміногрупою; індолізін; 1,2,3,4-тетрагідропіроло[1,2-а]піразин, необов'язково заміщений метилом; піроло[1,2-а]піримідин.

3. Сполука формули (I) за п. 1 або 2, в якій Т являє собою атом водню, метильну групу, 2-(морфолін-4-іл)етильну групу, 3-(морфолін-4-іл)пропіл, -CH₂-OH, 2-аміноетил, 2-(3,3-дифторпіперидин-1-іл)етил, 2-[(2,2-дифторетил)аміно]етил або 2-(3-метоксіязетидин-1-іл)етил.

4. Сполука формули (I) за одним із пп. 1-3, де R₃ являє собою гетероарильну групу, вибрану з наступної групи: 1H-індол, 2,3-дигідро-1H-індол, 1H-індазол, піридин, 1H-піроло[2,3-b]піридин, 1H-піразол, імідазо[1,2-а]піридин, піразоло[1,5-а]піримідин, [1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин і 1H-піразоло[3,4-b]піридин, всі з яких можуть бути заміщені лінійною або розгалуженою (C₁-C₆)алкільною групою.

5. Сполуки формули (I) за п. 1, вибрані з наступної групи:

N-(4-гідроксифеніл)-3-(6-[(3R)-3-метил-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл)-1,3-бензодіоксол-5-іл)-N-{1-[2-(морфолін-4-іл)етил]-1H-індол-5-іл}-5,6,7,8-тетрагідроіндолізін-1-карбоксамід,

N-(4-гідроксифеніл)-3-(6-[(3S)-3-[2-(морфолін-4-іл)етил]-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл)-1,3-бензодіоксол-5-іл)-N-феніл-5,6,7,8-тетрагідроіндолізін-1-карбоксамід,

N-{3-фтор-4-[2-(морфолін-4-іл)етокси]феніл}-N-(4-гідроксифеніл)-3-(6-[(3R)-3-метил-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл)-1,3-бензодіоксол-5-іл)індолізін-1-карбоксамід,

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-карбоксамід,

N-(4-гідроксифеніл)-3-(6-[(3R)-3-метил-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл)-1,3-бензодіоксол-5-іл)-N-(2-метилпіридин-4-іл)індолізін-1-карбоксамід,

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-карбоксамід,

N-(4-гідроксифеніл)-3-(6-[(3R)-3-[3-(морфолін-4-іл)пропіл]-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл)-1,3-бензодіоксол-5-іл)-N-феніл-5,6,7,8-тетрагідроіндолізін-1-карбоксамід,

N-(2,6-диметилпіридин-4-іл)-N-(4-гідроксифеніл)-3-(6-[(3R)-3-метил-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл)-1,3-бензодіоксол-5-іл)індолізін-1-карбоксамід,

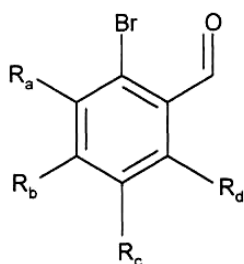
N-(4-гідроксифеніл)-3-(6-[(3R)-3-метил-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл)-1,3-бензодіоксол-5-іл)-N-(піридин-4-іл)-5,6,7,8-тетрагідроіндолізін-1-карбоксамід,

3-(5-хлор-2-[(3R)-3-метил-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл)феніл)-N-(4-гідроксифеніл)-N-(1-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)індолізін-1-карбоксамід,

N-(4-гідроксифеніл)-N-(2-метоксипіридин-4-іл)-3-(6-[(3R)-3-метил-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]карбоніл)-1,3-бензодіоксол-5-іл)індолізін-1-карбоксамід,

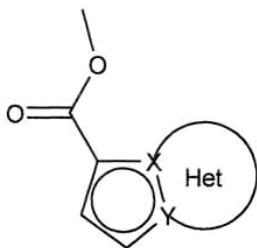
їх енантіомери і діастереоізомери, а також їх адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

6. Спосіб одержання сполук формули (I) за п. 1, за яким як початковий матеріал використовують сполуку формули (II):



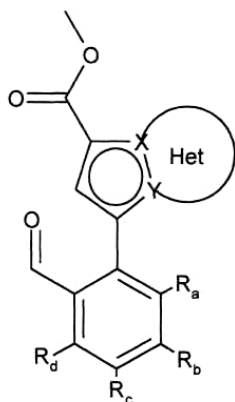
, (II)

5 де R_a , R_b , R_c і R_d є такими, як визначено для формули (I), яку піддають реакції Хека у водному або органічному середовищі в присутності паладієвого каталізатора, основи, фосфіну і сполуки формули (III):



, (III)

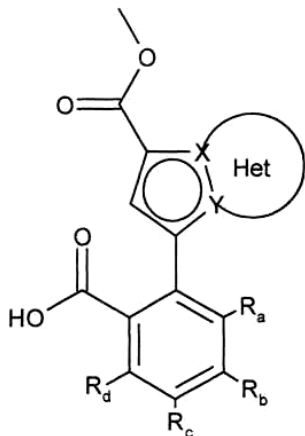
де групи X, Y і Het є такими, як визначено для формули (I), з одержанням сполуки формули (IV):



, (IV)

10

де R_a , R_b , R_c , R_d , X, Y і Het є такими, як визначено для формули (I), альдегідну групу сполуки формули (IV) окислюють до карбонової кислоти з утворенням сполуки формули (V):

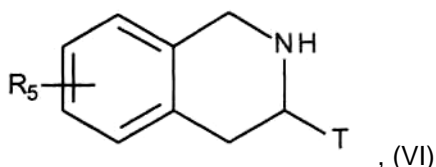


, (V)

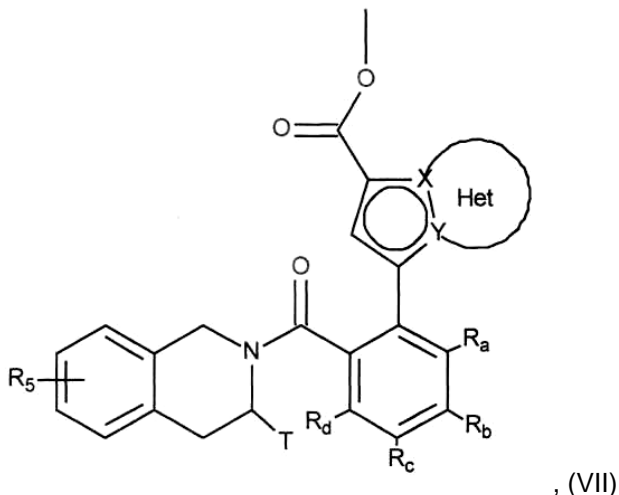
15

де R_a , R_b , R_c , R_d , X, Y і Het є такими, як визначено для формули (I),

сполуку формули (V) потім піддають реакції утворення пептидного зв'язку із сполукою формули (VI):



де T і R₅ є такими, як визначено для формули (I),
з одержанням сполуки формули (VII):



де R_a, R_b, R_c, R_d, T, R₅, X, Y і Het є такими, як визначено для формули (I),
естерну групу сполуки формули (VII) гідролізують з одержанням відповідної карбонової кислоти
або карбоксилату, який може бути перетворений на похідне кислоти, таке як відповідний
хлорангідрид або ангідрид, перед сполученням з аміном NHR₃R₄, в якому R₃ і R₄ мають ті самі
значення, як і в формулі (I), з одержанням сполуки формули (I),

ця сполука формули (I) може бути очищена звичайними способами розділення, за бажанням
вона може бути перетворена на її адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або
основною і необов'язково може бути розділена на її ізомери звичайним способом розділення,
при цьому мається на увазі, що в будь-який момент, який вважатиметься прийнятним в ході
описаного вище способу, певні групи (гідрокси, аміно ...) реагентів або проміжних сполук
синтезу можуть бути захищені, а потім позбавлені захисту відповідно до вимог синтезу.

7. Спосіб за п. 6 одержання сполуки формули (I), де одна з груп R₃ або R₄ є заміщеною
гідроксильною групою, в якому амін NHR₃R₄ заздалегідь піддають реакції захисту гідроксильної
групи перед будь-яким поєднанням з карбоновою кислотою, утвореною із сполуки формули
(VII), або з її відповідною похідною кислотою, одержану захищену сполуку формули (I) в
подальшому піддають реакції зняття захисту і потім, необов'язково, перетворюють на одну з її
адитивних солей з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

8. Фармацевтична композиція, що містить сполуку формули (I) за будь-яким із пп. 1-5 або її
адитивна сіль з фармацевтично прийнятною кислотою або основою разом з одним або більше
фармацевтично прийнятними наповнювачами.

9. Фармацевтична композиція за п. 8 для застосування як проапоптотичний агент.

10. Фармацевтична композиція за п. 8 для застосування в лікуванні злоякісних пухлин,
аутоімунних захворювань і захворювань імунної системи.

11. Фармацевтична композиція за п. 8 для застосування в лікуванні злоякісних пухлин сечового
міхура, головного мозку, молочної залози і матки, хронічних лімфоїдних лейкозів,
колоректальних злоякісних пухлин, злоякісних пухлин стравоходу і печінки, лімфобластичних
лейкозів, неходжкінської лімфоми, меланоми, злоякісних хвороб крові, мієлом, злоякісних
пухлин яєчників, недрібноклітинного раку легенів, злоякісних пухлин передміхурової залози і
дрібноклітинного раку легенів.

12. Застосування фармацевтичної композиції за п. 8 у виробництві лікарського засобу для
застосування як проапоптотичний агент.

13. Застосування фармацевтичної композиції за п. 8 у виробництві лікарського засобу,
призначеного для лікування злоякісних пухлин, аутоімунних захворювань і захворювань імунної
системи.

14. Застосування фармацевтичної композиції за п. 8 у виробництві лікарського засобу, призначеного для лікування злоякісних пухлин сечового міхура, головного мозку, молочної залози і матки, хронічних лімфоїдних лейкозів, колоректальних злоякісних пухлин, злоякісних пухлин стравоходу і печінки, лімфобластних лейкозів, неходжкінських лімфом, меланом, злоякісних хвороб крові, мієлом, злоякісних пухлин яєчників, недрібноклітинного раку легенів, злоякісних пухлин передміхурової залози і дрібноклітинного раку легенів.
15. Сполука формули (I) за будь-яким із пп. 1-5 або її адитивна сіль з фармацевтично прийнятною кислотою або основою для застосування в лікуванні злоякісних пухлин сечового міхура, головного мозку, молочної залози і матки, хронічних лімфоїдних лейкозів, колоректальних злоякісних пухлин, злоякісних пухлин стравоходу і печінки, лімфобластних лейкозів, неходжкінських лімфом, меланом, злоякісних хвороб крові, мієлом, злоякісних пухлин яєчників, недрібноклітинного раку легенів, злоякісних пухлин передміхурової залози і дрібноклітинного раку легенів.
16. Застосування сполуки формули (I) за будь-яким із пп. 1-5 або її адитивна сіль з фармацевтично прийнятною кислотою або основою у виробництві лікарського засобу, призначеного для лікування злоякісних пухлин сечового міхура, мозку, молочної залози і матки, хронічних лімфоїдних лейкозів, колоректальних злоякісних пухлин, злоякісних пухлин стравоходу і печінки, лімфобластних лейкозів, неходжкінських лімфом, меланом, злоякісних хвороб крові, мієлом, злоякісних пухлин яєчників, недрібноклітинного раку легенів, злоякісних пухлин передміхурової залози і дрібноклітинного раку легенів.
17. Комбінація сполуки формули (I) за будь-яким із пп. 1-5 з протипухлинним засобом, вибраним із генотоксичних засобів, мітотичних отрут, антиметаболітів, інгібіторів протеасом, кіназних інгібіторів і антитіл.
18. Фармацевтична композиція, що містить комбінацію за п. 17 разом з одним або більше фармацевтично прийнятними наповнювачами.
19. Комбінація за п. 17 для застосування в лікуванні злоякісних пухлин.
20. Застосування комбінації за п. 17 у виробництві лікарського засобу для застосування в лікуванні злоякісних пухлин.
21. Сполука формули (I) за будь-яким із пп. 1-5 для застосування в поєднанні з променевою терапією при лікуванні злоякісних пухлин.

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