



Настоящее изобретение относится к новым индолизиновым соединениям, к способу их получения и к фармацевтическим композициям, содержащим их.

Соединения настоящего изобретения являются новыми и обладают очень ценными фармакологическими характеристиками в области апоптоза и онкологии.

Апоптоз, или запрограммированная гибель клеток, является физиологическим процессом, который имеет решающее значение для эмбрионального развития и поддержания тканевого гомеостаза.

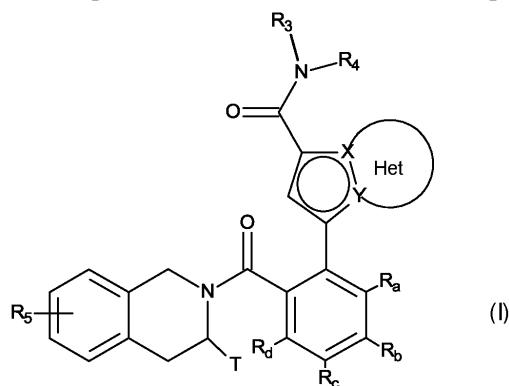
Гибель клеток по типу апоптоза вовлекает морфологические изменения, такие как конденсация ядра, фрагментация ДНК, а также биохимический феномен, такой как активация каспаз, что вызывает повреждение ключевых структурных компонентов клетки, таким образом вызывая ее разборку и смерть. Регуляция процесса апоптоза является комплексной и задействует активацию или репрессию нескольких внутриклеточных путей передачи сигналов (Cory S. et al., Nature Review Cancer, 2002, 2, 647-656).

Дерегулирование апоптоза вовлечено в определенные патологии. Повышенный апоптоз связан с нейродегенеративными заболеваниями, такими как болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера и ишемия. Наоборот, недостаточности осуществления апоптоза играют важную роль в развитии злокачественных новообразований и их резистентности к химиотерапии при аутоиммунных заболеваниях, воспалительных заболеваниях и вирусных инфекциях. Следовательно, отсутствие апоптоза является одним из характерных фенотипических признаков злокачественного новообразования (Hanahan D. et al., Cel, 2000, 100, 57-70).

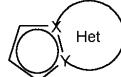
Антиапоптотические белки семейства Bcl-2 связаны с многочисленными патологиями. Задействование белков семейства Bcl-2 описано для многочисленных типов злокачественных новообразований, таких как колоректальный рак, рак молочной железы, мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, рак мочевого пузыря, рак яичников, рак предстательной железы, хронический лимфоидный лейкоз, фолликулярная лимфома, миелома, рак предстательной железы и т.д. Сверхэкспрессия антиапоптотических белков семейства Bcl-2 связана с онкогенезом, с устойчивостью к химиотерапии и с клиническим прогнозом пациентов, страдающих злокачественным новообразованием. Таким образом, существует терапевтическая потребность в соединениях, которые ингибируют антиапоптотическую активность белков семейства Bcl-2.

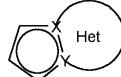
Помимо того, что соединения настоящего изобретения являются новыми, они обладают проапоптотическими свойствами, что позволяет применять их при патологиях, в которые вовлечен дефект апоптоза, как, например, для лечения злокачественного новообразования, аутоиммунных заболеваний и заболеваний иммунной системы.

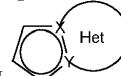
Более конкретно, настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I)

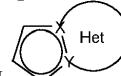


в которой X и Y представляют собой атом углерода или атом азота при условии, что они не могут одновременно представлять собой два атома углерода или два атома азота;



Het фрагмент группы  представляет собой необязательно замещенное, ароматическое или неароматическое кольцо, состоящее из 5, 6 или 7 кольцевых членов, которое может содержать, в дополнение к азоту, представленному посредством X или Y, от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы и азота, где рассматриваемый азот может быть замещен группой, представляющей собой атом водорода, линейную или разветвленную (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкильную группу или группу -C(O)-O-Alk, где Alk означает линейную или разветвленную (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкильную группу;



Het фрагмент группы , определенный для формулы (I), может быть замещен 1-3 группами, выбранными из линейного или разветвленного (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, гидрокси, линейного или разветвленного (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, NR<sub>1</sub>'R<sub>1</sub>'' и галогена, где R<sub>1</sub>' и R<sub>1</sub>'' являются такими, как определено для групп R' и R'', упомянутых далее;

T представляет собой атом водорода, линейную или разветвленную (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкильную группу, не-

обязательно замещенную 1-3 атомами галогена, группу  $(C_2-C_4)alkil-NR_1R_2$  или группу  $(C_1-C_4)alkil-OR_6$ ;

$R_1$  и  $R_2$  независимо друг от друга представляют собой атом водорода или линейную или разветвленную  $(C_1-C_6)alkil$ ную группу, или  $R_1$  и  $R_2$  вместе с атомом азота, несущим их, образуют гетероциклоалкил;

$R_3$  представляет собой линейную  $(C_1-C_6)alkil$ ную группу, арильную или гетероарильную группу, где последние две группы могут быть замещены 1-3 группами, выбранными из галогена, линейного или разветвленного  $(C_1-C_6)alkila$ , линейного или разветвленного  $(C_1-C_6)alkoxi$  и циано, где один или несколько атомов углерода предшествующих групп или их возможных заместителей могут быть дейтерированы;

$R_4$  представляет собой 4-гидроксифенильную группу, в которой один или несколько атомов углерода могут быть дейтерированы;

$R_5$  представляет собой атом водорода или галогена, линейную или разветвленную  $(C_1-C_6)alkil$ ную группу или линейную или разветвленную  $(C_1-C_6)alkoxi$ группу;

$R_6$  представляет собой атом водорода или линейную или разветвленную  $(C_1-C_6)alkil$ ную группу;

$R_a$  и  $R_d$ , каждый, представляют собой атом водорода;

$R_b$  и  $R_c$ , каждый независимо друг от друга, представляют собой атом водорода, линейный или разветвленный  $(C_1-C_6)alkil$ , атом галогена, линейную или разветвленную  $(C_1-C_6)alkoxi$ группу, гидроксигруппу, линейную или разветвленную  $(C_1-C_6)poligalogenalkil$ ную группу, трифторметоксигруппу или заместители одной пары ( $R_b$ ,  $R_c$ ) вместе с атомами углерода, несущими их, образуют кольцо, состоящее из 5-7 кольцевых членов, которое может содержать от одного до двух гетероатомов, выбранных из кислорода и серы, где один или несколько атомов углерода кольца, определенного выше, могут быть дейтерированы или замещены 1-3 группами, выбранными из галогена и линейного или разветвленного  $(C_1-C_6)alkila$ ;

"арил" означает фенильную, нафтильную, бифенильную или инденильную группу;

"гетероарил" означает моно- или бициклическую группу, состоящую из 5-10 кольцевых членов, содержащую по меньшей мере один ароматический фрагмент и содержащую от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы, азота и четвертичного азота;

"циклоалкил" означает моно- или бициклическую, неароматическую, карбоциклическую группу, содержащую от 3 до 10 кольцевых членов;

"гетероциклоалкил" означает моно- или бициклическую, неароматическую, конденсированную или спирогруппу, содержащую от 3 до 10 кольцевых членов и содержащую от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы,  $SO$ ,  $SO_2$  и азота;

причем арильные, гетероарильные, циклоалкильные и гетероциклоалкильные группы, определенные выше, и алкильные, алкенильные, алкинильные и алкооксигруппы могут быть замещены 1-3 группами, выбранными из линейного или разветвленного  $(C_1-C_6)alkila$ ;  $(C_3-C_6)spiro$ ; линейного или разветвленного  $(C_1-C_6)alkoxi$ ;  $(C_1-C_6)alkil-S-$ ; гидрокси; оксо;  $N$ -оксида; нитро; циано;  $-COOR'$ ;  $-OCOR'$ ;  $NR'R''$ ; линейного или разветвленного  $(C_1-C_6)poligalogenalkila$ ; трифторметокси;  $(C_1-C_6)alkilsulfonyla$ ; галогена; арила; гетероарила; арилокси; арилтио; циклоалкила; гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими атомами галогена или  $(C_1-C_6)alkil$ ными группами, где  $R'$  и  $R''$ , каждый независимо друг от друга, представляют собой атом водорода или линейную или разветвленную  $(C_1-C_6)alkil$ ную группу,

их энантиомерам и диастереоизомерам и к их солям присоединения с фармацевтически приемлемой кислотой или основанием.

Из числа фармацевтически приемлемых кислот могут быть упомянуты, без какого-либо ограничения, хлористо-водородная кислота, бромисто-водородная кислота, серная кислота, фосфоновая кислота, уксусная кислота, трифтормуксусная кислота, молочная кислота, пировиноградная кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, глутаровая кислота, фумаровая кислота, винная кислота, малеиновая кислота, лимонная кислота, аскорбиновая кислота, щавелевая кислота, метансульфоновая кислота, камфорная кислота и т.д.

Из числа фармацевтически приемлемых оснований могут быть упомянуты, без какого-либо ограничения, гидроксид натрия, гидроксид калия, триэтиламин, трет-бутиламин и т.д.



Предпочтительно группа представляет собой одну из следующих групп: 5,6,7,8-тетрагидроиндолизин, необязательно замещенный аминогруппой; индолизин; 1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-а]пиразин, необязательно замещенный метилом; пирроло[1,2-а]пирамидин.

Группы 5,6,7,8-тетрагидроиндолизин и индолизин являются особенно предпочтительными.

В предпочтительных соединениях изобретения Т представляет собой атом водорода, метильную группу (более конкретно, (R)-метил), группу 2-(морфолин-4-ил)этил, 3-(морфолин-4-ил)пропил,  $-CH_2OH$ , 2-аминоэтил, 2-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)этил, 2-[(2,2-дифторэтил)амино]этил или 2-(3-метоксиазетидин-1-ил)этил.

Предпочтительно  $R_a$  и  $R_d$ , каждый, представляют собой атом водорода, и  $(R_b, R_c)$  вместе с атомами углерода, несущими их, образуют 1,3-диоксолановую группу или 1,4-диоксановую группу; или  $R_a$ ,  $R_c$  и  $R_d$ , каждый, представляют собой атом водорода и  $R_b$  представляет собой водород, галоген, метил или метокси; или  $R_a$ ,  $R_b$  и  $R_d$ , каждый, представляют собой атом водорода и  $R_c$  представляет собой гидрокси или метоксигруппу. Еще более предпочтительно  $R_a$  и  $R_d$ , каждый, представляют собой атом водорода, и  $(R_b, R_c)$  вместе с атомами углерода, несущими их, образуют 1,3-диоксолановую группу или  $R_a$ ,  $R_c$  и  $R_d$ , каждый, представляют собой атом водорода и  $R_b$  представляет собой галоген.

Предпочтение отдают группе  $R_4$ , представляющей собой 4-гидроксифенил.

В предпочтительных соединениях изобретения  $R_3$  представляет собой линейную  $(C_1-C_6)$ алкильную, арильную или гетероарильную группу, причем последние две группы могут быть замещены 1-3 группами, выбранными из галогена, линейного или разветвленного  $(C_1-C_6)$ алкила, линейного или разветвленного  $(C_1-C_6)$ алкокси, циано и гетероциклоалкил- $(C_1-C_6)$ алкила, в котором алкильный фрагмент является линейным или разветвленным. Еще более предпочтительно  $R_3$  представляет собой гетероарильную группу, выбранную из следующей группы: 1Н-индол, 2,3-дигидро-1Н-индол, 1Н-индазол, пиридин, 1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин, 1Н-пиразол, имидазо[1,2-*a*]пиридин, пиразоло[1,5-*a*]пирамидин, [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пирамидин и 1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин, все из которых могут быть замещены линейной или разветвленной  $(C_1-C_6)$ алкильной группой.

Предпочтительные соединения согласно изобретению включены в следующую группу:

*N*-(4-гидроксифенил)-3-(6- $\{(3R)\}$ -3-метил-3,4-дигидроизохинолин-

2(1Н)-ил]карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-*N*-{1-[2-(морфолин-4-ил)этил]-1Н-индол-5-ил}-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид,

*N*-(4-гидроксифенил)-3-(6- $\{(3S)\}$ -3-[2-(морфолин-4-ил)этил]-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил]карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-*N*-фенил-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид,

*N*-{3-фтор-4-[2-(морфолин-4-ил)этокси]фенил}-*N*-(4-гидроксифенил)-3-(6- $\{(3R)\}$ -3-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил]карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)индолизин-1-карбоксамид,

*N*-(4-гидроксифенил)-3-(6- $\{(3R)\}$ -3-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил]карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-*N*-(пиридин-4-ил)индолизин-1-карбоксамид,

*N*-(4-гидроксифенил)-3-(6- $\{(3R)\}$ -3-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил]карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-*N*-(2-метилпиридин-4-ил)индолизин-1-карбоксамид,

*N*-(4-гидроксифенил)-3-(6-{[(3*R*)-3-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(*1H*)-ил]карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-*N*-(1-метил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)индолизин-1-карбоксамид,

*N*-(4-гидроксифенил)-3-(6-{[(3*R*)-3-[3-(морфолин-4-ил)пропил]-3,4-дигидроизохинолин-2(*1H*)-ил]карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-*N*-фенил-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид,

*N*-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-*N*-(4-гидроксифенил)-3-(6-{[(3*R*)-3-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(*1H*)-ил]карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)индолизин-1-карбоксамид,

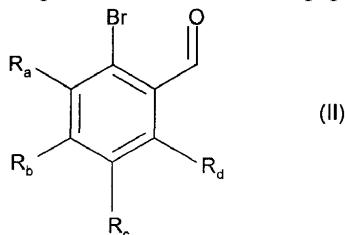
*N*-(4-гидроксифенил)-3-(6-{[(3*R*)-3-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(*1H*)-ил]карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-*N*-(пиридин-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид,

3-(5-хлор-2-{[(3*R*)-3-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(*1H*)-ил]карбонил}фенил)-*N*-(4-гидроксифенил)-*N*-(1-метил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)индолизин-1-карбоксамид,

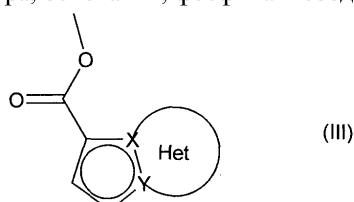
*N*-(4-гидроксифенил)-*N*-(2-метоксипиридин-4-ил)-3-(6-{[(3*R*)-3-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(*1H*)-ил]карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)индолизин-1-карбоксамид,

их энантиомеры и диастереоизомеры и их соли присоединения с фармацевтически приемлемой кислотой или основанием.

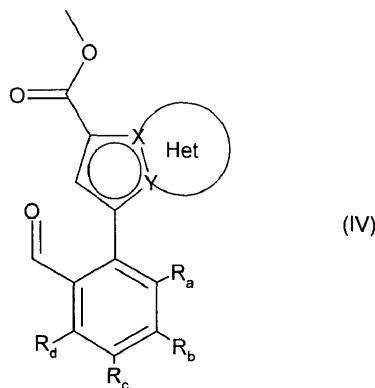
Изобретение также относится к способу получения соединений формулы (I), который отличается тем, что в качестве исходного вещества применяют соединение формулы (II)



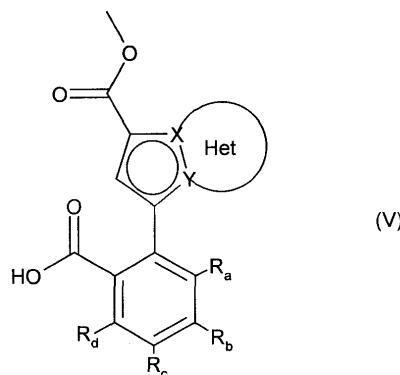
в которой R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub> и R<sub>d</sub> являются такими, как определено для формулы (I),  
причем соединение формулы (II) подвергают реакции Хека, в водной или органической среде, в присутствии палладиевого катализатора, основания, фосфина и соединения формулы (III)



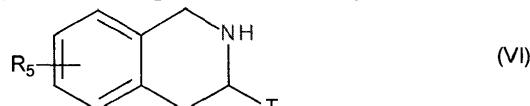
в которой группы X, Y и Het являются такими, как определено для формулы (I),  
с получением соединения формулы (IV)



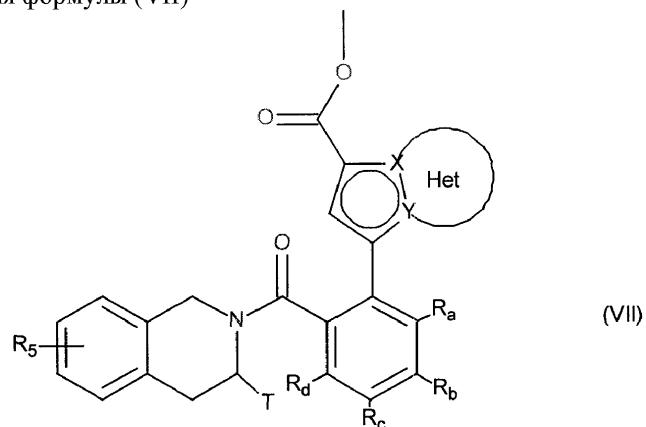
в которой  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$ ,  $R_d$ ,  $X$ ,  $Y$  и  $Het$  являются такими, как определено для формулы (I),  
альдегидную функцию соединения формулы (IV) окисляют до карбоновой кислоты с образованием  
соединения формулы (V)



в которой  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$ ,  $R_d$ ,  $X$ ,  $Y$  и  $Het$  являются такими, как определено для формулы (I),  
соединение формулы (V) затем подвергают пептидному сочетанию с соединением формулы (VI)



в которой  $T$  и  $R_5$  являются такими, как определено для формулы (I),  
с получением соединения формулы (VII)



в которой  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$ ,  $R_d$ ,  $T$ ,  $R_5$ ,  $X$ ,  $Y$  и  $Het$  являются такими, как определено для формулы (I),  
сложноэфирную функцию соединения формулы (VII) гидролизуют с получением соответствующей  
карбоновой кислоты или карбоксилата, которую(ый) можно превратить в производное кислоты, такое  
как соответствующий ацилхлорид или ангидрид, и затем осуществляют сочетание с амином  $NHR_3R_4$ , где  
 $R_3$  и  $R_4$  имеют те же значения, что и в случае формулы (I), с получением соединения формулы (I), кото-  
рое можно очистить в соответствии с обычными методиками разделения, которое превращают, при не-  
обходимости, в его соли присоединения с фармацевтически приемлемой кислотой или основанием и ко-  
торое необязательно разделяют на его изомеры в соответствии с обычными методиками разделения, при  
этом предполагается, что в любое время, признанное подходящим в ходе описанного выше способа, оп-  
ределенные группы (гидрокси, амино, ...) реагентов или промежуточных соединений синтеза можно за-  
щитить и затем снять с них защиту в соответствии с требованиями синтеза.

В частности, когда одна из групп R<sub>3</sub> или R<sub>4</sub> амина NHR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> замещена гидроксифункцией, последнюю можно подвергнуть реакции защиты заблаговременно перед каким-либо сочетанием с карбоновой кислотой, образованной из соединения формулы (VII), или с соответствующим производным таковой кислоты, где полученное в результате защищенное соединение формулы (I) затем подвергают реакции снятия защиты и затем необязательно превращают в одну из его солей присоединения с фармацевтически приемлемой кислотой или основанием.

Соединения формул (II), (III), (VI) и амин NHR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> либо доступны для приобретения, либо могут быть получены специалистом в данной области техники с использованием обычных химических реакций, описанных в литературе.

Фармакологическое исследование соединений изобретения показало, что они обладают проапоптотическими свойствами. Способность реактивировать апоптотический процесс в раковых клетках представляет большой терапевтический интерес для лечения злокачественных новообразований, аутоиммунных заболеваний и заболеваний иммунной системы.

Более конкретно, соединения в соответствии с изобретением будут полезны для лечения хемо- или радиорезистентных злокачественных новообразований, и в случае злокачественных заболеваний крови, и в случае мелкоклеточного рака легкого.

Из числа намеченных противоопухолевых терапий могут быть упомянуты, без какого-либо ограничения, терапия рака мочевого пузыря, головного мозга, молочной железы и матки, хронических лимфоидных лейкозов, колоректального рака, рака пищевода и печени, лимфобластных лейкозов, неходжкинских лимфом, меланом, злокачественных заболеваний крови, миелом, рака яичников, немелкоклеточного рака легкого, рака предстательной железы и мелкоклеточного рака легкого. Из числа неходжкинских лимфом могут быть упомянуты более предпочтительно фолликулярные лимфомы, лимфомы из клеток мантийной зоны, диффузные В-крупноклеточные лимфомы, мелкоклеточные лимфоцитарные лимфомы и В-клеточные лимфомы из клеток маргинальной зоны.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим по меньшей мере одно соединение формулы (I) в комбинации с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми наполнителями.

Из числа фармацевтических композиций в соответствии с изобретением могут быть упомянуты, более конкретно, те, которые подходят для перорального, парентерального, назального, чрес- или транскожного, ректального, перлингвального, офтальмологического или респираторного введения, в особенности таблетки или драже, сублингвальные таблетки, саше, пакеты, капсулы, глюссеты, пастилки, суппозитории, кремы, мази, гели для кожи и питьевые или инъекционные ампулы.

Дозировка варьируется в зависимости от пола, возраста и веса пациента, пути введения, природы терапевтического показания или каких-либо сопутствующих лечений и составляет от 0.01 мг до 1 г в 24 ч за одно или несколько введений.

Кроме того, настоящее изобретение также относится к ассоциации соединения формулы (I) с противоопухолевым средством, выбранным из генотоксичных средств, митотических ядов, антиметаболитов, ингибиторов протеасом, ингибиторов киназ и антител, и также к фармацевтическим композициям, содержащим такой тип ассоциации, и их применению для изготовления лекарственного средства для применения для лечения злокачественного новообразования.

Соединения изобретения также можно применять в ассоциации с радиотерапией для лечения злокачественного новообразования.

В конечном счете, соединения изобретения могут быть связаны с моноклональными антителами или их фрагментами или связаны с каркасными белками, которые могут относиться или не относиться к моноклональным антителам.

Фрагменты антител следует понимать как фрагменты Fv, scFv, Fab, F(ab')<sub>2</sub>, F(ab'), scFv-Fc типа или диатела, которые обычно имеют такую же специфичность связывания, что и антитело, из которого они происходят. В соответствии с настоящим изобретением фрагменты антител изобретения могут быть получены исходя из антител с помощью методов, таких как переваривание ферментами, такими как пепсин или папаин, и/или посредством расщепления дисульфидных мостиков с помощью химического восстановления. Другим путем, фрагменты антител, включенных в настоящее изобретение, могут быть получены с использованием методик генетической рекомбинации, также хорошо известных специалисту в данной области техники, или даже посредством пептидного синтеза с помощью, например, автоматических пептидных синтезаторов, таких как те, которые поставляются компанией Applied Biosystems, и т.д.

Под каркасными белками, которые могут относиться или не относиться к моноклональным антителам, понимают белок, который содержит или не содержит укладку цепи иммуноглобулинов и который обеспечивает способность к связыванию, такую же, как и у моноклонального антитела. Специалисту в данной области техники известно, каким образом выбрать каркас белка. В частности, известно, что должен быть выбран такой каркас, который будет демонстрировать несколько следующих отличительных признаков (Skerra A., J. Mol. Recogn., 13, 2000, 167-187): хорошая филогенетическая консервативность, прочная архитектура с хорошо известной трехмерной молекулярной организацией (как, например, на основании кристаллографии или ЯМР), небольшой размер, отсутствие или лишь низкая степень по-

сттрансляционных модификаций, простота получения, экспрессии и очистки. Таким каркасным белком может быть, без ограничения перечисленным, структура, выбранная из группы, состоящей из фибронектина и предпочтительно 10-го домена фибронектина типа III (FNfn10), липокалина, антикалина (Skerra A., J. Biotechnol., 2001, 74(4):257-75), белка Z, производного из домена В стафилококкового белка A, тиоредоксина A или любого белка с повторяющимся доменом, таким как "анкириновый повтор" (Kohl et al., PNAS, 2003, vol. 100, No. 4, 1700-1705), "армадилло повтор", "богатый лейцином повтор" или "тетратри-копептидный повтор". Также можно упомянуть каркас, производный из токсинов (как, например, токсины скорпионов, насекомых, растений или моллюсков) или белковых ингибиторов нейрональной синтазы оксида азота (PIN).

Следующие синтезы и примеры иллюстрируют изобретение, но не ограничивают его каким-либо образом.

#### Общие методики.

Все реагенты и безводные растворители получали из коммерческих источников и использовали без дополнительной очистки или сушки. Флэш-хроматографию выполняли на приборе ISCO CombiFlash Rf 200i с предварительно набитыми силикагелевыми картриджами (SiliaSep™ F60 (40-63 мкм, 60 Å). Тонкослойную хроматографию проводили на 5×10 см пластинах, покрытых силикагелем Merck Type 60 F<sub>254</sub>. Нагрев микроволновым излучением выполняли в приборе CEM Discover® SP.

#### Аналитическая ЖХ-МС.

Соединения изобретения характеризовали с помощью жидкостной хроматографии высокого разрешения в сочетании с масс-спектроскопией (ЖХВР-МС), либо на приборе Agilent HP1200 быстрого разрешения, соединенном с Mass detector 6140 с многомодовым источником (m/z диапазон 150-1000 атомных единиц массы, или а.е.м.), либо на приборе Agilent HP1100, соединенном с Mass detector 1946D с электрораспылительным ионизационным источником (m/z диапазон 150-1000 а.е.м.). Условия и методы, перечисленные ниже, идентичны для обоих приборов.

Детектирование: УФ-детектирование на длине волны 230, 254 и 270 нм.

Объем введенной пробы: 2 мкл.

Подвижные фазы:

А - вода + 10 мМ/формиат аммония + 0.08% (об./об.) муравьиной кислоты при pH приблизительно 3.5;

В - 95% ацетонитрил + 5% А + 0.08% (об./об.) муравьиной кислоты.

Метод А (3.75 мин; ионизация либо в режиме положительных ионов (положит.), либо в режиме положительных и отрицательных ионов (положит./отриц.)).

Колонка: Gemini 5 мкм, C18, 30×4.6 мм (Phenomenex).

Температура: 35°C.

Градиент:

Время (мин)	Растворитель А (%)	Растворитель В (%)	Поток (мл/мин)
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

Метод В (1.9 мин; ионизация либо в режиме положительных ионов (положит.), либо в режиме положительных и отрицательных ионов (положит./отриц.)).

Колонка: Gemini 5 мкм, C18, 30×4.6 мм (Phenomenex).

Температура: 35°C.

Градиент:

Время (мин)	Растворитель A (%)	Растворитель B (%)	Поток (мл/мин)
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

Синтез 1. 6-[1-(Метоксикарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро-3-индолизинил]-1,3-бензодиоксол-5-карбоновая кислота.

Стадия А. 1-Формил-2-пиперидинкарбоновая кислота.

К раствору 40 г рацемической смеси 2-пиперидинкарбоновой кислоты (0.310 ммоль) в 300 мл муравьиной кислоты, охлажденному до 0°C, по каплям добавляют 200 мл (2.15 ммоль) ангидрида уксусной кислоты. Загрузку затем перемешивают при температуре окружающей среды в течение ночи. Затем реакционную смесь охлаждают до 0°C, гидролизуют путем добавления 250 мл воды и перемешивают в течение 0.5 ч при 0°C и затем концентрируют досуха. Полученное таким образом масло вносят в 200 мл метанола и затем концентрируют досуха. Указанный в заголовке продукт получают в виде масла с выходом 98%. Его используют непосредственно, без очистки другим способом, на следующей стадии.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц; ДМСО-d<sub>6</sub>; 300 К): δ 13.0 (m, 1H, OH); 8.0-8.05 (2s, 1H, альдегид); 4.9-4.5 (2d, 1H, альфа к N и COOH); 4.1-2.6 (m, 2H, альфа к N); 2.2-1.2 (m, 6H, пиперидин).

ИК: ν: -OH: 2000-3000 см<sup>-1</sup> кислота; ν: >C=O 1703 см<sup>-1</sup> широкая полоса.

Стадия В. Метил 5,6,7,8-тетрагидро-1-индолизинкарбоксилат.

К раствору 10 г карбоновой кислоты, полученной на стадии А, (63.6 ммоль) в 65 мл дихлорметана последовательно добавляют 13.4 г тозилхлорида (70.4 ммоль), 11.5 мл метил 2-хлоракрилата (113.5 ммоль) и затем по каплям 17.8 мл N,N,N-триэтиламина (127.2 ммоль). Реакционную смесь затем нагревают с обратным холодильником в течение 1 ч 30 мин. Смеси затем дают охладиться до температуры окружающей среды и затем добавляют 5 мл метил 2-хлоракрилата (48.9 ммоль) и по каплям 9 мл N,N,N-триэтиламина (64 ммоль). Загрузку нагревают с обратным холодильником в течение ночи. Затем реакционную смесь разбавляют метиленхлоридом, последовательно промывают 1н. раствором HCl, насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> и затем насыщенным раствором NaCl до достижения нейтрального pH. Органическую фазу затем сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют, концентрируют досуха и очищают с помощью хроматографии на силикагеле (градиент гептан/AcOEt). Указанный в заголовке продукт получают в виде масла.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц; CDCl<sub>3</sub>; 300 К): δ 6.55-6.40 (d, 2H тетрагидроиндолизин); 3.91 (t, 3H сложный метиловый эфир); 3.78 (s, 3H тетрагидроиндолизин); 3.08 (t, 2H тетрагидроиндолизин); 1.95-1.85 (m, 4H тетрагидроиндолизин).

ИК: ν: >C=O 1692 см<sup>-1</sup> сложный эфир.

Стадия С. Метил 3-(6-формил-1,3-бензодиоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-1-индолизинкарбоксилат.

К раствору 6.4 г сложного эфира, полученного на стадии В, (35.7 ммоль) в 12 мл N,N-диметилацетамида последовательно добавляют 12.3 г 6-бром-1,3-бензодиоксол-5-карбальдегида (53.6 ммоль) и 7 г ацетата калия (71.4 ммоль) и затем загрузку перемешивают в атмосфере аргона в течение 20 мин. Затем добавляют 1.3 г палладиевого катализатора PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (1.8 ммоль). Затем реакционную смесь нагревают при 130°C в течение 1 ч и после этого добавляют 139 мкл H<sub>2</sub>O. Нагревание при такой же температуре продолжают в течение ночи. Температуре смеси дают вернуться к температуре окружающей среды и затем смесь разбавляют AcOEt. Добавляют животный уголь (2 г на 1 г продукта) и загрузку перемешивают при температуре окружающей среды в течение 1 ч и затем фильтруют. Органическую фазу затем промывают водой, сушат над сульфатом магния и концентрируют досуха. Полученный таким образом сырой продукт очищают на силикагеле (градиент гептан/ACOEt). Указанный в заголовке продукт получают в виде масла.

<sup>1</sup>Н ЯМР: (400 МГц; ДМСО-d<sub>6</sub>; 353 К): δ 9.65 (s, 1H, Н альдегид); 7.3-7.15 (2s, 2H, ароматические Н); 6.45 (s, 1H, тетрагидроиндолизин); 6.20 (s, 2H метилендиокси); 3.70 (s, 3H сложный метиловый эфир); 3.5-4.0 (m, 2H тетрагидроиндолизин); 3.05 (m, 2H тетрагидроиндолизин); 1.85 (m, 4H тетрагидроиндолизин).

ИК: ν: >C=O 1695 см<sup>-1</sup> сложный эфир; ν: >C=O 1674 см<sup>-1</sup>.

Стадия D. 6-[1-(Метоксикарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро-3-индолизинил]-1,3-бензодиоксол-5-карбоновая кислота.

Приготавливают раствор, содержащий 3.37 г соединения, полученного на стадии С, (10.3 ммоль) в 9.3 мл ацетона и 8.8 мл (80.24 ммоль) 2-метил-2-бутина и охлаждают до 0°C. По каплям добавляют 9.3 мл водного раствора, содержащего смесь 3.3 г NaClO<sub>2</sub> (36.05 ммоль) и 3.6 г Na<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (25.75 ммоль). Загрузку затем перемешивают при температуре окружающей среды в течение 7 ч. Затем реакционную смесь концентрируют для удаления ацетона. Затем полученное твердое вещество отфильтровывают, промывают водой и затем сушат при 40°C в вакууме в течение ночи. Указанный в заголовке продукт получают в виде твердого вещества, которое затем используют без очистки каким-либо иным способом.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц; ДМСО-d<sub>6</sub>; 300 К): δ 12.10 (m, 1H, Н карбоновая кислота); 7.40-6.88 (2s, 2H, ароматические Н); 6.20 (s, 1H, Н тетрагидроиндолизин); 6.18 (s, 2H, Н метилендиокси); 3.70 (s, 3H, сложный метиловый эфир); 3.55 (t, 2H тетрагидроиндолизин); 3.00 (t, 2H тетрагидроиндолизин); 1.80 (m, 4H, Н тетрагидроиндолизин).

ИК: ν: -OH: 3000-2000 см<sup>-1</sup> кислота; ν: >C=O 1686-1676 см<sup>-1</sup> сложный эфир + кислота; ν: >C=C<1608 см<sup>-1</sup>.

Синтез 2. 2-[2-(трет-Бутоxикарбонил)-8-(метоксикарбонил)-1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-а]пиразин-6-ил]-4-хлорбензойная кислота.

Стадия А. 1-трет-Бутил 3-метил 4-формил-1,3-пиперазиндикарбоксилат.

К раствору пентафторфенола в 520 мл безводного эфира, охлажденного до 0°C, последовательно порциями добавляют 49 г 1-этил-3-(3'-диметиламинопропил)карбодиимида (286 ммоль) и затем 12 мл муравьиной кислоты (312 ммоль). Загрузку перемешивают при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Затем добавляют смесь 32 г 1-трет-бутил 3-метил 1,3-пиперазиндикарбоксилата (130 ммоль) и 18 мл триэтиламина (130 ммоль), растворенных в 520 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Загрузку перемешивают в течение ночи при температуре окружающей среды. Реакционную смесь гидролизуют 1н. водным раствором HCl и экстрагируют CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Органические фазы затем объединяют и промывают насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> и затем насыщенным водным раствором NaCl до нейтральной реакции среды. После сушки над MgSO<sub>4</sub>, фильтрования и концентрирования досуха продукт выделяют с помощью хроматографии на силикагеле (градиент петролейный эфир/AcOEt: 0-30%). Указанный в заголовке продукт получают в виде масла.

ИК: ν: C=O: 1674-1745 см<sup>-1</sup>.

m/z (C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>): 272.1 (M<sup>+</sup>); 295.121 (M+Na)<sup>+</sup>; 567.253 (2M+Na)<sup>+</sup>.

Стадия В. 4-(трет-Бутоxикарбонил)-1-формил-2-пиперазиндикарбоксилат лития.

К раствору 28 г соединения, полученного на стадии А, (103 ммоль) в 515 мл диоксана добавляют 4.8 г LiOH (113 ммоль), растворенного в 100 мл H<sub>2</sub>O. Загрузку перемешивают при температуре окружающей среды в течение 4 ч. Затем реакционную смесь концентрируют досуха и затем несколько раз упаривают совместно с этилацетатом. Указанный в заголовке продукт получают в виде твердого вещества и непосредственно используют на следующей стадии циклизации.

<sup>13</sup>С ЯМР (500 МГц; ДМСО-d<sub>6</sub>; 300 К): δ 46 (s, С пиперазин); 42-38 (m, С пиперазин); 58-53 (s, С пиперазин); 28.5 (s, C <sup>1</sup>Bu).

ИК: ν: C=O: 1650 см<sup>-1</sup>; 2800 см<sup>-1</sup>.

Стадия С. 2-трет-Бутил 8-метил 3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиразин-2,8(1Н)-дикарбоксилат.

К суспензии 29 г соединения, полученного на стадии В, (103 ммоль) в 800 мл дихлорметана последовательно добавляют 24 г тозилхлорида (124 ммоль), 12.6 мл метил 2-хлоракрилата (124 ммоль) и затем 35 мл триэтиламина (247 ммоль). Загрузку перемешивают при нагревании с обратным холодильником в течение 2 ч. После охлаждения реакционную смесь разбавляют этилацетатом и органическую фазу промывают насыщенным раствором NaCl до нейтральной реакции среды. После сушки над MgSO<sub>4</sub>, фильтрования и концентрирования досуха указанный в заголовке продукт выделяют с помощью хроматографии на силикагеле (градиент петролейный эфир/AcOEt: 0-20%) в виде твердого вещества.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц; ДМСО-d<sub>6</sub>; 300 К): δ 6.8-6.43 (m, 2H, Н пиррол); 4.75-3.75 (m, 6H, Н пиперазин); 3.73 (s, 3H, Н COOCH<sub>3</sub>); 1.48 (s, 9H, Н <sup>1</sup>Bu).

ИК: ν: C=O (сопряженный сложный эфир): 1712 см<sup>-1</sup>; C=O (карбамат): 1677 см<sup>-1</sup>.

Стадия D. 2-[2-(трет-Бутоxикарбонил)-8-(метоксикарбонил)-1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-а]пиразин-6-ил]-4-хлорбензойная кислота.

Методика соответствует протоколу, описанному на стадиях С и D синтеза 1, с заменой 6-бром-1,3-бензодиоксол-5-карбальдегида, используемого на стадии С, на 2-бром-4-хлорбензальдегид.

Синтез 3. 4-Хлор-2-[1-(метоксикарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро-3-индолизинил]бензойная кислота.

Методика соответствует способу синтеза 1 с заменой 6-бром-1,3-бензодиоксол-5-карбальдегида, используемого на стадии С, на 2-бром-4-хлорбензальдегид.

Синтез 4. 7-[2-(трет-Бутоxикарбонил)-8-(метоксикарбонил)-1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-а]пиразин-6-ил]-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-карбоновая кислота.

Стадия А. 2-трет-Бутил 8-метил 3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиразин-2,8(1Н)-дикарбоксилат.

Методика соответствует способу, описанному на стадиях А-С синтеза 2.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц; ДМСО-d<sub>6</sub>; 300 К): δ 6.8-6.43 (m, 2H, H пиррол); 4.75-3.75 (m, 6H, H пиперазин); 3.73 (s, 3H, H COOCH<sub>3</sub>); 1.48 (s, 9H, H <sup>3</sup>Bu).

ИК: ν: C=O (сопряженный сложный эфир): 1712 см<sup>-1</sup>; C=O (карбамат): 1677 см<sup>-1</sup>.

Стадия В. 7-[2-(трет-Бутиксикарбонил)-8-(метоксикарбонил)-1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-а]пиразин-6-ил]-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-карбоновая кислота.

Методика соответствует протоколу, описанному на стадиях С и Д Синтеза 1, с заменой 6-бром-1,3-бензодиоксол-5-карбальдегида, используемого на стадии С, на 7-бром-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-карбальдегид.

Синтез 5. 4-Хлор-2-[1-(метоксикарбонил)-3-индолизинил]бензойная кислота.

Стадия А. Бромид 1-(карбоксиметил)-1,2-дигидропиридиния.

К раствору 16.2 мл пиридина (200 ммоль) в 120 мл этилацетата порциями добавляют 27.8 г (200 ммоль) бромуксусной кислоты. Загрузку затем перемешивают при температуре окружающей среды в течение ночи. Полученный таким образом осадок отфильтровывают и затем промывают холодным этилацетатом. После сушки указанный в заголовке продукт получают в виде порошка, который используют непосредственно на следующей стадии.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц; ДМСО-d<sub>6</sub>; 300 К): δ 9.15 (d, 2H, ароматические H, пиридин); 8.7 (t, 1H, ароматический H); 8.25 (t, 2H, ароматические H); 5.65 (s, 2H, H CH<sub>2</sub>COOH).

ИК: ν: C=O: 1732 см<sup>-1</sup>; -OH кислота: 2800 см<sup>-1</sup>.

Стадия В. Метил 1-индолизинкарбоксилат.

К суспензии 6.55 г соли пиридиния, полученной на стадии А, (30 ммоль) в 240 мл толуола последовательно добавляют 16.7 мл метилакрилата (150 ммоль), 4.2 мл триэтиламина (30 ммоль) и затем порциями 20.9 г MnO<sub>2</sub> (240 ммоль). Загрузку затем нагревают при 90°C в течение 3 ч. После охлаждения реакционную смесь фильтруют через слой целита и концентрируют досуха. Указанный в заголовке продукт затем выделяют с помощью очистки на силикагеле (градиент гептан/AcOEt: 0-10%) в виде масла, которое кристаллизуется в холодном состоянии.

<sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц; ДМСО-d<sub>6</sub>; 300 К): δ 8.5 (d, 1H, H индолизин); 8.05 (d, 1H, H индолизин); 7.6 (s, 1H, H индолизин); 7.15 (m, 2H, H индолизин); 6.85 (m, 1H, H индолизин); 4.25 (q, 2H, -C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.35 (t, 3H, -C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

ИК: ν: C=O сложный эфир: 1675 см<sup>-1</sup>; ароматические C=C фрагменты: 1634 см<sup>-1</sup>.

Стадия С. 4-Хлор-2-[1-(метоксикарбонил)-3-индолизинил]бензойная кислота.

Методика соответствует протоколу, описанному на стадиях С и Д синтеза 1, с заменой 6-бром-1,3-бензодиоксол-5-карбальдегида, используемого на стадии С, на 2-бром-4-хлорбензальдегид.

Синтез 6. 2-[2-(трет-Бутиксикарбонил)-8-(метоксикарбонил)-1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-а]пиразин-6-ил]-4-фторбензойная кислота.

Методика соответствует протоколу, описанному в синтезе 2, с заменой 2-бром-4-хлорбензальдегида, используемого на стадии D, на 2-бром-4-фторбензальдегид.

Синтез 7. 6-[2-(трет-Бутиксикарбонил)-8-(метоксикарбонил)-1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-а]пиразин-6-ил]-1,3-бензодиоксол-5-карбоновая кислота.

Методика соответствует протоколу, описанному в синтезе 2, с заменой 2-бром-4-хлорбензальдегида, используемого на стадии D, на 6-бром-1,3-бензодиоксол-5-карбальдегид.

Синтез 8. 6-[1'-(Метоксикарбонил)-5',6'-дигидро-8'Н-спиро[1,3-диоксолан-2,7'-индолизин]-3'-ил]-1,3-бензодиоксол-5-карбоновая кислота.

Стадия А. Метил 8-формил-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан-7-карбоксилат.

24 г метил 1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан-9-карбоксилата (111 ммоль) растворяют в 80 мл этилацетата и 80 мл дихлорметана. Добавляют 26 г (4-нитрофенил)формиата (155 ммоль) и загрузку перемешивают при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Реакционную смесь упаривают досуха и вносят в этилацетат. Органическую фазу затем последовательно промывают 1н. раствором NaOH, водой и затем насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl до достижения нейтрального pH. Смесь затем сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют досуха. Полученное таким образом масло очищают с помощью флэш-хроматографии (градиент гептан/этилацетат). Указанный в заголовке продукт получают в виде масла.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц; ДМСО-d<sub>6</sub>; 300 К): δ 8.15 (s, 1H, CHO); 5.0-4.75 (m, 1H, третичный H); 4.3-3.7 (m, 5H, 4H этилендиокси + 1H алифатический, пиперидин); 3.70 (s, 3H, Me); 3.4-2.9 (2m, 1H, H алифатический, пиперидин); 2.3-1.75 (m, 2H, H алифатический, пиперидин); 1.7-1.5 (m, 2H, H алифатический, пиперидин).

Стадия В. 8-Формил-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан-7-карбоновая кислота.

15.25 г соединения, полученного на стадии А, (62.7 ммоль) растворяют в 160 мл диоксана. По каплям добавляют 125 мл 1 М раствора KOH и загрузку перемешивают при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Затем добавляют 125 мл 1 М HCl и соединение экстрагируют дихлорметаном. Органическое

скую фазу сушат над  $MgSO_4$ , фильтруют и концентрируют досуха. Указанный в заголовке продукт получают в виде порошка.

$^1H$  ЯМР (400 МГц;  $DMCO-d_6$ ; 300 К) 13.5-12 (m, 1H, OH); 8.1+8.0 (2s, 1H, CHO); 4.9+4.6 (2m, 1H, третичный H); 4.0-3.8 (m, 4H, этилендиокси); 4.2+3.7 (2ms, 1H, H алифатический, пиперидин); 3.4+2.9 (2m, 1H, H алифатический, пиперидин); 2.4-1.5 (m, 4H, H алифатический, пиперидин).

ИК: v: OH: 3500-2000  $cm^{-1}$ ; -C=O (кислота + альдегид): 1731+1655  $cm^{-1}$ .

Стадия С. Метил 5',6'-дигидро-8'Н-спиро[1,3-диоксолан-2,7'-индолизин]-1'-карбоксилат.

К раствору 13.5 г (62.7 ммоль) кислоты, полученной на стадии В, в 380 мл дихлорметана последовательно добавляют 39.5 мл (238.4 ммоль) триэтиламина и затем, порциями, 12.5 г (65.6 ммоль) пататолуолсульфонилхлорида и 23.7 мл (238.4 ммоль) метилхлоракрилата. Загрузку перемешивают при 80°C в течение 18 ч. Затем реакционную смесь фильтруют через целин. Фильтрат затем промывают насыщенным раствором  $NaHCO_3$  и затем насыщенным раствором  $NH_4Cl$ . Органическую фазу сушат над  $MgSO_4$ , фильтруют и концентрируют досуха. Полученное таким образом масло очищают с помощью фланш-хроматографии (градиент гептан/этилацетат). Продукт получают в виде твердого вещества.

$^1H$  ЯМР (400 МГц;  $DMCO-d_6$ ; 300 К) 6.70 (d, 1H, пиррол); 6.40 (d, 1H, пиррол); 4.05 (t, 2H, H алифатический, пиперидин); 4.00 (m, 4H, этилендиокси); 3.70 (s, 3H, метил); 3.15 (s, 2H, H алифатический, пиперидин); 2.05 (t, 2H, H алифатический, пиперидин).

ИК: v: -C=O (сложный эфир): 1689  $cm^{-1}$ .

Стадия D. Метил 3'-(6-формил-1,3-бензодиоксол-5-ил)-5',6'-дигидро-8'Н-спиро[1,3-диоксолан-2,7'-индолизин]-1'-карбоксилат.

Методика соответствует способу стадии С синтеза 1.

Стадия Е. 6-[1'-(Метоксикарбонил)-5',6'-дигидро-8'Н-спиро[1,3-диоксолан-2,7'-индолизин]-3'-ил]-1,3-бензодиоксол-5-карбоновая кислота.

Методика соответствует способу стадии D синтеза 1.

Синтез 9. 6-[1-(Метоксикарбонил)-3-индолизинил]-1,3-бензодиоксол-5-карбоновая кислота.

Методика соответствует протоколу, описанному в синтезе 5, с заменой 2-бром-4-хлорбензальдегида, используемого на стадии С, на 6-бром-1,3-бензодиоксол-5-карбальдегид.

Синтез 10. 4-Метил-2-[1-(метоксикарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро-3-индолизинил]бензойная кислота.

Методика соответствует протоколу, описанному в синтезе 1, с заменой 6-бром-1,3-бензодиоксол-5-карбальдегида, используемого на стадии С, на 2-бром-4-метилбензальдегид.

Синтез 11. 2-[1-(Метоксикарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро-3-индолизинил]бензойная кислота.

Методика соответствует протоколу, описанному в синтезе 1, с заменой 6-бром-1,3-бензодиоксол-5-карбальдегида, используемого на стадии С, на 2-бромбензальдегид.

Синтез 12. 6-[8-(Метоксикарбонил)пирроло[1,2-а]пиримидин-6-ил]-1,3-бензодиоксол-5-карбоновая кислота.

Стадия А. Метил пирроло[1,2-а]пиримидин-8-карбоксилат.

К раствору 6.2 г метил 2-пиримидин-2-илацетата (40.75 ммоль) в 250 мл ацетона последовательно добавляют 14.04 г (167 ммоль)  $NaHCO_3$  в виде порошка, 13.2 мл (203.75 ммоль) хлорацетальдегида и затем 3.54 г (40.75 ммоль) бромида лития. Загрузку нагревают при 60°C в течение 24 ч. Затем реакционную смесь концентрируют досуха, вносят в этилацетат, промывают водой, сушат над  $MgSO_4$ , фильтруют и затем концентрируют досуха. Полученное таким образом твердое вещество затем очищают с помощью хроматографии на силикагеле ( $AcOEt$ ). Ожидаемый продукт получают в виде масла.

Масс-спектр:

эмпирическая формула:  $C_8H_8N_2O_2$ ;

ЖХ/МС:  $m/z = [M+H]^+ = 177$ .

Стадия В. Метил 6-(6-формил-1,3-бензодиоксол-5-ил)пирроло[1,2-а]пиримидин-8-карбоксилат.

К раствору 3.93 г соединения, полученного на стадии А, (22.3 ммоль) в 80 мл безводного диметилакетамида добавляют 7.66 г (33.45 ммоль) 6-бром-1,3-бензодиоксол-5-карбальдегида и 4.4 г (44.6 ммоль) ацетата калия. Загрузку дегазируют в атмосфере азота в течение 15 мин. Затем добавляют 1.56 г (2.23 ммоль) катализатора  $PdCl_2(PPh_3)_4$ . Реакционную смесь нагревают при 130°C в течение 16 ч в инертной атмосфере. После сушки остаток вносят в дихлорметан; загрузку фильтруют через слой целин и затем фильтрат промывают водой, сушат над  $MgSO_4$  и концентрируют досуха. Черное твердое вещество затем хроматографируют на силикагеле ( $CH_2Cl_2/MeOH$  5%). Ожидаемый продукт получают в виде твердого вещества.

Масс-спектр:

эмпирическая формула:  $C_{17}H_{12}N_2O_3$ ;

ЖХ/МС:  $m/z = [M+H]^+ = 325$ .

Стадия С. 6-[8-(Метоксикарбонил)пирроло[1,2-а]пиримидин-6-ил]-1,3-бензодиоксол-5-карбоновая кислота.

К раствору 2.91 г (8.97 ммоль) альдегида, полученного на стадии В, в 140 мл ацетона, охлажденному до 0°C, добавляют 2-метилбутен и затем, по каплям, смесь 2.8 г (17.94 ммоль)  $NaH_2PO_4 \cdot 2H_2O$  и 2.84 г

(31.4 ммоль)  $\text{NaClO}_2$ , растворенных в 30 мл воды. Загрузку перемешивают при температуре окружающей среды в течение 4 ч. Затем реакционную смесь концентрируют в вакууме для удаления ацетона, охлаждают до  $0^\circ\text{C}$  и затем подкисляют до pH 2-3 путем добавления по каплям 5н. раствора  $\text{HCl}$ . Наблюдают образование осадка, который отфильтровывают, промывают водой и затем диэтиловым эфиром, и сушат в вакууме.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц;  $\text{DMSO-d}_6$ ; 300 К):  $\delta$  12.7 (m, 1H, COOH); 8.45 (d, 1H, ароматический H, H пирроло[1,2-а]пиримидин); 8.19 (d, 1H, ароматический H, H пирроло[1,2-а]пиримидин); 6.9 (dd, 1H, ароматический H, H пирроло[1,2-а]пиримидин); 7.51 (s, 1H, ароматический H); 7.21 (s, 1H, ароматический H); 7.07 (s, 1H, ароматический H); 6.2 (s, 2H, алифатические H,  $\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}$ ); 3.8 (s, 3H, алифатические H,  $\text{COOCH}_3$ ).

ИК:  $\nu$  -OH: 3300-1800  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu$  -CO: 1705  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\nu$  >C=C<: 1616  $\text{cm}^{-1}$ .

Синтез 13. 4-Метокси-2-[1-(метоксикарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро-3-индолизинил]бензойная кислота.

Методика соответствует протоколу, описанному в синтезе 1, с заменой 6-бром-1,3-бензодиоксол-5-карбальдегида, используемого на стадии С, на 2-бром-4-метоксибензальдегид.

Синтез 14. 5-Метокси-2-[1-(метоксикарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро-3-индолизинил]бензойная кислота.

Методика соответствует протоколу, описанному в синтезе 1, с заменой 6-бром-1,3-бензодиоксол-5-карбальдегида, используемого на стадии С, на 2-бром-5-метоксибензальдегид.

Синтез 15. 7-[1-(Метоксикарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро-3-индолизинил]-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-карбоновая кислота.

Методика соответствует способу синтеза 1, с заменой 6-бром-1,3-бензодиоксол-5-карбальдегида, используемого на стадии С, на 7-бром-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-карбальдегид.

Синтез 16. 2-[1-(Метоксикарбонил)-3-индолизинил]бензойная кислота.

Методика соответствует способу синтеза 5 с заменой 2-бром-4-хлорбензальдегида, используемого на стадии С, на 2-бромбензальдегид.

Синтез 17. 4-Фтор-2-[1-(метоксикарбонил)-3-индолизинил]бензойная кислота.

Методика соответствует способу синтеза 5 с заменой 2-бром-4-хлорбензальдегида, используемого на стадии С, на 2-бром-4-фторбензальдегид.

Синтез 18. 4-Фтор-2-[1-(метоксикарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро-3-индолизинил]бензойная кислота.

Методика соответствует способу синтеза 1 с заменой 6-бром-1,3-бензодиоксол-5-карбальдегида, используемого на стадии С, на 2-бром-4-фторбензальдегид.

Синтез 1'. Гидрохлорид (3R)-3-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина.

Стадия А.  $\{(3S)-2-[4\text{-Метилфенил})сульфонил]-1,2,3,4\text{-тетрагидроизохинолин-3-ил}\}$  метил 4-метилбензосульфонат.

К раствору 30.2 г  $[(3S)-1,2,3,4\text{-тетрагидроизохинолин-3-ил}]$  метанола (185 ммоль) в 750 мл дихлорметана последовательно добавляют 91.71 г тозилхлорида (481 ммоль) и затем по каплям 122.3 мл N,N,N-триэтиламина (740 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 20 ч. Ее затем разбавляют дихлорметаном, последовательно промывают 1 М раствором  $\text{HCl}$ , насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и затем насыщенным раствором  $\text{NaCl}$  до нейтральной реакции среды. Органическую фазу затем сушат над  $\text{MgSO}_4$ , фильтруют и концентрируют досуха. Полученное твердое вещество затем растворяют в минимальном объеме дихлорметана и затем до образования осадка добавляют циклогексан. Этот осадок затем отфильтровывают и промывают циклогексаном. После сушки указанный в заголовке продукт получают в виде кристаллов.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц;  $\text{DMSO-d}_6$ ; 300 К):  $\delta$  7.75 (d, 2H, ароматические H, орто O-тозил); 7.6 (d, 2H, ароматические H, орто N-тозил); 7.5 (d, 2H, ароматические H, мета O-тозил); 7.3 (d, 2H, ароматические H, мета N-тозил); 7.15-6.9 (m, 4H, ароматические H, тетрагидроизохинолин); 4.4-4.15 (dd, 2H, алифатические H, тетрагидроизохинолин); 4.25 (m, 1H, алифатический H, тетрагидроизохинолин); 4.0-3.8 (2dd, 2H, алифатические H,  $\text{CH}_2\text{-O-тозил}$ ); 2.7 (2dd, 2H, алифатические H, тетрагидроизохинолин); 2.45 (s, 3H, O- $\text{SO}_2\text{-Ph-CH}_3$ ); 2.35 (s, 3H, N- $\text{SO}_2\text{-Ph-CH}_3$ ).

ИК:  $\nu$ : -SO<sub>2</sub>: 1339-1165  $\text{cm}^{-1}$ .

Стадия В: (3R)-3-Метил-2-[4-метилфенил)сульфонил]-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин.

К суспензии 8.15 г (214.8 ммоль)  $\text{LiAlH}_4$  в 800 мл метил трет-бутилового эфира (МТВЕ) добавляют 101.2 г дитозильного соединения, полученного на стадии А, (214.8 ммоль), растворенного в 200 мл МТВЕ. Загрузку затем нагревают при  $50^\circ\text{C}$  в течение 2 ч. Смеси дают охладиться и затем при  $0^\circ\text{C}$  по каплям добавляют 12 мл 5н. раствора  $\text{NaOH}$ . Загрузку перемешивают при температуре окружающей среды в течение 45 мин. Полученное таким образом твердое вещество затем отфильтровывают и промывают МТВЕ и затем дихлорметаном. Фильтрат затем концентрируют досуха. Указанный в заголовке продукт получают в виде твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц;  $\text{DMSO-d}_6$ ; 300 К):  $\delta$  7.70 (d, 2H, ароматические H, орто N-тозил); 7.38 (d, 2H, ароматические H, мета N-тозил); 7.2-7.0 (m, 4H, ароматические H, тетрагидроизохинолин); 4.4 (m, 2H, алифатические H, тетрагидроизохинолин); 4.3 (m, 1H, алифатический H, тетрагидроизохинолин); 2.85-

2.51 (2dd, 2H, алифатические H, тетрагидроизохинолин); 2.35 (s, 3H, N-SO<sub>2</sub>-Ph-CH<sub>3</sub>); 0.90 (d, 3H, тетрагидроизохинолин-CH<sub>3</sub>).

ИК: v: -SO<sub>2</sub>: 1332-1154 см<sup>-1</sup>.

Стадия С. (3R)-3-Метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин.

К раствору 31.15 г (103.15 ммоль) монотозильного соединения, полученного на стадии В, в 500 мл безводного метанола порциями добавляют 3.92 г (161 ммоль) магниевых стружек. Загрузку перемешивают при обработке ультразвуком в течение 96 ч. Затем реакционную смесь фильтруют и твердое вещество промывают несколько раз метанолом. Фильтрат затем концентрируют досуха. После очистки с помощью колончной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/EtOH /NH<sub>4</sub>OH), указанный в заголовке продукт получают в виде масла.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц; ДМСО-d<sub>6</sub>; 300 К): δ 7.05 (m, 4H, ароматические H, тетрагидроизохинолин); 3.90 (m, 2H, алифатические H, тетрагидроизохинолин); 2.85 (m, 1H, алифатический H, тетрагидроизохинолин); 2.68-2.4 (2dd, 2H, алифатические H, тетрагидроизохинолин); 1.12 (d, 3H, тетрагидроизохинолин-CH<sub>3</sub>); 2.9-2.3 (m, широкий, 1H, HN (тетрагидроизохинолин)).

ИК: v: -NH: 3248 см<sup>-1</sup>.

Стадия D. Гидрохлорид (3R)-3-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина.

К раствору 14.3 г (97.20 ммоль) соединения, полученного на стадии С, в 20 мл безводного этанола по каплям добавляют 100 мл 1 М раствора HCl в эфире. Загрузку перемешивают при температуре окружающей среды в течение 1 ч и затем фильтруют. Полученные таким образом кристаллы промывают этиловым эфиром. После сушки указанный в заголовке продукт получают в виде кристаллов.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц; ДМСО-d<sub>6</sub>; 300 К): δ 9.57 (m, широкий, 2H, NH<sub>2</sub><sup>+</sup> (тетрагидроизохинолин); 7.22 (m, 4H, ароматические H, тетрагидроизохинолин); 4.27 (s, 2H, алифатические H, тетрагидроизохинолин); 3.52 (m, 1H, алифатический H, тетрагидроизохинолин); 3.03-2.85 (2dd, 2H, алифатические H, тетрагидроизохинолин); 1.39 (d, 3H, тетрагидроизохинолин-CH<sub>3</sub>).

ИК: v: -NH<sub>2</sub><sup>+</sup>: 3000-2300 см<sup>-1</sup>; v: ароматический -CH: 766 см<sup>-1</sup>.

Синтез 2'. Гидрохлорид (3S)-3-[2-(морфолин-4-ил)этил]-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина.

Стадия А. трет-Бутил (3S)-3-(2-морфолино-2-оксоэтил)-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-карбоксилат.

К раствору 3 г (10.30 ммоль) [(3S)-2-(трет-бутилкарбонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил]уксусной кислоты в 100 мл дихлорметана по каплям добавляют 1.10 мл (11.32 ммоль) морфолина и, опять же по каплям, 4.3 мл (30.9 ммоль) триэтиламина, 2.20 г (12.40 ммоль) 1,2-дихлорметана и 1.70 г (1.68 ммоль) гидроксибензотриазола. Загрузку перемешивают при температуре окружающей среды в течение 15 ч. Затем реакционную смесь разбавляют дихлорметаном и последовательно промывают 1 М раствором HCl, насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> и затем насыщенным раствором NaCl до нейтральной реакции среды. Органическую фазу затем сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют досуха. После очистки с помощью колончной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/МeOH), указанный в заголовке продукт получают в виде масла.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц; ДМСО-d<sub>6</sub>; 300 К): δ 7.20-7.10 (m, 4H, ароматические H, тетрагидроизохинолин); 4.70 (m, 1H, алифатический H, CH тетрагидроизохинолин); 4.75-4.20 (2m, 2H, алифатические H, CH<sub>2</sub> альфа к N тетрагидроизохинолина); 3.60 (m, 8H, алифатические H, морфолин); 3.00 и 2.70 (2dd, 2H, алифатические H, тетрагидроизохинолин); 2.50-2.20 (2d, 2H, алифатические H, CH<sub>2</sub>CO); 1.40 (s, 9H, <sup>3</sup>Bu).

ИК: v: C=O: 1687; 1625 см<sup>-1</sup>.

Стадия В. Гидрохлорид 1-(морфолин-4-ил)-2-[(3S)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил]этанона.

К раствору 2.88 г (7.18 ммоль) соединения, полученного на стадии А, в 16 мл дихлорметана по каплям добавляют 80 мл (80 ммоль) 1 М раствора HCl в эфире. Загрузку перемешивают при температуре окружающей среды в течение 15 ч и затем суспензию фильтруют и осадок промывают с эфиром. После сушки указанный в заголовке продукт получают в виде твердого вещества.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц; ДМСО-d<sub>6</sub>; 300 К): δ 9.80-9.50 (m, 2H, NH<sub>2</sub><sup>+</sup>); 7.30-7.10 (m, 4H, ароматические H, тетрагидроизохинолин); 4.30 (m, 2H, алифатические H, CH<sub>2</sub> альфа к N тетрагидроизохинолина); 3.80 (m, 1H, алифатический H, CH тетрагидроизохинолин); 3.70-3.40 (2m, 8H, алифатические H, морфолин); 3.15 и 2.8 (m, 4H, алифатические H, CH<sub>2</sub> тетрагидроизохинолин и CH<sub>2</sub>CO).

ИК: v: -NH<sub>2</sub><sup>+</sup>: 2800-1900 см<sup>-1</sup>; v: C=O: 1620 см<sup>-1</sup>.

Стадия С. Гидрохлорид (3S)-3-[2-(морфолин-4-ил)этил]-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина.

Приготавливают раствор 2.2 г (7.44 ммоль) соединения, полученного на стадии В, в 22 мл МТВЕ и 5 мл дихлорметана. После охлаждения на бане со льдом при 0°C к нему по каплям добавляют 15 мл (15 ммоль) 1 М раствора LiAlH<sub>4</sub> в тетрагидрофуране. Загрузку затем перемешивают при температуре окружающей среды в течение 6 ч. Смесь охлаждают до 0°C и затем по каплям добавляют 1 мл 5н. раствора NaOH. Загрузку перемешивают при температуре окружающей среды в течение 45 мин. Твердое вещество затем отфильтровывают и промывают МТВЕ и затем дихлорметаном и фильтрат концентрируют досуха. Полученное таким образом масло разбавляют дихлорметаном и по каплям добавляют 6.3 мл 1 М раствора HCl в эфире. Загрузку перемешивают при температуре окружающей среды в течение 1 ч и затем фильтруют. Полученные таким образом кристаллы промывают этиловым эфиром. После

сушки указанный в заголовке продукт получают в виде твердого вещества.

<sup>1</sup>Н ЯМР: δ (400 МГц; ДМСО-d<sub>6</sub>; 300 К): δ 11.35+9.80 (2m, 2H, NH<sub>2</sub><sup>+</sup>); 10.00 (m, H, NH<sup>+</sup>); 7.20 (m, 4H, ароматические H, тетрагидроизохинолин); 4.30 (s, 2H, алифатические H, CH<sub>2</sub> альфа к N тетрагидроизохинолина); 4.00+3.85 (2m, 4H, алифатические H, CH<sub>2</sub> альфа к N морфолина); 3.70 (m, 1H, алифатический H, CH тетрагидроизохинолин); 3.55-3.30 (m, 4H, алифатические H, CH альфа к O-морфолина и CH<sub>2</sub>-морфолин); 3.15 (dd, 1H, алифатический H, CH<sub>2</sub> тетрагидроизохинолин); 3.10 (m, 2H, алифатические H, CH альфа к O-морфолина); 2.90 (dd, 1H, алифатический H, CH<sub>2</sub> тетрагидроизохинолин); 2.30+2.15 (2m, 2H, алифатические H, CH<sub>2</sub>-тетрагидроизохинолин).

ИК: ν: NH<sup>+</sup>-NH<sub>2</sub><sup>+</sup>: между 3500 и 2250 см<sup>-1</sup>; ν: C=C: слабый 1593 см<sup>-1</sup>; ν: ароматическая C-H: 765 см<sup>-1</sup>.

Синтез 3'. трет-Бутил {2-[(3S)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил]этил}карбамат.

Стадия А. Бензил (3S)-3-(2-гидроксиэтил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат.

Указанное в заголовке соединение получают, исходя из (3S)-2-[(бензилокси)карбонил]-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-карбоновой кислоты на основании протокола из литературы (Jinlong Jiang et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 14, 1795, 2004).

Стадия В. Бензил (3S)-3-{2-[(метилсульфонил)окси]этил}-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат.

К раствору 10.6 г соединения стадии А (35.6 ммоль) в 350 мл безводного CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, охлажденному до 0°C, последовательно добавляют 10.1 мл триэтиламина (71.2 ммоль) и затем, по каплям, 3.1 мл метан-сульфонилхлорида (39 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Затем осуществляют гидролиз путем медленного добавления воды. Продукт экстрагируют несколько раз с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Органические фазы затем объединяют и последовательно промывают 1н. раствором HCl, насыщенным раствором Nad, насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> и насыщенным раствором NaCl до нейтральной реакции среды. Их затем сушат над MgSO<sub>4</sub> и концентрируют досуха. После очистки с помощью хроматографии на силикагеле (градиент петролейный эфир/AcOEt) ожидаемый продукт получают в виде пены.

ЖХ/МС: m/z = (M+H)<sup>+</sup> = 375.

Стадия С. Бензил (3S)-3-(цианометил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат.

К раствору 15.4 г соединения, полученного на стадии В, (41.02 ммоль) в 250 мл безводного ДМСО добавляют 22 г (449 ммоль) цианида натрия. Загрузку затем нагревают при 60°C в течение 12 ч. Реакционной смеси дают охладиться и затем разбавляют путем добавления этилацетата. Затем осуществляют гидролиз насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub>. После экстрагирования еще два раза этилацетатом, органические фазы объединяют, промывают H<sub>2</sub>O, сушат над MgSO<sub>4</sub> и концентрируют досуха. После очистки с помощью хроматографии на силикагеле (гексан/AcOEt 7/3) ожидаемый продукт получают в виде масла.

ЖХ/МС: m/z = [M+H]<sup>+</sup> = 307.1.

Стадия Д. Бензил (3S)-3-(2-аминоэтил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат.

К раствору 15.4 г соединения, полученного на стадии С, (50.3 ммоль) в 300 мл безводного ТГФ, охлажденному до 0°C, по каплям добавляют 1н. раствор BH<sub>3</sub>-ТГФ. Реакционной смеси понемногу дают вернуться до температуры окружающей среды, и затем загрузку перемешивают в течение 14 ч. Затем реакционную смесь гидролизуют путем медленного добавления насыщенного раствора NH<sub>4</sub>Cl. Затем дважды осуществляют экстрагирование этилацетатом, органические фазы объединяют и сушат над MgSO<sub>4</sub>. После концентрирования досуха ожидаемый продукт получают в виде пены, которую используют непосредственно без очистки на следующей стадии защиты.

Стадия Е. Бензил (3S)-3-{2-[(трет-бутилкарбонил)амино]этил}-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат.

К раствору 15.6 г соединения, полученного на стадии D, (50.3 ммоль) в 670 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> порциями последовательно добавляют 13.2 г (60.36 ммоль) Boc<sub>2</sub>O, 14 мл триэтиламина (100.6 ммоль) и DMAP в катализическом количестве. Загрузку перемешивают при температуре окружающей среды в течение 5 ч. Затем реакционную смесь гидролизуют водой и два раза экстрагируют с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Органические фазы объединяют, промывают водой и сушат над MgSO<sub>4</sub>. После концентрирования досуха и очистки с помощью хроматографии на силикагеле (градиент гептан/AcOEt) ожидаемый продукт получают в виде масла.

ЖХ/МС: m/z = (M+H)<sup>+</sup> = 411.

Стадия F. трет-Бутил {2-[(3S)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил]этил}карбамат.

К раствору 10.4 г соединения, полученного на стадии Е, (25.5 ммоль) в 210 мл безводного MeOH добавляют 2.71 г (2.55 ммоль) Pd/C 10%. Загрузку дегазируют в течение 30 мин и затем перемешивают в атмосфере водорода в течение 16 ч. Затем реакционную смесь фильтруют и концентрируют досуха. Ожидаемый продукт получают в виде твердого вещества, которое вносят в смесь пентан/EtO<sub>2</sub> (90/10), растирают и отфильтровывают. После сушки продукт получают в виде твердого вещества.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц; ДМСО-d<sub>6</sub>; 300 К): δ 7.1-6.98 (m, 4H, ароматические H, тетрагидроизохинолин); 6.83 (m, 1H, CH<sub>2</sub>NHBoc); 3.85 (s, 2H, алифатические H, тетрагидроизохинолин); 3.09 (q, 2H, CH<sub>2</sub>NHBoc);

2.73 (m, 1H, алифатический H, тетрагидроизохинолин); 2.70 и 2.39 (2m, 2H, алифатические H, тетрагидроизохинолин); 1.63 (m, 2H, алифатические H); 1.38 (s, 9H,  $\text{NHC}\text{OO}^+\text{Bu}$ ).

ИК: v: >NH: 3378, -3201  $\text{cm}^{-1}$  (амин, амид); v: >C=O: 1683  $\text{cm}^{-1}$  (амид); v: >NH: 1524  $\text{cm}^{-1}$  (амид); v: >C=O: 1168  $\text{cm}^{-1}$ .

ЖХ/МС: m/z = [M+H]<sup>+</sup> = 277.

Синтез 4'. (3R)-3-[3-(Морфолин-4-ил)пропил]-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин.

Стадия А. { $(3S)$ -2-[(4-Метилфенил)сульфонил]-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил} метил 4-метилбензосульфонат.

Методика соответствует методике стадии А синтеза 1'.

Стадия В. трет-Бутил 2-({(3R)-2-[(4-Метилфенил)сульфонил]-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил} метил)-3-(морфолин-4-ил)-3-оксопропаноат.

К суспензии 1 г NaH (60%) (25.08 ммоль) в 30 мл МТВЕ по каплям добавляют раствор 5 г трет-бутил 3-морфолино-3-оксопропаноата (21.81 ммоль) в 20 мл безводного МТВЕ. Эту суспензию перемешивают при температуре окружающей среды в течение 1 ч и затем добавляют соединение, полученное на стадии А, в виде порошка. Загрузку перемешивают при 60°C в течение 30 ч. Добавляют 100 мл насыщенного раствора хлорида аммония. Полученный в результате раствор экстрагируют дихлорметаном. Органическую фазу затем сушат над  $\text{MgSO}_4$ , фильтруют и концентрируют досуха. После очистки с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/МeОН) ожидаемый продукт получают в виде масла.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц; ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д.: 7.63/7.59 (2d, 2H), 7.3/7.26 (2d, 2H); 7.13 (m, 2H), 7.09/6.97 (2t, 2H), 4.64/4.55/4.36/4.28 (2AB, 2H), 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, 2H), 1.39/1.38 (2s, 9H).

ИК (ATR)  $\text{cm}^{-1}$ : v: >C=O: 1731 (сложный эфир); v: >C=O: 1644 (амид); v: -SO<sub>2</sub>: 1334-1156; v: >C-O-C<: 1155;  $\gamma$ : >CH-Ar: 815-746-709.

Стадия С. 2-({(3R)-2-[(4-Метилфенил)сульфонил]-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил} метил)-3-(морфолин-4-ил)-3-оксопропановая кислота.

К раствору 9.5 г (17.97 ммоль) соединения, полученного на стадии В, в 40 мл диоксана по каплям добавляют 20 мл 4М раствора HCl в диоксане. Загрузку перемешивают при температуре окружающей среды в течение 48 ч и затем раствор концентрируют досуха. После сушки ожидаемый продукт получают в виде масла.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц; ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  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, 9H), 2.55 (d, 2H), 2.3 (2\*s, 3H), 1.8 (t, 2H).

ИК (ATR)  $\text{cm}^{-1}$ : v: -OH: 3500 - 2000; v: >C=O: 1727 (кислота); v: >C=O: 1634 (амид); v: -SO<sub>2</sub>: 1330-1155.

Стадия Д. 3-{ $(3R)$ -2-[(4-Метилфенил)сульфонил]-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил}-1-(морфолин-4-ил)пропан-1-он.

К раствору 7.80 г (16.51 ммоль) соединения, полученного на стадии С, в 100 мл ДМСО добавляют 1.16 г (19.83 ммоль) твердого хлорида натрия и затем, по каплям, 5 мл воды. Загрузку перемешивают при 130°C в течение 1 ч и затем раствор концентрируют до 3/4. Затем реакционную смесь разбавляют дихлорметаном и последовательно промывают насыщенным раствором хлорида лития и затем насыщенным раствором  $\text{NaCl}$ . Органическую фазу затем сушат над  $\text{MgSO}_4$ , фильтруют и концентрируют досуха. После очистки с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (циклогексан/этилацетат) ожидаемый продукт получают в виде масла.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц; ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  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 (2m, 4H), 2.6 (2 dd, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.3 (m, 2H), 1.5 (quad., 2H).

ИК (ATR)  $\text{cm}^{-1}$ : v: >C=O: 1639; v: -SO<sub>2</sub>: 1331-1156;  $\gamma$ : >CH-Ar: 815-675.

Стадия Е. (3R)-2-[(4-Метилфенил)сульфонил]-3-[3-(морфолин-4-ил)пропил]-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин.

К раствору 6.0 г (14.0 ммоль) соединения, полученного на стадии Д, в 60 мл МТВЕ и 14 мл дихлорметана порциями добавляют 1.06 г (28 ммоль) LAH в течение 5 мин. Загрузку перемешивают при температуре окружающей среды в течение 15 ч. По каплям добавляют 1.5 мл воды и перемешивание осуществляют в течение 15 мин. Затем по каплям добавляют 1.5 мл раствора 5 М гидроксида натрия и перемешивание осуществляют в течение 15 мин. Затем реакционную смесь разбавляют МТВЕ и дихлорметаном. Суспензию затем фильтруют и осадок промывают МТВЕ и дихлорметаном. Органическую фазу затем сушат над  $\text{MgSO}_4$ , фильтруют и концентрируют досуха. После очистки с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/EtOH/ $\text{NH}_4\text{OH}$ ) ожидаемый продукт получают в виде масла.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц; ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д.: 7.68 (d, 2H), 7.32 (d, 2H); 7.1 (неразрешенный пик, 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).

ИК (ATR)  $\text{cm}^{-1}$ : v: -SO<sub>2</sub>: 1333-1158.

Стадия F. (3R)-3-[3-(Морфолин-4-ил)пропил]-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин.

К раствору 1.50 г (3.62 моль) соединения, полученного на стадии Е, в 20 мл безводного метанола порциями добавляют 2.0 г (82.3 моль) магниевых стружек. Загрузку перемешивают при обработке ультразвуком в течение 96 ч. Затем реакционную смесь фильтруют, твердое вещество промывают несколько раз метанолом и фильтрат концентрируют досуха. После очистки с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/EtOH/NH<sub>4</sub>OH) ожидаемый продукт получают в виде масла.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц; ДМСО-d<sub>6</sub>) 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).

ИК (ATR) см<sup>-1</sup>: ν: >NH<sub>2</sub>+/NH+: 3500-2300; ν: >C-O-C<: 1115.

Масс-спектроскопия высокого разрешения (ESI+-/FIA/BP):

эмпирическая формула: C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O;

[M+H]<sup>+</sup>, рассчитано: 261.1961;

[M+H]<sup>+</sup>, найдено: 261.1959.

Синтез 5'. Гидрохлорид (3S)-3-[2-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)этил]-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина.

Методика соответствует способу синтеза 2' с заменой морфолина, используемого на стадии А, на 3,3-дифтор-1-пиперидин.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц; ДМСО-d<sub>6</sub>; 300 К): δ 11.3 (m, 1H, NH<sup>+</sup>); 10.2-9.8 (m, 2H, NH<sub>2</sub><sup>+</sup>); 7.25 (m, 4H, ароматические H, тетрагидроизохинолин); 4.3 (широкий s, 2H, алифатические H, CH тетрагидроизохинолин); 4.0-3.3 (m, 7H, алифатические H); 3.15-2.95 (dd, 2H, алифатические H, CH тетрагидроизохинолин); 2.4-1.9 (m, 6H, алифатические H, H 3,3-дифтор-1-пиперидин).

ИК: ν: NH<sup>+</sup>/NH<sub>2</sub><sup>+</sup>: между 300 и 2500 см<sup>-1</sup>; ν: C-F: 1204 см<sup>-1</sup>.

Синтез 6'. Гидрохлорид (3S)-3-[2-(3-метоксиазетидин-1-ил)этил]-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина.

Методика соответствует способу синтеза 2' с заменой морфолина, используемого на стадии А, на 3-метоксиазетидин.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц; ДМСО-d<sub>6</sub>; 300 К): δ 11.3 (m, 1H, NH<sup>+</sup>); 10.00 (m, 2H, NH<sub>2</sub><sup>+</sup>); 7.20 (m, 4H, ароматические H, тетрагидроизохинолин); 4.4 (m, 1H, алифатический H, 3-метоксиазетидин); 4.30 (s, 2H, алифатические H, тетрагидроизохинолин); 4.2-3.45 (m, 4H, 3-метоксиазетидин); 4.2-3.6 (m, 3H, алифатические H); 3.1 и 2.95 (dd, 2H, алифатические H); 3.25 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

Синтез 7'. Гидрохлорид (3S)-3-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина.

Методика соответствует способу синтеза 1' с заменой [(3S)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил]метанола, используемого на стадии А, на [(3R)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил]метанол.

Синтез 1". N-(4-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}фенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-амин.

Стадия А. 4-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}анилин.

Указанное в заголовке соединение получают исходя из 4-аминофенола в ТГФ в присутствии имидазола и трет-бутил(диметил)силилхлорида в соответствии с протоколом, описанным в литературе (S. Knaggs et al., Organic & Biomolecular Chemistry, 3(21), 4002-4010; 2005).

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц; ДМСО-d<sub>6</sub>; 300 К): δ 6.45-6.55 (dd, 4H, ароматические H); 4.60 (m, 2H, NH<sub>2</sub>-Ph); 0.90 (s, 9H, Si (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 0.10 (s, 6H, Si (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

ИК: ν: -NH<sub>2</sub><sup>+</sup>: 3300-3400 см<sup>-1</sup>.

Стадия В. N-[4-[трет-Бутил(диметил)силил]оксифенил]-1-метил-пиразол-4-амин.

К раствору 30.8 г (0.137 моль) соединения стадии А в 525 мл безводного толуола последовательно добавляют 29.8 г трет-бутилата натрия (0.310 моль), 4.55 г Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (также называемого трис-(дibenзилиденакетон)дипалладием(0)) (4.96 моль), 4.81 г 2-ди-трет-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенила (9.91 моль) и 12.8 мл 4-бром-1-метил-1Н-пиразола (0.124 моль). Загрузку дегазируют в атмосфере аргона в течение 30 мин и нагревают с обратным холодильником в течение 3 ч. Смеси дают охладиться. Реакционную смесь концентрируют досуха и затем вносят в дихлорметан, фильтруют через целик и затем снова концентрируют досуха. Остаток затем очишают с помощью хроматографии на силикагеле (градиент CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt) с обеспечением ожидаемого продукта в виде твердого вещества.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц; ДМСО-d<sub>6</sub>; 300 К): δ 7.55 (s, 1H, пиразол); 7.23 (s, 1H, пиразол); 7.18 (широкий s, 1H, NH<sub>2</sub>-Ph); 6.64 (m, 4H, ароматические H); 3.77 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-пиразол); 0.90 (s, 9H, Si (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 0.12 (s, 6H, Si (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

ИК: ν: -NH<sup>+</sup>: 3275 см<sup>-1</sup>; ν: Ar и C=N: 1577 и 1502 см<sup>-1</sup>; ν: -Si-C-: 1236 см<sup>-1</sup>; ν: -Si-O-: 898 см<sup>-1</sup>; ν: -Si-C-: 828, 774 см<sup>-1</sup>.

Синтез 2". N-(4-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}фенил)-1-метил-1Н-индол-5-амин.

Методика соответствует способу синтеза 1" с заменой 4-бром-1-метил-1Н-пиразола, используемого на стадии В, на 5-бром-1-метил-1Н-индол.

Синтез 3". N-(4-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}фенил)-1-[2-(морфолин-4-ил)этил]-1Н-индол-5-амин.

Стадия А. 5-Бром-1-[2-(морфолин-4-ил)этил]-1Н-индол.

К суспензии NaH (4.5 г; 112 ммоль) в безводном ТГФ (300 мл), охлажденной до 0°C, порциями добавляют 5-бром-1Н-индол (10.4 г; 51 ммоль). После перемешивания в течение 20 мин при 0°C порциями добавляют гидрохлорид 4-(2-хлорэтил)морфолина (10.4 г; 56 ммоль) в течение 1 ч. После перемешивания в течение ночи при температуре окружающей среды реакционную смесь нагревают при 80°C в течение 5 ч. Ее затем выливают на смесь водного бикарбоната натрия и дихлорметана. Водную фазу экстрагируют дихлорметаном. Органическую фазу сушат над MgSO<sub>4</sub> и концентрируют досуха, и остаток очищают с помощью хроматографии на силикагеле (градиент CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH) с обеспечением ожидаемого продукта в виде масла.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц; CDCl<sub>3</sub>; 300 К): δ 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).

Стадия В. 5-Бром-1-[2-(морфолин-4-ил)этил]-1Н-индол.

Методика соответствует способу синтеза 1" с заменой 4-бром-1-метил-1Н-пиразола, используемого на стадии В, на соединение, полученное на стадии А.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц; DMSO-d<sub>6</sub>; 300 К): δ 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).

Синтез 4". N-(4-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}фенил)-1-[2-(морфолин-4-ил)этил]-2,3-дигидро-1Н-индол-5-амин.

Методика соответствует способу синтеза 2" с заменой 5-броминдола, используемого на стадии А, на 5-бром-2,3-дигидро-1Н-индол.

Синтез 5". N-(4-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}фенил)-4-фторанилин.

Методика соответствует способу синтеза 1" с заменой 4-бром-1-метил-1Н-пиразола, используемого на стадии В, на 1-бром-4-фторбензол.

Синтез 6". N-(4-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}фенил)-3-фтор-4-метиланилин.

Методика соответствует способу синтеза 1" с заменой 4-бром-1-метил-1Н-пиразола, используемого на стадии В, на 4-бром-2-фтор-1-метилбензол.

Синтез 7". N-(4-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}фенил)-1-метил-1Н-индазол-5-амин.

Методика соответствует способу синтеза 1" с заменой 4-бром-1-метил-1Н-пиразола, используемого на стадии В, на 5-бром-1-метил-1Н-индазол.

Синтез 8". 4-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}-N-фениланилин.

К раствору 12 г 4-анилинофенола (64.7 ммоль) в 200 мл ацетонитрила при температуре окружающей среды добавляют 6.7 г имидазола (97.05 ммоль) и 11.7 г трет-бутил(хлор)диметилсилана (77.64 ммоль). Загрузку перемешивают при 70°C в течение 4 ч. Затем реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют эфиром. Органическую фазу затем сушат над сульфатом магния, затем фильтруют и упаривают досуха. Полученный таким образом сырой продукт затем очищают с помощью хроматографии на силикагеле (градиент петролейный эфир/дихлорметан). Указанный в заголовке продукт получают в виде порошка.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц; DMSO-d<sub>6</sub>; 300 К): δ 7.84 (s, 1H NH); 7.17 (t, 2H анилин); 6.98 (d, 2H фенокси); 6.94 (d, 2H анилин); 6.76 (d, 2H фенокси); 6.72 (t, 1H анилин); 0.95 (s, 9H трет-бутил); 0.15 (s, 6H диметил).

ИК: ν: >NH: 3403 см<sup>-1</sup>; >Ar: 1597 см<sup>-1</sup>.

Синтез 9". 4-Бензилокси-N-фениланилин.

К раствору 4-гидрокси-#-фениланилина (30 г; 162 ммоль) в ацетонитриле (400 мл) добавляют 58 г Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (178 ммоль) и перемешивание осуществляют в течение 15 мин при температуре окружающей среды. Затем по каплям добавляют бензилбромид (22.5 мл; 178 ммоль) и затем реакционную смесь нагревают с обратным холодильником в течение 4 ч. После фильтрования и промывки ацетонитрилом фильтрат концентрируют и хроматографируют на силикагеле (градиент петролейный эфир/AcOEt). Указанный в заголовке продукт получают в виде бесцветного твердого вещества.

Синтез 10". N-(4-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}фенил)-3-фтор-4-[2-(морфолин-4-ил)этокси]анилин.

Методика соответствует способу синтеза 3" с заменой 5-бром-1Н-индола, используемого на стадии А, на 4-бром-2-фторфенол.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц; DMSO-d<sub>6</sub>; 300 К): δ 7.75 (d, 1H); 7 (dd, 1H); 6.9 (d, 2H); 6.75 (m, 3H); 6.7 (ddd, 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).

Синтез 11". N-(4-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}фенил)пиридин-4-амин.

Методика соответствует способу синтеза 1" с заменой 4-бром-1-метил-1Н-пиразола, используемого на стадии В, на 4-бромпиридин.

ИК: ν -NH-: 3200 и 2500 см<sup>-1</sup>; ν -Si-O-: 902 см<sup>-1</sup>; ν -Si-C-: 820 см<sup>-1</sup>.

Синтез 12". 3-[(4-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}фенил)амино]бензонитрил.

Методика соответствует способу синтеза 1" с заменой 4-бром-1-метил-1Н-пиразола, используемого на стадии В, на 3-бромбензонитрил.

Синтез 3". N-(4-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}фенил)-3-фторанилин.

Методика соответствует способу синтеза 1" с заменой 4-бром-1-метил-1Н-пиразола, используемого на стадии В, на 1-бром-3-фторбензол.

Синтез 14". N-(4-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}фенил)-3,4-дифторанилин.

Методика соответствует способу синтеза 1" с заменой 4-бром-1-метил-1Н-пиразола, используемого на стадии В, на 4-бром-1,2-дифторбензол.

Синтез 15". 4-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}-N-{4-[(3,3-дифторпиперидин-1-ил)метил]фенил}-анилин.

Стадия А. 1-(4-Бромбензил)-3,3-дифторпиперидин.

К раствору 4-бромбензальдегида (500 мг; 2.7 ммоль) в 12 мл дихлорметана добавляют, в указанном порядке, гидрохлорид 3,3-дифторпиперидина (470 мг; 3 ммоль), триацетоксиборогидрид натрия (860 мг; 4 ммоль) и уксусную кислоту (0.17 мл; 3 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч при температуре окружающей среды реакционную смесь выливают на смесь водного бикарбоната натрия и дихлорметана. Водную фазу экстрагируют дихлорметаном. Органическую фазу сушат над  $MgSO_4$ , концентрируют досуха и остаток очищают с помощью хроматографии на силикагеле (градиент  $CH_2Cl_2/MeOH$ ) с обеспечением ожидаемого продукта в виде масла.

$^1H$  ЯМР (400 МГц;  $DMCO-d_6$ ; 300 К):  $\delta$  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).

Стадия В. 4-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}-N-{4-[(3,3-дифторпиперидин-1-ил)метил]фенил}-анилин.

Методика соответствует способу синтеза 1" с заменой 4-бром-1-метил-1Н-пиразола, используемого на стадии В, на 1-[(4-бромфенил)метил]-3,3-дифтор-пиперидин.

Синтез 16". N-(4-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}фенил)хинолин-6-амин.

Методика соответствует способу синтеза 1" с заменой 4-бром-1-метил-1Н-пиразола, используемого на стадии В, на 6-бромхинолин.

ИК:  $\nu$  -NH-: 3300  $cm^{-1}$ .

Синтез 17". N-(4-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}фенил)-2-метилпиридин-4-амин.

Методика соответствует способу синтеза 1" с заменой 4-бром-1-метил-1Н-пиразола, используемого на стадии В, на 4-бром-2-метилпиридин. ИК:  $\nu$  -NH-: 3200 и 3100  $cm^{-1}$ .

Синтез 18". N-(4-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}фенил)-1-метил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-амин.

Методика соответствует способу синтеза 1" с заменой 4-бром-1-метил-1Н-пиразола, используемого на стадии В, на 5-бром-1-метил-1Н-пирроло[2,3-*b*] пиридин (полученный в соответствии с протоколом из литературы: *Heterocycles*, 60(4), 865, 2003).

ИК:  $\nu$  -NH-: 3278  $cm^{-1}$ ;  $\nu$ : ароматические -C=C- фрагменты: 1605  $cm^{-1}$ .

Синтез 19". N-(4-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}фенил)пиридин-3-амин.

Методика соответствует способу синтеза 1" с заменой 4-бром-1-метил-1Н-пиразола, используемого на стадии В, на 3-бромпиридин.

Синтез 20". 4-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}-N-{4-[(3,3-дифторпиперидин-1-ил)этил]фенил}-анилин.

Стадия А. 2-(4-Бромфенил)-1-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)этанон.

К раствору 4-бромфенилуксусной кислоты (4 г; 18.6 ммоль) и гидрохлорида 3,3-дифторпиперидина (2.5 г; 20.4 ммоль) в дихлорметане (190 мл) добавляют EDC (3.8 г; 22.3 ммоль), HOBr (3 г; 22.3 ммоль) и триэтиламин (1.3 мл; 593 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 17 ч при температуре окружающей среды и затем выливают на смесь водного бикарбоната натрия и этилацетата. Водную фазу экстрагируют этилацетатом. Органическую фазу промывают 0.1н. соляной кислотой, водой и солевым раствором и затем сушат над  $MgSO_4$  и концентрируют досуха. Остаток очищают с помощью хроматографии на силикагеле (градиент петролейный эфир/ этилацетат) с обеспечением ожидаемого продукта в виде твердого вещества.

$^1H$  ЯМР (400 МГц;  $DMCO-d_6$ ; 300 К):  $\delta$  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).

Стадия В. 1-[2-(4-Бромфенил)этил]-3,3-дифторпиперидин.

К раствору соединения стадии А (4.6 г; 14.5 ммоль) в безводном ТГФ (145 мл) добавляют 1 М раствор боран-диметилсульфида в ТГФ (14.5 мл; 14.5 ммоль). Реакционную смесь нагревают при 80°C в течение 3 ч и затем растворитель упаривают при пониженном давлении. Остаток обрабатывают метанолом (50 мл) и затем 5н. HCl (5.8 мл). После перемешивания в течение ночи при температуре окружающей среды и нагревания с обратным холодильником в течение 3 ч, pH реакционной смеси доводят до 8 насыщенным раствором бикарбоната натрия; водную фазу затем экстрагируют дихлорметаном. Органическую фазу сушат над  $MgSO_4$  и концентрируют досуха, остаток очищают с помощью хроматографии на силикагеле (градиент  $CH_2Cl_2/MeOH$ ) с обеспечением ожидаемого продукта в виде масла.

$^1H$  ЯМР (400 МГц;  $DMCO-d_6$ ; 300 К):  $\delta$  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).

Стадия С. 4-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}-N-{4-[(3,3-дифторпиперидин-1-ил)этил]фенил}-анилин.

Методика соответствует способу синтеза 1" с заменой 4-бром-1-метил-1Н-пиразола, используемого на стадии В, на соединение стадии В.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц; ДМСО-d<sub>6</sub>; 300 К): δ 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).

Синтез 21". 4-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}-N-{4-[2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)этил]фенил}анилин.

Методика соответствует способу синтеза 19" с заменой гидрохлорида 3,3-дифторпиперидина на стадии А на гидрохлорид 3,3-дифторпирролидина.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц; ДМСО-d<sub>6</sub>; 300 К): δ 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).

Синтез 22". N-(4-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}фенил)-2,6-диметилпирролидин-4-амин.

Методика соответствует способу синтеза 1" с заменой 4-бром-1-метил-1Н-пиразола, используемого на стадии В, на 4-бром-2,6-диметилпирролидин.

ИК: ν: -NH-: 3300 и 2700 см<sup>-1</sup>; ν: -Si-O-: 900 см<sup>-1</sup>; ν: -Si-C-: 823 см<sup>-1</sup>.

Синтез 23". N-(4-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}фенил)-1-[2-(морфолин-4-ил)этил]-1Н-пиразол-4-амин.

Методика соответствует способу синтеза 2" с заменой 5-броминдола, используемого на стадии А, на 4-бром-1Н-пиразол.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц; ДМСО-d<sub>6</sub>; 300 К): δ 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).

Синтез 24". N-(4-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}фенил)-3-фторпирролидин-4-амин.

Методика соответствует способу синтеза 1" с заменой 4-бром-1-метил-1Н-пиразола, используемого на стадии В, на 4-бром-3-фторпирролидин.

ИК: ν: -NH-: 3200 и 3000 см<sup>-1</sup>; ν: -Si-O-: 900 см<sup>-1</sup>; ν: -Si-C-: 820 см<sup>-1</sup>.

Синтез 25". N-(4-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}фенил)имидаzo[1,2-а]пиридин-7-амин.

Методика соответствует способу синтеза 1" с заменой 4-бром-1-метил-1Н-пиразола, используемого на стадии В, на 7-бромимидаzo[1,2-а]пиридин (полученный исходя из 4-бромпиридин-2-амина в соответствии с протоколом из литературы: WO 2008/124323 A1).

ИК: ν: -NH-: 3300-3000 см<sup>-1</sup>; ν: -C=N-: 1652 см<sup>-1</sup>; ν: -C=C-: 1610 см<sup>-1</sup>; ν: -Si-C-: 1236 см<sup>-1</sup>; ν: -Si-O-: 898 см<sup>-1</sup>; ν: -Si-C-: 828, 774 см<sup>-1</sup>.

Синтез 26". N-(4-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}фенил)-2-метилимидаzo[1,2-а]пиридин-7-амин.

Методика соответствует способу синтеза 1" с заменой 4-бром-1-метил-1Н-пиразола, используемого на стадии В, на 7-бром-2-метилимидаzo[1,2-а]пиридин (полученный исходя из 4-бромпиридин-2-амина в соответствии с протоколом из литературы: A.J. Helliot et al. J. Heterocyclic Chemistry 19, 1437, 1982).

ИК: ν: -NH-: 3300-3000 см<sup>-1</sup>; ν: -C=N-: 1652 см<sup>-1</sup>; ν: -C=C-: 1610 см<sup>-1</sup>; ν: -Si-C-: 1236 см<sup>-1</sup>; ν: -Si-O-: 898 см<sup>-1</sup>; ν: -Si-C-: 828, 774 см<sup>-1</sup>.

Синтез 27". N-(4-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}фенил)-6-метилпиридин-3-амин.

Методика соответствует способу синтеза 1" с заменой 4-бром-1-метил-1Н-пиразола, используемого на стадии В, на 3-бром-6-метилпиридин.

ИК: ν: -NH-: 3251 см<sup>-1</sup>; в ароматические -C=C- фрагменты: 1605 см<sup>-1</sup>.

Синтез 28". N-(4-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}фенил)-5-фторпиридин-3-амин.

Методика соответствует способу синтеза 1" с заменой 4-бром-1-метил-1Н-пиразола, используемого на стадии В, на 3-бром-5-фторпиридин.

ИК: ν: -NH-: 3400-3000 см<sup>-1</sup>; ν: -C-F-: 1245 см<sup>-1</sup>.

Синтез 29". N-(4-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}фенил)-2-метоксипиридин-4-амин.

Методика соответствует способу синтеза 1" с заменой 4-бром-1-метил-1Н-пиразола, используемого на стадии В, на 4-бром-2-метоксипиридин.

ИК: ν: -NH-: 3200 и 3000 см<sup>-1</sup>; в ароматические -C=C- фрагменты: 1618, 1601 см<sup>-1</sup>.

Синтез 30". N-(4-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}фенил)-2-(пропан-2-ил)пиридин-4-амин.

Методика соответствует способу синтеза 1" с заменой 4-бром-1-метил-1Н-пиразола, используемого на стадии В, на 4-бром-2-(пропан-2-ил)пиридин.

ИК: ν: -NH-: 3300 и 3100 см<sup>-1</sup>.

Синтез 31". N-(4-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-амин.

Методика соответствует способу синтеза 1" с заменой 4-бром-1-метил-1Н-пиразола, используемого на стадии В, на 6-бромпиразоло[1,5-а]пиримидин.

ИК: ν: -NH-: 3272 см<sup>-1</sup>; ν: -C=N-: 1634 см<sup>-1</sup>; ν: -C==C-: 1616 см<sup>-1</sup>.

Синтез 32". N-(4-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}фенил)-3,3а-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-амин.

Методика соответствует способу синтеза 1" с заменой 4-бром-1-метил-1Н-пиразола, используемого на стадии В, на 6-бром-3,3а-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин, полученный в соответствии с литературой (WO 2011/015343) исходя из 4Н-1,2,4-триазол-3-амина и 2-бромпропандаиля.

ИК:  $\nu$  -NH-: 3244  $\text{cm}^{-1}$ .

Синтез 33". N-(4-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}фенил)пиридин-4-амина-1-оксид.

Методика соответствует способу синтеза 1" с заменой 4-бром-1-метил-1Н-пиразола, используемого на стадии В, на 4-бромпиридина 1-оксид, полученный в соответствии с литературой (WO 2009/117269) исходя из 4-бромпиридина.

ИК:  $\nu$  -NH-: 3246  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu$  ароматические -C=C- фрагменты: 1618  $\text{cm}^{-1}$ .

Масс-спектр:

эмпирическая формула:  $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{Si}$ ;

$[\text{M}]^+$  найдено m/z: 316;

$[\text{M}-\text{O}]^+$  найдено m/z: 300;

$[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9]^+$  найдено m/z: 259.

Синтез 34". Хлорид N-(4-[трет-бутил(диметил)силил]оксифенил]-1-метилпиридин-1-ия-4-амина.

Методика соответствует способу синтеза 1" с заменой 4-бром-1-метил-1Н-пиразола, используемого на стадии В, на хлорид 4-бром-1-метилпиридин-1-ия, полученный в соответствии с литературой исходя из 4-бромпиридина.

Синтез 35". N-[4-[трет-Бутил(диметил)силил]оксифенил]-1-метил-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-амин.

Методика соответствует способу синтеза 1" с заменой 4-бром-1-метил-1Н-пиразола, используемого на стадии В, на 5-бром-1-метилпиразоло[3,4-*b*]пиридин, полученный в соответствии с литературой (WO 2006/052568).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  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, 6 H).

ИК (ATR)  $\text{cm}^{-1}$ : 3290  $\nu$  >OH; 1503  $\nu$  Ar; 1249  $\gamma$  -Si-CH<sub>3</sub>.

Синтез 36". N-(4-[трет-Бутил(диметил)силил]оксифенил)-3-метил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-амин.

Методика соответствует способу синтеза 1" с заменой 4-бром-1-метил-1Н-пиразола, используемого на стадии В, на 6-бром-3-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин, полученный в соответствии с литературой (WO 2011/015343 и WO 2011/049917).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  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).

ИК (ATR)  $\text{cm}^{-1}$ : 3257  $\nu$  >NH.

Амины  $\text{NHR}_3\text{R}_4$ , где R<sub>3</sub> и R<sub>4</sub>, каждый независимо друг от друга, представляют собой арильную или гетероарильную группу, получают в соответствии со способами, описанными в литературе (Surry D.S. et al., Chemical Science, 2011, 2, 27-50, Charles M.D. et al., Organic Letters, 2005, 7, 3965-3968). Реакцию защиты гидроксифункции 4-анилинофенола, описанную в синтезе 8", можно применять к различным вторичным аминам  $\text{NHR}_3\text{R}_4$  (согласно определению выше), содержащим одну или несколько гидроксифункций, когда они доступны для приобретения. Альтернативно, вторичные амины, содержащие по меньшей мере один гидроксизаместитель, можно синтезировать непосредственно в защищенной форме, то есть исходя из реагентов, гидроксифункция которых была предварительно защищена. Среди защитных групп, трет-бутил(диметил)силилокси и бензилокси являются особенно предпочтительными.

Среди аминов  $\text{NHR}_3\text{R}_4$ , содержащих гидроксизаместитель, которые используются для синтеза соединений настоящего изобретения, могут быть упомянуты:

4-(4-толуидино)фенол, 4-(4-хлоранилино)фенол, 4-(3-фтор-4-метиланилино)фенол,

4-[4-(трифторметокси)анилино]фенол, 4-[4-гидроксианилино]фенол,

{4-[(1-метил-1Н-индол-6-ил)амино]фенил}метанол, 4-(2,3-дигидро-1Н-индол-6-иламино)фенол,

4-[(1-метил-2,3-дигидро-1Н-индол-6-ил)амино]фенол, 4-[(1-метил-1Н-индол-6-ил)амино]фенол,

4-[(1-метил-1Н-индол-6-ил)амино]циклогексанол,

4-[(1-метил-1,2,3,4-тетрагидро-6-хинолинил)амино]фенол,

4-[(4-метил-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-7-ил)амино]фенол,

4-[4-(диэтиламино)анилино]фенол, 4-(2,3-дигидро-1Н-инден-5-иламино)фенол,

4-[(1-метил-1Н-индазол-5-ил)амино]фенол,

4-[(1'-метил-1',2'-дигидроспиро[циклогексан-1,3'-индол]-5'-ил)амино]фенол,

4-[(1,3,3-триметил-2,3-дигидро-1Н-индол-5-ил)амино]фенол,

4-[4-метокси-3-(трифторметил)анилино]фенол,

4-[4-(метилсульфанил)-3-(трифторметил)анилино]фенол,

2-фтор-4-[(1-метил-1Н-индол-5-ил)амино]фенол, 4-[(1-этил-1Н-индол-5-ил)амино]фенол,

4-[(1-этил-2,3-дигидро-1Н-индол-5-ил)амино]фенол,

4-[(1-изопропил-2,3-дигидро-1Н-индол-5-ил)амино]фенол, 4-(бутиламино)фенол, 3-[(1-метил-1Н-индол-5-ил)амино]-1-пропанол, 4-[(1-метил-1Н-индол-5-ил)амино]-1-бутанол, 4-[(3-фтор-4-метилфенил)амино]фенол, 4-[(3-хлор-4-метилфенил)амино]фенол, 4-[(4-фторфенил)амино]фенол, 4-[(1-метил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)амино]фенол, 4-[(4-фторфенил)амино]фенол, 4-[(2-фторфенил)амино]фенол, 4-[(3-фторфенил)амино]фенол, 4-[(2,4-дифторфенил)амино]фенол, 4-[(3,4-дифторфенил)амино]фенол, 3-[(4-гидроксифенил)амино]бензонитрил, 4-[(3-метоксифенил)амино]фенол, 4-[(3,5-дифторфенил)амино]фенол, 4-[(3-метилфенил)амино]фенол, 4-[(4-гидроксифенил)амино]бензонитрил, 4-[(3-хлорфенил)амино]фенол, 4-(пиридин-2-иламино)фенол, 4-[(циклогексилметил)амино]фенол, 2-[(4-гидроксифенил)амино]бензонитрил, 4-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метил]амино}фенол, 4-[(циклогексилметил)амино]фенол, 4-[(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метил]амино}фенол, 4-(бут-2-ин-1-иламино)фенол, 4-(пиразин-2-иламино)фенол, 4-(пиридин-2-иламино)фенол, 4-(пиридазин-3-иламино)фенол, 4-(пиридин-5-иламино)фенол, 4-(пиридин-3-иламино)фенол, 4-[(3,5-дифтор-4-метоксифенил)амино]фенол, 4-(пиридин-4-иламино)фенол, 4-[(3-фтор-4-метоксифенил)амино]фенол, 2-(фениламино)пиридин-5-ол, 5-[(4-гидроксифенил)амино]-2-метоксибензонитрил, 4-{{[3-(трифторметил)фенил]амино}фенол, 4-(метиламино)фенол, 4-(этиламино)фенол и 4-(пропан-2-иламино)фенол.

Гидроксифункцию(и) вторичных аминов, перечисленных выше, защищают заранее с помощью подходящей защитной группы перед каким-либо сочетанием с производным кислоты - соединения формулы (VII), как определено в предшествующем общем способе.

Пример 1. N-(4-Гидроксифенил)-3-(6-{{[(3R)-3-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил]карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-N-(1-метил-1Н-индол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид.

Стадия А. Метил 3-(6-{{[(3R)-3-метил-3,4-дигидроизохинолип-2(1Н)-ил]карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксилат.

К раствору 2 г соединения синтеза 1 в 20 мл дихлорметана при температуре окружающей среды добавляют 5.5 мл N,N,N-триэтиламина (6.96 ммоль), соединение синтеза 1' (6.96 ммоль), и затем 0.94 г гидроксибензотриазола (НОВТ) и 1.34 г 1-этил-3-(3'-диметиламинопропил)карбодиимида (EDC) (6.96 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение ночи; ее затем вливают в раствор хлорида аммония и экстрагируют этилацетатом. Органическую фазу затем сушат над сульфатом магния, и затем фильтруют и упаривают досуха. Полученный таким образом сырой продукт затем очищают с помощью хроматографии на силикагеле (градиент гептан/AcOEt) с получением ожидаемого продукта.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц; ДМСО-d<sub>6</sub>; 300 К): δ 7.2-6.8 (м, 4Н, ароматические Н, Н тетрагидроизохинолин); 7.10 (s, 1Н, ароматический Н, бензодиоксол); 6.92 (s, 1Н, ароматический Н, бензодиоксол); 6.25 (m, 1Н, Н тетрагидроиндолизин); 6.10 (s, 2Н, алифатические Н, OCH<sub>2</sub>O); 4.80 (m, 1Н, алифатический Н, Н тетрагидроизохинолин); 4.20 (m, 1Н, алифатический Н, Н тетрагидроизохинолин); 4.1-3.5 (m, 3Н); 3.60 (s, 3Н, COOCH<sub>3</sub>); 2.90 (m, 2Н, алифатические Н, Н тетрагидроиндолизин); 2.45 (m, 2Н, алифатические Н, Н тетрагидроизохинолин); 1.70 (m, 4Н, алифатические Н, Н тетрагидроиндолизин); 0.80 (m, 3Н, алифатические Н, CH<sub>3</sub>-THIQ).

ИК: ν: >C=O 1694 см<sup>-1</sup> (сопряженный сложный эфир); ν: >C=O 1624 см<sup>-1</sup> (амид); ν: >C-Ar 772-742 см<sup>-1</sup>.

Стадия В. 3-(6-{{[(3R)-3-Метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил]карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксилат лития.

К раствору, содержащему 8.26 ммоль соединения стадии А в 24 мл диоксана, добавляют раствор гидроксида лития (675 мг, 16.1 ммоль). Загрузку помещают в микроволновую печь при 140 Вт, 100°C на срок 2 ч 30 мин. Затем реакционную смесь фильтруют и упаривают. Полученное таким образом твердое вещество сушат при 40°C в печи в присутствии P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.

Стадия С. N-(4-{{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}фенил)-3-(6-{{[(3R)-3-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил]карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-N-(1-метил-1Н-индол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид.

К раствору, содержащему 4.73 ммоль соединения стадии В в 47 мл дихлорметана, по каплям добавляют 1.2 мл оксалилхлорида при 0°C. Реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 11 ч и затем упаривают несколько раз совместно с дихлорметаном. Полученный таким образом продукт суспендируют в 37 мл дихлорметана и затем добавляют к раствору, содержащему 7.1 ммоль соединения, полученного в синтезе 2", в 10 мл дихлорметана в присутствии 0.6 мл пиридина (7.1 ммоль). Загрузку перемешивают при температуре окружающей среды в течение ночи. Реакционную смесь концентрируют, очищают с помощью хроматографии на силикагеле (градиент дихлорметан/метанол) с получением ожидаемого продукта.

Стадия D. N-(4-Гидроксифенил)-3-(6-{[(3R)-3-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-N-(1-метил-1H-индол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид.

К раствору, содержащему 2.3 ммоль соединения, полученного на стадии C, в 4 мл метанола добавляют 0.646 г (11.5 ммоль) гидроксида калия, растворенного в 8 мл метанола. Загрузку перемешивают при температуре окружающей среды в течение 30 мин. Затем реакционную смесь разбавляют дихлорметаном и последовательно промывают 1н. раствором HCl, насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> и затем насыщенным раствором NaCl до достижения нейтрального pH. Органическую фазу затем сушат над сульфатом магния, фильтруют и упаривают. Полученный таким образом сырой продукт очищают на силикагеле (градиент дихлорметан/метанол) и затем лиофилизируют с обеспечением ожидаемого продукта.

Масс-спектроскопия высокого разрешения (ESI+):

эмпирическая формула: C<sub>42</sub>H<sub>38</sub>CN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>;

[M+H]<sup>+</sup>, рассчитано: 679.2920;

[M+H]<sup>+</sup>, найдено: 679.2908.

Пример 2. Гидрохлорид N-(4-гидроксифенил)-3-(6-{[(3R)-3-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-N-{1-[2-(морфолин-4-ил)этил]-1H-индол-5-ил}-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамида.

Методика соответствует способам, описанным на стадиях A-D примера 1, с использованием соответствующих реагентов. После стадии очистки на силикагеле (см. стадия D) твердое вещество затем растворяют в дихлорметане и добавляют 2 мл 1н. HCl в эфире. Всю загрузку перемешивают в течение 1 ч и затем упаривают досуха. Полученный таким образом гидрохлорид растворяют в смеси вода/ацетонитрил до полного растворения и затем лиофилизируют.

Элементный микроанализ: (%<sub>C</sub>=69.32:68.93; %<sub>H</sub>=5.94:5.74; %<sub>N</sub>=8.6:8.51; %<sub>Cl</sub>=4.35:4.6.

Если не указано иное, соединения следующих примеров синтезируют в соответствии со способом примера 1, используя на стадии A (i) соответствующую кислоту, полученную в соответствии с одним из синтезов 1-18, и (ii) соответствующее тетрагидроизохинолиновое соединение, полученное в соответствии с одним из синтезов 1<sup>1</sup>-7<sup>1</sup>, и на стадии C (iii) подходящий амин NHR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> (неполный перечень предложен в синтезах 1<sup>1</sup>-36<sup>1</sup>).

Пример 3. Гидрохлорид 6-(5-хлор-2-{[(3R)-3-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]карбонил}фенил)-N-(4-гидроксифенил)-N-(1-метил-1H-индол-5-ил)-1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-a]пиразин-8-карбоксамида.

Методика соответствует способу примера 1 с заменой, с одной стороны, соединения синтеза 1, используемого на стадии A, на соединение синтеза 2 и, с другой стороны, соединения синтеза 1", используемого на стадии C, на N-(4-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}фенил)-1-метил-1H-индол-5-амин, при этом предполагается, что полученный таким образом продукт не подвергают стадии превращения в соль в присутствии HCl в эфире, как описано на стадии D примера 1. С полученного таким образом соединения защиты снимают в присутствии 10 экв. трифторуксусной кислоты в дихлорметане (10 мл/ммоль) при температуре окружающей среды в течение ночи. Продукт затем выделяют путем концентрирования реакционной смеси досуха. В конечном счете, его подвергают стадии превращения в соль в присутствии HCl в эфире.

Элементный микроанализ: (%<sub>C</sub>=67.99:65.52; %<sub>H</sub>=5.28:4.49; %<sub>N</sub>=9.19:9.24; %<sub>Cl</sub>=10.03:9.95; %<sub>Cl</sub>=5.02:5.45.

Масс-спектроскопия высокого разрешения (ESI+):

эмпирическая формула: C<sub>40</sub>H<sub>36</sub>CIN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>;

[M+H]<sup>+</sup>, рассчитано: 670.2585;

[M+H]<sup>+</sup>, найдено: 670.2587.

Пример 4. 3-[5-Хлор-2-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-илкарбонил)фенил]-N-(4-гидроксифенил)-N-{1-[2-(морфолин-4-ил)этил]-1H-индол-5-ил}-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид.

Элементный микроанализ: % найдено (теоретический). %<sub>C</sub>=70.85 (71.65); %<sub>H</sub>=5.39 (5.88); %<sub>N</sub>=9.11 (9.28); %<sub>Cl</sub>=4.48 (4.7)

Пример 5. 3-[5-Хлор-2-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-илкарбонил)фенил]-N-(4-гидроксифенил)-N-{1-[2-(морфолин-4-ил)этил]-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил}-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид.

Стадия А. N-(4-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}фенил)-3-[5-хлор-2-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-илкарбонил)фенил]-N-{1-[2-(морфолин-4-ил)этил]-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил}-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид.

Методика соответствует протоколам, описанным на стадиях А-С примера 1, с использованием соединения синтеза 3 и 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина на стадии А и соединения синтеза 4" на стадии С.

Стадия В. 3-[5-Хлор-2-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-илкарбонил)фенил]-N-(4-гидроксифенил)-N-{1-[2-(морфолин-4-ил)этил]-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил}-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид.

К раствору 1.3 г (1.45 ммоль) соединения стадии А в 13 мл уксусной кислоты при температуре окружающей среды добавляют цианоборогидрид натрия (900 мг; 15 ммоль). После перемешивания в течение 2 ч реакционную смесь концентрируют досуха и затем разбавляют метанолом (8 мл) и обрабатывают

1 М раствором гидроксида калия в метаноле (6.3 мл; 6.3 ммоль). После 1-часового выдерживания при температуре окружающей среды реакционную смесь концентрируют досуха, затем хроматографируют на силикагеле (градиент дихлорметан/метанол) и затем лиофилизуют с обеспечением ожидаемого продукта в виде порошка.

Элементный микронализ: % найдено (теоретический) %C=70.74 (71.46); %H=5.74 (6.13); %N=9 (9.26); %Cl=4.46 (4.69)

Пример 6. Гидрохлорид N-(4-гидроксифенил)-2-метил-6-(7-[(3R)-3-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил]карбонил}-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-ил)-N-(1-метил-1Н-индол-5-ил)-1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-а]пиразин-8-карбоксамида.

Методика аналогична методике, описанной на стадии А примера 7, с заменой соединения синтеза 2 на соединение синтеза 4.

Элементный микронализ: (%<sub>о</sub>, теоретическое значение: найдено) %C=69.39:69.13; %H=5.69:4.98; %N=9.41:9.37; %Cl=4.76:4.65

Пример 7. 6-(5-Хлор-2-[(3R)-3-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил]карбонил}фенил)-N-(4-гидроксифенил)-2-метил-N-(1-метил-1Н-индол-5-ил)-1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-а]пиразин-8-карбоксамида.

Стадия А. трет-Бутил 8-[(4-[(трет-бутил(диметил)силил]окси]фенил)(1-метил-1Н-индол-5-ил)карбамоил]-6-(5-хлор-2-[(3R)-3-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил]карбонил}фенил)-3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиразин-2(1Н)-карбоксилат.

Методика соответствует протоколам, описанным на стадиях А-С примера 1, с использованием соединений синтезов 2 и 1' на стадии А, и соединения синтеза 2" на стадии С.

Стадия В. трет-Бутил 6-(5-хлор-2-[(3R)-3-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил]карбонил}фенил)-8-[(4-гидроксифенил)(1-метил-1Н-индол-5-ил)карбамоил]-3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиразин-2(1Н)-карбоксилат.

К раствору соединения стадии А (1.1 г; 1.25 ммоль) в метаноле (6 мл) добавляют 1 М раствор гидроксида калия в метаноле (6.2 мл; 6.2 ммоль). После 2-часового выдерживания при температуре окружающей среды метанол упаривают в вакууме и остаток вносят в смесь, состоящую из дихлорметана и насыщенного раствора бикарбоната натрия. Объединенные органические фазы сушат над MgSO<sub>4</sub> и концентрируют досуха. Полученный остаток очищают с помощью хроматографии на силикагеле (градиент CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH) с обеспечением ожидаемого продукта в виде твердого вещества.

ИК: ν: NH: 3450 cm<sup>-1</sup>; ν: CO: 1745-1620 cm<sup>-1</sup>.

Стадия С. трет-Бутил 6-(5-хлор-2-[(3R)-3-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил]карбонил}фенил)-8-[(4-[(2,2-диметилпропаноил)окси]фенил)(1-метил-1Н-индол-5-ил)карбамоил]-3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиразин-2(1Н)-карбоксилат.

К раствору соединения стадии В (0.7 г; 0.93 ммоль) в дихлорметане (7 мл) добавляют при температуре окружающей среды триэтиламин (0.2 мл; 1.39 ммоль) и затем пивалоилхлорид (0.11 мл; 0.93 ммоль). После перемешивания в течение 2 ч при температуре окружающей среды реакционную смесь промывают водой и солевым раствором, сушат над MgSO<sub>4</sub> и концентрируют досуха. Полученный остаток используют в таком виде на следующей стадии без проведения его анализа.

Стадия D. 2,2-Диметил 4-[[6-(5-хлор-2-[(3R)-3-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил]карбонил}фенил)-1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-а]пиразин-8-ил]карбонил}(1-метил-1Н-индол-5-иламино]фенил пропаноат.

К раствору соединения предшествующей стадии (0.82 г; 0.93 ммоль) в дихлорметане (9 мл) при 0°C по каплям добавляют трифторуксусную кислоту (0.7 мл; 13.9 ммоль). После перемешивания в течение 15 ч при температуре окружающей среды к реакционной смеси медленно добавляют насыщенный раствор бикарбоната натрия и затем фазы разделяют. Водную фазу экстрагируют дихлорметаном. Объединенные органические фазы сушат над MgSO<sub>4</sub> и концентрируют досуха. Полученный остаток очищают с помощью хроматографии на силикагеле (градиент CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH) с обеспечением ожидаемого продукта в виде твердого вещества.

ЖХ/МС: m/z = [M+H]<sup>+</sup> = 754.30.

Стадия Е. 2,2-Диметил 4-[[6-(5-хлор-2-[(3R)-3-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил]карбонил}фенил)-2-метил-1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-а]пиразин-8-ил]карбонил}(1-метил-1Н-индол-5-ил)амино]фенил пропаноат.

К раствору соединения предшествующей стадии (0.41 г; 0.54 ммоль) в дихлорметане (2 мл) добавляют при температуре окружающей среды формальдегид (48 мкл; 1.74 ммоль) и затем триацетоксиборогидрид натрия (161 мг; 0.76 ммоль). После перемешивания в течение 2 ч при температуре окружающей среды реакционную смесь разбавляют дихлорметаном и затем промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия. Органическую фазу сушат над MgSO<sub>4</sub> и концентрируют досуха. Полученный остаток очищают с помощью хроматографии на силикагеле (градиент CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH). Ожидаемый продукт получают в виде твердого вещества.

ЖХ/МС: m/z = [M+H]<sup>+</sup> = 768.32.

Стадия F. 6-(5-Хлор-2-{[(3R)-3-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]карбонил}фенил)-N-(4-гидроксифенил)-2-метил-N-(1-метил-1H-индол-5-ил)-1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-а]пиразин-8-карбоксамид.

К раствору соединения предшествующей стадии (0.25 г; 0.32 ммоль) в диоксане (1 мл) добавляют раствор гидроксида лития (27 мг; 0.65 ммоль) в воде (1 мл). После перемешивания в течение 5 ч при температуре окружающей среды реакционную смесь концентрируют и разбавляют насыщенным раствором бикарбоната натрия. Водную фазу экстрагируют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органическую фазу сушат над  $\text{MgSO}_4$  и концентрируют досуха. Полученный остаток очищают с помощью хроматографии на силикагеле (градиент  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ). Ожидаемый продукт получают в виде твердого вещества.

Элементный микроанализ: (%, теоретическое значение: найдено) %C=71.97:71.51; %H=5.6:5.25; %N=10.24:10.12.

Пример 8. Гидрохлорид 3-(5-хлор-2-{[(3R)-3-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]карбонил}-фенил)-N-(4-гидроксифенил)-N-{1-[2-(морфолин-4-ил)этил]-1H-индол-5-ил}индолизин-1-карбоксамида.

Элементный микроанализ: (%, теоретическое значение: найдено) %C=69.69:16; %H=5.41:4.82; %N=8.75:8.69; %Cl=4.43:4.13.

Пример 9. Гидрохлорид 6-(5-фтор-2-{[(3R)-3-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]карбонил}-фенил)-N-(4-фторфенил)-N-(4-гидроксифенил)-1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-а]пиразин-8-карбоксамида.

Методика соответствует способу примера 1 с заменой, с одной стороны, соединения синтеза 1, используемого на стадии А, на соединение синтеза 6 и, с другой стороны, соединения синтеза 1", используемого на стадии С, на соединение синтеза 5", при этом предполагается, что полученный таким образом продукт не подвергают стадии превращения в соль в присутствии HCl в эфире, как описано на стадии D примера 1. С полученного таким образом соединения защиты снимают в присутствии 10 экв. трифторуксусной кислоты в дихлорметане (10 мл/ммоль) при температуре окружающей среды в течение ночи. Продукт затем выделяют путем концентрирования реакционной смеси досуха. В конечном счете, его подвергают стадии превращения в соль в присутствии HCl в эфире.

Элементный микроанализ: (%, теоретическое значение: найдено) %C=67.83:67.41; %H=5.08:4.61; %N=8.55:8.39; %Cl=5.41:5.28.

Пример 10. Гидрохлорид 6-(5-фтор-2-{[(3R)-3-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]карбонил}фенил)-N-(3-фтор-4-метилфенил)-N-(4-гидроксифенил)-1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-а]пиразин-8-карбоксамида.

Методика соответствует способу примера 1 с заменой, с одной стороны, соединения синтеза 1, используемого на стадии А, на соединение синтеза 6 и, с другой стороны, соединения синтеза 1", используемого на стадии С, на соединение синтеза 6", при этом предполагается, что полученный таким образом продукт не подвергают стадии превращения в соль в присутствии HCl в эфире, как описано на стадии D примера 1. С полученного таким образом соединения защиты снимают в присутствии 10 экв. трифторуксусной кислоты в дихлорметане (10 мл/ммоль) при температуре окружающей среды в течение ночи. Продукт затем выделяют путем концентрирования реакционной смеси досуха. В конечном счете, его подвергают стадии превращения в соль в присутствии HCl в эфире.

Элементный микроанализ: (%, теоретическое значение: найдено) %C=68.21:68.29; %H=5.27:4.91; %N=8.37:8.34; %Cl=5.3:5.17.

Пример 11. Гидрохлорид N-(4-гидроксифенил)-6-(6-{[(3R)-3-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-N-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-а]пиразин-8-карбоксамида.

Методика соответствует способу примера 1 с заменой, с одной стороны, соединения синтеза 1, используемого на стадии А, на соединение синтеза 7 и, с другой стороны, соединения синтеза 1", используемого на стадии С, на N-(4-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}фенил)-1-метил-1H-индазол-5-амин, при этом предполагается, что полученный таким образом продукт не подвергают стадии превращения в соль в присутствии HCl в эфире, как описано на стадии D примера 1. С полученного таким образом соединения защиты снимают в присутствии 10 экв. трифторуксусной кислоты в дихлорметане (10 мл/ммоль) при температуре окружающей среды в течение ночи. Продукт затем выделяют путем концентрирования реакционной смеси досуха. В конечном счете, его подвергают стадии превращения в соль в присутствии HCl в эфире.

Элементный микроанализ: (%, теоретическое значение: найдено) %H=5.2:4.83; %N=11.72:11.64; %Cl=4.94:5.34; %C=66.99:66.19.

Пример 12. Гидрохлорид 6-(5-хлор-2-{[(3R)-3-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]карбонил}фенил)-N-(4-гидроксифенил)-N-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-а]пиразин-8-карбоксамида.

Методика соответствует способу примера 1 с заменой, с одной стороны, соединения синтеза 1, используемого на стадии А, на соединение синтеза 2 и, с другой стороны, соединения синтеза 1", используемого на стадии С, на N-(4-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}фенил)-1-метил-1H-индазол-5-амин, при этом предполагается, что полученный таким образом продукт не подвергают стадии превращения в соль в присутствии HCl в эфире, как описано на стадии D примера 1. С полученного таким образом соединения

единения защиты снимают в присутствии 10 экв. трифторуксусной кислоты в дихлорметане (10 мл/ммоль) при температуре окружающей среды в течение ночи. Продукт затем выделяют путем концентрирования реакционной смеси досуха. В конечном счете, его подвергают стадии превращения в соль в присутствии HCl в эфире.

Элементный микроанализ: (%, теоретическое значение: найдено) %C=66.19:65.83; %H=5.13:4.99; %N=11.88:11.8:5; %Cl=5.01:5.36.

Пример 13. Гидрохлорид N-(4-гидроксифенил)-3-(6-[(3S)-3-[2-(морфолин-4-ил)этил]-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил]карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-N-фенил-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамида.

Элементный микроанализ: (%, теоретическое значение: найдено) %C=69.42:69.47; %H=5.96:5.58; %N=7.36:7.36; %Cl=4.66:4.42.

Пример 14. Гидрохлорид N-(4-гидроксифенил)-N-(1-метил-1Н-индазол-5-ил)-3-(6-[(3S)-3-[2-(морфолин-4-ил)этил]-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил]карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамида.

Элементный микроанализ: (%, теоретическое значение: найдено) %C=67.76:67.81; %H=5.81:5.63; %N=10.31:10.13; %Cl=4.35:4.22.

Пример 15. Гидрохлорид 7-амино-N-(4-гидроксифенил)-3-(6-[(3R)-3-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил]карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-N-фенил-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамида.

Стадия А. Метил 3'-(6-[(3R)-3-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил]карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-5',6'-дигидро-8Н-спиро[1,3-диоксолан-2,7'-индолизин]-1'-карбоксилат.

Методика соответствует протоколу стадии А примера 1 с заменой соединения синтеза 1 на соединение синтеза 8.

Стадия В. Метил 3-(6-[(3R)-3-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил]карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксилат.

4.47 ммоль соединения стадии А, растворенного в 75 мл ТГФ, перемешивают в присутствии 37 мл 1 М HCl при нагревании с обратным холодильником в течение 15 ч. К реакционной смеси добавляют 100 мл воды и 100 мл этилацетата. Затем добавляют 4 г NaHCO<sub>3</sub> (4.7 ммоль) в виде порошка до основного значения pH. Соединение экстрагируют этилацетатом; органическую фазу сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют досуха.

Стадия С. Метил 7-гидрокси-3-(6-[(3R)-3-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил]карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксилат.

К раствору 4.47 ммоль соединения, полученного на стадии В, в 30 мл метанола порциями добавляют 558 мг (14.75 ммоль) борогидрида натрия. Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч при температуре окружающей среды. Затем добавляют 50 мл 1 М HCl и метанол упаривают. Водную фазу затем нейтрализуют, используя NaHCO<sub>3</sub>, и затем экстрагируют дихлорметаном. Органическую фазу последовательно промывают H<sub>2</sub>O, сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют досуха. Полученное таким образом масло очищают с помощью фланш-хроматографии (градиент дихлорметан/этанол-аммиак) с получением ожидаемого продукта.

Стадия D. Метил 3-(6-[(3R)-3-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил]карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-7-(проп-2-ен-1-илокси)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксилат.

К суспензии 331 мг (8.26 ммоль) гидрида натрия в 15 мл безводного ТГФ, охлажденной до 0°C, добавляют 4.13 ммоль соединения, полученного на стадии С. Полученную в результате суспензию перемешивают в течение 15 мин при 0°C и затем медленно добавляют (в течение 15 мин) раствор 790 мкл (9.1 ммоль) аллилбромида в 10 мл ТГФ. Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч при 0°C и затем в течение 15 ч при температуре окружающей среды. Полученный в результате раствор гидролизуют насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl. Соединение экстрагируют этилацетатом; органическую фазу сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют досуха. Полученное таким образом масло очищают с помощью фланш-хроматографии (градиент циклогексан/ этилацетат) с получением ожидаемого продукта.

Стадия Е. N-(4-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}фенил)-3-(6-[(3R)-3-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил]карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-N-фенил-7-(проп-2-ен-1-илокси)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид.

Методика соответствует способам, описанным на стадиях В и С примера 1, с использованием соответствующих реагентов.

Стадия F. N-(4-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}фенил)-7-гидрокси-3-(6-[(3R)-3-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил]карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-N-фенил-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид.

Затем осуществляют реакцию снятия защиты аллильной группы в присутствии 1,3-диметилпиримидин-2,4,6(1Н,3Н,5Н)-триона (также называемого диметилбарбитурат) и тетракис-(трифенилfosфин)палладия в смеси метанола и дихлорметана.

Стадия G. 7-Азидо-N-(4-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}фенил)-3-(6-{[(3R)-3-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил]карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-N-фенил-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид.

К раствору соединения стадии F (550 мг; 0.72 ммоль) в метиленхлориде (6 мл) добавляют при температуре окружающей среды триэтиламин (300 мкл; 1.8 ммоль) и мезилхлорид (0.14 мл; 1.8 ммоль). После перемешивания в течение 20 мин реакционную смесь концентрируют досуха и затем разбавляют 10 мл ДМСО. К смеси добавляют 470 мг NaN<sub>3</sub> в виде порошка (7.2 ммоль). Реакционную смесь выдерживают 20 ч при температуре окружающей среды и затем в течение 20 ч при 50°C. Ее затем вливают в смесь дихлорметана и воды. Органическую фазу промывают 3 раза водой и затем солевым раствором, сушат над MgSO<sub>4</sub> и затем концентрируют досуха с получением ожидаемого продукта, который используют в таком виде на следующей стадии.

Стадия H. Гидрохлорид 7-амино-N-(4-гидроксифенил)-3-(6-{[(3R)-3-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил]карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-N-фенил-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамида.

К раствору 550 мг соединения стадии G (0.7 ммоль) в этаноле (10 мл) при температуре окружающей среды добавляют 20 мг Pd/C 10%. После перемешивания в течение 15 ч под давлением водорода 1 бар реакционную смесь пропускают через фильтр Ватмана и концентрируют досуха. После очистки с помощью колончной хроматографии на силикагеле (градиент дихлорметан/метанол) твердое вещество затем растворяют в дихлорметане и добавляют 2 мл 1н. HCl в эфире. Всю загрузку перемешивают в течение 1 ч и затем упаривают досуха. Полученный таким образом гидрохлорид растворяют в смеси воды/ацетонитрил до полного растворения и затем лиофилизируют с получением ожидаемого соединения в виде порошка.

Элементный микроанализ: (%, теоретическое значение: найдено) %C=69.17:68.68; %H=5.51:5.09; %N=8.27:8.41; %Cl-=5.24:5.28.

Пример 16. 3-(6-{[(3S)-3-(Гидроксиметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил]карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-N-(4-гидроксифенил)-N-фенил-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид.

Стадия A. Метил 3-(6-{[(3S)-3-(гидроксиметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил]карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксилат.

Методика соответствует способу стадии A примера 1 с использованием (3S)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-илметанола.

Стадия B. Метил 3-(6-{[(3S)-3-[(проп-2-ен-1-илокси)метил]-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил]карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксилат.

К суспензии NaN (703 мг; 17.6 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляют раствор 7.8 г соединения стадии A (16 ммоль), растворенного в смеси ТГФ (50 мл) и ДМФА (30 мл). После перемешивания в течение 1 ч добавляют аллилбромид (1.7 мл; 19 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 48 ч при температуре окружающей среды и затем вливают в смесь этилацетата и воды. Органическую фазу промывают 3 раза водой и насыщенным раствором LiOH, сушат над MgSO<sub>4</sub> и концентрируют досуха. После очистки с помощью хроматографии на силикагеле (градиент дихлорметан/метанол) ожидаемый продукт получают в виде твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц; ДМСО-d<sub>6</sub>; 300 К): δ 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).

Стадия C. N-[4-(Бензилокси)фенил]-N-фенил-3-(6-{[(3S)-3-[(проп-2-ен-1-илокси)метил]-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил]карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид.

Методика соответствует способам стадий B и C примера 1 с использованием 4-(бензилокси)-N-фениланилина (см. синтез 9").

Стадия D. 3-(6-{[(3S)-3-(Гидроксиметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил]карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-N-(4-гидроксифенил)-N-фенил-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид.

К суспензии 5.1 г (6.65 ммоль) соединения стадии C в смеси дихлорметана (7 мл) и метанола (2 мл) добавляют диметилбарбитуревую кислоту (2.1 г; 13.3 ммоль) и тетракис-(трифенилфосфин)палладий(0) (300 мг; 0.3 ммоль). После перемешивания в течение 15 ч при 45°C реакционную смесь выливают на смесь этилацетата и воды. Органическую фазу дважды промывают водой, сушат над MgSO<sub>4</sub>, концентрируют досуха и разбавляют метанолом (5 мл). Загрузку затем перемешивают в течение 24 ч в атмосфере водорода в присутствии Pd/C (100 мг). Реакционную смесь затем пропускают через фильтр Ватмана, концентрируют досуха, затем хроматографируют на силикагеле (градиент дихлорметан/метанол) и в заключение лиофилизируют с получением ожидаемого продукта в виде порошка.

Элементный микроанализ: %, найдено (теоретический). %C=72.38 (73); %H=5.22 (5.5); %N=6.59 (6.55).

Пример 17. Гидрохлорид N-[3-фтор-4-[2-(морфолин-4-ил)этокси]фенил]-N-(4-гидроксифенил)-3-(6-[(3R)-3-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]карбонил)-1,3-бензодиоксол-5-ил)индолизин-1-карбоксамида.

Элементный микроанализ: (%, теоретическое значение: найдено) %C=67.12:66.79; %H=5.26:4.98; %N=6.96:7.17; %Cl=4.4:4.77.

Пример 18. Гидрохлорид 3-[6-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-илкарбонил)-1,3-бензодиоксол-5-ил]-N-[3-фтор-4-[2-(морфолин-4-ил)этокси]фенил]-N-(4-гидроксифенил)индолизин-1-карбоксамида.

Элементный микроанализ: %, найдено (теоретический). %C=66.99 (66.79); %H=4.93 (5.1); %N=7.11 (7.08); %Cl=4.46 (4.48).

Пример 19. Гидрохлорид N-(4-гидроксифенил)-3-(5-метил-2-[(3S)-3-[2-(морфолин-4-ил)этил]-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]карбонил]фенил)-N-фенил-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамида.

Элементный микроанализ: (%, теоретическое значение: найдено) %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.

Пример 20. Гидрохлорид N-(4-гидроксифенил)-3-(2-[(3S)-3-[2-(морфолин-4-ил)этил]-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]карбонил]фенил)-N-фенил-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамида.

Элементный микроанализ: (%, теоретическое значение: найдено) %C=72.71:11; %H=6.32:5.94; %N=7.81:7.65; %Cl=4.94:5.08.

Пример 21. Гидрохлорид N-(4-гидроксифенил)-3-(6-[(3R)-3-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]карбонил)-1,3-бензодиоксол-5-ил)-N-(пиридин-4-ил)индолизин-1-карбоксамида.

Элементный микроанализ: (%, теоретическое значение: найдено) %C=69.24:69.12; %H=4.74:4.23; %N=8.5:8.45; %Cl=5.38:5.2.

Пример 22. Гидрохлорид N-(4-гидроксифенил)-6-(6-[(3S)-3-[2-(морфолин-4-ил)этил]-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]карбонил)-1,3-бензодиоксол-5-ил)-N-фенилпирроло[1,2-а]пирамидин-8-карбоксамида.

Элементный микроанализ: (%, теоретическое значение: найдено) %C=68.11:66.66; %H=5.32:4.93; %N=9.24:8.84; %Cl=4.68:5.78.

Масс-спектроскопия высокого разрешения (ESI+):

эмпирическая формула: C<sub>43</sub>H<sub>39</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>;

[M+H]<sup>+</sup>, рассчитано: 655.2915;

[M+H]<sup>+</sup>, найдено: 655.2915.

Пример 23. Гидрохлорид N-(3-цианофенил)-N-(4-гидроксифенил)-3-(6-[(3S)-3-[2-(морфолин-4-ил)этил]-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]карбонил)-1,3-бензодиоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамида.

Элементный микроанализ: (%, теоретическое значение: найдено) %C=68.74:68.59; %H=5.64:5.5; %N=8.91:8.98; %Cl=4.51:4.48.

Пример 24. Гидрохлорид N-(3-фторфенил)-N-(4-гидроксифенил)-3-(6-[(3S)-3-[2-(морфолин-4-ил)этил]-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]карбонил)-1,3-бензодиоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамида.

Элементный микроанализ: (%, теоретическое значение: найдено) %C=67.81:67.45; %H=5.69:5.61; %N=7.19:7.42; %Cl=4.55:4.84.

Пример 25. Гидрохлорид N-(3,4-дифторфенил)-N-(4-гидроксифенил)-3-(6-[(3S)-3-[2-(морфолин-4-ил)этил]-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]карбонил)-1,3-бензодиоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамида.

Элементный микроанализ: (%, теоретическое значение: найдено) %C=66.28:66.56; %H=5.44:5.25; %N=7.03:7.21; %Cl=4.45:4.32.

Пример 26. Гидрохлорид N-(3-фторфенил)-3-(6-[(3S)-3-[2-(морфолин-4-ил)этил]-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]карбонил)-1,3-бензодиоксол-5-ил)-N-фенил-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамида.

Элементный микроанализ: (%, теоретическое значение: найдено) %C=69.24:70.16; %H=5.81:5.79; %N=7.34:7.47; %Cl=4.64:4.58.

Пример 27. Гидрохлорид 3-(5-хлор-2-[(3S)-3-[2-(морфолин-4-ил)этил]-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]карбонил]фенил)-N-(3-фторфенил)-N-(4-гидроксифенил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамида.

Элементный микроанализ: (%, теоретическое значение: найдено) %C=67.1:67.68; %H=5.63:5.4; %N=7.28:7.34; %Cl=4.61:4.59.

Пример 28. Гидрохлорид N-(4-гидроксифенил)-3-(5-метокси-2-[(3S)-3-[2-(морфолин-4-ил)этил]-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]карбонил]фенил)-N-фенил-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамида.

Элементный микроанализ: (%, теоретическое значение: найдено) %C=70.72:70.05; %H=6.34:5.95; %N=7.5:7.33; %Cl=4.74:4.74.

Пример 29. Гидрохлорид N-(4-гидроксифенил)-3-(4-метокси-2-[(3S)-3-[2-(морфолин-4-ил)этил]-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]карбонил)фенил)-N-фенил-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамида.

Элементный микроанализ: (%, теоретическое значение: найдено) %C=70.72:68.96; %H=6.34:5.78; %N=7.5:7.24; %Cl=4.74:4.62.

Масс-спектроскопия высокого разрешения (ESI+):

Эмпирическая формула:  $C_{44}H_{46}N_4O_5$ ;

[M+H]<sup>+</sup>, рассчитано: 711.3546;

[M+H]<sup>+</sup>, найдено: 711.3540.

Пример 30. Гидрохлорид N-{4-[(3,3-дифторпиперидин-1-ил)метил]фенил}-N-(4-гидроксифенил)-3-(6-[(3R)-3-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]карбонил)-1,3-бензодиоксол-5-ил)индолизин-1-карбоксамида.

Элементный микроанализ: (%, теоретическое значение: найдено) %C=68.31:69.12; %H=5.22:4.93; %N=7.08:6.96; %Cl=4.48:4.07.

Пример 31. Гидрохлорид N-(4-гидроксифенил)-3-(6-[(3R)-3-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]карбонил)-1,3-бензодиоксол-5-ил)-N-(хинолин-6-ил)индолизин-1-карбоксамида.

Элементный микроанализ: (%, теоретическое значение: найдено) %C=71.13:71.29; %H=4.69:4.39; %N=7.9:8.14; %Cl=5:4.5.

Пример 32. Гидрохлорид N-(4-гидроксифенил)-3-(6-[(3R)-3-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]карбонил)-1,3-бензодиоксол-5-ил)-N-(2-метилпиридин-4-ил)индолизин-1-карбоксамида.

Элементный микроанализ: (%, теоретическое значение: найдено) %C=69.59:69.81; %H=4.94:4.53; %N=8.32:8.59; %Cl=5.27:5.01.

Пример 33. Гидрохлорид N-(4-гидроксифенил)-3-(6-[(3R)-3-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]карбонил)-1,3-бензодиоксол-5-ил)-N-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)индолизин-1-карбоксамида.

Элементный микроанализ: (%, теоретическое значение: найдено) %C=69.14:70.09; %H=4.81:4.55; %N=9.83:10.09; %Cl=4.98:3.26.

Пример 34. Гидрохлорид N-(4-гидроксифенил)-3-(6-[(3R)-3-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]карбонил)-1,3-бензодиоксол-5-ил)-N-(пиридин-3-ил)индолизин-1-карбоксамида.

Элементный микроанализ: (%, теоретическое значение: найдено) %C=69.24:70.21; %H=4.74:4.42; %N=8.5:8.51; %Cl=5.38:3.33.

Пример 35. Гидрохлорид N-{4-[2-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)этил]фенил}-N-(4-гидроксифенил)-3-(6-[(3R)-3-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]карбонил)-1,3-бензодиоксол-5-ил)индолизин-1-карбоксамида.

Элементный микроанализ: (%, теоретическое значение: найдено) %C=68.61:67.96; %H=5.38:5.14; %N=6.96:6.76; %Cl=4.4:4.36.

Пример 36. Гидрохлорид N-{4-[2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)этил]фенил}-N-(4-гидроксифенил)-3-(6-[(3R)-3-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]карбонил)-1,3-бензодиоксол-5-ил)индолизин-1-карбоксамида.

Элементный микроанализ: (%, теоретическое значение: найдено) %C=68.31:68.51; %H=5.22:4.85; %N=7.08:6.83; %Cl=4.48:4.48.

Пример 37. Гидрохлорид 3-(6-[(3S)-3-(2-аминоэтил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]карбонил)-1,3-бензодиоксол-5-ил)-N-(4-гидроксифенил)-N-фенил-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамида.

Стадия А. Метил 3-(6-[(3S)-3-{2-[(трет-бутилкарбонил)амино]этил}-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]карбонил)-1,3-бензодиоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксилат.

К раствору 2 г соединения синтеза 1 в 20 мл дихлорметана при температуре окружающей среды добавляют 5.5 мл N,N,N-триэтиламина (6.96 ммоль), соединение синтеза 3' (6.96 ммоль) и затем 0.94 г гидроксибензотриазола (НОВТ) и 1.34 г 1-этил-3-(3'-диметиламинопропил)карбодиимида (EDC) (6.96 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение ночи, и затем вливают в раствор хлорида аммония и экстрагируют этилацетатом. Органическую фазу затем сушат над сульфатом магния и затем фильтруют и упаривают досуха. Полученный таким образом сырой продукт затем очищают с помощью хроматографии на силикагеле (градиент гептан/AcOEt) с получением ожидаемого продукта.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц; DMSO-d<sub>6</sub>; 300 K): δ 7.2-6.8 (m, 4H, ароматические H, H тетрагидроизохинолин); 7.15-6.90 (m, 4H, ароматические H, тетрагидроизохинолин); 7.00-6.80 (m, 2H, ароматические H, бензодиоксол); 6.68+6.55+6.25 (m, 1H, NH); 6.50-6.05 (m, 1H, ароматический H, тетрагидроиндолизин); 6.12 (m, 2H, алифатические H, OCH<sub>2</sub>O); 4.95+4.20+4.10 (m, 2H, алифатические H, CH<sub>2</sub>N тетрагидроизохинолин); 4.85+4.78+3.80 (m, 1H, алифатический H, CH тетрагидроизохинолин); 4.00-3.40 (m, 2H, алифатические H, CH<sub>2</sub>N тетрагидроиндолизин); 3.70-3.50 (m, 3H, COOCH<sub>3</sub>); 2.95-2.45 (m, 2H, алифатические H, CH<sub>2</sub>NHBoc); 2.98-2.30 (m, 2H, алифатические H, CH<sub>2</sub>C тетрагидроиндолизин); 3.00+2.60+2.42 (m, 2H, алифатические H, CH<sub>2</sub>CH тетрагидроиндолизин); 1.95-1.40 (m, 4H, алифатические H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> тетрагидроиндолизин); 1.35-1.25 (m, 9H, алифатические H, <sup>1</sup>Bu); 1.50-1.15 (m, 2H, алифатические H, <sup>1</sup>Bu).

CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHBoc).

Стадия В. 3-(6-[(3S)-3-{2-[(трет-Бутоxикарбонил)амино]этил}-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил]карбонил]-1,3-бензодиоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксилат лития.

К раствору, содержащему 8.26 ммоль соединения стадии А в 24 мл диоксана, добавляют раствор гидроксида лития (675 мг, 16.1 ммоль). Загрузку помещают в микроволновую печь при 140 Вт, 100°C на срок 2 ч 30 мин. Затем реакционную смесь фильтруют и упаривают. Полученное таким образом твердое вещество сушат при 40°C в печи в присутствии P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.

Стадия С. трет-Бутил (2-[(3S)-2-[(6-{1-[(4-[(трет-бутил)силил]окси}фенил)(фенил)-карбамоил]-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-3-ил}-1,3-бензодиоксол-5-ил]карбонил]-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил)карбамат.

К раствору, содержащему 4.73 ммоль соединения стадии В в 47 мл дихлорметана, по каплям добавляют 1.2 мл оксалилхлорида при 0°C. Реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 11 ч и затем упаривают несколько раз совместно с дихлорметаном. Полученный таким образом продукт суспендируют в 37 мл дихлорметана и затем добавляют к раствору, содержащему 7.1 ммоль соединения, полученного в синтезе 8", в 10 мл дихлорметана в присутствии 0.6 мл пиридина (7.1 ммоль). Загрузку перемешивают при температуре окружающей среды в течение ночи.

Реакционную смесь концентрируют и очищают с помощью хроматографии на силикагеле (градиент дихлорметан/метанол) с получением ожидаемого продукта.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц; ДМСО-d<sub>6</sub>; 300 К): δ 7.0 (m, 1Н, ароматические Н, Ph + 4Н, тетрагидроизохинолин + 2Н, PhO); 6.80-6.65 (m, 2Н, ароматические Н, PhO); 6.95-6.85 (m, 2Н, ароматические Н, бензодиоксол); 6.70+6.40 (3t, 1Н, NH); 6.10 (t, 2Н, алифатические Н, OCH<sub>2</sub>O); 5.25-4.85 (m, 1Н, ароматический Н, тетрагидроиндолизин); 5.00+4.00 (m, 2Н, алифатические Н, CH<sub>2</sub>N тетрагидроизохинолин); 4.90-3.60 (m, 1Н, алифатический Н, CH тетрагидроизохинолин); 4.10-3.40 (m, 2Н, алифатические Н, CH<sub>2</sub>N тетрагидроиндолизин); 3.00-2.50 (m, 2Н, алифатические Н, CH<sub>2</sub>C тетрагидроиндолизин); 3.00+2.40 (m, 2Н, алифатические Н, CH<sub>2</sub>CH тетрагидроиндолизин); 3.00-2.50 (m, 2Н, алифатические Н, CH<sub>2</sub>NHBoc); 1.80-1.50 (m, 4Н, алифатические Н, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> тетрагидроиндолизин); 1.50-1.30 (m, 2Н, алифатические Н, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHBoc); 1.35 (2s, 9Н, алифатические Н, 'Bu); 0.90 (s, 9Н, алифатические Н, 'Bu-Si); 0.10 (m, 6Н, алифатические Н, Me-Si).

Стадия Д. Гидрохлорид 3-(6-[(3S)-3-(2-аминоэтил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил]карбонил]-1,3-бензодиоксол-5-ил)-N-(4-гидроксифенил)-N-фенил-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамида.

К раствору 800 мг (0.92 ммоль) соединения стадии С в 10 мл метанола добавляют 258 мг (4.60 ммоль) KOH. После перемешивания в течение 3 ч при температуре окружающей среды реакционную смесь обрабатывают 4 М раствором HCl в 6 мл диоксана. После перемешивания в течение 2 ч при температуре окружающей среды реакционную смесь концентрируют и обрабатывают насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> и экстрагируют метиленхлоридом. Органическую фазу затем сушат над сульфатом магния, и затем фильтруют и упаривают досуха. Полученный таким образом сырой продукт затем очищают с помощью хроматографии на силикагеле (градиент дихлорметан/метанол). Соединение затем растворяют в 5 мл дихлорметана и добавляют 2.5 мл 1 М HCl в эфире. Соединение отфильтровывают и сушат в вакууме. Ожидаемый продукт получают в виде пены.

Элементный микроанализ: (% теоретическое значение: найдено) %C=69.51:69.53; %H=5.69:5.27; %N=8.11:8.04; %Cl=5.13:5.2.

Масс-спектроскопия высокого разрешения (ESI+):

эмпирическая формула: C<sub>40</sub>H<sub>38</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>;

[M+H]<sup>+</sup>, рассчитано: 655.2915;

[M+H]<sup>+</sup>, найдено: 655.2915.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц; ДМСО-d<sub>6</sub>; 300 К): δ 9.55+9.45 (2s, 1Н, OH); 7.80+7.75 (2s, 3Н, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>); 7.46-6.55 (m, 11Н, ароматические Н, Ph + 4Н, тетрагидроизохинолин + 2Н, PhO); 6.90-6.55 (m, 2Н, ароматические Н, PhO); 7.00-6.70 (несколько s, 2Н, ароматические Н, бензодиоксол); 5.35-5.00 (несколько s, 1Н, ароматический Н, тетрагидроиндолизин); 6.10 (несколько s, 2Н, алифатические Н, OCH<sub>2</sub>O); 5.00-3.35 (несколько m, 4Н, алифатические Н, CH<sub>2</sub>N тетрагидроизохинолин + CH<sub>2</sub>N тетрагидроиндолизин); 4.85+4.75+3.60 (несколько m, 1Н, алифатический Н, CH тетрагидроизохинолин); 2.85-2.45 (несколько m, 2Н, алифатические Н, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>); 3.00-2.45 (несколько m, 2Н, алифатические Н, CH<sub>2</sub>C тетрагидроиндолизин); 3.05+2.30 (несколько m, 2Н, алифатические Н, CH<sub>2</sub>CH тетрагидроизохинолин); 1.85-1.40 (несколько m, 2Н, алифатические Н, CH<sub>2</sub> тетрагидроизохинолин); 1.95-1.35 (несколько m, 2Н, алифатические Н, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>).

ИК: ν: -OH: 3375 см<sup>-1</sup> (фенол); ν: -NH<sub>3</sub><sup>+</sup>: 3500-2300 см<sup>-1</sup> (соль первичного амина), ν: >C=O 1612 см<sup>-1</sup> + плечо (амид).

Пример 38. Гидрохлорид N-(4-гидроксифенил)-3-(6-[(3R)-3-[3-(морфолин-4-ил)пропил]-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил]карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-N-фенил-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамида.

Элементный микроанализ: (%<sub>C</sub>=69.71:69.62; %<sub>H</sub>=6.11:5.67; %<sub>N</sub>=7.23:7.12; %<sub>Cl</sub>=4.57:4.81.

Пример 39. Гидрохлорид N-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-N-(4-гидроксифенил)-3-(6-[(3R)-3-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил]карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)индолизин-1-карбоксамида.

Элементный микроанализ: (%<sub>C</sub>=69.91:69.68; %<sub>H</sub>=5.13:4.78; %<sub>N</sub>=8.15:8.03; %<sub>Cl</sub>=5.16:5.16.

Пример 40. N-(4-Гидроксифенил)-3-(6-[(3R)-3-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил]карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-N-фенил-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид.

Элементный микроанализ: (%<sub>C</sub>=74.86:74.88; %<sub>H</sub>=5.64:5.31; %<sub>N</sub>=6.72:6.78.

Пример 41. Гидрохлорид 3-(6-[(3S)-3-[2-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)этил]-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил]карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-N-(4-гидроксифенил)-N-фенил-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамида.

Элементный микроанализ: (%<sub>C</sub>=67.96:68.34; %<sub>H</sub>=5.7:5.4; %<sub>N</sub>=7.04:6.97; %<sub>Cl</sub>=4.46:4.27.

Пример 42. Гидрохлорид N-(4-гидроксифенил)-3-(6-[(3R)-3-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил]карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-N-(пиридин-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамида.

Элементный микроанализ: (%<sub>C</sub>=68.82:69.46; %<sub>H</sub>=5.32:4.95; %<sub>N</sub>=8.45:8.48; %<sub>Cl</sub>=5.35:4.6.

Пример 43. 3-(6-[(3S)-3-{2-[(2,2-Дифторэтил)амино]этил}-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил]карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-N-(4-гидроксифенил)-N-фенил-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид.

Стадия А. Этил 3-(6-[(3S)-3-{2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]этил}-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил]карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксилат.

Способ аналогичен способу, описанному на стадии А примера 37.

Стадия В. Этил 3-(6-[(3S)-3-{2-[(трет-бутоксикарбонил)(2,2-дифторэтил)амино]этил}-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил]карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксилат.

К суспензии 337 мг NaH (60%) (8.41 ммоль) в 13 мл диметилформамида по каплям добавляют раствор 1.01 г (1.68 ммоль) соединения стадии А в 13 мл диметилформамида. Полученную в результате суспензию перемешивают при температуре окружающей среды в течение 15 мин и затем добавляют 1.08 г (5.04 ммоль) 2,2-дифторэтилтрифторметансульфоната в 13 мл диметилформамида. Загрузку перемешивают при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Добавляют 20 мл насыщенного раствора хлорида аммония. Раствор экстрагируют этилацетатом. Органическую фазу затем сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют досуха. После очистки с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (циклогексан/ этилацетат) ожидаемый продукт получают в виде масла.

Масс-спектроскопия высокого разрешения (ESI<sup>+</sup>):

эмпирическая формула: C<sub>37</sub>H<sub>43</sub>CN<sub>3</sub>O<sub>7</sub>;

[M+H]<sup>+</sup>, рассчитано: 680.3142;

[M+H]<sup>+</sup>, найдено: 680.3145.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц; ДМСО-d<sub>6</sub>; 300 К): δ 7.25-6.90 (m, 4H, ароматические H, тетрагидроизохинолин); 7.10-6.75 (m, 2H, ароматические H, бензодиоксол); .40-6.05 (m, 1H, ароматический H, тетрагидроиндолизин); 6.10 (m, 2H, алифатические H, OCH<sub>2</sub>O); 6.25-5.90 (m, 1H, алифатический H, CHF<sub>2</sub>); 4.95-4.10 (m, 2H, алифатические H, CH<sub>2</sub>N тетрагидроизохинолин); 4.80+3.80 (2m, 1H, алифатический H, CH тетрагидроизохинолин); 4.10-4.00 (m, 2H, CH<sub>2</sub>Et); 4.05-3.40 (m, 2H, алифатические H, CH<sub>2</sub>N тетрагидроиндолизин); 3.60-2.60 (m, 4H, алифатические H, CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub> +CH<sub>2</sub>NBoc); 3.00-2.35 (m, 2H, алифатические H, CH<sub>2</sub>C тетрагидроиндолизин); 3.00+2.45 (m, 2H, алифатические H, CH<sub>2</sub>CH тетрагидроизохинолин); 1.95+1.40 (m, 4H, алифатические H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> тетрагидроиндолизин); 1.40 (m, 9H, алифатические H, <sup>1</sup>Bu); 1.65-1.20 (m, 2H, алифатические H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NBoc); 1.18+1.10 (2t, 3H, алифатические H CH<sub>3</sub>Et).

Стадия С. трет-Бутил (2-[(3S)-2-[(6-[(1-[(4-[(4-[(2-[(2-дифторэтил)карбамоил]-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-3-ил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)карбонил]-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил}этил)(2,2-дифторэтил)карбамат.

Способ аналогичен способу, описанному на стадиях В и С примера 37.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц; ДМСО-d<sub>6</sub>; 300 К): δ 7.30-6.60 (m, 9H, ароматические H, 4H тетрагидроизохинолин + Ph); 6.90-6.70 (m, 2H, ароматические H, бензодиоксол); 6.80-6.60 (m, 4H, PhO); 6.10 (m, 2H, алифатические H, OCH<sub>2</sub>O); 6.20-5.90 (m, 1H, алифатический H, CHF<sub>2</sub>); 5.50-4.80 (4s, 1H, ароматический H, тетрагидроиндолизин); 5.20-4.00 (m, 2H, алифатические H, CH<sub>2</sub>N тетрагидроизохинолин); 4.80+4.70+3.50 (3m, 1H, алифатический H, CH тетрагидроизохинолин); 4.20-3.40 (m, 2H, алифатические H, CH<sub>2</sub>N тетра-

гидроиндолизин); 3.60-3.10 (м, 4Н, алифатические Н,  $\text{CH}_2\text{CHF}_2 + \text{CH}_2\text{NBoc}$ ); 3.00+2.60 (м, 2Н, алифатические Н,  $\text{CH}_2\text{CH}$  тетрагидроизохинолин); 3.00-2.50 (м, 2Н, алифатические Н,  $\text{CH}_2\text{C}$  тетрагидроиндолизин); 1.80+1.50 (м, 4Н, алифатические Н,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$  тетрагидроиндолизин); 1.60-1.30 (м, 2Н, алифатические Н,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NBoc}$ ); 1.40-1.30 (м, 9Н, алифатические Н,  $^3\text{Bu}$ ); 0.90 (4s, 9Н, алифатические Н,  $^3\text{Bu-Si}$ ); 0.10 (4s, 6Н, алифатические Н,  $\text{Me-Si}$ ).

Стадия D. 3-(6-{[(3S)-3-{2-[(2,2-Дифторэтил)амино]этил}-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил]карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-N-(4-гидроксифенил)-N-фенил-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид.

К раствору 933 мг (1.00 ммоль) соединения стадии С в 10 мл метанола добавляют 280 мг (5.00 ммоль) KOH. После перемешивания в течение 3 ч при температуре окружающей среды реакционную смесь обрабатывают 4 M раствором HCl в 6 мл диоксана. После перемешивания в течение 2 ч при температуре окружающей среды реакционную смесь концентрируют и обрабатывают водным насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и затем экстрагируют метиленхлоридом. Органическую фазу затем сушат над сульфатом магния и затем фильтруют и упаривают досуха. Полученный таким образом сырой продукт затем очищают с помощью хроматографии на силикагеле (градиент дихлорметан/метанол) с получением ожидаемого продукта в виде пены.

Элементный микроанализ: (%, теоретическое значение: найдено) %C=70.18:69.79; %H=5.61:5.67; %N=7.79:7.7.

Масс-спектроскопия высокого разрешения (ESI+):

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

$[\text{M}+\text{H}]^+$ , рассчитано: 655.2915;

$[\text{M}+\text{H}]^+$ , найдено: 655.2915.

Пример 44. N-(4-Гидроксифенил)-3-(6-{[(3S)-3-{2-(3-метоксиазетидин-1-ил)этил}-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил]карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-N-фенил-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид.

Элементный микроанализ: (%, теоретическое значение: найдено) %C=72.91:72.73; %H=6.12:5.67; %N=7.73:7.74.

Пример 45. Гидрохлорид N-(4-гидроксифенил)-3-(6-{[(3R)-3-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил]карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-N-{1-[2-(морфолин-4-ил)этил]-1Н-пиразол-4-ил}индолизин-1-карбоксамида.

Элементный микроанализ: (%, теоретическое значение: найдено) %C=66.27:66.05; %H=5.43:5.27; %N=11.04:11.07; %Cl=4.66:4.61.

Пример 46. Гидрохлорид N-(3-фторпиридин-4-ил)-N-(4-гидроксифенил)-3-(6-{[(3R)-3-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил]карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)индолизин-1-карбоксамида.

Масс-спектроскопия высокого разрешения (ESI+):

эмпирическая формула:  $\text{C}_{38}\text{H}_{29}\text{FN}_4\text{O}_5$ ;

$[\text{M}+\text{H}]^+$ , рассчитано: 641.2195;

$[\text{M}+\text{H}]^+$ , найдено: 641.2195.

Пример 47. 3-(5-Хлор-2-{[(3R)-3-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил]карбонил}фенил)-N-(4-гидроксифенил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид.

Элементный микроанализ: (%, теоретическое значение: найдено) %C=69.72:69.53; %H=5.53:5.6; %N=11.29:10.85.

Пример 48. N-(4-Гидроксифенил)-3-(7-{[(3R)-3-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил]карбонил}-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид.

Элементный микроанализ: (%, теоретическое значение: найдено) %C=70.9:70.89; %H=5.79:5.56; %N=10.88:10.8.

Пример 49. Гидрохлорид 3-(5-хлор-2-{[(3R)-3-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил]карбонил}фенил)-N-(4-гидроксифенил)-N-(пиридин-4-ил)индолизин-1-карбоксамида.

Элементный микроанализ: (%, теоретическое значение: найдено) %C=68.42:68.17; %H=4.65:4.48; %N=8.63:8.48; %Cl=5.46:5.13.

Пример 50. 3-(5-Хлор-2-{[(3R)-3-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил]карбонил}фенил)-N-(4-гидроксифенил)-N-(1-метил-1Н-пираполо[2,3-6]пиридин-5-ил)индолизин-1-карбоксамид.

Элементный микроанализ: (%, теоретическое значение: найдено) %C=72.12:71.58; %H=4.84:4.84; %N=10.51:10.48.

Пример 51. Гидрохлорид N-(4-гидроксифенил)-N-(имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)-3-(6-{[(3R)-3-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил]карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)индолизин-1-карбоксамида.

Элементный микроанализ: (%, теоретическое значение: найдено) %C=68.81:68.28; %H=4.62:4.59; %N=10.03:9.66; %Cl=5.08:4.81.

Пример 52. N-(4-Гидроксифенил)-3-(2-{[(3R)-3-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]карбонил}фенил)-N-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)индолизин-1-карбоксамид.

Элементный микроанализ: (%, теоретическое значение: найдено) %C=76.05:75.88; %H=5.26:5.24; %N=11.09:11.09.

Пример 53. Гидрохлорид N-(4-гидроксифенил)-3-(6-{[(3R)-3-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-N-(2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)индолизин-1-карбоксамида.

Элементный микроанализ: (%, теоретическое значение: найдено) %C=69.14:69.65; %H=4.81:4.75; %N=9.83:9.79; %Cl-=4.98:4.7.

Пример 54. Гидрохлорид N-(4-гидроксифенил)-3-(6-{[(3R)-3-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-N-(6-метилпиридин-3-ил)индолизин-1-карбоксамида.

Элементный микроанализ: (%, теоретическое значение: найдено) %C=69.59:68.78; %H=4.94:5; %N=8.32:8.33; %Cl-=5.27:5.18.

Пример 55. N-(5-Фторпиридин-3-ил)-N-(4-гидроксифенил)-3-(6-{[(3R)-3-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)индолизин-1-карбоксамида.

Элементный микроанализ: (%, теоретическое значение: найдено) %C=71.24:70.77; %H=4.56:4.36; %N=8.75:8.82.

Пример 56. N-(4-Гидроксифенил)-N-(2-метоксипиридин-4-ил)-3-(6-{[(3R)-3-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)индолизин-1-карбоксамида.

Масс-спектроскопия высокого разрешения (ESI+):

эмпирическая формула: C<sub>39</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>;

[M+H]<sup>+</sup>, рассчитано: 653.2395;

[M+H]<sup>+</sup>, найдено: 653.2385.

Пример 57. 3-[6-(3,4-Дигидроизохинолин-2(1H)-илкарбонил)-1,3-бензодиоксол-5-ил]-N-(4-гидроксифенил)-N-фенил-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамида.

Элементный микроанализ: %, найдено (теоретический) %C=74.17 (74.62); %H=5.43 (5.44); %N=6.87 (6.87).

Пример 58. Гидрохлорид N-(4-гидроксифенил)-3-(6-{[(3R)-3-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-N-[2-(пропан-2-ил)пиридин-4-ил]индолизин-1-карбоксамида.

Элементный микроанализ: (%, теоретическое значение: найдено) %C=70.23:69.95; %H=5.32:5.4; %N=7.99:7.99; %Cl-=5.06:4.92.

Пример 59. N-(4-Гидроксифенил)-3-(6-{[(3R)-3-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-N-(пиразоло[1,5-а]пирамидин-6-ил)индолизин-1-карбоксамида.

Элементный микроанализ: (%, теоретическое значение: найдено) %C=70.68:70.47; %H=4.56:4.61; %N=12.68:12.45.

Пример 60. 3-(5-Фтор-2-{[(3R)-3-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]карбонил}фенил)-N-(4-гидроксифенил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)индолизин-1-карбоксамида.

Элементный микроанализ: %, найдено (теоретический). %C=71.85(72.11); %H=4.78(5.04); %N=10.79(1.68).

Пример 61. 3-(5-Фтор-2-{[(3R)-3-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]карбонил}фенил)-N-(4-гидроксифенил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамида.

Элементный микроанализ: %, найдено (теоретический). %C=72.31 (71.62); %H=5.6 (5.68); %N=10.94 (11.6).

Пример 62. 3-(5-Фтор-2-{[(3R)-3-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]карбонил}фенил)-N-(4-гидроксифенил)-N-(пиридин-4-ил)индолизин-1-карбоксамида.

Элементный микроанализ: %, найдено (теоретический). %C=74.08 (74.48); %H=4.82 (4.9); %N=8.59 (9.39).

Пример 63. 3-(5-Фтор-2-{[(3R)-3-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]карбонил}фенил)-N-(4-гидроксифенил)-N-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)индолизин-1-карбоксамида.

Элементный микроанализ: %, найдено (теоретический) %C=73.14 (73.95); %H=4.83 (4.96); %N=10.29 (10.78).

Пример 64. 3-(5-Фтор-2-{[(3R)-3-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]карбонил}фенил)-N-(4-гидроксифенил)-N-(пиридин-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамида.

Элементный микроанализ: %, найдено (теоретический). %C=74.61 (73.98); %H=5.26 (5.54); %N=8.94 (9.33).

Пример 65. 3-(5-Фтор-2-{[(3R)-3-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]карбонил}фенил)-N-(4-гидроксифенил)-N-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамида.

Элементный микроанализ: %, найдено (теоретический). %C=73.59 (73.49); %H=5.22 (5.55); %N=9.93(10.71).

Пример 66. N-(4-Гидроксифенил)-3-(6-{[(3R)-3-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-N-(1,2,4]триазоло[1,5-а]пиrimидин-6-ил)индолизин-1-карбоксамид.

Элементный микроанализ: %, найдено (теоретический). %C=68.57 (68.77); %H=3.92 (4.4); %N=14.21 (14.77).

Масс-спектроскопия высокого разрешения (ESI+):

эмпирическая формула:  $C_{38}H_{29}N_7O_5$ ;

[M+H]<sup>+</sup>, рассчитано: 664.2303;

[M+H]<sup>+</sup>, найдено: 664.2310.

Пример 67. N-(4-Гидроксифенил)-3-(6-{[(3R)-3-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-N-(1-оксидопиридин-4-ил)индолизин-1-карбоксамид.

Элементный микроанализ: %, найдено (теоретический). %C=69.7 (71.46); %%H=4.43 (4.73); %N=8.54 (8.77).

Масс-спектроскопия высокого разрешения (ESI+):

эмпирическая формула:  $C_{38}H_{30}N_4O_6$ ;

[M+H]<sup>+</sup>, рассчитано: 639.2238;

[M+H]<sup>+</sup>, найдено: 639.2234.

Пример 68. Гидрохлорид N-(4-гидроксифенил)-3-(2-{[(3R)-3-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]карбонил}фенил)-N-(пиридин-4-ил)индолизин-1-карбоксамида.

Элементный микроанализ: %, найдено (теоретический). %C=71.97 (72.25); %H=5.21 (5.08); %N=8.99 (9.11); %Cl=5.32 (5.76).

Масс-спектроскопия высокого разрешения (ESI+):

эмпирическая формула:  $C_{37}H_{30}N_4O_3$ ;

[M+H]<sup>+</sup>, рассчитано: 579.2391;

[M+H]<sup>+</sup>, найдено: 579.2403.

Пример 69. Гидрохлорид N-(4-гидроксифенил)-N-(1-метил-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)-3-(6-{[(3R)-3-[3-(морфолин-4-ил)пропил]-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамида.

Элементный микроанализ: %, найдено (теоретический). %C=67.63 (68.06); %H=5.27 (5.95); %N=10.08 (10.13); %Cl=4.53 (4.27).

Масс-спектроскопия высокого разрешения (ESI+):

эмпирическая формула:  $C_{47}H_{48}N_6O_6$ ;

[M+H]<sup>+</sup>, рассчитано: 793.3708;

[M+H]<sup>+</sup>, найдено: 793.3704.

Пример 70. N-(4-Гидроксифенил)-3-(6-{[(3R)-3-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-N-(1-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)индолизин-1-карбоксамид.

Стадия А. N-[4-[трет-Бутил(диметил)силил]оксифенил]-3-[6-[(3R)-3-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбонил]-1,3-бензодиоксол-5-ил]-N-(1-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)индолизин-1-карбоксамид.

Указанный в заголовке продукт получают в соответствии со способом стадии А примера 86 с заменой соединения синтеза 36" на соединение синтеза 35".

ЖХ-МС: [M+H]<sup>+</sup> = 791.4 в сравнении с рассчитанным значением 791.3.

Стадия В. N-(4-Гидроксифенил)-3-(6-{[(3R)-3-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-N-(1-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)индолизин-1-карбоксамид.

Методика соответствует протоколу, аналогичному описанному на стадии D примера 1. Полученный таким образом продукт подвергают стадии превращения в соль в присутствии HCl в эфире.

ИК (ATR)  $\text{cm}^{-1}$  2500-3000  $\nu$  -OH, 1614  $\nu$  >C=O амиды, 1236  $\nu$  >C-O-C<, 740  $\gamma$  >CH-Ar.

Элементный микроанализ: %, найдено (теоретический). %C=71.07 (70.99); %H=4.45 (4.77); %N=12.37 (12.42).

Масс-спектроскопия высокого разрешения (ESI+):

эмпирическая формула:  $C_{40}H_{32}N_6O_5$ ;

[M+H]<sup>+</sup>, рассчитано: 677.2507;

[M+H]<sup>+</sup>, найдено: 677.2510.

Пример 71. Хлорид 4-[4-гидроксифенил]{[3-(6-{[(3R)-3-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)индолизин-1-ил]карбонил}амино]-1-метилпиридиния.

Стадия А. Йодид 4-[4-гидроксифенил]{[3-(6-{[(3R)-3-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)индолизин-1-ил]карбонил}амино]-1-метилпиридиния.

Соединение примера 21 (311 мг, 0.5 ммоль) растворяют в дихлорметане и промывают насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. После сушки органической фазы над сульфатом магния и упаривания досуха, остаток растворяют в этаноле (30 мл). Затем добавляют метилйодид (45 мкл, 0.7 ммоль) и реакционную смесь нагревают до 40°C. Таким образом, полученный раствор упаривают досуха. Сырой реакционный продукт очищают на колонке с силикагелем, используя дихлорметан и метанол в качестве растворителей. Соединение получают в виде белого порошка, который используют не-

посредственно на следующей стадии.

<sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ м.д.: 9.95 (bs, 1H), 8.6-8.45 (m, 2H), 8.35-8.05 (несколько m, 1H), 8.3-8 (несколько m, 1H), 7.45-6.7 (несколько m, 8 H), 7.4-6.9 (несколько m, 4H), 6.45-6.3 (несколько s, 1H), 6.45-6.3 (m, 2H), 6.15 (s, 2H), 5.05-3.55 (несколько d, 2H), 4.75/3.8 (m+m, 1H), 4.15 (2\*s, 3H), 2.95-2.1 (несколько m, 2H), 1-0.15 (несколько m, 3H).

Стадия В. Хлорид 4-[(4-гидроксифенил){[3-(6-{[(3R)-3-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)индолизин-1-ил]карбонил}амино]-1-метилпиридиния.

Соединение предшествующей стадии (320 мг, 0.42 ммоль) растворяют в метаноле (20 мл), и затем порциями добавляют карбонат серебра (173 мг, 0.628 ммоль) в течение 10 мин. Полученную в результате супензию перемешивают в течение 1 ч при температуре окружающей среды; осадок отфильтровывают и промывают метанолом. Фильтрат концентрируют досуха, и затем обрабатывают 50 мл 2н. раствора соляной кислоты, нагревают при 60°C в течение 30 мин и затем упаривают досуха. Конечный продукт получают после очистки на колонке с силикагелем C18, используя 0.1% раствор соляной кислоты и ацетонитрил в качестве растворителей. Указанное в заголовке соединение получают в виде белого порошка, который лиофилизируют из смеси вода/ацетонитрил.

ИК (ATR) см<sup>-1</sup>: 3388 ν -ОН фенол, 1650 + 1627 ν >C=O амиды.

Масс-спектроскопия высокого разрешения (ESI+):

эмпирическая формула: C<sub>39</sub>H<sub>33</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>;

[M]<sup>+</sup>, рассчитано = 637.2445;

[M]<sup>+</sup>, найдено = 637.2431.

Соединения примеров 72, 73, 77, 78-80, 84 и 85 синтезируют в соответствии со способом примера 3, используя кислоту синтеза 7, соответствующий 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин или соответствующее соединение, полученное в соответствии с одним из синтезов 1'-7', и подходящий амин NHR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>.

Пример 72. N-(4-Гидроксифенил)-N-метил-6-(6-{[(3R)-3-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-а]пиразин-8-карбоксамид.

ЖХ/МС (C<sub>33</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>) 565 [M+H]<sup>+</sup>; RT 1.47 (метод В), при этом предполагается, что RT означает время удержания.

Пример 73. N-Этил-N-(4-гидроксифенил)-6-(6-{[(3R)-3-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-а]пиразин-8-карбоксамид.

ЖХ/МС (C<sub>34</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>) 579 [M+H]<sup>+</sup>; RT 1.55 (метод В).

Пример 74. 3-[6-(3,4-Дигидроизохинолин-2(1H)-илкарбонил)-1,3-бензодиоксол-5-ил]-N-(4-гидроксифенил)-N-метил-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид.

ЖХ/МС (C<sub>33</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>) 550 [M+H]<sup>+</sup>; RT 1.24 (метод В).

Пример 75. 3-[6-(3,4-Дигидроизохинолин-2(1H)-илкарбонил)-1,3-бензодиоксол-5-ил]-N-этил-N-(4-гидроксифенил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид.

ЖХ/МС (C<sub>34</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>) 564 [M+H]<sup>+</sup>; RT 1.30 (метод В).

Пример 76. N-Бутил-3-[6-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-илкарбонил)-1,3-бензодиоксол-5-ил]-N-(4-гидроксифенил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид.

ЖХ/МС (C<sub>36</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>) 592 [M+H]<sup>+</sup>; RT 1.39 (метод В).

Пример 77. N-Этил-N-(4-гидроксифенил)-6-(6-{[(3S)-3-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-а]пиразин-8-карбоксамид.

ЖХ/МС (C<sub>34</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>) 579 [M+H]<sup>+</sup>; RT 1.50 (метод В).

Пример 78. N,N-Дибутил-6-(6-{[(3R)-3-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-а]пиразин-8-карбоксамид.

ЖХ/МС (C<sub>34</sub>H<sub>42</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>) 571 [M+H]<sup>+</sup>; RT 1.79 (метод В).

Пример 79. N-Бутил-N-(4-гидроксифенил)-6-(6-{[(3R)-3-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-а]пиразин-8-карбоксамид.

ЖХ/МС (C<sub>36</sub>H<sub>38</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>) 607 [M+H]<sup>+</sup>; RT 1.65 (метод В).

Пример 80. N-(4-Гидроксифенил)-6-(6-{[(3R)-3-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-N-(пропан-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-а]пиразин-8-карбоксамид.

ЖХ/МС (C<sub>35</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>) 593 [M+H]<sup>+</sup>; RT 1.58 (метод В).

Пример 81. N-(4-Гидроксифенил)-N-метил-3-(6-{[(3R)-3-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид.

ЖХ/МС (C<sub>34</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>) 564 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2.48 (метод А).

Пример 82. N-(4-Гидроксифенил)-N-метил-3-(6-{[(3S)-3-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид.

ЖХ/МС (C<sub>34</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>) 564 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2.55 (метод А).

Пример 83. 3-[6-(3,4-Дигидроизохинолин-2(1H)-илкарбонил)-1,3-бензодиоксол-5-ил]-N-(4-гидроксифенил)-N-метилиндолизин-1-карбоксамид.

ЖХ/МС (C<sub>33</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>) 546 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2.40 (метод А).

Пример 84. 6-[6-(3,4-Дигидроизохинолин-2(1Н)-илкарбонил)-1,3-бензодиоксол-5-ил]-N-(4-гидроксифенил)-N-метил-1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-а]пиразин-8-карбоксамид.

ЖХ/МС ( $C_{32}H_{30}N_4O_5$ ) 551 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>; RT 1.45 (метод В).

Пример 85. 6-[6-(3,4-Дигидроизохинолин-2(1Н)-илкарбонил)-1,3-бензодиоксол-5-ил]-N-этил-N-(4-гидроксифенил)-1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-а]пиразин-8-карбоксамид.

ЖХ/МС ( $C_{33}H_{32}N_4O_5$ ) 565 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>; RT 1.49 (метод В).

Пример 86. Гидрохлорид N-(4-гидроксифенил)-3-[6-[(3R)-3-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-карбонил]-1,3-бензодиоксол-5-ил]-N-(3-метилпиразоло[1,5-а]пиrimидин-6-ил)индолизин-1-карбоксамида.

Стадия А. N-[4-[трет-Бутил(диметил)силил]оксифенил]-3-[6-[(3R)-3-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-карбонил]-1,3-бензодиоксол-5-ил]-N-(3-метилпиразоло[1,5-а]пиrimидин-6-ил)индолизин-1-карбоксамид.

К раствору 0.6 г 3-(6-[(3R)-3-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил]карбонил)-1,3-бензодиоксол-5-ил)индолизин-1-карбоновой кислоты (1.3 ммоль) в 6 мл дихлорэтана добавляют 0.18 мл 1-хлор-N,N,2-триметилпроп-1-ен-1-амина (2 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 2 ч и затем добавляют 0.8 г соединения синтеза 36" (2.2 ммоль). Загрузку нагревают с обратным холодильником в течение 20 ч и затем охлаждают и разбавляют смесью дихлорметана и насыщенного раствора  $NaHCO_3$ . После разделения фаз органическую фазу сушат над  $MgSO_4$  и концентрируют досуха. Полученный таким образом сырой продукт очищают с помощью хроматографии на силикагеле (градиент дихлорметан/метанол).

ЖХ/МС: [ $M+H$ ]<sup>+</sup> = 791.4 в сравнении с рассчитанным значением 791.3.

Стадия В. Гидрохлорид N-(4-гидроксифенил)-3-[6-[(3R)-3-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-карбонил]-1,3-бензодиоксол-5-ил]-N-(3-метилпиразоло[1,5-а]пиrimидин-6-ил)индолизин-1-карбоксамида.

Методика соответствует протоколу, аналогичному описанному на стадии D примера 1. Полученный таким образом продукт подвергают стадии превращения в соль в присутствии  $HCl$  в эфире.

ИК (ATR)  $\text{cm}^{-1}$ : 2500 - 3000  $\nu$  -OH, 1614  $\nu$  >C=O амиды, 1236  $\nu$  >C-O-C<, 740  $\gamma$  >CH-Ar.

Масс-спектроскопия высокого разрешения (ESI+):

эмпирическая формула:  $C_{40}H_{32}N_6O_5$ ;

[ $M+H$ ]<sup>+</sup>, рассчитано: 677.2507;

[ $M+H$ ]<sup>+</sup>, найдено: 677.2506.

#### Фармакологическое исследование

Пример А. Ингибирование Bcl-2 с использованием методики поляризации флуоресценции.

Исследования с применением поляризации флуоресценции осуществляют на микропланшетах (384-луночных). Меченный белок Bcl-2 (histag-Bcl-2 такой, что Bcl-2 соответствует UniProtKB® первичному номеру доступа: P10415) в конечной концентрации  $2.50 \times 10^{-8}$  М смешивают с флуоресцентным пептидом (Fluorescein-REIGAQLRRMADDLNAQY) в конечной концентрации  $1.00 \times 10^{-8}$  М в буферном растворе (Hepes 10 mM, NaCl 150 mM, Tween 20 0.05%, pH 7.4), в присутствии или в отсутствие возрастающих концентраций исследуемых соединений. После инкубирования в течение 2 ч измеряют поляризацию флуоресценции.

Результаты выражены в  $IC_{50}$  (концентрация соединения, которая ингибирует поляризацию флуоресценции на 50%) и приведены в табл. 1.

Результаты показывают, что соединения изобретения ингибируют взаимодействие между белком Bcl-2 и флуоресцентным пептидом, описанным выше.

Пример В. In vitro цитотоксичность.

Исследования цитотоксичности осуществляют на линии клеток лейкозной опухоли RS4;11.

Клетки распределяют на микропланшетах и подвергают воздействию исследуемых соединений в течение 48 ч. Жизнеспособность клеток затем определяют количественно путем колориметрического анализа, анализа микрокультур с использованием тетразолия (Cancer Res., 1987, 47, 939-942).

Результаты выражены в  $IC_{50}$  (концентрация соединения, которая ингибирует жизнеспособность клеток на 50 %) и приведены в табл. 1.

Результаты показывают, что соединения изобретения являются цитотоксичными.

Таблица 1  
 $IC_{50}$  ингибирования Bcl-2 (исследование с использованием поляризации флуоресценции) и  
цитотоксичности для клеток RS4; 11

	$IC_{50}$ (нМ) Bcl-2 FP	$IC_{50}$ (нМ) MTT RS4;11		$IC_{50}$ (нМ) Bcl-2 FP	$IC_{50}$ (нМ) MTT RS4;11
<b>Пример 1</b>	17.9	11.3	<b>Пример 29</b>	19.0	163
<b>Пример 2</b>	17.0	36	<b>Пример 30</b>	10.4	52.3
<b>Пример 3</b>	33.6	66.5	<b>Пример 31</b>	5.4	13.7
<b>Пример 4</b>	56.4	251	<b>Пример 32</b>	5.0	32.7
<b>Пример 5</b>	55.9	416	<b>Пример 33</b>	4.6	6.33
<b>Пример 6</b>	60.3	161	<b>Пример 34</b>	5.6	27.3
<b>Пример 7</b>	46.4	108	<b>Пример 35</b>	15.1	62.2
<b>Пример 8</b>	24.5	20.5	<b>Пример 36</b>	12.6	49.7
<b>Пример 9</b>	40.6	780	<b>Пример 37</b>	2.9	24.7
<b>Пример 10</b>	24.7	439	<b>Пример 38</b>	4.6	9.52
<b>Пример 11</b>	10.9	83.7	<b>Пример 39</b>	4.6	26.3
<b>Пример 12</b>	10.4	116	<b>Пример 40</b>	6.0	49
<b>Пример 13</b>	5.8	33.65	<b>Пример 41</b>	41.5	294
<b>Пример 14</b>	3.7	7.6	<b>Пример 42</b>	5.1	57.6
<b>Пример 15</b>	5.7	166	<b>Пример 43</b>	4.8	26
<b>Пример 16</b>	7.5	252	<b>Пример 44</b>	2.9	8.56
<b>Пример 17</b>	3.4	11.8	<b>Пример 45</b>	3.8	63.8
<b>Пример 18</b>	7.5	47.7	<b>Пример 46</b>	4.1	27.9
<b>Пример 19</b>	8.0	235	<b>Пример 47</b>	4.3	90.1
<b>Пример 20</b>	11.1	205	<b>Пример 48</b>	3.6	24.7
<b>Пример 21</b>	4.6	25.3	<b>Пример 49</b>	3.7	84.7
<b>Пример 22</b>	12.9	263	<b>Пример 50</b>	2.2	28.2
<b>Пример 23</b>	3.8	9.99	<b>Пример 51</b>	4.8	68.8
<b>Пример 24</b>	6.2	28.4	<b>Пример 52</b>	7.9	20.9
<b>Пример 25</b>	7.9	30	<b>Пример 53</b>	5.4	70.9
<b>Пример 26</b>	16.6	300	<b>Пример 54</b>	6.6	45
<b>Пример 27</b>	7.7	44.1	<b>Пример 55</b>	5.5	22.8
<b>Пример 28</b>	8.8	112	<b>Пример 56</b>	4.7	36.7
	$IC_{50}$ (нМ) Bcl-2 FP	$IC_{50}$ (нМ) MTT RS4;11		$IC_{50}$ (нМ) Bcl-2 FP	$IC_{50}$ (нМ) MTT RS4;11
<b>Пример 57</b>	21.2	282	<b>Пример 72</b>	90.2	1520
<b>Пример 58</b>	6.4	68.5	<b>Пример 73</b>	83.6	1320
<b>Пример 59</b>	4.0	21.2	<b>Пример 74</b>	68.7	1340
<b>Пример 60</b>	5.4	60.3	<b>Пример 75</b>	67.7	1360
<b>Пример 61</b>	7.0	61.3	<b>Пример 76</b>	77.6	1630
<b>Пример 62</b>	5.6	96.6	<b>Пример 77</b>	25.1% @10 мкМ	1880
<b>Пример 63</b>	6.2	25.4	<b>Пример 78</b>	823.3	1880
<b>Пример 64</b>	7.8	282	<b>Пример 79</b>	99.1	1010
<b>Пример 65</b>	5.3	62.8	<b>Пример 80</b>	299.3	1880
<b>Пример 66</b>	4.7	42	<b>Пример 81</b>	12.1	778
<b>Пример 67</b>	н.д.	н.д.	<b>Пример 82</b>	42% @10 мкМ	1880
<b>Пример 68</b>	8.3	82.4	<b>Пример 83</b>	35.8	1500
<b>Пример 69</b>	4.6	1.38	<b>Пример 84</b>	524.9	н.д.
<b>Пример 70</b>	5.2	6.17	<b>Пример 85</b>	242.7	н.д.
<b>Пример 71</b>	49	н.д.	<b>Пример 86</b>	5	20.1

н.д.: не определено.

Для частичных ингибиторов указано процентное значение ингибирования поляризации флуоресценции для приведенной концентрации исследуемого соединения. Соответственно, 25.1% @ 10 мкМ означает, что 25.1%-ное ингибирование поляризации флуоресценции наблюдается для концентрации исследуемого соединения, равной 10 мкМ.

Пример С. Индукция активности каспазы *in vivo*.

Способность соединений изобретения активировать каспазу 3 оценивают на ксенотрансплантатной модели лейкозных клеток RS4; 11.

$1 \times 10^7$  клеток RS4; 11 трансплантируют под кожу иммуносупрессивным мышам (штамм SCID). Через 25-30 дней после трансплантации животные перорально получают лечение различными соединениями. Через 16 ч после введения опухолевые массы извлекают и лизируют и в опухолевых лизатах измеряют активность каспазы 3.

Данное ферментативное измерение осуществляют путем анализа появления флуоригенного продукта расщепления (DEVD-азная активность, Promega). Оно выражается в виде фактора активации, который

равняется соотношению между двумя активностями каспазы: активности у мышей, получающих лечение, деленной на активность у контрольных мышей.

Полученные результаты показывают, что соединения изобретения способны индуцировать апоптоз *in vivo* в опухолевых клетках RS4; 11.

Пример D. Количественное определение расщепленной формы каспазы 3 *in vivo*.

Способность соединений изобретения активировать каспазу 3 оценивают на ксенотрансплантатной модели лейкозных клеток RS4; 11.

$1 \times 10^7$  клеток RS4; 11 трансплантируют под кожу иммуносупрессивным мышам (штамм SCID). Через 25-30 дней после трансплантации животные перорально получают лечение различными соединениями. После лечения опухолевые массы извлекают (после периода времени T) и лизируют и количественно определяют расщепленную (активированную) форму каспазы 3 в опухолевых лизатах.

Количественное определение осуществляют с использованием исследования "Meso Scale Discovery (MSD) ELISA platform", которое предназначено для проведения специфического анализа на расщепленную форму каспазы 3. Оно выражается в виде фактора активации, который равняется соотношению между количеством расщепленной каспазы 3 у мышей, получающих лечение, и количеством расщепленной каспазы 3 у контрольных мышей.

Результаты показывают, что соединения изобретения способны индуцировать апоптоз *in vivo* в опухолевых клетках RS4; 11.

Таблица 2

Факторы активации каспазы (MSD исследование на расщепленную каспазу 3 в опухолях мышей, получающих лечение, по сравнению с контрольными мышами) *in vivo*, после лечения пероральным путем (точные дозы в скобках)

Исследуемое соединение	Период времени, после которого удаляют опухоль (T)	Фактор активации $\pm$ SEM (в сравнении с контролем)
<b>Пример 2</b>	6 часов	14.6 (50 мг/кг)
<b>Пример 13</b>	2 часов	23.1 (50 мг/кг)
<b>Пример 17</b>	2 часов	15.3 (50 мг/кг)
<b>Пример 21</b>	2 часов	24.8 $\pm$ 1.4 (50 мг/кг)
<b>Пример 32</b>	2 часов	54.4 $\pm$ 2.8 (25 мг/кг)
<b>Пример 33</b>	2 часов	31.1 $\pm$ 10.8 (25 мг/кг)
<b>Пример 38</b>	2 часов	27.5 $\pm$ 2.6 (25 мг/кг)
<b>Пример 39</b>	2 часов	34.1 $\pm$ 2.4 (25 мг/кг)
<b>Пример 42</b>	2 часов	77.5 $\pm$ 4.8 (25 мг/кг)
<b>Пример 50</b>	2 часов	45.2 $\pm$ 3.9 (25 мг/кг)
<b>Пример 56</b>	2 часов	10.3 $\pm$ 4.2 (25 мг/кг)

Пример E. Антиопухолевая активность *in vivo*.

Антиопухолевую активность соединений изобретения оценивают на ксенотрансплантатной модели лейкозных клеток RS4; 11.

$1 \times 10^7$  клеток RS4; 11 трансплантируют под кожу иммуносупрессивным мышам (штамм SCID). Через 25-30 дней после трансплантации, когда опухолевая масса достигнет приблизительно 150  $\text{мм}^3$ , мышей лечат пероральным путем различными соединениями в двух различных режимах (ежедневное введение в течение пяти дней в неделю в течение двух недель или два введения в неделю в течение двух недель). Опухолевую массу измеряют дважды в неделю с начала лечения.

Полученные результаты, соответственно, показывают, что соединения изобретения способны индуцировать значительную регрессию опухолей в течение периода лечения.

Пример E. Фармацевтическая композиция.

Таблетки.

Соединение, выбранное из Примеров 1 – 86,

из расчета на 1000 таблеток, содержащих его в дозировке 5 мг 5 г

Пшеничный крахмал 20 г

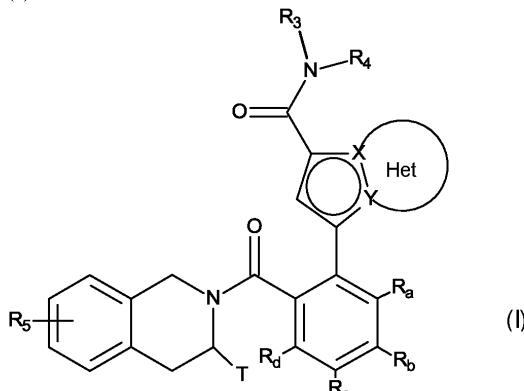
Маисовый крахмал 20 г

Лактоза 30 г

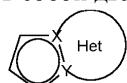
Стеарат магния 2 г

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

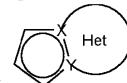
### 1. Соединение формулы (I)



в которой X и Y представляют собой атом углерода или атом азота при условии, что они не могут одновременно представлять собой два атома углерода или два атома азота;



Нет фрагмент группы  представляет собой необязательно замещенное, ароматическое или неароматическое кольцо, состоящее из 5, 6 или 7 кольцевых членов, которое может содержать, в дополнение к азоту, представленному посредством X или Y, от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы и азота, где рассматриваемый азот может быть замещен группой, представляющей собой атом водорода, линейную или разветвленную  $(C_1-C_6)alk$ ильную группу или группу  $-C(O)-O-Alk$ , где Alk означает линейную или разветвленную  $(C_1-C_6)alk$ ильную группу;



Нет фрагмент группе  $\text{C}_1\text{C}_2\text{C}_3\text{C}_4\text{C}_5\text{C}_6$ , определенный для формулы (I), может быть замещен 1-3 группами, выбранными из линейного или разветвленного ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )алкила, гидрокси, линейного или разветвленного ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )алкокси,  $\text{NR}_1'\text{R}_1''$  и галогена, где  $\text{R}_1'$  и  $\text{R}_1''$  являются такими, как определено для групп  $\text{R}'$  и  $\text{R}''$ , упомянутых далее;

Т представляет собой атом водорода, линейную или разветвленную ( $C_1-C_6$ )алкильную группу, не-обязательно замещенную 1-3 атомами галогена, группу ( $C_2-C_4$ )алкил- $NR_1R_2$  или группу ( $C_1-C_4$ )алкил- $OR_6$ ;

$R_1$  и  $R_2$  независимо друг от друга представляют собой атом водорода или линейную или разветвленную ( $C_1$ - $C_6$ )алкильную группу или  $R_1$  и  $R_2$  вместе с атомом азота, несущим их, образуют гетероцикло-алкил;

$R_3$  представляет собой линейную ( $C_1-C_6$ )алкильную группу, арильную или гетероарильную группу, где последние две группы могут быть замещены 1-3 группами, выбранными из галогена, линейного или разветвленного ( $C_1-C_6$ )алкила, линейного или разветвленного ( $C_1-C_6$ )алкокси и циано, где один или несколько атомов углерода предшествующих групп или их возможных заместителей могут быть дейтерированы;

$R_4$  представляет собой 4-гидроксифенильную группу, в которой один или несколько атомов углерода могут быть дейтерированы;

$R_5$  представляет собой атом водорода или галогена, линейную или разветвленную ( $C_1-C_6$ )алкильную группу или линейную или разветвленную ( $C_1-C_6$ )алкоксигруппу;

$R_6$  представляет собой атом водорода или линейную или разветвленную ( $C_1-C_6$ )алкильную группу;  $R_a$  и  $R_d$ , каждый, представляют собой атом водорода;

$R_b$  и  $R_c$ , каждый независимо друг от друга, представляют собой атом водорода, линейный или разветвленный ( $C_1-C_6$ )алкил, атом галогена, линейную или разветвленную ( $C_1-C_6$ )алкоксигруппу, гидроксигруппу, линейную или разветвленную ( $C_1-C_6$ )полигалогеналкильную группу, трифторметоксигруппу или заместители одной пары ( $R_b$ ,  $R_c$ ) вместе с атомами углерода, несущими их, образуют кольцо, состоящее из 5-7 кольцевых членов, которое может содержать от одного до двух гетероатомов, выбранных из кислорода и серы, где один или несколько атомов углерода кольца, определенного выше, могут быть дейтерированы или замещены 1-3 группами, выбранными из галогена и линейного или разветвленного ( $C_1-C_6$ )алкила;

"арил" означает фенильную, нафтильную, бифенильную или инденильную группу;

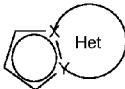
"гетероарил" означаетmono- или бициклическую группу, состоящую из 5-10 кольцевых членов, содержащую по меньшей мере один ароматический фрагмент и содержащую от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы, азота и четвертичного азота;

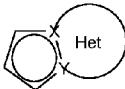
"циклоалкил" означает моно- или бициклическую, неароматическую, карбоциклическую группу,

содержащую от 3 до 10 кольцевых членов;

"гетероциклоалкил" означаетmono- или бициклическую, неароматическую, конденсированную или спирогруппу, содержащую от 3 до 10 кольцевых членов и содержащую от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы, SO, SO<sub>2</sub> и азота,

причем арильные, гетероарильные, циклоалкильные и гетероциклоалкильные группы, определенные выше, и алкильные, алкенильные, алкинильные и алкоксигруппы могут быть замещены 1-3 группами, выбранными из линейного или разветвленного (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила; (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)спиро; линейного или разветвленного (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси; (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил-S-; гидрокси; оксо; N-оксида; нитро; циано; -COOR'; -OCOR'; NR'R"; линейного или разветвленного (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)полигалогеналкила; трифторметокси; (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилсульфонила; галогена; арила; гетероарила; арилокси; арилтио; циклоалкила; гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими атомами галогена или (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкильными группами, где R' и R", каждый независимо друг от друга, представляют собой атом водорода или линейную или разветвленную (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкильную группу, его энантиомеры и диастереоизомеры и его соли присоединения с фармацевтически приемлемой кислотой или основанием.



2. Соединение формулы (I) по п.1, в которой группа  представляет собой одну из следующих групп: 5,6,7,8-тетрагидроиндолизин, необязательно замещенный аминогруппой, индолизин, 1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-а]пиразин, необязательно замещенный метилом, пирроло[1,2-а]пиридин.

3. Соединение формулы (I) по п.1 или 2, в которой Т представляет собой атом водорода, метильную группу, группу 2-(морфолин-4-ил)этил, 3-(морфолин-4-ил)пропил, -CH<sub>2</sub>-OH, 2-аминоэтил, 2-(3,3-дифторпiperидин-1-ил)этил, 2-[(2,2-дифторэтил)амино]этил или 2-(3-метоксиазетидин-1-ил)этил.

4. Соединение формулы (I) по любому из пп.1-3, в которой R<sub>a</sub> и R<sub>d</sub>, каждый, представляют собой атом водорода и (R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>) вместе с атомами углерода, несущими их, образуют 1,3-диоксолановую группу или 1,4-диоксановую группу; или R<sub>a</sub>, R<sub>c</sub> и R<sub>d</sub>, каждый, представляют собой атом водорода и R<sub>b</sub> представляет собой водород, галоген, метил или метокси; или R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub> и R<sub>d</sub>, каждый, представляют собой атом водорода и R<sub>c</sub> представляет собой гидрокси или метоксигруппу.

5. Соединение формулы (I) по любому из пп.1-4, в которой R<sub>3</sub> представляет собой гетероарильную группу, выбранную из следующей группы: 1Н-индол, 2,3-дигидро-1Н-индол, 1Н-индазол, пиридин, 1Н-пирроло[2,3-б]пиридин, 1Н-пиразол, имидазо[1,2-а]пиридин, пиразоло[1,5-а]пиридин, [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин и 1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин, все из которых могут быть замещены линейной или разветвленной (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкильной группой.

6. Соединение формулы (I) по п.1, выбранное из следующей группы:

N-(4-гидроксифенил)-3-(6-[(3R)-3-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил]карбонил)-1,3-бензодиоксол-5-ил)-N-{1-[2-(морфолин-4-ил)этил]-1Н-индол-5-ил}-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид,

N-{3-фтор-4-[2-(морфолин-4-ил)этокси]фенил}-N-(4-гидроксифенил)-3-(6-[(3R)-3-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил]карбонил)-1,3-бензодиоксол-5-ил)индолизин-1-карбоксамид,

N-(4-гидроксифенил)-3-(6-[(3R)-3-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил]карбонил)-1,3-бензодиоксол-5-ил)-N-(пиридин-4-ил)индолизин-1-карбоксамид,

N-(4-гидроксифенил)-3-(6-[(3R)-3-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил]карбонил)-1,3-бензодиоксол-5-ил)-N-(2-метилпиридин-4-ил)индолизин-1-карбоксамид,

N-(4-гидроксифенил)-3-(6-[(3R)-3-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил]карбонил)-1,3-бензодиоксол-5-ил)-N-(1-метил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)индолизин-1-карбоксамид,

N-(4-гидроксифенил)-3-(6-[(3R)-3-[3-(морфолин-4-ил)пропил]-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил]карбонил)-1,3-бензодиоксол-5-ил)-N-фенил-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид,

N-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-N-(4-гидроксифенил)-3-(6-[(3R)-3-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил]карбонил)-1,3-бензодиоксол-5-ил)индолизин-1-карбоксамид,

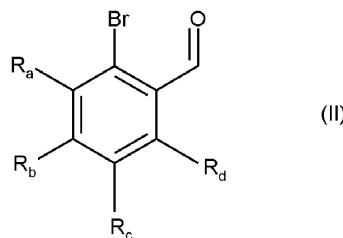
N-(4-гидроксифенил)-3-(6-[(3R)-3-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил]карбонил)-1,3-бензодиоксол-5-ил)-N-(пиридин-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид,

3-(5-хлор-2-[(3R)-3-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил]карбонил)фенил)-N-(4-гидроксифенил)-N-(1-метил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)индолизин-1-карбоксамид,

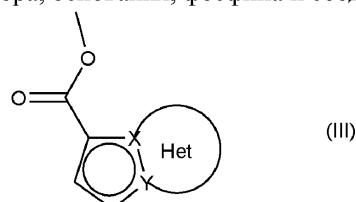
N-(4-гидроксифенил)-N-(2-метоксилиридин-4-ил)-3-(6-[(3R)-3-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил]карбонил)-1,3-бензодиоксол-5-ил)индолизин-1-карбоксамид,

его энантиомеры и диастереоизомеры и его соли присоединения с фармацевтически приемлемой кислотой или основанием.

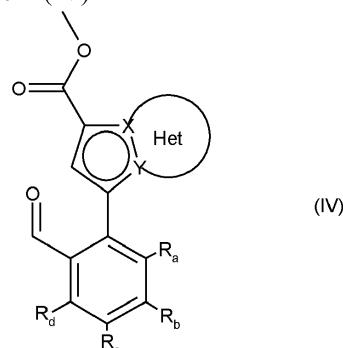
7. Способ получения соединений формулы (I) по п.1, характеризующийся тем, что в качестве исходного вещества применяют соединение формулы (II)



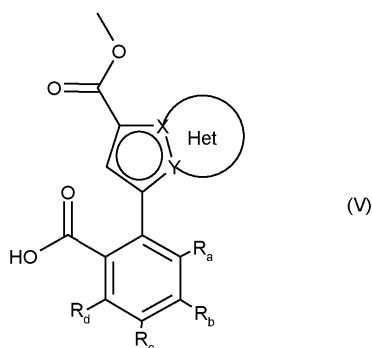
в которой  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$  и  $R_d$  являются такими, как определено для формулы (I),  
причем соединение формулы (II) подвергают реакции Хека, в водной или органической среде, в  
присутствии палладиевого катализатора, основания, фосфина и соединения формулы (III)



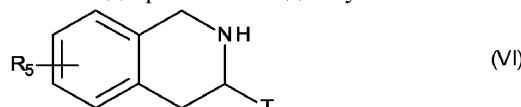
в которой группы X, Y и Het являются такими, как определено для формулы (I),  
с получением соединения формулы (IV)



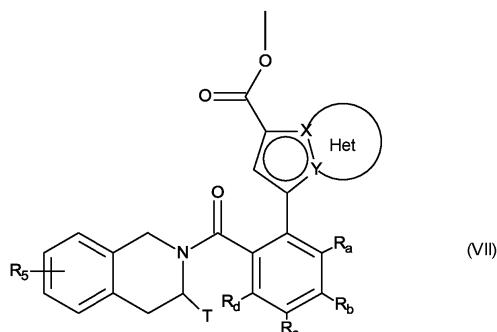
в которой  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$ ,  $R_d$ , X, Y и Het являются такими, как определено для формулы (I),  
альдегидную функцию соединения формулы (IV) окисляют до карбоновой кислоты с образованием  
соединения формулы (V)



в которой  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$ ,  $R_d$ , X, Y и Het являются такими, как определено для формулы (I),  
соединение формулы (V) затем подвергают пептидному сочетанию с соединением формулы (VI)



в которой T и  $R_5$  являются такими, как определено для формулы (I),  
с получением соединения формулы (VII)



в которой  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$ ,  $R_d$ ,  $T$ ,  $R_5$ ,  $X$ ,  $Y$  и  $\text{Het}$  являются такими, как определено для формулы (I),

сложноэфирную функцию соединения формулы (VII) гидролизуют с получением соответствующей карбоновой кислоты или карбоксилата, которые превращают в соответствующий ацилхлорид или ангидрид, затем осуществляют его сочетание с амином  $\text{NHR}_3\text{R}_4$ , где  $R_3$  и  $R_4$  имеют те же значения, что и в случае формулы (I), с получением соединения формулы (I).

8. Способ получения соединения формулы (I) по п.7, в котором одна из групп  $R_3$  или  $R_4$  замещена гидроксифункцией, отличающейся тем, что амин  $\text{NHR}_3\text{R}_4$  подвергают реакции, защищающей гидроксифункцию, заблаговременно перед сочетанием с карбоновой кислотой, образованной из соединения формулы (VII), или с соответствующим производным таковой кислоты, где полученное в результате защищенное соединение формулы (I) затем подвергают реакции снятия защиты и затем необязательно превращают в одну из его солей присоединения с фармацевтически приемлемой кислотой или основанием.

9. Способ получения соединения формулы (I) по п.7, в котором соединение формулы (I) затем очишают, или превращают в его соли присоединения с фармацевтически приемлемой кислотой или основанием, или разделяют на его изомеры.

10. Способ получения соединения формулы (I) по п.7, в котором гидрокси- и аминогруппы реагентов или промежуточных соединений синтеза защищают, а затем снимают с них защиту в соответствии с требованиями синтеза.

11. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) по любому из пп.1-6 или его соль присоединения с фармацевтически приемлемой кислотой или основанием в комбинации с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми наполнителями.

12. Фармацевтическая композиция по п.11 в качестве проапоптотического агента.

13. Фармацевтическая композиция по п.11 для лечения злокачественных новообразований, аутоиммунных заболеваний и заболеваний иммунной системы.

14. Фармацевтическая композиция по п.11 для лечения рака мочевого пузыря, головного мозга, молочной железы и матки, хронических лимфоидных лейкозов, колоректального рака, рака пищевода и печени, лимфобластных лейкозов, неходжкинских лимфом, меланом, злокачественных заболеваний крови, миелом, рака яичников, немелкоклеточного рака легкого, рака предстательной железы и мелкоклеточного рака легкого.

15. Применение фармацевтической композиции по п.11 для изготовления лекарственного средства для использования в качестве проапоптотического агента.

16. Применение фармацевтической композиции по п.11 для изготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения злокачественных новообразований, аутоиммунных заболеваний и заболеваний иммунной системы.

17. Применение фармацевтической композиции по п.11 для изготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения рака мочевого пузыря, головного мозга, молочной железы и матки, хронических лимфоидных лейкозов, колоректального рака, рака пищевода и печени, лимфобластных лейкозов, неходжкинских лимфом, меланом, злокачественных заболеваний крови, миелом, рака яичников, немелкоклеточного рака легкого, рака предстательной железы и мелкоклеточного рака легкого.

18. Применение соединения формулы (I) по любому из пп.1-6 или его соли присоединения с фармацевтически приемлемой кислотой или основанием для изготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения рака мочевого пузыря, головного мозга, молочной железы и матки, хронических лимфоидных лейкозов, колоректального рака, рака пищевода и печени, лимфобластных лейкозов, неходжкинских лимфом, меланом, злокачественных заболеваний крови, миелом, рака яичников, немелкоклеточного рака легкого, рака предстательной железы и мелкоклеточного рака легкого.

